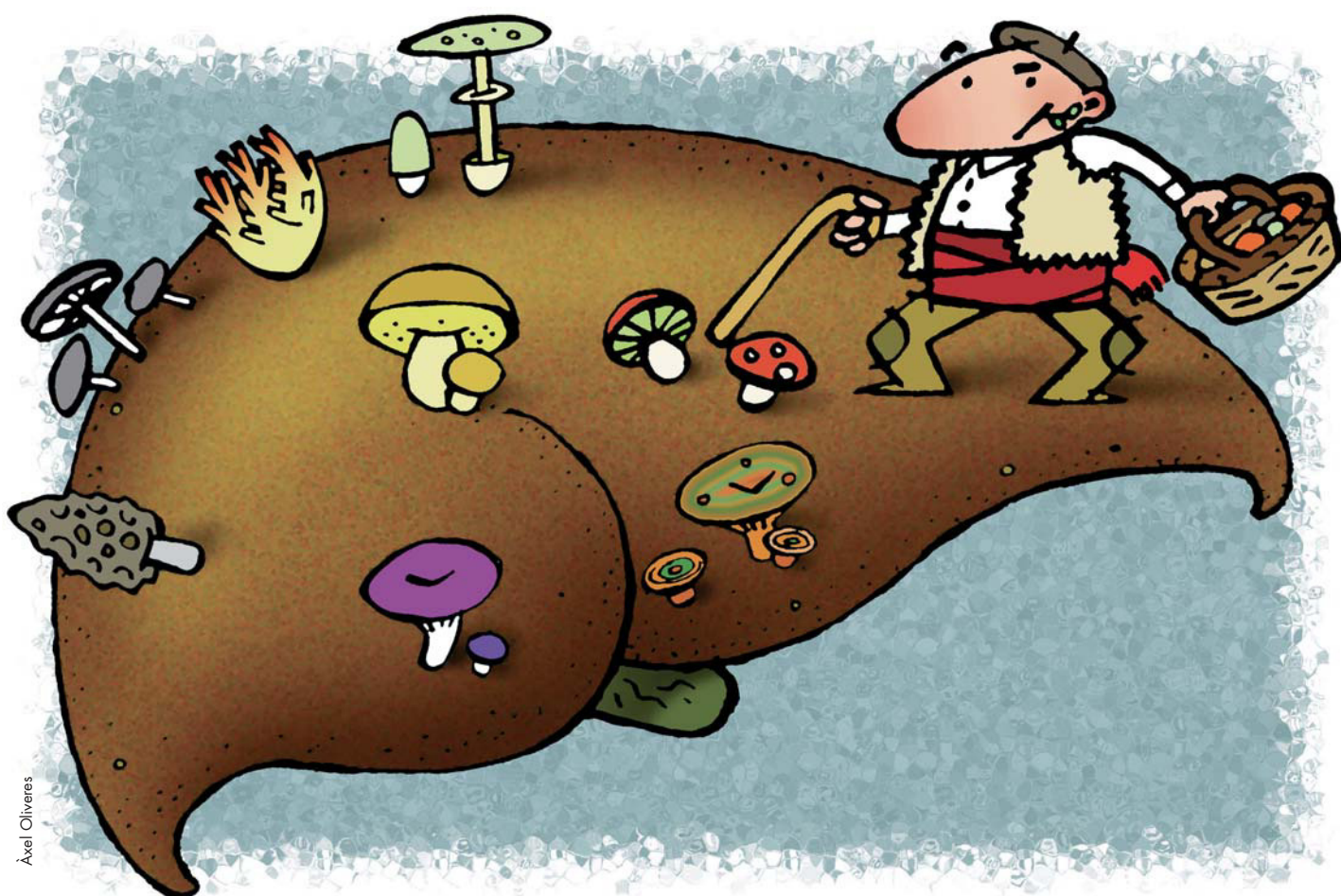


Profilaxis antifúngica en el trasplante hepático: ¿debe utilizarse?

MILAGROS GARCÍA Y JULIÁN DE LA TORRE

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.



Àxel Oliveres

Puntos clave

- Las infecciones fúngicas invasivas no son frecuentes entre los receptores de trasplantes hepáticos, pero tienen elevada mortalidad y no son fáciles de diagnosticar y tratar.
- Hay que esforzarse en evitar la exposición y reducir los factores predisponentes.
- Se recomienda la profilaxis farmacológica dirigida a pacientes de alto riesgo, dada la baja incidencia de infecciones fúngicas invasivas, la toxicidad y el elevado coste de los antifúngicos y el potencial desarrollo de resistencias.
- Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas invasivas son: disfunción del injerto, diálisis, antibioterapia prolongada, estancia prolongada en UCI, elevados requerimientos transfusionales y reintervenciones.
- Los regímenes con anfotericina B liposomal (1 mg/kg/día × 5 días) o fluconazol (400 mg/día × 21-60 días) han demostrado eficacia y buena tolerancia. La eficacia de la profilaxis frente a la aspergilosis invasiva no está bien establecida.

