

# PROTOCOLO GENERAL TRASPLANTE HEPÁTICO

Fecha de actualización del documento: 01/06/2021

Responsables de la actualización del documento:

Loreto Hierro, Gema Muñoz Bartolo, Lorena Fernández Tomé, Esteban Frauca, MD Lledín

## A. Período inmediato pre-trasplante

### 1. Preparación antes de iniciar el procedimiento quirúrgico

- Revisión de la historia clínica.
- Revisar que tiene consentimiento informado de Trasplante, Banco de Sangre y Biobanco firmados
- Revisar alergias medicamentosas.
  
- Peso, Talla, exploración física, satO2
  
- Toma de muestras (faringe, rectal, orina) para cultivo de bacterias y hongos
- PCR Coronavirus SARS Cov 2
  
- Enema con suero salino fisiológico (100 a 200 cc según edad, ó 10 ml/kg)
- Baño con gel de clorhexidina
  
- Analítica: hemograma, coagulación, iones, bioquímica hepática, PCR, gasometría venosa, pruebas cruzadas
- Muestra para HLA (tubo lo recogerá la Coordinadora de Trasplante)
  
- Canalización de vía venosa periférica
- Glucosalino 1/5 (menores de 1 año) o glucosalino 1/3 (mayores de 1 año) a necesidades basales
  
- Dieta absoluta
- Medicación:
  - ❖ Ranitidina i.v. 1.5 mg/kg/dosis (máximo 50 mg) cada 6 horas, ó bien Omeprazol iv 1 mg/Kg/dosis cada 12 horas.
  - ❖ Nistatina 1 dosis oral: 25.000 UI/kg
  - ❖ Antibióticos perioperatorios: planear comienzo para que reciba 1 dosis antes de ir a quirófano.
  - Profilaxis antibiótica en función de la situación pretrasplante del paciente (ingreso con antibioterapia previa, situación estable en domicilio...) y de los antecedentes microbiológicos (revisar si portador previo de bacteria multirresistente). El objetivo general es cubrir Gram positivos, Gram negativos y anaerobios.
  - Pauta en paciente no portador de bacteria multirresistente y sin otros factores de riesgo: Vancomicina iv 10 mg/kg cada 6 horas (diluida a una concentración máxima 5 mg/ml SG5% o SSF y tiempo de infusión: 60-90 minutos + Piperacilina-Tazobactam (dosis de Piperacilina 100 mg/Kg/6-8h iv, máximo 4 gr/6h).

- ⊖ En paciente portador de bacteria resistente, productora de Betalactamasa o Carbapenemasa VIM/OXA48: Vancomicina iv 10 mg/kg cada 6 horas + Meropenem (20 mg/kg dosis cada 8 horas podría ser suficiente en caso de betalactamasas, 40 mg/kg/dosis en caso de carbapenemasas). Se valorará asociar Amikacina (15 mg/kg/dosis cada 24 horas) en función de sensibilidad.

- Comentar la historia, analítica y peculiaridades del niño con el anestesista
- Adjuntar una hoja de tratamiento para el periodo intraoperatorio, para continuar ranitidina/omeprazol y antibióticos durante el acto quirúrgico. Añadir instrucción de Metilprednisolona 10 mg/kg (máximo 500 mg) a infundir iv en quirófano tras la revascularización portal.
- Llevar a quirófano y entregar a enfermera asistente del anestesista el envase de RNA later para guardar muestra de hígado de explante (previo a ser depositado en formol). Recoger la muestra y llevar tubo a nevera de consulta Hepatología

## B. POSTOPERATORIO

### 1. Medidas de profilaxis de infección

#### **Profilaxis de infección bacteriana**

- Aislamiento
- Personal con mascarilla
- Lavado de manos con jabón, y después aplicar solución hidroalcohólica
- Toma de muestras para cultivo (líquido peritoneal drenado, aspirado bronquial, orina, hemocultivo) cada 3 días la primera semana, después según indicación clínica
- Toma de frotis rectal cada semana (vigilancia de bacterias resistentes)
- Nistatina 25.000 UI/kg/dosis cada 6-8h oral (periodo de hospitalización)
- Antibioterapia:
  - Paciente convencional: continuar durante 5 días con pauta iniciada en el momento preoperatorio e intraoperatorio. Monitorizar niveles de Vancomicina para evitar nefrotoxicidad.
  - Posteriormente reevaluar prolongar duración o cambio según complicaciones o hallazgos microbiológicos.
  - En paciente con circunstancias especiales de riesgo como perforación intestinal intraoperatoria, Y Roux nueva, fuga biliar o con datos clínicos o analíticos de infección, valorar cambio de Piperacilina-Tazobactam por Meropenem y prolongación de duración. Modificaciones posteriores según hallazgos microbiológicos.

#### **Profilaxis de infección fúngica:**

-Paciente sin circunstancias especiales: no administrar (solo dar Nistatina oral, todo el ingreso)

-Paciente con riesgo\*: Micafungina 1 mg/Kg/día. x7 días o mientras dure la situación de riesgo

\* riesgo infección fúngica: cierre diferido de pared abdominal (malla), politransfusión por hemorragia intraoperatoria o postoperatoria, diálisis, insuficiencia renal severa, perforación intestinal, antibioterapia prolongada previsible.

