

Profilaxis recomendadas en trasplantes: riñón, corazón e hígado.

8° CONGRESO ARGENTINO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
24, 25 26 DE ABRIL DE 2017
CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

Dr. Luis Pedro Flynn
Infectólogo pediátrico
H Provincial – S de Niños
Rosario, Pcia Santa Fe

PROFILAXIS MEDICA

Modalidad terapéutica que se aplica *antes, durante o poco tiempo después* de la exposición a un agente infeccioso, con el objetivo *de prevenir el desarrollo de la infección.*

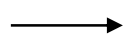
MICROORGANISMO



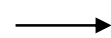
PROFILAXIS

Situación o Sitio
PREDISPUETO

Colonización



infección



enfermedad

Donante con microorganismo

TRASPLANTE

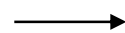


PROFILAXIS

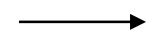
Inmunocompromiso



Colonización



infección



enfermedad

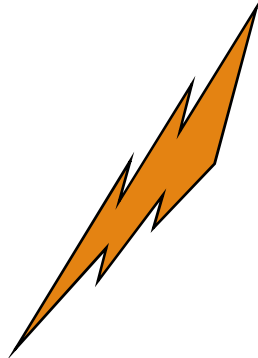


TABLE 313-1 Overall Graft and Patient Survival Rates by Organ Transplant

| TYPE OF TRANSPLANT | NUMBER OF TRANSPLANTS | GRAFT SURVIVAL (%) | | PATIENT SURVIVAL (%) | |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|----------|----------------------|----------|
| | | (1 YEAR) | (1 YEAR) | (1 YEAR) | (1 YEAR) |
| Kidney (living donor) | 5770 | 96.5 | 98.7 | | |
| Kidney (deceased donor) | 11,043 | 91.4 | 95.9 | | |
| Kidney-pancreas | 795 | 86.2/93.2* | 96.6 | | |
| Heart | 2322 | 88.4 | 88.9 | | |
| Liver (deceased donor) | 6392 | 85.5 | 89.3 | | |
| Lung | 129 | 74.8 | 78.4 | | |
| Lung | 1822 | 80.0 | 82.3 | | |
| Heart-lung | 27 | 89.8 | 90.3 | | |

*For the kidney-pancreas recipients, pancreas and kidney graft survival rates are 86.2% and 93.2%, respectively.

Modified from the 2009 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 2008. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2009.

TABLE 313-2 Leading Causes of Death in Organ Transplant Recipients 10 Years after Transplantation

| TYPE OF TRANSPLANT | PERCENTAGE OF DEATHS DUE TO: | | | | |
|--------------------|------------------------------|-----------|------------|---------------|-------|
| | Vascular Events* | Infection | Malignancy | Graft Failure | Other |
| Kidney | 22.4 | 15.4 | 8 | — | — |
| Liver | 12.5 | 15.5 | 11.8 | — | 11.3† |
| Heart | 20 | 13 | 7.4 | 16.7 | 9.3† |
| Lung | 9.4 | 21.4 | — | 20.5 | 18.4† |

*These include cardiovascular and cerebrovascular events.

†Other causes of death are multiorgan failure in liver and heart transplant recipients and pulmonary diseases (acute respiratory distress syndrome, bronchiolitis obliterans, emphysema, and pulmonary hypertension) in lung transplant recipients.

Data from Organ Procurement and Transplantation Network database as of November 9, 2012.

TABLE 313-3 Frequency, Types of Infections, and Sources of Infections Occurring in the First Year after Transplantation

| TYPE OF TRANSPLANT | INFECTION EPISODES PER PATIENT | BACTEREMIA (%) | CMV DISEASE* (%) | FUNGAL INFECTIONS (%) | MOST COMMON SOURCE |
|--------------------|--------------------------------|----------------|------------------|-----------------------|---------------------------|
| Heart | 0.98 | 5-10 | 8 | 0.7 | Urinary tract |
| Heart-lung | 1.36 | 8-11 | 25 | 8 | Lung |
| Lung | 3.19 | 8-25 | 39 | 23 | Lung |
| Small intestine | 1.86 | 10-23 | 29 | 16 | Abdomen and biliary tract |

*Values reflect CMV disease rates in the absence of routine antiviral prophylaxis.

