

Estudio pre-trasplante hepático: ¿Qué buscar y cómo hacerlo? Si algo es positivo: ¿Qué hacemos?

Rodrigo Wolff R.

Hospital Clínico
Pontificia Universidad
Católica de Chile,
Santiago, Chile

Recibido: 26 de marzo
de 2018
Aceptado: 24 de abril
de 2018

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Wolff R.
Marcoleta 364,
Santiago, Chile.
Tel.: [+56 2]
23543880
wolff182@gmail.com

Liver transplant pre-study: What to search for and how to do it? What shall we do in case of positive findings?

The process of evaluation of candidate patients for liver transplantation should include the risk of infectious diseases in order to prevent the drop out of the waiting list due to infections or the occurrence of these in the post-transplant period. Cirrhotic patients in the pre-transplant stage are very ill and usually have severe infections. The most common is spontaneous bacterial peritonitis, but they can also present urinary infections and pneumonias. Mortality due to infectious causes has been reported up to 40% in patients on the transplant waiting list. The transplanted patients may have a poor immune response to vaccination, so the optimal immunization period is pre-transplant. In the post-transplant period, Gram-negative bacterial infections are one of the main complications. Invasive fungal infections and cytomegalovirus can also have a high impact on morbidity and mortality. Transplanted patients may also have mycobacterial infections in relation to a latent tuberculosis infection. In the following article we present the pre-transplant evaluations, vaccination schemes and antimicrobial prophylaxis that are used in liver transplantation.

Key words: Liver transplantation, prophylaxis, infections, vaccination, hepatitis.

Resumen

El proceso de evaluación de pacientes candidatos para trasplante hepático debe incluir el riesgo de enfermedades infecciosas a fin de prevenir la salida de la lista por infecciones o la ocurrencia de éstas en el período post-trasplante. Los pacientes cirróticos en la etapa pre-trasplante están muy enfermos y suelen presentar infecciones graves. La más común es la peritonitis bacteriana espontánea, pero también pueden presentar infecciones urinarias y neumonías. La mortalidad por causa infecciosa se ha reportado hasta en 40% en pacientes en lista de espera de trasplante. Los pacientes trasplantados pueden tener una pobre respuesta inmune a la vacunación, por lo que el momento óptimo de inmunización es en el período pre-trasplante. En el período post-trasplante las infecciones bacterianas por Gram negativos son una de las principales complicaciones. Las infecciones por hongos invasores y el citomegalovirus también pueden tener un alto impacto en morbilidad y mortalidad. Los pacientes trasplantados también pueden presentar infecciones por micobacterias en relación a una infección latente por tuberculosis. En el siguiente artículo se presentan las evaluaciones pre-trasplante, esquemas de vacunación y profilaxis antimicrobiana que se utilizan en trasplante hepático.

Palabras clave: Trasplante hepático, profilaxis, infecciones, vacunas, hepatitis.

Introducción

Las infecciones post-trasplante hepático son una causa importante de morbilidad y mortalidad. La causa de la infección puede variar según el momento de ocurrencia posterior al trasplante: en el primer mes son comunes las infecciones asociadas al acto quirúrgico y al cuidado post operatorio. Entre 2 y 6 meses predominan las infecciones oportunistas y

la reactivación de infecciones latentes relacionadas con la inmunosupresión y después de los 6 meses las infecciones adquiridas en la comunidad¹.

El proceso de selección de candidatos a trasplante es un proceso complejo que debe abordar un equipo multidisciplinario y debe incluir la evaluación de factores de riesgo de infecciones activas o latentes. La prevención, profilaxis y tratamiento precoz son fundamentales para el éxito del trasplante. La profilaxis

debe incluir inmunizaciones y uso de antibióticos y antivirales de acuerdo a los factores de riesgo individual para cada paciente².

Evaluación pre-trasplante

En la Tabla 1 se describe el estudio serológico que se realiza a pacientes en estudio pre trasplante.

En el pre-operatrio inmediato se solicita además, cultivo de orina, hisopado rectal para enterococo resistente a vancomicina (ERV) y Gram negativos multi-resistente (MRG).

Además, se requiere de evaluación dental, extracción de piezas dentales en mal estado y tratamiento previo al trasplante.

Vacunas

Los pacientes en lista de espera de trasplante hepático deben ser vacunados para Hepatitis B (VHB) 3 dosis (0,1 y 6 meses) y Hepatitis A (VHA) 2 dosis (0 y 1 mes). También se puede usar Twinrix® (VHB y VHA) en caso de requerir ambas. Se deben medir niveles de Anti HBsAg a las 6 a 12 semanas post vacunación. El objetivo es obtener > 10 ml U/ml, por lo que si anti HBsAg < 10 , se debe dar *booster* con doble dosis y volver a controlar niveles.

