

## Profilaxis de las infecciones víricas y fúngicas en el trasplante hepático

F. Casafont

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

### INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático se ha consolidado en los últimos años como un tratamiento de gran eficacia para los enfermos con hepatopatías graves, con excelentes resultados tanto a corto como a largo plazo. La aparición de nuevos inmunodepresores y un manejo más personalizado han hecho que el rechazo se controle mejor y, por tanto, que su impacto sobre la supervivencia del injerto y del paciente sea actualmente muy bajo. Sin embargo, las infecciones siguen siendo una de las complicaciones más frecuentes y graves que condicionan en gran medida la evolución del trasplante. Esto ha llevado a que los clínicos cada vez estemos más preocupados en intentar evitar la aparición de complicaciones infecciosas adoptando una serie de medidas profilácticas. En esta revisión nos vamos a ocupar de analizar las diferentes estrategias profilácticas dirigidas a evitar las infecciones víricas y fúngicas, centrándonos fundamentalmente en las que tienen más relevancia clínica como son las infecciones por citomegalovirus (CMV), *Candida* y *Aspergillus*.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

CMV es un virus ADN que pertenece a la familia de los herpesvirus, infecta con mucha frecuencia a los humanos y tiene la peculiaridad de poder producir infecciones crónicas y latentes. La tasa de seropositividad en la población general de países desarrollados oscila entre el 30 y el 70%, y es mayor en sujetos de más edad y bajo nivel socioeconómico<sup>1</sup>.

CMV es el agente infeccioso que se aísla con más frecuencia en los pacientes con trasplante hepático. En ausencia de profilaxis, entre un 23 y un 85% de los pacientes presentan infección, pero sólo un 10-40% desarrollan

enfermedad<sup>2</sup>. Las posibles vías de adquisición de la infección en los pacientes trasplantados son varias: transmisión a partir de una infección latente en el órgano trasplantado o por la transfusión de derivados sanguíneos procedentes de sujetos seropositivos (primoinfección), o por reactivación de una infección latente en el receptor como consecuencia de la inmunodepresión (infección secundaria). La incidencia de ambos tipos de infección dependerá de la prevalencia de seropositividad en cada área geográfica. La tasa de infección primaria es similar en todos los trasplantes de órganos sólidos (corazón, riñón e hígado) y se sitúa como media en torno al 50%. La infección secundaria es más frecuente y su incidencia se cifra en torno al 85%. Es importante recordar que, si bien la infección primaria es menos frecuente, el desarrollo de la enfermedad y su gravedad son mayores que en las infecciones secundarias.

No todos los pacientes que se exponen a CMV desarrollan infección, lo que significa que la infectividad de CMV depende de otros factores. Uno de los más importantes es la existencia de contacto previo del receptor con él. Si el receptor tiene anticuerpos específicos frente al virus, la posibilidad de desarrollar infección al recibir un órgano o transfusiones en seropositivos es mucho más baja que en los sujetos seronegativos. El tipo y la intensidad de la inmunodepresión empleada también influyen en la incidencia y gravedad de la infección. Los episodios de rechazos, debido a la alteración inmunitaria que producen y al incremento de la inmunodepresión que implica su tratamiento, también facilitan la infección por CMV. Cuando la infección se transmite por la transfusión de hemoderivados, la cantidad de inóculo probablemente tiene importancia sobre el riesgo de infección. Otros factores implicados han sido la infección por otros herpesvirus como el 6 y 7, que activarían la replicación de CMV, el retrasplante, la hepatitis fulminante y el desarrollo de sepsis bacteriana en el postrasplante inmediato<sup>3</sup>.

Como ya hemos comentado, no todos los pacientes infectados por CMV desarrollan enfermedad. Se entiende por enfermedad cuando los pacientes desarrollan síntomas derivados de la invasión de las células del huésped. Estas

Correspondencia: Dr. F. Casafont.  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.