CMV, cytomegalovirus.

From references 14 and 44-49.

TOS

Factores predisponentes de infección: PRE – trasplante:

Enfermedad de base, estado funcional del órgano

Desnutrición

Internaciones y procedimientos invasivos previos

Edad: infecciones virales del lactante (VSR, parainfluenza,); primoinfecciones (EBV, CMV); inmunizaciones incompletas.

Exposición a antimicrobianos.

TOS

Factores predisponentes de infección: Intra-operatorio:

Duración de la cirugía

Hemoderivados

Problemas técnicos asociados a cada trasplante.

Agentes patógenos transmitidos desde el órgano del donante.

TOS

Factores predisponentes de infección: POST – trasplante:

Las tres etapas diferenciadas cronológicamente: con riesgos asociados a inmunosupresión, procedimientos invasivos (drenajes, catéteres, ARM), exposición nosocomial y exposición comunitaria.

PRECOZ (0 – 30 días): relacionados con la cirugía, > 50% bacterianas.

INTERMEDIA (31 – 180 días): transmitidas por donante, virales (CMV) y relacionadas a inmunosupresión (PnJ, toxoplasmosis)

TARDIA (>181 días): relacionadas con disfunciones o alteraciones anatómicas postquirúrgicas (RVU, estenosis biliares), relacionadas a inmunosupresión (SLP).

TRASPLANTE CARDIACO - generalidades

La infección es causa del 20% de las muertes precoces y 40% de las muertes tardías.

Neumonía, absceso de pulmón, mediastinitis son las infecciones mas frecuentes; siendo *staphylococcus* y BGN los gérmenes mas frecuentes.

Hongos: *candida* menos frecuente, *aspergillus* y *cryptococcus* raros.

TRASPLANTE RENAL – generalidades.

La infección urinaria es la infección bacteriana más común y la primera causa de bacteriemia.

Predomina en los tres primeros meses y la manifestación más frecuente es la bacteriuria asintomática.

La pielonefritis se presenta con fiebre y deterioro de la función renal.

La etiología principal son las enterobacterias, como *E.coli*, y *Enterococcus* spp entre CGP

En la mitad de los casos se debe a complicaciones de la técnica quirúrgica (fístulas, estenosis y/o reflujo de la vía excretora, hematoma perinefrítico) la ecografía indispensable.