También se deben vacunar para varicela (virus vivo atenuado, vacunar solo si no está inmunosuprimido), influenza anualmente, contra el neumococo (Pneumo 23) cada 5 años, difteria-tétanos refuerzo cada 10 años y virus papiloma humano 3 dosis (0, 2 y 6 meses) en mujeres de 9 a 46 años y hombres de 9 a 26 años³.

Vacunas contraindicadas post-trasplante (vacunas virus vivo atenuado): fiebre amarilla, varicela/*Herpes zoster*, rotavirus, polio oral, BCG, trivírica (sarampión, rubéola y parotiditis).

Manejo de infecciones pre-trasplante

TBC

Se debe realizar profilaxis en el receptor en lista de espera si hay antecedente de TBC no tratada, secuelas de TBC en la radiografía de tórax, PPD ≥ 5 mm, quantiferon (+) o contacto con TBC activa; con isoniazida 300 mg/día + piridoxina 25 mg/día por 9 meses. En caso de resistencia o intolerancia a isoniazida se puede usar etambutol + levofloxacino. También se debe realizar profilaxis en el post trasplante si el donante tuvo exposición reciente, evidencia radiológica o TBC no tratada, PPD ≥ 10 mm o quantiferon (+)^{4,5}.

Tanto la TBC latente como la activa son difíciles de diagnosticar en pacientes cirróticos e inmunosuprimidos. Se recomienda que el tratamiento de la TBC en pacientes trasplantados de hígado sea similar a los

Tabla 1

HBsAg
Anti-HBc total
Anti-HCV
HIV
HTLV 1 y 2
RPR
IgG Virus <i>Herpes simplex</i> 1 y 2
IgG Citomegalovirus
IgG Virus Epstein Barr
IgG Virus <i>Herpes zoster</i>
IgG Chagas
IgG Toxoplasma
PPD, Quantiferon

Estudio serológico pre-trasplante.

inmunocompetentes. La terapia se debe iniciar tan pronto como las pruebas de función hepática se hayan estabilizado. El seguimiento de las pruebas hepáticas debe ser muy estricto ya que la frecuencia de reacciones adversas es muy alta sobretodo post-trasplante. La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, ciclosporina, rapamicina (sirolimus) y everolimus por inducción de la isoenzima CYP3A4 del citocromo p450, lo que aumenta el riesgo de inducir el rechazo. Por lo tanto, la dosis de inhibidores de calcineurina o de rapamicina debe aumentarse en consecuencia y las concentraciones séricas deben controlarse regularmente.

VIH

La infección por VIH actualmente no es una contraindicación para el trasplante, sin embargo, las guías sugieren alistar a pacientes que están en tratamiento con TRAV con carga viral indetectable y conteo de CD4 > 100 . Dado que la hipertensión portal puede producir un descenso en el conteo de leucocitos, el porcentaje de CD4 puede ser un indicador más sensible de reconstitución inmune. Los actuales tratamientos para el VIH producen un rápido descenso de la carga viral, por lo que los pacientes que se presentan en forma aguda no necesariamente deben ser excluidos. Las contraindicaciones absolutas son las infecciones multi-resistentes, infección fúngica resistente, leucoencefalopatía multifocal y linfoma del SNC.

Los resultados a mediano y largo plazo se han reportado similares a pacientes no infectados. Sin embargo, es necesario tener en cuenta las múltiples interacciones medicamentosas. Los inhibidores de transcriptasa reversa, como efavirenz, disminuyen las

Artículo de Revisión

concentraciones de los inhibidores de calcineurina, mientras que inhibidores de proteasa, como ritonavir, inducen un aumento en las concentraciones al punto de tener que usar dosis tan bajas como 1 mg de tacrolimus semanal. Raltegravir no es metabolizado por el citocromo P450 tiene menos interacciones con los inhibidores de calcineurina (ICNs). De todas formas se requiere de monitoreo continuo y evaluación de interacciones y eventual toxicidad⁶.

Hepatitis B

El trasplante hepático alguna vez considerado una contraindicación en pacientes con hepatitis crónica por VHB hoy en día es factible con muy buenos resultados. Los pacientes infectados por VHB pueden requerir trasplante por 3 principales causas: cirrosis descompensada, hepatitis fulminante y quienes desarrollan hepatocarcinoma. En general, los pacientes en espera de trasplante pueden ser tratados con análogos nucleotídicos (ANs) con altas barreras de resistencia (como entecavir o enofovir) para evitar reactivaciones y disminuir la progresión de la enfermedad. El uso de interferón en pacientes con cirrosis descompensada en espera de trasplante hepático esta contraindicado. Después del trasplante hepático deben seguir con tratamiento de por vida para prevenir la reinfección del injerto. Se ha utilizado múltiples esquemas de combinación de ANs y gammaglobulina para hepatitis B (HBIG) para prevenir la reinfección del injerto⁷. Recientes estudios han demostrado que ANs solos pueden ser efectivos en la prevención de la infección por VHB incluso sin HBIG⁸.