TABLA I. Repercusiones de la infección por citomegalovirus en los receptores de trasplante hepático

Hepatitis en el injerto Rechazo agudo y crónico Recidiva del virus de la hepatitis C Trombosis arteriales Infecciones oportunistas Disminución de la supervivencia Aumento de costes
--

células sufren tanto el daño citopático directo del virus como el derivado de la respuesta inmunitaria dirigida frente a la célula infectada. Un aspecto importante es que, para que se produzca enfermedad, el virus tiene que replicarse activamente durante bastante tiempo antes, lo que va a permitir su tratamiento temprano si la detectamos antes del desarrollo de síntomas. El tiempo medio que suele transcurrir entre el contagio y el comienzo de la infección es de 4 semanas, pero con un rango muy amplio, entre 2 semanas y más de 5 meses<sup>4</sup>. La enfermedad suele aparecer unas 2 semanas después de que se produzca la diseminación. En el trasplante hepático, la enfermedad por CMV suele aparecer en los 3 primeros meses, y con más frecuencia entre la cuarta y sexta semanas<sup>5</sup>. La aparición tardía suele guardar relación con el tratamiento de episodios de rechazo.

#### IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (TABLA I)

En el trasplante hepático la hepatitis es la afectación orgánica más frecuente. Se produce en el 4-35% de los pacientes, e incluso más en los casos de infección primaria. La alteración bioquímica es indistinguible de la del rechazo y de otras complicaciones con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial, y consiste en una elevación de transaminasas y/o incremento de las enzimas de colestasis. El diagnóstico se basa en la biopsia hepática, que permite observar las células citomegálicas con inclusiones características de la infección por CMV, y la demostración de antígenos virales o del genoma viral en el tejido hepático mediante técnicas de inmunohistoquímica o hibridación *in situ*. Desde la aparición de los nuevos antivirales, la hepatitis por CMV no suele comprometer la viabilidad del injerto, cuya pérdida por este motivo es excepcional.

La relación entre infección por CMV y rechazo es motivo de discusión. Se sabe que la infección por CMV aumenta la expresión del complejo principal de histocompatibilidad de clases I y II, y esto, al menos en teoría, podría facilitar la aparición de episodios de rechazo. A pesar de esta base fisiopatológica, desde el punto de vista clínico los resultados son contradictorios. Por ejemplo, en el estudio de Teixeira et al<sup>6</sup> la infección por CMV no tuvo influencia en la incidencia ni en la gravedad de los episodios de rechazo agudo. Por el contrario, en el trabajo de Burak et al<sup>7</sup> los episodios de rechazo agudo fueron más frecuentes en los pacientes con infección por CMV (64%) que en los que no presentaron esta infección (33,8%).

Aún más discutida está su asociación con el rechazo crónico. Varios estudios han relacionado el rechazo crónico, tanto con infección clínica como subclínica por CMV, con el hecho de implantar un órgano seropositivo en un paciente seronegativo, con la hepatitis por CMV, etc.<sup>8,9</sup>. Además, diversos autores han demostrado la presencia de ADN viral en los hepatocitos, células endoteliales y epitelio biliar de pacientes con rechazo crónico<sup>9,10</sup>. Junto a estos datos positivos existen otros que hacen dudar de esta asociación. La presencia de ADN de CMV también se ha observado en hígados que se han perdido por causas diferentes del rechazo crónico, por lo que pudiera ser una consecuencia de éste más que su causa. Estudios más recientes con técnicas capaces de determinar la existencia de replicación viral activa han demostrado que CMV se encuentra en forma inactiva en el endotelio y epitelio biliar de los pacientes con rechazo crónico, lo que hace dudar de su relación causal con éste.

Varios estudios han demostrado que la infección por CMV tiene una influencia negativa sobre la recurrencia del virus de la hepatitis C en los pacientes con trasplante hepático<sup>7,11</sup>. Recientemente, en un estudio llevado a cabo en la Clínica Mayo se comprobó que los pacientes trasplantados por hepatopatías con infección por el virus de la hepatitis C que habían presentado infección por CMV, definida como viremia positiva con necesidad de tratamiento, presentaron una mayor velocidad de progresión de la fibrosis, así como una mayor frecuencia de fallo del injerto (cirrosis, necesidad de retrasplante o muerte) que aquéllos sin infección viral<sup>7</sup>. Estos datos, sin embargo, no han sido confirmados por otros autores<sup>6</sup>.