TRASPLANTE HEPATICO - generalidades

Bacteriemias asociadas a CVC o sepsis intra-abdominal

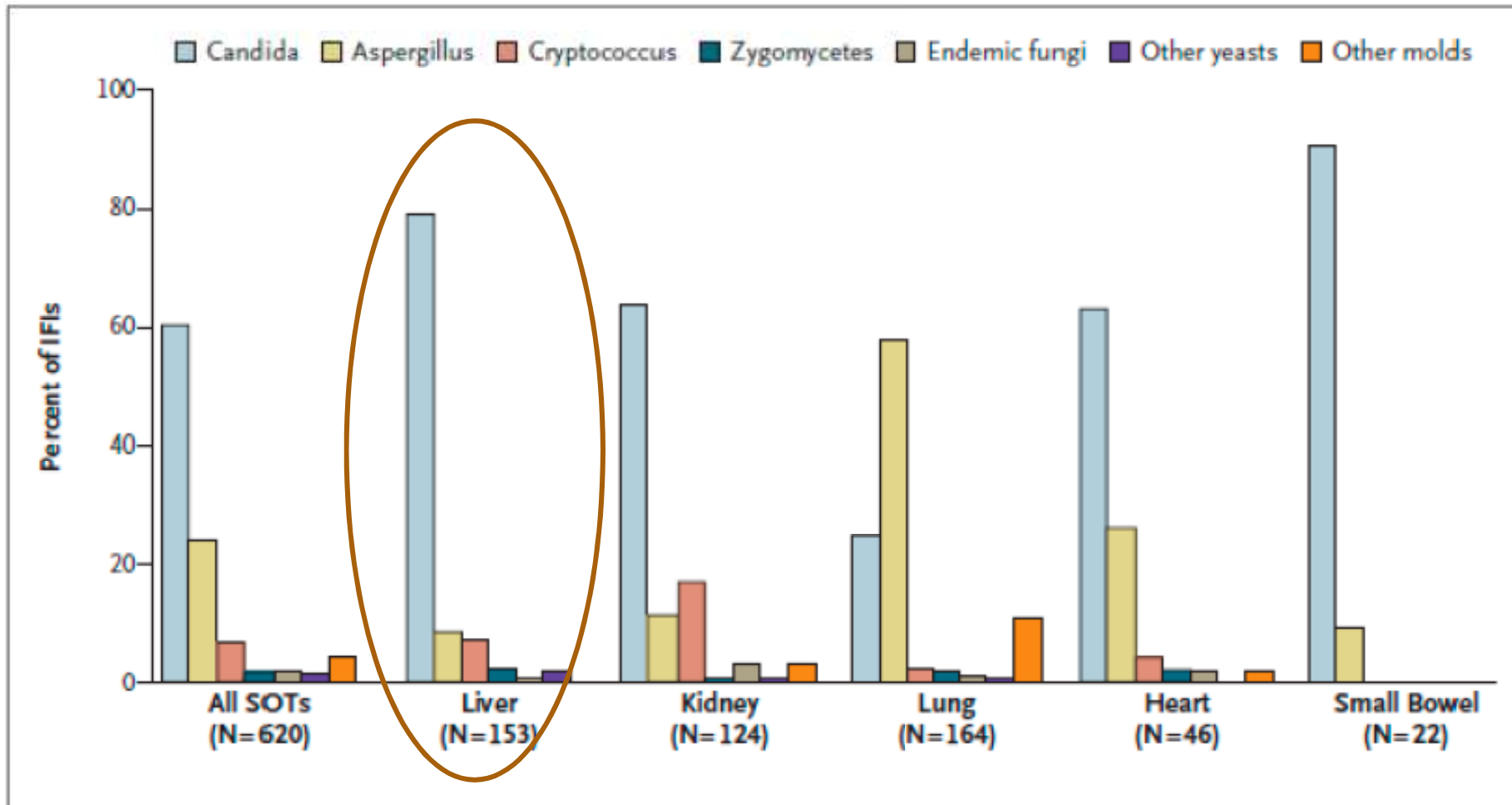
Predominantemente BGN, puede ser flora polimicrobiana y últimamente GMR (gérmenes multiresistentes)

Colangitis ascendente, requiere frecuentemente PBH diagnóstica.

Hongos: *candida spp* el más común y aislado *aspergillus* con alta mortalidad.

TOS

INFECCION FUNGICA INVASIVA



Fishman, 2017; Transplant Infectious Disease and Immunocompromised Host Program and MGH Transplant Center, Boston