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) no son muy frecuentes entre los receptores de trasplantes hepáticos (RTH). Sin embargo, son una de las complicaciones más temidas debido a su elevada mortalidad. Los principales problemas en la práctica clínica son la dificultad para establecer un diagnóstico precoz, los frecuentes efectos adversos del tratamiento antifúngico, las interacciones farmacológicas con los inmunosupresores y la falta de un tratamiento eficaz en algunas situaciones.

Incidencia y mortalidad

En general, el 5-42% de RTH desarrolla una IFI, con tasas de mortalidad del 25-56%^{1,2}. En su mayoría están causadas por *Candida*, pero las aspergilosis invasivas (AI), que aparecen en el 1,5-6,5% de RTH³ (algunos autores señalan incidencias próximas al 9%⁴), tienen una mortalidad superior al 90%⁴ y gran tendencia a la diseminación. Además, en los últimos años ha aumentado el diagnóstico de otras especies fúngicas aún más letales.

Profilaxis antifúngica

En primer lugar hay que evitar la exposición y minimizar los factores predisponentes y, en segundo lugar, plantear la profilaxis farmacológica.

Para evitar la exposición se recomienda mantener las habitaciones de los RTH libres de plantas y flores y tratar de aislarlas de zonas de obras. Se recomienda instalar filtros de aire en los quirófanos donde se realizan trasplantes, pero no en las habitaciones, por su elevado coste y la escasa duración de esta protección. Se debe iniciar cuanto antes la alimentación enteral, pues mantener la mucosa gastrointestinal protege frente a las infecciones por *Candida*.

El descenso de los factores predisponentes (reducción de los tiempos quirúrgicos y de isquemia fría, reducción de las necesidades transfusionales, menor frecuencia de anastomosis biliares en Y de Roux, de infección por citomegalovirus y de rechazo) ha disminuido la incidencia de candidiasis⁵, aunque paralelamente ha aumentado discretamente el número de AI.

Profilaxis farmacológica

En los RTH es donde más se ha investigado la eficacia de esta profilaxis.

Se ha evaluado la descontaminación digestiva selectiva con una solución oral de colistina, tobramicina y anfotericina B durante 30 días en 54 RTH, con pobres resultados⁶: no se redujeron significativamente las infecciones y se observó una sustitución de casos por *Candida* y bacilos gramnegativos por infecciones por cocos grampositivos.

Los estudios de profilaxis universal con antifúngicos sistémicos se resumen en la tabla 1. En la tabla 2 figura la clasificación de los grados de evidencia.

En el primer estudio⁷, la profilaxis con anfotericina B liposomal (ABL) protegió totalmente a los pacientes durante el primer mes tras la intervención quirúrgica, pero el número de pacientes fue pequeño para probar la eficacia frente a AI. En un trabajo realizado en España y publicado poco después, la administración de fluconazol a dosis bajas redujo la colonización y las infecciones superficiales por *Candida*, pero no se redujeron significativamente las formas invasivas⁸. Otros autores⁹ han documentado el fracaso de la ABL para la prevención de la AI, pues con la profilaxis tuvieron 3 casos de aspergilosis y 1 de candidiasis. En un estudio realizado con itraconazol frente a placebo¹⁰, todas las infecciones fueron causadas por *Candida*, sin que fuera posible valorar la eficacia frente a AI.

Un ensayo clínico controlado en más de 200 RTH demostró que el fluconazol a dosis altas fue una profilaxis eficaz frente a la colonización por *Candida* (excepto *Candida glabrata*), que se redujo del 70 al 28% de los pacientes tratados durante 10 semanas, mientras que aumentó en el grupo placebo del 60 al 90% en ese tiempo. También fue eficaz como profilaxis de infecciones superficiales (el 28% en los pacientes tratados frente al 4% en el grupo placebo) e invasivas (el 23 frente al 6%). La mortalidad relacionada con la micosis fue menor con fluconazol, (el 2 frente al 13%) aunque la mortalidad global no disminuyó¹¹.