Algún estudio ha relacionado el desarrollo de trombosis arterial con CMV sobre la base de una mayor frecuencia de esta complicación en los receptores seronegativos que reciben un órgano seropositivo<sup>12</sup>. Este fenómeno pudiera explicarse por la infección de CMV de las células endoteliales que, experimentalmente, se ha demostrado que produce una respuesta procoagulante.

La inmunodepresión que provoca la infección por CMV facilita la aparición de infecciones por otros gérmenes oportunistas, especialmente bacterias y hongos<sup>13</sup>.

La infección por CMV también se ha relacionado con una menor supervivencia del injerto y del paciente. En un estudio realizado en nuestro país, se demostró que los pacientes que presentaron enfermedad por CMV tuvieron una incidencia acumulada de pérdida del injerto al año (40%) y a los 3 años (63%) significativamente mayor que los pacientes sin esta complicación (el 22 y el 33% al año y los 3 años, respectivamente)<sup>14</sup>. Además, esto se acompañó también de una mayor mortalidad. Resultados similares obtuvieron Falagas et al<sup>15</sup>. En el estudio de estos autores la combinación donante positivo/receptor negativo y la aparición de enfermedad por CMV se asoció con un descenso significativo de la supervivencia del paciente.

Si bien la infección por CMV se asocia, como hemos visto, a una menor supervivencia del injerto y del paciente, la mortalidad atribuible directamente a este virus en los receptores de trasplante hepático no es muy elevada (se estima en un 2-3%).

La infección por CMV no sólo tiene impacto clínico sino también económico. Se ha demostrado que los pacientes que desarrollan enfermedad por CMV consumen más recursos que los que tienen infección asintomática o no tienen infección<sup>16,17</sup>. Esta diferencia se debe en gran parte a la mayor incidencia de infecciones oportunistas que padecen, las cuales contribuyen a una mayor estancia hospitalaria.

### PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

La profilaxis frente a este virus se puede realizar siguiendo 2 grandes estrategias: profilaxis universal o tratamiento anticipado.

La profilaxis universal implica la administración del fármaco a todos los sujetos susceptibles, sin valorar el grado del riesgo. Esta estrategia tiene la ventaja de ser sencilla y conferir protección universal, y es con la que se tiene mayor experiencia. Sus inconvenientes son un coste mayor, pues se administra el fármaco a muchos pacientes que nunca desarrollarían la enfermedad. Esto supone un mayor riesgo de toxicidad y la aparición de cepas resistentes. La otra alternativa realmente está a caballo entre la profilaxis y el tratamiento, y se denomina terapia anticipada. Esta fórmula consiste en tratar de forma temprana la infección en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedad sintomática. Esto exige su seguimiento con técnicas de laboratorio que nos permitan detectar la viremia antes de que aparezcan los síntomas. En el caso de la infección por CM las técnicas más utilizadas son la determinación de la antigenemia y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección del genoma viral. Esta estrategia reduce el gasto farmacéutico con respecto a la profilaxis universal, al restringir la administración del fármaco únicamente a los pacientes con riesgo elevado, y, por tanto, disminuye la toxicidad y la aparición de resistencias. Sin embargo, tiene el inconveniente de que exige un seguimiento muy estrecho y protocolizado de los pacientes; además, las técnicas de laboratorio mencionadas no están disponibles en todos los centros y aún no están perfectamente estandarizadas.

### Medidas generales

Existe una serie de medidas generales que por sí solas contribuirían a una disminución de la incidencia de la infección viral, como es evitar el trasplante de órganos y la transfusión de hemoderivados procedentes de donantes seropositivos (D+) a receptores seronegativos (R-). Esta medida, que sería muy eficaz para evitar las primoinfecciones, en la práctica es de difícil aplicación, pues el número de donantes seronegativos es escaso y la presión de las listas de espera no permitiría la demora hasta que apareciese este tipo de donantes para los receptores seronegativos. Otra medida útil es intentar evitar una inmunodepresión excesiva y la utilización de anticuerpos antilinfocitarios, política que en la actualidad ya se lleva a

cabo en la mayoría de los grupos de trasplante. Con respecto a la vacunación de los receptores seronegativos, existe poca experiencia en el trasplante hepático y se desconocen su utilidad y aplicabilidad.