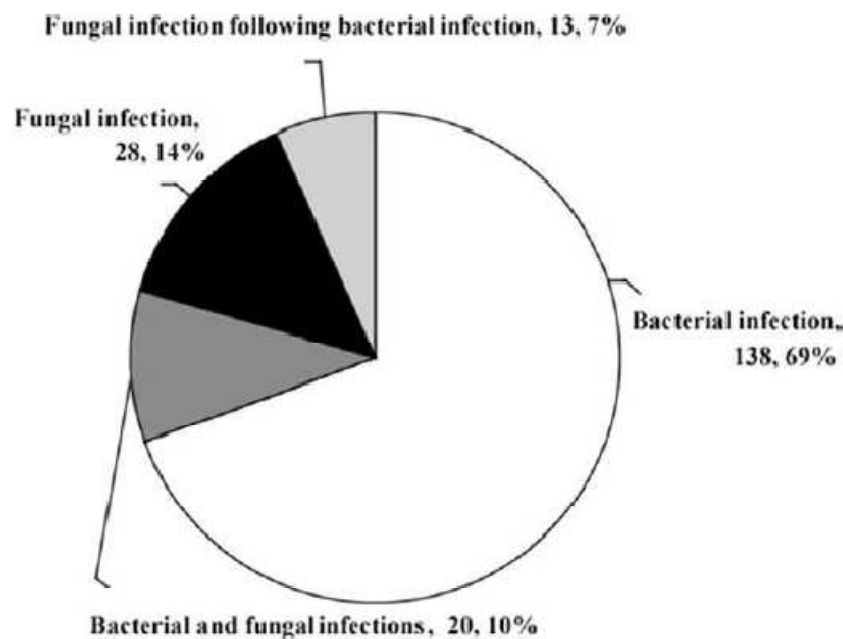
Pattern of Bacterial and Fungal Infections in the First 3 Months After Pediatric Living Donor Liver Transplantation: An 11-Year Single-Center Experience

Ma Nafady-Hego,^{1,3*} Hamed Elgendy,^{2,4*} Walid El Moghazy,^{1,5} Kazuhiko Fukuda,² Shinji Uemoto¹

... evaluar la incidencia en los primeros tres meses de Tx hepático

... 179 (51,9%) ptes con infección bacteriana o/y micótica

... I RESP: 17.7%, ITU:12.8%, ... 10%



T. HEPATICO PROFILAXIS ANTIMICOTICA – Factores de riesgo.

HONGOS LEVADURIFORMES

Pre Tx: colonización con candida

Intra Tx: coledocoyeyunostomia, transfusión de mas de 40 U hemoderivados, duración de la cirugía > 8 hs.

Pos Tx: fallo renal agudo.

HONGOS FILAMENTOSOS

Pre Tx: fallo hepático fulminante.

Pos Tx: terapia de remplazo renal, re-operación, re- Tx.

American Society of Transplantation (AST) y
Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Gianella, Transpl Infect Dis 2016; 18: 538–5

Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: One size does not fit all

Giannella, M. Bartoletti, M. Morelli, F. Cristini, S. Tedeschi, C. Campoli, F. Tumietto, V. Bertuzzo, G. Ercolani, S. Faenza, A.D. Pinna, R.E. Lewis, P. Viale. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: one size does not fit all. *Transpl Infect Dis* 2016; **18**: 538–544. All rights reserved

M. Giannella¹, M. Bartoletti¹,
M. Morelli², F. Cristini¹, S. Tedeschi¹,
C. Campoli¹, F. Tumietto¹,
V. Bertuzzo², G. Ercolani², S. Faenza³,
A.D. Pinna², R.E. Lewis¹, P. Viale¹

Adultos, Tx hepático, Hosp Bologna, periodo de jun 2010 – dic 2014.

303, estratificaron por riesgo:

