

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Unitat Funcional d'Hepatology i Transplantament Hepàtic

(Servei de Pediatria)

Unitat de Cures Intensives Pediàtriques

Servei de Farmàcia

Servei de Microbiologia

PROJECTE PROA NEN

Abril 2019



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxi antiinfecciosa al trasplantament hepàtic pediàtric		DATA DOCUMENT	Desembre 2018			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 11

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTORS:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Juampérez	Goñi	Javier	Facultatiu especialista	Unitat Funcional d'Hepatology i Trasplantament Hepàtic Pediàtric
Quintero	Bernabeu	Jesús	Facultatiu especialista	Unitat Funcional d'Hepatology i Trasplantament Hepàtic Pediàtric
Mendoza	Palomar	Natalia Ana	Pediatra col·laboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Melendo	Pérez	Susana	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Fernández	Polo	Aurora	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Ortega	López	Juan	Facultatiu especialista	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Pujol	Jover	Montserrat	Facultativa especialista	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Uriona	Tuma	Sonia	Facultativa especialista	Servei de Medicina Preventiva
Campins	Martí	Magda	Cap de Servei	Servei de Medicina Preventiva
Balcells	Ramírez	Joan	Cap de Secció	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxi antiifecciosa al trasplantament hepàtic pediàtric		DATA DOCUMENT	Desembre 2018			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 11

BREU RESUM DEL CONTINGUT:

Aquest document descriu les pautes de profilaxi antiifecciosa farmacològica que s'aplicaran als pacients pediàtrics sotmesos a trasplantament hepàtic, incloent la intervenció, la estada a UCI pediàtrica, a planta d'hospitalització i el posterior seguiment a consulta externa. No és objecte d'aquest protocol el tractament de les complicacions infeccioses.

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat prevista de revisió: cada 3 anys o en cas d'aparició de canvis significatius en les pautes de profilaxi.

REVISIÓ	REVISAT PER	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
R1	NMP	Novembre 2018	Actualització	Tots	Gener 2019

1. JUSTIFICACIÓ

Nuestro hospital es un centro de referencia en patología hepática pediátrica y trasplante hepático pediátrico. Se realizan una media de 15 trasplantes hepáticos al año, 2/3 de donante cadáver (ya sea completo o *split*) y 1/3 de donante vivo.

Las infecciones son la principal complicación tras el trasplante hepático, debido al acto quirúrgico, a la instrumentalización posterior y a la inmunosupresión que recibe el paciente.

Es necesario disponer de un protocolo que homogenice las pautas de profilaxis antiifecciosa en estos pacientes, según las guías internacionales, la evidencia disponible y la experiencia del propio centro.

2. OBJECTIU

Describir las pautas de profilaxis antiifecciosa en el paciente pediátrico con trasplante hepático frente a infecciones bacterianas, virales y fúngicas.

3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ

Pacientes pediátricos (< 18 años de edad) sometidos a trasplante hepático en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxi antiinfecciosa al trasplantament hepàtic pediàtric		DATA DOCUMENT	Desembre 2018			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	4 de 11

4. ACTIVITATS

4.1. Introducció

Las infecciones son la principal complicación tras el trasplante hepático, causando una mayor morbimortalidad así como un mayor riesgo de rechazo del injerto.

Durante el primer mes tras el trasplante, las infecciones predominantes son bacterianas y están en relación con el propio procedimiento quirúrgico y la instrumentalización del paciente (catéteres vasculares, sonda vesical, etc). Los microorganismos más frecuentes son las enterobacterias, *Pseudomonas* spp, enterococos y estafilococos. Las infecciones por *Candida* spp. también suceden con relativa frecuencia, especialmente en pacientes con factores de riesgo como retrasplante, implantación de órgano parcial o exposición previa a antibióticos

Entre el segundo y el sexto mes post trasplante, predominan las infecciones relacionadas con la inmunosupresión: infecciones virales y *Pneumocystis jirovecii*. Entre los virus tiene especial importancia el citomegalovirus (CMV) por su capacidad citopática y afectación de varios órganos, entre ellos el propio hígado. El riesgo de presentar enfermedad por CMV depende fundamentalmente del estado serológico de receptor y donante, y el máximo riesgo lo representa el receptor negativo con donante positivo que pueda presentar una primoinfección. Cuando el receptor es positivo, la reactivación debida a la inmunosupresión suele cursar con cuadros más leves. Finalmente, el riesgo de enfermedad por CMV es muy bajo cuando ambos son negativos. Otros virus a tener en cuenta son el virus de Epstein-Barr (VEB), que puede causar desde cuadros leves similares a mononucleosis hasta linfoproliferación y linfoma, y el adenovirus, que por su efecto citopático puede causar una grave disfunción del injerto.