### Medidas farmacológicas de profilaxis universal

#### *Inmunoglobulinas*

Uno de los primeros tratamientos utilizados fue la administración de inmunoglobulinas específicas frente a CMV. En varios trabajos se demostró cómo la administración periódica a lo largo de las primeras 16 semanas del trasplante de inmunoglobulinas por vía intravenosa era capaz de disminuir la aparición de enfermedad grave en los pacientes sometidos a trasplante hepático, cuando se la comparaba con la administración de placebo<sup>18</sup>. Esta estrategia, sin embargo, es de dudosa eficacia en los pacientes de alto riesgo (D+, R-). Su administración parece segura, pero uno de sus mayores inconvenientes es la necesidad de la administración intravenosa. Se ha ensayado también su utilización combinada con fármacos antivirales que no parece aportar ventajas sobre estos últimos en monoterapia. Actualmente es una medida poco utilizada.

#### *Fármacos antivirales*

Dentro de estos fármacos, con los que más experiencia existe son el aciclovir y el ganciclovir.

El aciclovir no es de utilidad en el tratamiento de la enfermedad por CMV, pero parece tener cierto efecto en la prevención de la infección. Son muchos los estudios que han analizado la eficacia de su administración a dosis altas (3.200 mg/d) durante los primeros meses después del trasplante hepático, con resultados contradictorios. Por ejemplo, en el estudio de Mollison et al<sup>19</sup>, en el que se comparó este fármaco con una serie histórica de pacientes que no habían recibido profilaxis, se observó una disminución significativa de la viremia y de la incidencia de infección, pero no de la aparición de enfermedad. Por el contrario, en el estudio de Moreno et al<sup>20</sup> la administración de aciclovir a las mismas dosis durante los 3 primeros meses después del trasplante consiguió disminuir la aparición de enfermedad por CMV en receptores seropositivos, sin modificar la incidencia de infección.

Un efecto adicional del aciclovir, observado en la mayoría de los estudios, es su eficacia en la prevención de la infección por herpes simple y varicela zoster.

En resumen, se podría concluir que el aciclovir tiene cierta eficacia en la profilaxis de CMV, fundamentalmente en los pacientes de riesgo bajo (R+), mientras que en los de riesgo alto (D+, R-) su utilidad es mucho menor.

El ganciclovir es un fármaco con probada eficacia frente a CMV y, por tanto, es uno de los que más se ha estudiado en los regímenes de profilaxis. En general todos los estudios han demostrado una clara eficacia de la administración de ganciclovir intravenoso en la prevención de la enfermedad por CMV, tanto en los grupos de riesgo bajo como alto. Así, por ejemplo, en el estudio de Seu et al<sup>21</sup> la

administración prolongada (superior a 7 semanas) de ganciclovir a una dosis de 6 mg/kg redujo la aparición de enfermedad por CMV a un 5,4% en casos de donante seropositivo y receptor seronegativo.

La eficacia de este fármaco cuando se ha comparado con el aciclovir parece claramente superior, especialmente en los receptores de alto riesgo<sup>22</sup> y, de igual manera, es eficaz para prevenir las infecciones por otros virus del grupo herpes. Como desventajas sobre el aciclovir cabe mencionar la administración intravenosa y su mayor coste. El primer inconveniente se ha solucionado con la aparición de formulaciones orales de ganciclovir que, si bien requieren la administración de dosis muy elevadas (3 g/día), debido a su pobre biodisponibilidad, han demostrado ser tan eficaces como las pautas intravenosas<sup>23,24</sup>. Como contrapartida, la profilaxis con la formulación oral de ganciclovir tiene un precio más elevado y parece que comporta un riesgo mayor de aparición de resistencias, especialmente en pacientes seronegativos.