AF

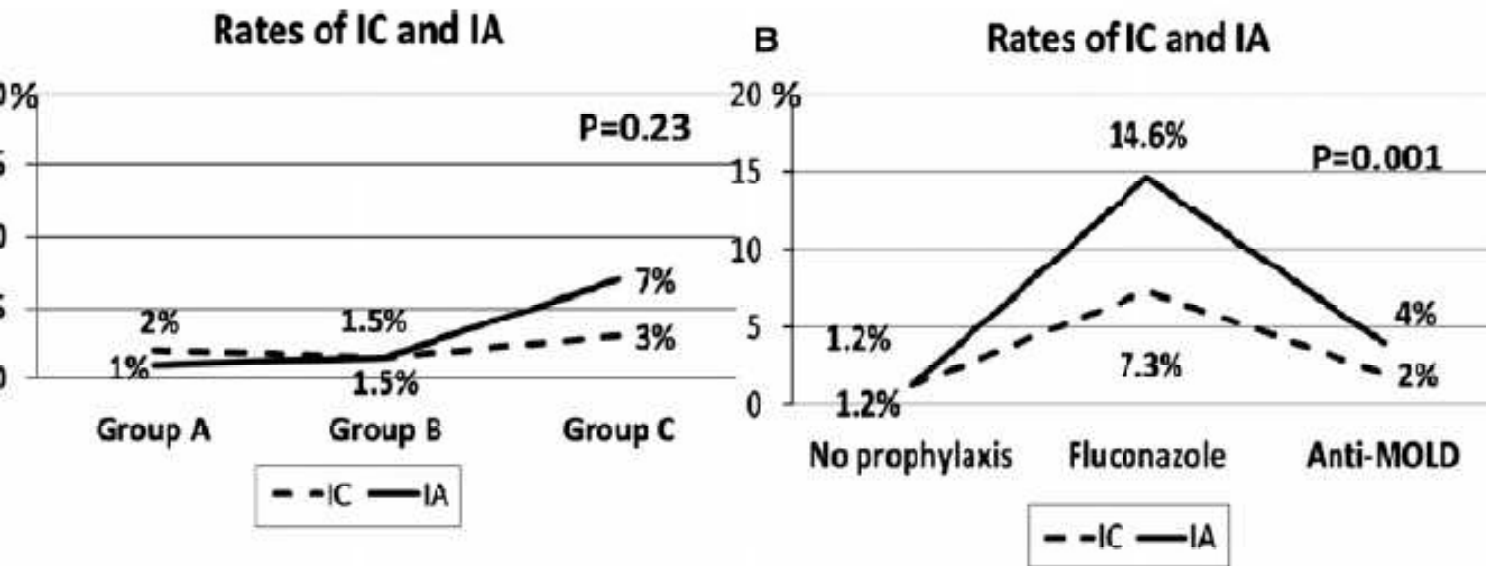
AF LEV

AF FIL

Seguimiento por 100 días.

| | Group A | Group B | Group C | Total |
|---|------------------|------------------|----------------|------------|
| | N = 91 | N = 61 | N = 151 | N = 303 |
| | (%) | (%) | (%) | (%) |
| No prophylaxis | 78 (85.7) | 37 (60.7) | 49 (32.5) | 165 (51.1) |
| Fluconazole (400 mg/day) | 3 (3.3) | 10 (16.4) | 28 (18.5) | 41 (13.5) |
| Anti-mold drug | 10 (11) | 14 (23) | 74 (49) | 98 (32.3) |
| Liposomal amphotericin B (10 mg/kg weekly) | 8 (8.8) | 14 (23) | 58 (38.4) | 80 (26.4) |
| Caspofungin (50 mg/day) | 2 (2.2) | 0 | 16 (10.6) | 18 (5.9) |

T. HEPATICO PROFILAXIS ANTIMICOTICA-



IFI: 19 (6,3%)

IC: 7 (6 candidemia, 1 abdominal)

IA: 12 (2 probada, 10 probable)

Fig. 2. Rates of invasive candidiasis (IC) and invasive aspergillosis (IA) according to the stratification risk group (A) and the type of prophylaxis received (B).

CONCLUSION: la estratificación por factor de riesgo es un buen predictor de la profilaxis a indicar.

Gianella, Transpl Infect Dis 2016; 18: 538–544

Prophylaxis With Caspofungin for Invasive Fungal Infections in High-Risk Liver Transplant Recipients

Jesus Fortún,^{1,11} Pilar Martín-Dávila,¹ Miguel Montejo,² Patricia Muñoz,³ José M. Cisneros,⁴ Antonio Ramos,⁵ Cesar Aragón,⁶ Marino Blanes,⁷ Rafael San Juan,⁸ Joan Gavaldá,⁹ and Pedro Llinares,¹⁰ GESITRA Study Group

Estudio prospectivo, multicentrico, no comparativo para evaluar profilaxis con caspofungina a 71 pacientes adultos post trasplante hepatico.