Dada la baja incidencia de las IFI en los RTH, la toxicidad de los antifúngicos sistémicos, su elevado coste, el potencial desarrollo de resistencias y la sospecha de que la administra-

Tabla 1. Estudios sobre profilaxis universal (a todos los receptores de trasplantes hepáticos)

Diseño	Grado de evidencia	Número de pacientes	Profilaxis ABL	Infecciones fúngicas invasivas (%)	Mortalidad (%)
A, DC, CP ⁷	1	77	ABL 1 mg/kg primeros 5 días frente a placebo	0 frente a 16	6 frente a 8
A, C ⁸	1	143	Fluconazol 100 mg/día frente a nistatina	3 frente a 9	8 frente a 8
Cohortes ⁹	2	58	ABL 1 mg/kg durante 7 días	7	5
A, CP ¹⁰	1	71	Itraconazol por vía oral frente a placebo media de 13 días	4 frente a 24	Sin datos
A, DC, CP ¹¹	1	212	Fluconazol 400 mg/día frente a placebo × 10 semanas	6 frente a 23	11 frente a 14

A: aleatorizado; ABL: anfotericina B liposomal; C: controlado; CP: controlado con placebo; DC: doble ciego.

ción prolongada de fluconazol puede aumentar la incidencia de AI, en los últimos años ha surgido un nuevo concepto de profilaxis antifúngica, dirigida sólo a pacientes de alto riesgo. En 2 trabajos publicados por Singh et al^{3,12} se establecen 3 factores de riesgo (FR) principales para el desarrollo de AI:

- Disfunción primaria del injerto, factor de riesgo corroborado por un estudio reciente en España¹³. Otros factores de riesgo son la trombocitopenia, la hipoprotrombinemia y la hepatitis fulminante¹⁴.

- Insuficiencia renal, sobre todo cuando precisa técnicas de sustitución renal. Es un factor de riesgo para las IFI en general, quizá por la disfunción de granulocitos y macrófagos y el menor aclaramiento de distintos componentes del sistema inmunitario¹³.

- La inmunosupresión (sobre todo relacionada con la infección por citomegalovirus o el uso de OKT3) es, junto con el rechazo crónico del injerto, un factor de riesgo implicado en el desarrollo tardío de AI^{3,13}.

Los estudios publicados con profilaxis dirigida se resumen en la tabla 3.

En el primer estudio¹⁵ se administró fluconazol a pacientes con fallo hepático fulminante, y se observó una reducción de las tasas de infección micelial y de la mortalidad. En un segundo trabajo¹⁶ se administró profilaxis con ABL a 21 pacientes de alto riesgo entre 100 pacientes. Los factores de

riesgo fueron: fallo hepático fulminante, antibióticos durante más de 14 días, más de 20 unidades de sangre transfundida, asistencia ventilatoria más de 7 días, retrasplante, relaparotomía o fuga biliar. No hubo infecciones por *Candida*, pero 2 de 21 pacientes desarrollaron una AI, con lo que no se demostró eficacia en la prevención de AI.

En el trabajo de Singh et al¹⁷, en el que se administró ABL a RTH que precisaron hemodiálisis postrasplante, la profilaxis redujo la incidencia de IFI (el 36 frente al 0%) y de AI (el 14 frente al 0%), aunque la mortalidad no disminuyó. A pesar de los buenos resultados, habría que considerar más factores de riesgo, pues hubo pacientes con IFI y AI que no habían recibido profilaxis ya que no requirieron hemodiálisis. Otros autores¹⁸ consideraron factor de riesgo la estancia en UCI postoperatoria mayor de 5 días, administrando 3 dosis distintas de ABL. Ningún paciente desarrolló IFI durante la profilaxis.

En un estudio realizado en España¹⁹, se administró ABL a RTH con al menos 3 de estos factores de riesgo: transfusión de > 30 concentrados de hematíes, creatinina > 2,5 mg/dl, diálisis, retrasplante, cirugía abdominal adicional, antigenemia citomegalovirus positiva, rechazo, colonización fúngica, antibioterapia > 5 días e ingreso previo en UCI. Analizando los pacientes con al menos 4 factores de riesgo, la incidencia de IFI bajó del 36 al 14% y la AI bajó del 23 al 5%. En pacientes a quienes se les practicó técnicas de sustitución renal, la profilaxis bajó la incidencia de AI del 32 a 0%. No obstante, no se redujeron ni la mortalidad global ni la atribuible a micosis.

El Mycoses Study Group ha definido en 2002 una serie de factores de riesgo de desarrollar una IFI en los primeros 100 días tras el trasplante, que podrían estratificar a los RTH en pacientes de bajo riesgo, con 0 o 1 factores de riesgo, o pacientes de alto riesgo, con 2 o más factores de riesgo de entre los siguientes: trasplante hepático previo, creatinina preoperatoria ≥ 2 mg/dl, transfusión intraoperatoria de ≥ 40 unidades de productos hemáticos celulares, coledoco-yeyunostomía, cultivos de vigilancia (esputo, orina, bilis, herida, drenaje de herida) positivos para *Candida* desde 48 h antes hasta 48 horas después del trasplante y laparotomía por otro motivo distinto de la hemorragia en los 5 días posteriores al trasplante. De un total de 191 RTH con bajo riesgo sin