La reciente aparición de un derivado del ganciclovir, el valganciclovir, que tiene una excelente biodisponibilidad por vía oral y con el que se alcanzan las mismas concentraciones en sangre que con el ganciclovir intravenoso, ha llevado a su investigación como agente profiláctico y, si bien todavía la experiencia es limitada, parece totalmente superponible a la descrita con el ganciclovir. En un trabajo reciente de la Clínica Mayo<sup>25</sup> se realizó un estudio de doble ciego con 364 pacientes de alto riesgo (D+, R-), receptores de un trasplante de órgano sólido que incluía 118 trasplantes hepáticos, que fueron aleatorizados a recibir ganciclovir oral (3 g/día) o valganciclovir oral (900 mg/día) durante 100 días. La eficacia en la prevención de enfermedad por CMV fue similar en ambos grupos (17-18%), al igual que los efectos secundarios, que fueron escasos. El valganciclovir fue más eficaz a la hora de prevenir la aparición de viremias elevadas durante el tratamiento y de resistencias, que fueron nulas con este fármaco y de un 1,9% con ganciclovir oral.

### Tratamiento anticipado

Como ya hemos comentado, otra forma de prevención encaminada fundamentalmente a evitar la aparición de enfermedad sintomática es el tratamiento de la infección en fases presintomáticas. Los métodos de detección temprana de la infección varían de unos estudios a otros, pero los más utilizados son la determinación de la antigenemia de CMV en leucocitos de sangre periférica y técnicas de PCR para la detección del genoma viral en sangre. Las técnicas cualitativas de estos 2 métodos parecen tener un adecuado valor predictivo positivo de enfermedad en pacientes seronegativos, pero son mucho menos útiles en los pacientes seropositivos. En estos últimos parece más adecuado utilizar métodos cuantitativos que están en relación con los valores de viremia, que son los que determinan realmente el riesgo de desarrollar enfermedad sintomática, en pacientes seropositivos. Estas técnicas de cuantificación de la antigenemia o de la carga viral por

PCR no están absolutamente estandarizadas, por lo que no existe un acuerdo sobre el valor de viremia a partir del cual se debería realizar el tratamiento anticipado. Hasta que esto se logre, cada centro debería realizar estudios para conocer en cada caso cuál es este valor que sirva de guía para el tratamiento anticipado.

Independientemente del método de detección de viremia utilizado, los resultados de la bibliografía con esta estrategia son alentadores. El fármaco que más se ha ensayado es el ganciclovir, tanto intravenoso como oral. En el estudio de López Medrano et al<sup>26</sup> se hizo seguimiento de un grupo de receptores seropositivos con determinaciones periódicas de antigenemia cuantitativa, y se administró tratamiento con ganciclovir intravenoso a las dosis estándar (10 mg/kg/día) durante 2 semanas a aquellos en los que fue superior a 50 células/200.000 leucocitos. El resultado fue que únicamente 2 de estos pacientes desarrollaron enfermedad. En otro estudio, realizado en la Clínica Mayo por Paya et al<sup>27</sup>, se hizo seguimiento con técnicas de PCR a los pacientes, que recibieron ganciclovir oral (3 g/día) cuando ésta fue positiva, con lo que se obtuvo también una reducción significativa en la aparición de enfermedad sintomática, tanto en los grupos de riesgo bajo como alto, comparados con un grupo control sin tratamiento. Se han llevado a cabo también estudios diseñados específicamente para comparar la eficacia entre la formulación oral e intravenosa de ganciclovir, y los resultados obtenidos con ambas formulaciones son totalmente superponibles<sup>28</sup>.

Todos estos resultados parecen poner en evidencia que el tratamiento anticipado es una estrategia eficaz, segura y probablemente más económica que la profilaxis universal. En este sentido, en el estudio de Singh et al<sup>28</sup> se analizaron los costes del tratamiento anticipado con ganciclovir teniendo en cuenta el coste de las determinaciones de antigenemia y, al compararlas con el gasto que hubiera supuesto realizar una profilaxis universal con el mismo fármaco, se observó un importante ahorro económico.