Incluyeron: UN CRITERIO MAYOR: tto reemplazo renal, re Tx, historia previa de hepatitis fulminante. O DOS CRITERIOS MENORES: fallo renal <30d, > 40 transfusions, coledocoyunostomia, mas de 2 sitios de colonizacion candida, reoperacion < 5d Tx.

N: 71, 6 discontinuaron por hepatotoxicidad
Profilaxis por 21 dias.
Dos IFI: 1 candida y 1 aspergillus.

CONCLUSION: caspofungina es eficaz y bien tolerada como profilaxis antifúngica en Tx hepático.

Invasive candidiasis in liver transplant recipients: Incidence and risk factors in a pediatric cohort

Cohorte retrospectiva caso – control (3/1) , 2004 – 2012, Philadelphia.

N: 397 Tx hepáticos pediátricos, incidencia de 2,5% inf candidiasica.

En el análisis multivariado : UTI preTx, fue predictor de inf candidiasica.

Randomized, Double-Blind Trial of Anidulafungin Versus Fluconazole for Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in High-Risk Liver Transplant Recipients

Multicéntrico, prospectivo, randomizado (feb
2010–Nov 2011) – USA.

Controlado por: MELD >30 y antifúngicos previos

ANF (100 mg/d); FCZ (400 mg/d, ajustado F.
renal ó diálisis) Alto riesgo (AR):

Pretrasplante / Fulminante / Corticoides >2
semanas, último mes / UCI pretrasplante /
Multicolonización Candida / >15 U de [hematias]
> 6 horas cirugía / Reintervención abdominal /

Diálisis primeros 7 d post-tx

D.J. Winston¹, A.P. Limaye², S. Pelletier³,
N. Safdar⁴, M.I. Morris⁵, K. Meneses¹,
R.W. Busuttil¹ and N. Singh^{6,*}

- Eficacia de FCZ y ANF similar en mayoría de TH.
- ANF recomendable si: MELD >30 / Diálisis / >15 [hematias]/ FCZ previo
- Bien tolerados. Niveles tacrolimus mayores con FCZ (I. Renal)

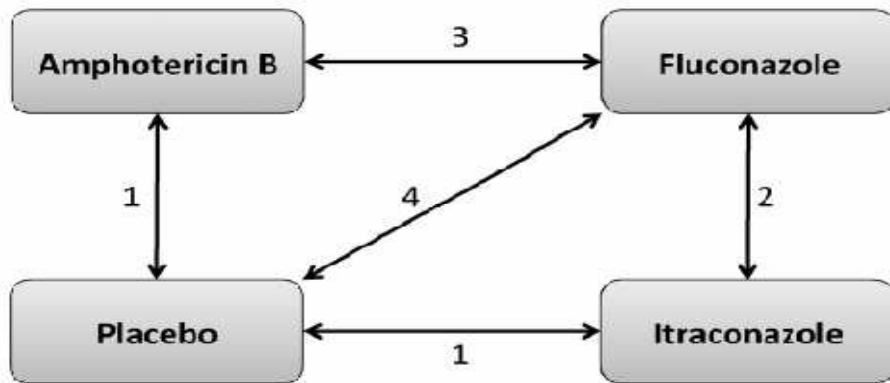
Antifungal Prophylaxis in Liver Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

14 estudios: prospectivos, comparativos

7 estudios: Antifúngico vs placebo/no absorbible (4 estudios:
Fluconazol vs placebo)

7 estudios: Otras comparaciones (L-anfB, Itra)

(No CANDINAS)



J. D. W. Evans^{1,2}, P. J. Morris^{2,3}
and S. R. Knight^{2,3,*}

Conclusiones:

Profilaxis antifúngica reduce el riesgo de IFI y mortalidad

L-Amb – fluc similares y superiores a Itr

Sugiere mas tjos multicentricos para soporte de
recomendaciones.

T. HEPATICO PROFILAXIS ANTIMICOTICA

A pesar de las controversias respecto al tema, parece existir cierto consenso en la recomendación de indicar profilaxis anti-fúngica a los grupos de riesgo y no a todos los receptores de Tx Hepaticos.