Tabla 2. Grados de evidencia

Grado	Definición
1	Evidencia de ≥ 1 ensayos adecuadamente aleatorizados y controlados
2	Evidencia de ≥ 1 ensayos bien diseñados, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohortes o de casos y controles; de múltiples series temporales o de resultados espectaculares en experimentos no controlados
3	Evidencia de opiniones de expertos prestigiosos, basada en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

Tabla 3. Estudios sobre profilaxis dirigida en trasplantes hepáticos

Diseño	Grado de evidencia	Número de pacientes	Profilaxis	Infecciones fúngicas invasivas (%)	Mortalidad (%)
Control histórico ¹⁵	2	45	Fluconazol 100 mg/día	6,6 frente a 2,7	42 frente a 25
Cohortes ¹⁶	2	21	ABL 1 mg/kg durante 7-10 días	9 AI	-
Control histórico ¹⁷	2	11	ABL 5 mg/kg	36 frente a 0	55 frente a 55
Cohortes ¹⁸	2	30	ABL 1, 2,5 o 5 mg/kg, del 5.º día al alta	0	-
Control histórico ¹⁹	2	21	ABL 1-1,5 mg/kg,	36 frente a 14	Sin reducción

AI: aspergilosis invasivas; ABL: anfotericina B liposomal.

profilaxis antifúngica, el 3,6% desarrolló una IFI confirmada o probable²⁰.

Considerando todos estos datos y las recomendaciones de sociedades científicas de prestigio y autoridades en la materia¹², se aconseja administrar profilaxis frente a *Candida* en RTH con disfunción del injerto o que precisen diálisis, tratamiento antibiótico prolongado, estancia prolongada en UCI, elevados requerimientos trasfusionales o reintervenciones, y quizás en pacientes colonizados. Se puede utilizar ABL (1 mg/kg/día × 5 días) o fluconazol (400 mg/día × 21-60 días), con especial atención en el último caso a la neurotoxicidad y a las concentraciones de ciclosporina. Ambos regímenes han demostrado eficacia y buena tolerancia.

La eficacia de la profilaxis frente a AI no está bien establecida. Se puede considerar el uso de ciclos cortos de ABL en situaciones de alto riesgo: disfunción primaria del injerto, estancia prolongada en UCI, hemodiálisis, marcada exposición ambiental o pacientes con antígeno de *aspergillus* positivo.

En el futuro tendrá que perfilarse mejor la utilidad del voriconazol, la caspofungina y el itraconazol

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Ensayo clínico controlado

1. Briegel J, Forst H, Spill B, Haas A, Grabein B, Haller M, et al. Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:375-82.
2. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Doyle H, Marino IR. Invasive fungal infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. Clin Infect Dis 1997;24:179-84.
3. Singh N, Arnow PM, Bonham A, Domínguez E, Paterson DL, Pankey GA, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990. Transplantation 1997;64:716-20.
4. ● Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. Medicine 1999;78:123-38.
5. ● Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. Transplantation 2002;73:63-7.
6. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M, 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.
7. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. Transplantation 1995;59:45-50.
8. 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* infections following liver transplantation. J Infect Dis 1996;174:583-8.
9. Lorf T, Braun F, Ruchel R, Muller A, Sattler B, Ringe B. Systemic mycoses during prophylactic use of liposomal amphotericin B (Ambisome) after liver transplantation. Mycoses 1999;42:47-53.
10. Colby WD, Sharpe MD, Ghent CN. Efficacy of itraconazole prophylaxis against systemic fungal infections in liver transplant recipients (abstract). 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, 1999.
11. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttil RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999;131:729-37.
12. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. Clin Infect Dis 2000;31:545-53.
13. Fortun J, Martín-Dávila P, Moreno S, De Vicente E, Nuno J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. Liver Transpl 2002;8:1065-70.
14. Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors for invasive candida and non-candida fungal infections after liver transplantation. Transplantation 1996;62:926-34.
15. Kung N, Fisher N, Gunson B, Hastings M, Mutimer D. Fluconazole prophylaxis for high-risk liver transplant recipients. Lancet 1995;345:1234-5.
16. Varo E, Tome S, Bustamante M. Fungal infections prophylaxis in high-risk liver transplant recipients (abstract). 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 1998.
17. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. Transplantation 2001;71:910-3.
18. Singhal S, Ellis RW, Jones SG, Miller SJ, Fisher NC, Hastings JG, et al. Targeted prophylaxis with amphotericin B lipid complex in liver transplantation. Liver Transpl 2000;6:588-95.
19. Fortún J, Martín-Dávila P, Uriarte M. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients (abstract:315). 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 2002.
20. Karchmer AW, Pappas P, Merion R. Invasive fungal infection in liver transplant recipients considered at low risk (abstract:16). Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 2002.