Un aspecto que merece la pena destacar es el hecho de que el éxito del tratamiento anticipado parece depender, en gran medida, del rigor en el seguimiento del protocolo de determinaciones periódicas de la viremia. Este hecho está avalado por la observación de que, en algunos estudios, el factor que mejor predijo la aparición de enfermedad en pacientes con tratamiento anticipado fue el grado de adherencia al protocolo<sup>26</sup>.

Como resumen de todo lo anteriormente expuesto se podría concluir que la profilaxis universal es útil fundamentalmente en pacientes de alto riesgo (D+, R-) y que puede realizarse con eficacia y seguridad con fármacos por vía oral. El tratamiento anticipado es también una estrategia muy eficaz y probablemente más económica que la profilaxis universal, y está fundamentalmente indicada en pacientes de bajo riesgo (R+).

### EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones fúngicas en el trasplante hepático son frecuentes (7-40%) y algunas de ellas de extrema gravedad,

con unas tasas de mortalidad que pueden llegar a alcanzar el 100%. En los últimos años se ha venido produciendo un cambio en la epidemiología, con una disminución de las infecciones por *Candida* y un aumento de la prevalencia de infecciones por *Aspergillus*. Estas infecciones ocurren habitualmente en los primeros 2 meses después del trasplante y se han identificado una serie de factores que incrementan el riesgo de padecerlas (tabla II) y que van ser de utilidad a la hora de elegir la os pacientes en quienes la profilaxis es más importante.

Como en el caso de la profilaxis antiviral, la profilaxis antifúngica puede plantearse de forma universal, bien a todos los pacientes, bien sólo a aquéllos con algunos de los factores de riesgo comentados. Otra opción es el tratamiento anticipado en pacientes con colonización. El problema de esta última estrategia es que la utilidad de los cultivos de seguimiento y su valor para el diagnóstico temprano de enfermedad están aún por determinar.

## PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

### Medidas generales

La primera medida que se debe tomar es evitar la exposición ambiental. Se debe instruir a los pacientes para que eviten aquellas actividades que les pueden poner en contacto con productos contaminados como plantas, tierra, animales, etc. Deben evitar viajar a países endémicos y durante su estancia en el hospital deben mantenerse alejados de zonas de obras y utilizar mascarillas para el traslado a los diferentes servicios. Un aspecto también muy importante es la retirada temprana de las vías intravenosas, el uso restringido de antibióticos, el inicio temprano de la alimentación oral y, en general, evitar en lo posible los factores de riesgo ya mencionados. Conviene recordar que la profilaxis antiviral tiene como efecto beneficioso añadido la reducción de la aparición de infecciones fúngicas.

### Medidas farmacológicas

La profilaxis con tratamientos específicos se basa fundamentalmente en la administración de antifúngicos. En primer lugar, tenemos los antifúngicos no absorbibles como la nistatina, clotrimazol y anfotericina B oral, que no han demostrado tener una clara eficacia en la prevención de infecciones fúngicas y, en cualquier caso, con resultados muy inferiores a los conseguidos con los antifúngicos absorbibles. En el estudio de Lumbreras et al<sup>29</sup>, en el que se comparó la administración de nistatina oral (4 10<sup>6</sup> U/día) frente a fluconazol (100 mg/día) durante 4 semanas en receptores de un trasplante hepático, este último fue mucho más eficaz a la hora de disminuir tanto la colonización como las infecciones por *Candida*, sin diferencias en la aparición de efectos secundarios. Por este motivo, actualmente los antifúngicos no absorbibles no están recomendados y la profilaxis se basa en la utilización de antifúngicos sistémicos. Entre ellos, los más utilizados

TABLA II. Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas en el trasplante hepático