Los factores de riesgo mayormente tenidos en cuenta:

Candida spp.

• Cirugía prolongada o Re-operación.

• Re-Tx.

• Alto requerimiento transfusional en la cirugía (≥ 40 unidades

de hemocomponentes).

• Uso previo de ATB.

• Falla renal.

• Biledocoyeyunoanastomosis.

• Colonización con *Candida spp*

Aspergillus spp.:

- Mala función del injerto (sobre todo falla primaria).

- Falla hepática fulminante pre-Tx.

- Re-Tx (sobre todo precoz).

- Insuficiencia renal, especialmente con requerimiento de diálisis.

T. HEPÁTICO PROFILAXIS ANTIMICOTICA

Con factores de riesgo de Candida: fluconazol

Con factores de riesgo de Aspergillus: L-Amb

Extremar vigilancia y tener alto índice de sospecha en los pacientes que presentan alguno de los factores de riesgo enumerados, y comenzar tratamiento con anfotericina lipídica ante la aparición de algún síntoma/signo compatible con la enfermedad o de fiebre o empeoramiento clínico sin encontrar causa aparente.

T. HEPÁTICO

PROFILAXIS ANTIBIOTICA

Las infecciones bacterianas son frecuentes luego del trasplante de órganos sólidos.

La mayoría ocurren en el primer periodo y se relaciona con ISQ y/o dispositivos invasivos (acceso vascular, sonda vesical o respirador).

| Órgano trasplantado | Infecciones varias (1) | ISQ(2) |
|--------------------------------|------------------------|----------|
| Pulmón | >50% | 13% |
| Hígado | 33-68% | 4-48% |
| Riñón | 33-61% | 0-11% |
| Corazón | 21-30% | 4,8-8,8% |
| Páncreas y riñón- páncreas. | 26-60% | 2,4 -5% |

Factores de riesgo:

Procedimientos técnicamente difíciles
Cirugías > de 8 a 12 horas,
Cirugías hepatobiliares previas,
Trasplante renal o hepático previo,
Complicaciones quirúrgicas como fuga b

Risk Factors for Bloodstream Infection After Living-donor Liver Transplantation in Children

Kensuke Shoji, MD, Takanori Funaki, MD,* Mureo Kasahara, MD, PhD,† Seisuke Sakamoto, MD, PhD,† Akinari Fukuda, MD,† Florin Vaida, PhD,‡ Kenta Ito, MD,* Isao Miyairi, MD, PhD,* and Akihiko Saitoh, MD, PhD*§||*

Japón, 2005 – 2013,

N: 210 Tx hepáticos pediátricos,

86 bacteriemias, en 38% se identificó la fuente:

CVC: 27%, peritonitis: 7%, ITU: 2%, Neum:1%, EI: 1%.

Análisis multivariado: bajo peso, transfusión durante Tx, CMV.

Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Liver Transplant Recipients

**Alexis R. Pereira^{1,*}, Brendan F. Scully^{2,3,*}, Stephanie M. Pouch⁵, Anne-Catrin Uhlemann^{1,2},
Amanda Goudie⁴, Jean E. Emond^{3,4}, and Elizabeth C. Verna^{2,3,4}**

Estudio de cohorte, retrospectivo de ptes Tx hepático, 2010- 2013 , NY.

Objetivo: identificar incidencia y factores de riesgo de infección por Kn RC y el impacto en la evolución.

N: 304, 20 (6.6%) Kn RC y 36 (11.8%) Kn SC y se siguieron por un año.

Kn RC : hepatocarcinoma, coledocoyeyunostomia, fuga biliar.

Sobrevida al año: 55% Kn RC; 72% Kn SC; 93% sin Kn.

T. HEPATICO PROFILAXIS ANTIBIOTICA

Profilaxis quirúrgica con iguales recomendaciones para otras cirugías.

Recordar la vida media de los ATB para repetir dosis intraoperatoria.