Respecto a las infecciones fúngicas, una vez superado el período post-trasplante inmediato, se producen fundamentalmente en pacientes con dehiscencia y/o obstrucción de la vía biliar, en los que se puede dar peritonitis por *Candida* spp. con o sin candidemia. La infección por hongos filamentosos en estos pacientes es excepcional.

4.2. Profilaxis antimicrobiana

4.2.1. Profilaxis antibacteriana: piperacilina-tazobactam [75mg/kg/6horas ev]

- Se iniciará durante la inducción anestésica.
- Se administrará una dosis extra si se produce un recambio > 50% de la volemia o cada 2 horas durante la intervención se prolonga y hay una pérdida importante de sangre.
- En los casos de ingresos previos / historia de colangitis en los últimos 6 meses: ajustar antibacteriano según último proceso infeccioso o consultar con el equipo de TxHP.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxi antiinfecciosa al trasplantament hepàtic pediàtric		DATA DOCUMENT	Desembre 2018			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	5 de 11

4.2.2. **Profilaxis antifúngica:** micafungina [1 mg/kg/24horas (máx 50 mg/24h) ev] o anidulafungina [3mg/kg/24h primera dosis, seguido de 1,5mg/kg/24h, ev].

**Aunque anidulafungina no tiene aprobación pediátrica, existen algunos estudios que demuestran su eficacia y tolerabilidad en pacientes pediátricos, por lo que se puede considerar como alternativa para pacientes seleccionados.*

- Se iniciará durante la inducción anestésica.
- Indicada en caso de:
 - Fallo hepático agudo
 - Órgano parcial: reducción hepática / *split* / donante vivo
 - Retrasplante

Se extraerán cultivos a la llegada del paciente a UCIP

En caso de ausencia de signos de infección y cultivos negativos, se suspenderá la profilaxis antibiótica y antifúngica a las 72 horas de la cirugía.

4.2.3. **Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*:** cotrimoxazol (Septrin®) 5 mg/kg/día TMP (máx dosis 160 mg TMP) vo, lunes / miércoles / viernes.

- Se iniciará a partir del día 7-10 postrasplante y se mantendrá hasta el sexto mes postrasplante. Se deberá prolongar su duración si se aumenta la inmunosupresión en caso de rechazo.
- En caso de alergia a sulfamidas, se aconseja consultar el protocolo correspondiente aquí

4.2.3. **Profilaxis antiviral frente a CMV:**

La profilaxis antiviral en el trasplantado hepático puede llevarse a cabo mediante dos estrategias:

A- Profilaxis universal:

- a. Indicada en: Donante IgG CMV (+) y receptor IgG CMV (-)

Inducción con timoglobulina.

- b. Consiste en: la administración de ganciclovir 5mg/kg/24 horas ev. (ajustar dosis si insuficiencia renal). Tras la comprobación de una correcta tolerancia oral se puede cambiar profilaxis a valganciclovir. La dosificación de valganciclovir debe realizarse según el protocolo correspondiente (disponible [aquí](#)).
- c. Se debe mantener la profilaxis antiviral hasta el tercer mes postrasplante e iniciar monitorización mediante la determinación de PCR a CMV en ese momento y de



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxi antiinfecciosa al trasplantament hepàtic pediàtric		DATA DOCUMENT	Desembre 2018			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	6 de 11

forma mensual hasta completar los 12 meses post trasplante. Posteriormente se monitorizará cada 2-3 meses (coincidiendo con las visitas).

- d. Se deberá reiniciar la profilaxis antiviral o la monitorización semanal (a valorar de manera individual) ante intensificación de la inmunosupresión (tratamiento de rechazo del injerto) y se deberá mantener hasta 4 semanas después de haber finalizado el periodo de la intensificación de la IS.