Edad (> 65 años)
Insuficiencia hepática aguda
Insuficiencia renal
Diabetes mellitus
Requerimiento transfusional
Retrasplante
Tiempo quirúrgico
Anastomosis biliodigestivas
Episodios de rechazo
Bolos de esteroides
Anticuerpos monoclonales
Infecciones víricas y bacterianas
Descontaminación intestinal selectiva
Uso prologado de antibióticos

son los azoles, especialmente fluconazol e itraconazol. El fluconazol se ha utilizado tanto a dosis bajas (100 mg/día)<sup>29</sup> como altas (400 mg/día)<sup>30</sup>, y está demostrado que ambas disminuyen la frecuencia de aparición de infecciones por *Candida* incluso en pacientes de riesgo alto, si bien en el estudio de Lumbreras et al la disminución de las infecciones invasivas no alcanzó significación estadística. La utilización de dosis altas tiene el inconveniente de una mayor influencia sobre los valores de los inhibidores de la calcineurina, lo que obliga a su monitorización más estrecha durante la administración del antifúngico y tras su interrupción. El itraconazol tiene la teórica ventaja de que es eficaz también frente a *Aspergillus*. Su utilización en profilaxis ha demostrado que disminuye de forma significativa la aparición de infecciones fúngicas, comparado con placebo<sup>31</sup>. En los estudios comparativos con fluconazol, los resultados han sido totalmente superponibles<sup>32</sup>, compartiendo con el mismo su influencia sobre los valores de inmunodepresores. La utilización profiláctica de nuevos fármacos como el voriconazol, muy eficaz tanto en las infecciones por *Candida* como por *Aspergillus*, está aún por definir.

La utilización de anfotericina B, tanto en su formulación clásica como los preparados liposomales, también se ha explorado en la profilaxis antifúngica, fundamentalmente en pacientes de riesgo alto. En 2 estudios, uno en pacientes con trasplante hepático durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos<sup>33</sup> y otro en dializados<sup>34</sup>, se comprobó que la administración de anfotericina B liposomal (1-5 mg/kg) conseguía reducir la aparición de infecciones fúngicas invasivas al 0%. Más recientemente, Fortún et al<sup>35</sup> realizaron un estudio en pacientes con trasplante hepático y varios factores de riesgo para infecciones fúngicas, a los que se administró anfotericina B liposomal hasta una dosis total de 1-1,5 g, y se observó una reducción significativa de la incidencia de infecciones fúngicas invasivas con respecto a una serie histórica (el 14 frente al 36%). Esta disminución se observó también al analizar únicamente las infecciones por *Aspergillus* (el 5 frente al 23%) y, especialmente, en pacientes dializados, en los que no se produjo ninguna infección por este hongo.

En resumen, en el trasplante hepático parece recomendable realizar profilaxis frente a *Candida* únicamente en pacientes de riesgo alto administrando azoles –fluconazol,

