

Las infecciones en el trasplante hepático del siglo veintiuno

José Miguel Cisneros y Elías Cañas

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

El pasado año se realizaron en España más de 900 trasplantes hepáticos con una supervivencia esperada superior al 80% a los 5 años (http://www.msc.es/ont/esp/registro/f_registro.htm). El progreso del trasplante hepático ha estado estrechamente ligado al control del rechazo y de las infecciones. La importancia de las infecciones en el trasplante hepático quedó establecida en la década de los años 80, con el estudio de Kusne et al¹ en el que la incidencia de infección postrasplante fue de 1,3 episodios por paciente y la mortalidad secundaria a la misma del 23%. En este número de la revista, Losada et al² analizan las infecciones precoces de 149 trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro durante los años 90. La lectura de ambos trabajos invita a reflexionar sobre la evolución de las infecciones en el trasplante hepático y a imaginar el futuro de éstas.

De esta comparación asimétrica la mejor noticia es la reducción de la mortalidad relacionada con las infecciones en casi el 50% (23% frente a 12%). La peor que su frecuencia sigue siendo muy elevada (1,1 episodios por paciente)^{1,2}. Pero, además, hay otras diferencias cualitativas entre ambos períodos, referidas a la etiología de las infecciones, a la sensibilidad de los microorganismos causales, y al diagnóstico y tratamiento de los mismos, que demuestran la rápida evolución de esta área del saber médico.

Los avances en la inmunosupresión, en la cirugía, y en el conocimiento de las infecciones han sido factores determinantes en la reducción de la mortalidad infecciosa en el trasplante hepático. Es decir, la suma de un progreso multidisciplinario, como no podía ser de otra manera en un procedimiento tan vasto como el trasplante. Fruto del trabajo en estas unidades funcionales que conforman los grupos de trasplante, integradas por especialistas diversos, incluidos los infectólogos, es la elaboración de dos documentos por el Grupo para el Estudio de las Infecciones en el Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC). En el primero de ellos se definen los criterios para la selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones³ y en el segundo, que se publica en este número de la revista, la evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a trasplante de órgano sólido⁴. En ambos se puede comprobar la complejidad de la microbiología y de la infectología del trasplante.

La incidencia de infecciones postrasplante sigue siendo muy elevada y, al contrario que la mortalidad, no se ha reducido. Las numerosas medidas aplicadas para su prevención no han tenido el éxito esperado porque con frecuencia se han basado más en el temor al elevado riesgo de infección que en la demostración de su eficacia. La descontaminación intestinal selectiva es un buen ejemplo de ello, a pesar de una larga experiencia en el trasplante hepático, no ha conseguido prevenir las infecciones bacterianas ni fúngicas⁵ y, por el contrario, favorece el desarrollo de resistencias. En el estudio de Losada et al², que utilizan profilaxis universal con norfloxacin, la resistencia de *Escherichia coli* a quinolonas alcanza el 76%. Estos datos hacen razonable limitar el uso de la descontaminación intestinal selectiva a nuevos proyectos de investigación clínica⁵. En general, la profilaxis universal postrasplante hepático ha dejado paso a la profilaxis seleccionada en pacientes de alto riesgo, que es más eficiente y segura, con la excepción de la profilaxis de la herida quirúrgica y de la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Con ello, la identificación de nuevos factores de riesgo de infección, como el de la anastomosis de la arteria hepática con sutura diferente a la terminoterminal descrita por Losada et al² se hace más necesaria.

Desde el comienzo del trasplante hepático, citomegalovirus ha sido el microorganismo estrella por su elevada morbimortalidad. La aparición del ganciclovir ha eliminado prácticamente la mortalidad por citomegalovirus y ha reducido la frecuencia de infección (30%) y de enfermedad (6-10%). El próximo reto está en saber si el citomegalovirus tiene efectos indirectos sobre el trasplante como algunos estudios sugieren⁶, en concreto su relación con el rechazo agudo y crónico y, si el control de la infección previene el rechazo y mejora la supervivencia. Si así fuese, sería necesario cambiar la estrategia preventiva actual, encaminada a evitar el desarrollo de la enfermedad, por una estrategia menos tolerante dirigida a evitar la infección activa. El valganciclovir reúne las características farmacocinéticas apropiadas para ser ensayado en la prevención de la infección activa por citomegalovirus durante largos períodos de tiempo⁷. La resistencia de citomegalovirus a ganciclovir, que por ahora está limitada a los receptores citomegalovirus (-) con donante citomegalovirus (+) que realizaron profilaxis prolongada con ganciclovir oral⁸, es una nueva llamada de atención sobre los riesgos de la profilaxis y para el desarrollo de antivirales con mecanismos de acción diferentes frente a citomegalovirus.