B. Terapia Anticipada:

- a. Indicada: Receptor IgG CMV (+)

Donante IgG CMV (-) y Receptor IgG CMV (-)

- b. Consiste en: Monitorizar semanalmente la carga viral de CMV durante los 2 meses post trasplante, quincenalmente durante el tercer mes, mensualmente hasta completar el primer año y cada 2-3 meses posteriormente (coincidiendo con las visitas).

- c. Se deberá reiniciar la profilaxis antiviral o la monitorización semanal (a valorar de manera individual) ante intensificación de la inmunosupresión (tratamiento de rechazo del injerto) y se deberá mantener hasta 4 semanas después de haber finalizado el periodo de la intensificación de la IS.

4.3. Inmunización

4.3.1. Vacunación del paciente

Los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido tienen un mayor riesgo de infección y éstas pueden ser más graves. Las infecciones inmunoprevenibles más frecuentes en estos pacientes son la gripe, la enfermedad neumocócica, la infección por el virus varicela zoster y la hepatitis B.

Hay que revisar el estado vacunal del paciente de forma precoz, cuando se plantea la necesidad del trasplante, tanto en relación con las vacunas sistemáticas como las indicadas según patología de base y órgano a trasplantar. La vacunación precoz y completa antes del trasplante es fundamental, por lo que se recomienda utilizar pautas de vacunación acelerada.

Las vacunas inactivadas no están contraindicadas en el pre ni en el postrasplante, pero la respuesta inmunitaria puede ser subóptima tras el mismo.

Las vacunas atenuadas están contraindicadas en el postrasplante, por lo que una vez el paciente esté en lista de trasplante no se administrarán.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxi antiinfecciosa al trasplantament hepàtic pediàtric		DATA DOCUMENT	Desembre 2018			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	7 de 11

Si no se ha conseguido completar la pauta vacunal antes del trasplante, es necesario esperar a que la función del injerto sea estable (6 meses postrasplante) para retomar el calendario vacunal.

En la siguiente tabla se muestran las vacunas indicadas antes o después del trasplante en pacientes no inmunes ni vacunados previamente.

Vacuna	Tipo de vacuna	Indicación Pretrasplante*	Indicación Postrasplante	Control de respuesta vacunal
Triple vírica	Atenuada	Sí	No	Sí
Varicela	Atenuada	Sí	No	Sí
Hepatitis A	Inactivada	Sí	Sí	Sí
Hepatitis B (1)	Inactivada	Sí	Sí	Sí
DTPa/dT/dTpa (2)	Inactivada	Sí	Sí	No
Poliomielitis (3)	Inactivada	Sí	Sí	No
<i>Haemophilus influenzae</i> b (3)	Inactivada	Sí	Sí	No
Meningococo C (3)	Inactivada	Sí	Sí	No
Virus del papiloma humano (4)	Inactivada	Sí	Sí	No
Antineumocócica (5)	Inactivada	Sí	Sí	No
Antigripal (6)	Inactivada	Sí	Sí	No

*momento preferente de vacunació

(1) Hepatitis B: Usar vacunas de inmunidad reforzada. Pauta de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses)

(2) Dosis de recuerdo en los que no la hayan recibido en los últimos 10 años

(3) Pauta según calendario de vacunación sistemática

(4) Pauta de 3 dosis (0, 2, 6 meses) independientemente de la edad

(5) Pauta secuencial: Vacuna conjugada 13-valente (número de dosis indicada según la edad de inicio: 3 dosis en menores de 12 meses; 2 entre 12-59 meses; 1 en >59 meses) + Vacuna antipneumocócica 23-valente (a partir de los 2 años de edad) administrada al menos 8 semanas después de la última dosis de vacuna conjugada 13-valente. Se recomienda una segunda dosis de vacuna 23-valente al menos 5 años después de la anterior.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxi antiinfecciosa al trasplantament hepàtic pediàtric		DATA DOCUMENT	Desembre 2018			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSÍO	V1	PÀGINES	8 de 11

(6) Anual. Se recomienda usar vacuna tetravalente.