AMPICILINA / CEFOTAXIME (alérgicos blact : CLINDAMICINA / GENTAMICINA.

Pte. Previamente internado: según microbiología de la institución, cultivos de vigilancia.

No recomendado rutinariamente VANCOMICINA

Duración 48 – 72 hs.

PROCEDIMIENTOS: Biopsia percutánea o transyugular, con vía biliar dilatada, colangiografía:

AMPICILINA SULBACTAM o PIPERACILINA TAZOBACTAM

| Antibiótico | Vida media(h) |
|-------------------------|---------------|
| Cefazolina | 2 |
| Vancomicina | 6-8 |
| Ciprofloxacina | 4 |
| Piperacilina-tazobactam | 1 |
| Ampicilina | 1 |
| Cefotaxima | 1,1 |
| Ceftriaxona | 6-9 |

TRASPLANTE HEPATICO

Pneumocystis jiroveci

Es baja la incidencia (10/1000 personas año)

Factores de riesgo: CMV, rechazo, > edad

Profilaxis con TMS también es útil para: *Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*, *Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, infecciones urinarias.

TMS trisemanal 5/20 mg/k/día.

Alternativa: En caso de reacción adversa grave a cotrimoxazol, se recomienda dapsona, pentamidina aerosolizada. Atavacuona

TRASPLANTE HEPÁTICO PROFILAXIS VIRAL – EPSTEIN BARR VIRUS

En > 90 % de la población adulta EBV +

En la 1° inf EBV tiene 5 a 70 veces más de desarrollar PTLD

Clínica: Síntomas inespecíficos, adenomegalias, hipertrofia adenoidea / amigdalina, compr del injerto, linfocitosis-leucopenia.

El monitoreo de VEB se realiza con carga viral medida por copias/ml por técnica de PCR en tiempo real en sangre entera. (buen VPN)

Los niveles de riesgo para el desarrollo de VEB enfermedad/PTLD son cargas ascendentes sucesivas mayores a 4000 copias/ml de sangre.

Esquema de monitoreo: primeros 3 meses, semanal; luego mensual.

Tratamiento es disminuir la inmunosupresión y posiblemente antiCD20.

ESTRATEGIAS DE CONTROL DE INFECCIONES EN TOS, SEGÚN ORIGEN DE LAS MISMAS.

HERRAMIENTAS DE CONTROL

| | PROFILAXIS | CONTROL DE INF | EVAL. PRETx | TTO INMUNOSUP | AISLAMIENTO | VACUN |
|--|------------|----------------|-------------|---------------|-------------|-------|
| INFECCIONES Inf IH (cirugía) | +++ | +++ | + | | + | |
| Inf transmitidas por órgano trasplantado | ++ | | ++ | ++ | | |
| Reactivacion de inf latentes | ++ | | ++ | ++ | | |
| Inf adquiridas de la comunidad | ++ | ++ | | ++ | + | +++ |

Comentarios finales:

1. Escasos trabajos con evidencia en Pediatría.
2. Pensar los mecanismos de infección y factores de riesgo para adaptar cada profilaxis.
3. Conocer la epidemiología local para modificar las profilaxis.
4. Trabajar conjuntamente con el equipo para definir las estrategias en cada caso.



Resumiendo:

- Se debe siempre sospechar la patología linfoproliferativa pos-trasplante (PLPT) en los sujetos trasplantados, especialmente aquellos con fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, incluso en ausencia de adenopatías (Recomendación III)
- Se recomienda la profilaxis oral para *Candida* durante los primeros meses, ya que reduce la mortalidad por infección fúngica (Recomendación II-3)
- La profilaxis contra *Aspergillus* solo se recomienda en situaciones de alto riesgo (Recomendación II-3)
- La profilaxis frente a *P. jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol se debe dar a todos los receptores de TH durante 6-12 meses (Recomendación II-2)
- Se debe monitorizar la hepatotoxicidad y el rechazo agudo en los pacientes que estén recibiendo tratamiento para la TBC (Recomendación II-3)