La relación de los virus de la hepatitis con el trasplante hepático es una historia inacabada de éxitos y de fracasos. La recurrencia del virus de la hepatitis B (VHB) durante los primeros meses postrasplante era la norma en los

Correspondencia: Dr. J.M. Cisneros.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: jcisnerosh@medynet.com

Manuscrito recibido el 26-08-2002; aceptado el 26-08-2002.

receptores con replicación activa pretrasplante, acortando la supervivencia tanto que la replicación activa del VHB se consideró una contraindicación para el trasplante hepático. Afortunadamente, la profilaxis permanente con inmunoglobulina específica anti-VHB y, posteriormente, con lamivudina, ha controlado la recidiva del VHB y mejorado los resultados, permitiendo de nuevo el trasplante hepático en estos pacientes^{9,10}. Pero ahora, la aparición de VHB resistentes a lamivudina pone en peligro estos avances y estimula la investigación de nuevos antivirales como el famciclovir^{11,12}.

La cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC) es la indicación más común de trasplante hepático y la reinfección del injerto, que es casi del 100%, afecta de manera negativa a la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo¹³. Medidas para controlar este formidable problema, como el tratamiento con interferón y ribavirina, y la reducción de la inmunosupresión con retirada de los esteroides, sólo han conseguido por ahora resultados parciales.

La coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus de la hepatitis B y, sobre todo C, es muy común, pues comparten mecanismos de transmisión. El pronóstico de los pacientes VIH positivos que ha cambiado de forma radical con los nuevos tratamientos antirretrovirales, abre la posibilidad del trasplante a este numeroso grupo de pacientes. Esta posibilidad se ha hecho realidad en unos pocos casos publicados y en los que las interacciones entre los fármacos antirretrovirales e inmunosupresores no han sido una dificultad insalvable¹⁴. Es pues tiempo de extender el beneficio del trasplante hepático a los pacientes con infección por el VIH, y de analizar los resultados para saber cuán eficaz y seguro es el trasplante en estos pacientes.

Entre los nuevos virus incorporados al largo listado etiológico de las infecciones del trasplante hepático, destaca el herpes humano tipo 6 por los numerosos efectos que se le atribuyen sobre el receptor de trasplante, aunque ninguno de ellos se conoce con certeza. Se ha descrito como la etiología de infecciones tan variadas, como la fiebre sin focalidad, la neumonitis y la encefalitis durante el primer mes postrasplante. Se ha relacionado con el desarrollo de infecciones oportunistas, como la enfermedad por citomegalovirus y también se ha asociado al rechazo agudo¹⁵.

Las infecciones por hongos y en particular por *Aspergillus* spp. continúan siendo las que originan mayor mortalidad en el trasplante hepático^{1,2}. Las medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas actuales no son suficientes. De las numerosas medidas empleadas para la prevención sólo la profilaxis universal con fluconazol (100-400 mg/día) durante las primeras semanas (4-10) postrasplante reduce la incidencia, aunque sin modificar la mortalidad¹⁶. A pesar de ello, esta profilaxis se está abandonando por el aumento progresivo de especies de *Candida* no *albicans*, que en el estudio de Losada et al² representan el 66%, por el incremento de resistencia a los azoles, y por la falta de actividad de fluconazol frente a los hongos filamentosos. En su lugar se ha "popularizado" la profilaxis seleccionada en pacientes de alto riesgo^{17,18}, pero esta estrategia carece de evidencias sólidas, tanto

que no está definido ni el antifúngico de elección, ni la vía de administración, ni la dosis, ni la duración adecuadas.