La vacunación para el VHB post trasplante ha mostrado una respuesta sub-óptima. Futuras estrategias para el tratamiento del VHB incluyen el ataque a diferentes sitios de la replicación del virus y la restauración de la respuesta inmune con el fin de permitir la completa eliminación del virus.

Hepatitis C

Las terapias actuales para el virus de la hepatitis C permiten la curación pangenotípica con escasos efectos adversos y con tasas de curación sobre 90%, por lo que es posible tratar a pacientes con cirrosis incluso descompensada. Sin embargo, algunos pacientes en lista de espera de trasplante de hígado podrían quedar en lo que se ha llamado el limbo entre la curación de la infección y la cirrosis avanzada. Por este motivo se ha propuesto un margen de MELD de 20 para decidir que pacientes es posible tratar en lista de espera de trasplante o en quienes es mejor esperar y tratar después del trasplante. La terapia actual tiene además la ventaja de no producir tantas alteraciones en los niveles plasmáticos de tacrolimus como las generaciones anteriores de antivirales.

Profilaxis post-trasplante

En el peri-trasplante inmediato se realiza profilaxis antibiótica con ampicilina/sulbactam 3g (ampicilina 2 g/sulbactam 1 g), 30 min previo a cirugía, y luego 3 g c/8 h iv por 72 h. Si el paciente presenta alergia a betalactámicos se puede sustituir por clindamicina 900 mg o vancomicina 1 g + aminoglicósido o quinolona. Si hay antecedente de SAMR: agregar vancomicina 1 g, administrar 1 h antes de la incisión, en infusión de 60 min. Luego 1 g c/12 h por 24-48 h⁹.

Se realiza profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol (TMT/SMX) forte 3 veces a la semana por un año. Si hay alergia a sulfas se puede utilizar Dapsona 100 mg al día (excluir déficit de G6PD). Si el receptor o el donante tiene Ig G toxoplasma + el tratamiento profiláctico con cotrimoxazol forte debe ser diario por un año.

Profilaxis para Herpes con aciclovir 400 cada 8 h por los primeros 3 meses post-trasplante.

Se realiza tratamiento profiláctico para candidiasis con fluconazol 150-200 mg al día por 30 días post-trasplante solo si hay factores de riesgo como: falla hepática fulminante, reoperación, derivación biliodigestiva, trombosis de arteria hepática, diálisis pre trasplante, politransfusión (más 10 U de GR)¹⁰.

Profilaxis de aspergilosis con manejo ambiental, habitación individual con filtro HEPA, uso de mascarilla N° 95 en caso de salir de su unidad durante hospitalización. Se educa al paciente y su entorno en relación a evitar exposición a polvo y construcciones. Siendo la infección por *Aspergillus* de alta mortalidad en pacientes inmunosuprimidos, siempre se debe estar atento a la aparición de brotes intrahospitalarios y ante un cuadro séptico de foco no precisado se deben tomar cultivos, imágenes y estudios serológicos como galactomanano que pueden orientar a infección por hongos filamentosos.

Si el receptor es IgG CMV +, se puede realizar vigilancia de PCR CMV (o antigenemia pp65) semanal las primeras 4 semanas y luego mensual por 3 a 4 meses (estrategia preventiva). Si durante el seguimiento PCR CMV es + < 1.000 UI/ml (valor de corte según laboratorio) o antigenemia < 10 núcleos por, se debe seguir monitorización y disminuir inmunosupresión dentro de lo posible. Si PCR CMV es > 1.000 UI/ml o antigenemia > 10 núcleos por 200.000 células nucleadas, debe iniciar tratamiento con ganciclovir o valganciclovir (ajustado a función renal) por 2 semanas y control por PCR CMV o antigenemia^{11,12}.

Si el receptor IgG CMV negativo con donante positivo se realiza profilaxis con ganciclovir (5 mg/kg/día) en el período intrahospitalario y luego valganciclovir (900 mg/día) ambulatorio por 3 a 6 meses.

Referencias

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-85.
- 2.- Fagiuoli S, Colli A, Bruno R, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. *J Hepatol* 2014;60:1075-89.
3. Rubin LG, LevinMJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44-100.
4. Muñoz, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581-7.
5. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2013;57:1473-82.
6. Joshi D, Agarwal K. The role of transplantation in HIV positive patients. *World J Gastroenterol* 2015;21:12311-21.
7. Poniachik J, Pizarro C, Contreras J, Silva J, Hurtado C, Venegas M, et al. Trasplante hepático en cirrosis por virus B: profilaxis con gammaglobulina antiHBs en dosis a "demanda". *Rev Med Chile* 2012;140:78-83.
8. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012;56:1189-97.
9. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in Surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70:195-283.
10. Pappas PG, Silveira FP, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Candida* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S173-9.
11. Mumtaz K, Faisal N, Husain S, Morillo A, Renner EL, Shah PS. Universal prophylaxis or preemptive strategy for cytomegalovirus disease after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2015;15:472-81.
12. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid- organ transplantation. *Transplantation* 2013;96:333-60.