4.3.2. Vacunación de los convivientes

La vacunación de los convivientes reduce el riesgo de transmisión de enfermedades inmunoprevenibles al paciente trasplantado. Es recomendable que se tengan en cuenta las siguientes indicaciones:

- Vacunación antigripal anual.
- Asegurar la presencia de inmunidad natural o vacunal frente a varicela, sarampión, rubeola y parotiditis.

4.3.3. Vacunación del viajero

Existen algunas consideraciones a tener en cuenta en los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido que van a realizar viajes:

- Las vacunas inactivadas (vacuna anticólerica, encefalitis japonesa, encefalitis centroeuropea, fiebre tifoidea inyectable y rabia) pueden administrarse tanto pre como post trasplante (6 meses postrasplante).
- Las vacunas atenuadas (vacuna de fiebre tifoidea oral, fiebre amarilla, BCG) pueden administrarse en el pretrasplante si el paciente no recibe tratamiento inmunosupresor, pero están contraindicadas en el postrasplante.

5. INDICADORS

No corresponde.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonio D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(6): 648-674
2. The Pediatric Transplant Protocols and Guide to Management of Transplant Patients. Stanford Children's Health. Lucile Packard Children's Hospital Stanford. Available at: [https://med.stanford.edu/content/dam/sm/peds/documents/Core%20Rotations/green-team/2014liverprotocols%20\(2\).pdf](https://med.stanford.edu/content/dam/sm/peds/documents/Core%20Rotations/green-team/2014liverprotocols%20(2).pdf).
3. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, et al. Long-Term Medical Management of the Pediatric Patient After Liver Transplantation: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver transplantation.* 2013;19:798–825.
4. Yong MK, Slavin MA, Kontoyiannis DP. Invasive fungal disease and cytomegalovirus infection: is there an association? *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31(6):481-489.
5. Nishida H, Ishida H, Tanaka T, et al. Cytomegalovirus infection following renal transplantation in patients administered low-dose rituximab induction therapy. *Transpl Int.* 2009;22(10):961-969.
6. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Transplantation Society International CMV Consensus Group The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-931.
7. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24 Suppl 2:S71-S82
8. Burra P; Burroughs A, Graziadei I, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology.* 2016; 64; 433–485.
9. American Academy of Pediatrics. Immunization in immunocompromised children. A: David W, Kimberlin, Michael T. Brady, Mary Anne Jackson, Sarah S. Long, editors. Red book: 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases: American Academy of Pediatrics; 2015:74-89.
10. Rubin LG, Levin MJ, 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(3):309-318. Disponible a: www.idsociety.org/Templates/Content.aspx?id=32212256011
11. Comité Asesor de Vacunas. Vacunación de niños con trasplante de progenitores hemopoyéticos

- y trasplante de órganos sólidos V. Manual de vacunas en línea de la AEP. Disponible a: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-16>
12. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transpl.* 2013;13(suppl 4):311-17.
 13. Campins M, Bayas JM, Uriona S. Vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos. *Vacunas.* 2014;15:195-202.
 14. The Australian immunisation handbook. 10th ed. 2013 (updated June 2015). Australian Government Department of Health. Part 3.3.3 Vaccination of immunocompromised persons. Solid organ transplant recipients. Disponible a: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3#3-3-3>
 15. Manual de vacunacions de Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Barcelona, maig 2018.
 16. J. Torre-Cisneros et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando).* 2016 Jul;30(3):119-43.
 17. Raymond R Razonable and Atul Humar. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Feb 28:e13512.
 18. Emmanuel Roilides, Fabianne Carlesse, Heidi Leister-Tebbe, Umberto Conte, Jean Li Yan, Ping Liu et al. Safety and Efficacy of Anidulafungin in the Treatment of Invasive Candidiasis in Children, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 4, Issue suppl_1, Fall 2017, Page S79, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.019>

8. DOCUMENTS RELACIONATS

GUIES, PROTOCOLS, RECOMANACIONS O ALTRES PROCEDIMENTS AMB ELS QUÈ ES RELACIONA

TÍTOL DOCUMENT	CODI
Profilaxis de la infecció per <i>P. jirovecii</i> en el pacient pediàtric immunodeprimido (2010).	www.upiip.com
Valganciclovir: posologia en pediatria (2019).	www.upiip.com
Profilaxis antibiòtica peroperatoria en el pacient pediàtric (2016).	www.upiip.com