El diagnóstico precoz, que es una de las claves para reducir la mortalidad de la aspergilosis invasora, está por ahora lejos de nuestro alcance. La tomografía computarizada (TC), que ha conseguido que el diagnóstico no se realice tantas veces *post mortem*, sigue llegando tarde. Queda la promesa del antígeno de galactomanano y de los métodos de diagnóstico molecular actualmente en desarrollo¹⁹. La otra clave es el tratamiento antifúngico que estancado durante décadas, se está renovando en los últimos años. Las anfotericinas lipídicas han aportado menor nefrotoxicidad que la formulación clásica, pero sin modificar la mortalidad que continúa situándose por encima del 50%. Entre los nuevos fármacos destacan el voriconazol y la caspofungina. El voriconazol ha demostrado en un ensayo aleatorizado frente a la anfotericina desoxicolato que es más eficaz (52% frente a 31% de respuesta satisfactoria) y que reduce la mortalidad de la aspergilosis invasora (70% frente a 57% de supervivencia)²⁰. El voriconazol se convierte así en el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora. En los receptores de trasplante hepático precisa un seguimiento especial por las interacciones con los inhibidores de la calcineurina y por su potencial hepatotoxicidad. La caspofungina ha conseguido rescatar a pacientes en los que el tratamiento convencional había fracasado²¹. Para mejorar los pobres resultados actuales en el tratamiento de la aspergilosis invasora, las combinaciones de antifúngicos y las modificaciones de las dosis son las vías de investigación abiertas, junto con la estandarización e interpretación de los estudios de sensibilidad *in vitro*.

El desarrollo de resistencias a los antimicrobianos es un problema muy importante en las infecciones bacterianas, las más frecuentes en el trasplante hepático. En un trabajo reciente, la incidencia de bacteriemia por bacilos gramnegativos no fermentadores era del 16% y por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina del 5,4%²². En el estudio de Losada et al² el 68% de *S. aureus* eran resistentes a meticilina; el 76% de los aislados de *E. coli* a quinolonas y el 4,5% de los aislados de *Enterococcus faecium* a vancomicina. Estos niveles de resistencia se encuentran muy por encima de los descritos en la población general y hasta cierto punto no resultan sorprendentes, si se tiene en cuenta que en el receptor de trasplante hepático se dan todos los factores de riesgo para ello: enfermedad debilitante crónica, nosocomialidad, inmunosupresión y elevado consumo de antimicrobianos. De todos ellos, la presión con antimicrobianos es el factor más influenciado y lo razonable sería comenzar por la retirada de profilaxis no justificadas y continuar con el uso más juicioso de los tratamientos empíricos.

Hasta ahora se ha considerado que el receptor de trasplante era el "sufridor" de la infección nosocomial, un huésped de alto riesgo, particularmente predispuesto para ella. Pero la elevada tasa de resistencias a los antimicrobianos previamente comentada y la aparición de brotes de infección nosocomial en los receptores de trasplante hepático convierte a estos pacientes en potenciales reservorios de bacterias multirresistentes que pueden extenderse al resto del hospital^{23,24}.

El xenotrasplante, que es una potencial solución a la escasez de órganos, plantea desde el punto de vista de la

infección dos aspectos diferentes. Uno el riesgo de xenosis, es decir, de la diseminación de microorganismos procedentes del animal donante al receptor humano y de éste a la población general. Y dos, el beneficio potencial de la mayor resistencia del injerto animal a algunas infecciones, sobre todo frente a los virus de la hepatitis. Mientras estos y otros aspectos se resuelven, existe un amplio consenso para que la investigación con xenotrasplantes continúe, pero con estrictos controles que garanticen la seguridad del receptor y de la comunidad²⁵.

Casi cuarenta años después del primer trasplante hepático, el control de las infecciones ha avanzado mucho, pero todavía es insuficiente. Insuficiente porque 3 de cada 4 receptores de trasplante hepático sufren al menos una complicación infecciosa y porque 2 de cada 3 muertes se deben a infecciones en los primeros meses postrasplante². Para avanzar más es necesario, en primer lugar, reducir o evitar los dos grandes factores de riesgo de infección, la inmunosupresión y la nosocomialidad, y en segundo lugar, mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones establecidas.