itraconazol (100-400 mg/día) durante 3 a 8 semanas– o anfotericina B liposomal (1 mg/kg/día) durante cortos períodos de tiempo (5 días). La profilaxis universal frente a *Aspergillus* no está justificada excepto en situaciones de alto riesgo (brotes, obras, grandes movimientos de tierras, etc.). En estos casos se podría utilizar tanto el itraconazol como la anfotericina B liposomal. También puede considerarse su uso en pacientes de riesgo alto, fundamentalmente dializados y con estancias prolongadas en la unidad de cuidado intensivos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD. Citomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;22:537-49.
- Stratta RJ, Shaeffer MS, Markin RS, et al. Cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation. An overview. *Dig Dis Sci* 1992;37:673-88.
- DesJardin JA, Cho E, Supran S, Gibbons L, Werner BG, Snyderman DR. Association of human herpesvirus 6 reactivation with severe cytomegalovirus associated disease in orthotopic liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1358-62.
- Dummer JS. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: clinical manifestations and strategies for prevention. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 7):767-75.
- Stratta RJ, Shaeffer MS, Markin RS, et al. Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Arch Surg* 1989;124:1443-50.
- Teixeira R, Pastacaldi S, Davies S, et al. The influence of cytomegalovirus viraemia on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:1454-8.
- Burak KW, Kremers WK, Batts KP, et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation and donor age on outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;4:362-9.
- Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DGD, Alexander GJM. An association between cytomegalovirus infection and rejection after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:30-5.
- Evans PC, Coleman N, Wreghitt TG, Wight DGD, Alexander GJM. Cytomegalovirus infection of bile duct epithelial cells, hepatic artery and portal venous endothelium in relation to chronic rejection of liver grafts. *J Hepatol* 1999;31:913-20.
- Lautenschlager I, Hockerstedt K, Jalanko H, et al. Persistent cytomegalovirus in liver allografts with chronic rejection. *Hepatology* 1997;25:190-4.
- Rosen HR, Chou S, Corless CL, et al. Cytomegalovirus viremia. Risk factor for allograft cirrhosis after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 1997;64:721-6.
- Madalosso C, Souza NF, Ilstrup DM, Wiesner RH, Krom RAF. Cytomegalovirus and its association with hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:294-7.
- George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med* 1997;103:106-13.
- Otero J, Gavalda J, Murio E, et al. Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26:865-70.
- Falagas ME, Paya C, Ruthazer R, et al. Significance of cytomegalovirus for long-term survival after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1020-8.
- Kim WR, Badley AD, Wiesner RH, et al. The economic impact of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:357-61.
- Falagas ME, Arbo M, Ruthazer R, et al. Cytomegalovirus disease is associated with increased cost and hospital length of stay among orthotopic liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:1595-601.
- Snyderman DR, Werner BG, Dougherty NN, Griffith J, Rubin RH, Dienstang JL, et al. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation. *Ann Intern Med* 1993;119:984-91.
- Mollison LC, Richards MJ, Jhonson PDR, Hayes K, Munckhof WJ, Jones RM, et al. High-dose oral acyclovir reduces the incidence of cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1993;168:721-4.
- Moreno J, Montero JL, Gavilán F, Costán C, Herrero M, Cárdenas P, et al. Ensayo clínico abierto con aciclovir oral para la profilaxis de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante hepático de bajo riesgo. *Enf Infect Microbiol Clin* 1999;17:382-6.
- Seu P, Winston DJ, Holt CD, Kaldas F, Busuttil RW. Long-term ganciclovir prophylaxis for successful prevention of primary cytomegalovirus (CMV) disease in CMV-seronegative liver transplant recipients with CMV-seropositive donors. *Transplantation* 1997;64:1614-7.
- Winston DJ, Wirin D, Shaked A, Busuttil RW. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients. *Lancet* 1995;356:69-74.
- Gane E, Saliba F, García Valdecasas JC, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* 1997;350:1729-33.
- Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral ganciclovir versus prolonged intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in high-risk cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients with cytomegalovirus-seropositive donors. *Transplantation* 2004;77:305-8.
- Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2004;4:611-20.
- López Medrano F, Lumbreras C, Otero JR, González Alegre MT, San Juan R, Folgueira D, et al. Eficacia del tratamiento anticipado con ganciclovir en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de un trasplante de hígado. *Med Clin (Barc)* 2004;122:41-5.
- Paya C, Wilson JA, Espy MJ, Sia IG, DeBernardi MJ, Smith TH, et al. Preemptive use of oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus infection in liver transplant patients: a randomised, placebo-controlled trial. *J Inf Dis* 2002;185:854-60.
- Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Cytomegalovirus antigenemia directed pre-emptive prophylaxis with oral versus i.v. ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 2000;70:717-22.
- Lumbreras C, Cuervas Mons V, Jara P, Palacio A, Turrión VS, Barrios C, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of candida infection following liver transplantation. *J Inf Dis* 1996;174:583-8.
- Winston DJ, Pakrasi A, Busuttil RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:729-37.
- Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GLA, McDougal J, Colby WD. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomised, double-blind study. *Transplantation* 2003;76:977-83.
- Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:688-95.
- Singhal S, Ellis RW, Jones SG, Miller SJ, Fisher NC, Hastings JGM, et al. Targeted prophylaxis with amphotericin B lipid complex in liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:588-95.
- 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* 2002;71:910-3.
- Fortún J, Martín Dávila P, Moreno S, Bárcena R, De Vicente E, Honrubia A, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *JAC* 2003;52:813-9.