La optimización de la inmunosupresión a corto plazo pasa por la monitorización de los valores plasmáticos, y por el ensayo de nuevos fármacos y combinaciones más eficaces y seguras. En estos ensayos con inmunosupresores es primordial cuantificar, además del rechazo y la supervivencia, la infección, como aconseja la experiencia reciente con micofenolato²⁶. A largo plazo, la inmunosupresión se encamina hacia la inducción de la tolerancia al injerto, que hará innecesario el tratamiento inmunosupresor. La prevención de la infección nosocomial debe ser una actividad prioritaria de los programas de trasplante hepático, y su medición continuada un marcador de calidad imprescindible.

Finalmente, la mejora del diagnóstico y tratamiento de las infecciones establecidas requiere nuevos conocimientos sobre los factores de riesgo, las técnicas de diagnóstico molecular y el desarrollo de nuevos fármacos, principalmente antivirales y antifúngicos. La reciente convocatoria del Ministerio de Sanidad y Consumo para la creación y el desarrollo de redes temáticas de investigación cooperativa²⁷ puede facilitar la realización de proyectos de investigación clínica independiente y de alto nivel que, aprovechando la infraestructura de la red nacional de trasplantes, respondan a las numerosas preguntas pendientes y contribuyan a reducir la morbilidad y mortalidad de las infecciones en el trasplante hepático del siglo XXI.

Agradecimientos

A la Dra. Elena Escalante Porrua por su ayuda en la redacción de este documento.

Bibliografía

- Kusne S, Dummer JS, Sing N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988;67:132-43.
- Losada I, Cuervas-Mon V, Millán I, Diego D. Infección precoz en el trasplante hepático: incidencia, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:422-30.
- Pumarola T, Moreno A, Blanes M. Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) y Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Conferencia de consenso: Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. *Med Clin (Barc)* 1999;112:711-5.
- Ayats J, Cisneros JM, Pérez JL, De la Torre J. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:448-61.
- Arnold PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996;22:997-1003.
- Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: A post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 1999;100:61-6.
- Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119-26.
- Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000;356:645-9.
- Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-7.
- Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-32.
- Seehofer D, Rayes N, Steinmuller T, Muller AR, Settmacher U, Neuhaus R, et al. Occurrence and clinical outcome of lamivudine-resistant hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:976-82.
- Manns MP, Neuhaus P, Atkinson GF, Griffin KE, Barnass S, Vollmar J, et al. Famciclovir treatment of hepatitis B infection following liver transplantation: A long-term, multi-centre study. *Transpl Infect Dis* 2001;3:16-23.
- Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-96.
- Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muesian P, Wendon J, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 2001;72:1684-8.
- Humar A, Kumar D, Caliendo AM, Moussa G, Ashi-Sulaiman A, Levy G, et al. Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:599-604.
- Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, Del Palacio A, Turrión VS, Barrios C, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996;174: 583-8.
- Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926-34.
- Singh N, Chang FY, Gayowski T, Marino IR. Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24:369-74.
- Fortun J, Martín-Davila P, Alvarez ME, Sanchez-Sousa A, Quereda C, Navas E, et al. *Aspergillus* antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as a serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:145-9.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
- Maertens J, Raad I, Sable CA, Ngai A, Berman R, Patterson TF, et al. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, amphotericin B lipid formulations, or azoles. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 17-20 de septiembre de 2000.
- Torre-Cisneros J, Herrero C, Canas E, Reguera JM, De La Mata M, Gomez-Bravo MA. High mortality related with *Staphylococcus aureus* bacteremia after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21: 385-8.
- Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, Mendelson MH, Lou W, Emre S, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:760-6.
- Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier C, Rihs BL, Muder RR. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis* 2001;33: 126-8.
- Blusch JH, Patience C, Martin U. Pig endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2002;9:242-51.
- Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Canas E, Gentil MA, Algarra G, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:173-80.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/709/2002, de 22 de marzo, por la que se convoca la concesión de ayudas para el desarrollo de Redes Temáticas de Investigación Cooperativas. *Boletín Oficial del Estado* 2002;80: 12742-6.