#### **Profilaxis de Pneumocystis jirovecii**

El periodo de más riesgo es desde mes 1 a 6.

-Sulfametoxazol-trimetoprim oral (trimetoprima 5 mg/kg/día repartido cada 12h de manera continua desde el día 21.

-Duración mínima: 6 meses. Lo mantenemos 2 años generalmente.

-Volver a administrar en periodos de aumento de inmunosupresión

### **Profilaxis de citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (EBV)**

En todos los pacientes, desde el postoperatorio inmediato (inicio a las 48 h postrasplante, tras recuperación de trombopenia).

Duración de profilaxis: hasta fin de mes 6.

Inicio: Ganciclovir iv 5 mg/kg/dosis (máximo 250 mg) cada 12 h durante 15 días (adaptar según FGE), seguido de Valganciclovir oral: dosis: 7x superficie corporal x FGE (máximo 900 mg), cada 12 horas

Controles: Cuantificación DNA de CMV y EBV a los 30 días, 3º mes y 6º mes. Tras finalizar profilaxis: cada 3 meses, chequeo indefinido

Volverá a administrarse, o se mantendrá más tiempo la profilaxis antiviral mientras el paciente reciba una inmunosupresión intensa (como en el rechazo) o mantenga una condición general no recuperada.

#### Tratamiento de infección CMV:

Criterio: DNA-CMV mayor de 10e5: tratar siempre. DNA CMV mayor de 10e3: particularizar si recibe o no tratamiento según momento del seguimiento y síntomas.

-Si hay síntomas (citopenia, exantema, neumonitis, o hepatitis): reducir inmunosupresión, y administrar Ganciclovir iv hasta resolución de síntomas seguido de valganciclovir oral, hasta completar 2 meses. Añadir gammaglobulina antiCMV si hay neumonitis.

-Si no hay síntomas: Valganciclovir 1 mes (confirmar DNA-CMV indetectable).

#### Tratamiento de infección EBV:

DNA-EBV > 2.4x10e4 copias/ml: reducir inmunosupresión disminuyendo nivel de tacrolimus a <4 ng/ml. Si persiste elevado o es mayor de 10e5 reducción de nivel de tacrolimus a 2-3 ng/ml.

Añadir valganciclovir hasta obtener DNA-EBV inferior a 2.4x10e4 copias/ml

-Si hay síntomas (hipertrofia amigdalар, hipertrofia adenoidea, diarrea, adenopatías, neumonitis, esplenomegalia, y/o fiebre): realizar biopsia para descartar síndrome linfoproliferativo, que requeriría según el grado histológico y según exista afectación de órgano: disminuir tacrolimus, retirar tacrolimus, administrar rituximab, y/o quimioterapia.

## **2. Medidas de profilaxis de trombosis**

- Evitar Hb >12 g/dL
- Objetivo de Hb 8-10 g/dL en postrasplante inmediato
- Reponer drenaje abdominal con seroalbúmina a partir de la ausencia de sangrado activo
- Cuantificar antitrombina (en 1º día): administrar 1 dosis (AT = (100- actividad AT paciente) x Peso) si el valor de AT es <70. Si coincide APP menor de 40% deberá administrarse también plasma 10 cc/kg.

#### Pacientes riesgo standard

- En ausencia de sangrado activo, con plaquetas >50.000/μL y APP >40% (sin plasma): iniciar heparina sódica en perfusión continua (10 U/Kg/hora :240-300 U/kg/día) Objetivo TTPA: ratio 1-1,5 ó antiXa 0.2-0.4
- Duración de heparina: 10-15 días, según estado de recuperación del paciente
- Cambio a Acetilsalicílico 2-3 mg/kg/día oral (si Plt >50.000) ó dipiridamol 1 mg/kg/dosis cada 8 horas a los 10-15 días, fin a los 30 días.

Pacientes de mayor riesgo vascular (sutura compleja, calibre fino, estenosis portal, patrón arterial parvus tardus, injerto grande):

- heparina sódica iv en perfusión continua 300 UI/kg/día, objetivo TTPA ratio 1-1,5, o antiXa 0.2-0.4

- seguida de: heparina de bajo peso molecular (HIBOR cada 24 horas subcutáneo, dosis regulada por nivel de anti-Xa) hasta fin del riesgo (recuperación de patrón de flujo), o hasta fin del mes 1.
- Si el riesgo es la arteria hepática puede sustituirse heparina por Acetilsalicílico 2-3 mg/kg/día oral. Si el riesgo es porta o suprahepática: heparina de bajo peso es preferible, si hay dificultad para su administración sustituir por acetilsalicílico 2-3 mg/kg/día

### 3. Profilaxis de hemorragia digestiva

Omeprazol 1 mg/Kg/dosis cada 12 horas o Ranitidina 1.5 mg/kg/dosis iv cada 6 h. Cambio a vía oral cuando la situación clínica lo permita, mantener durante el período de hospitalización.

### 4. Inmunosupresión

#### • Standard

Intraoperatorio: Metilprednisolona 10 mg/kg (max 500 mg) en reperfusión del injerto

Post-operatorio: combinación corticoide+ basiliximab+ tacrolimus

#### • Insuficiencia renal:

Corticoide+ basiliximab y tacrolimus (disminuido en nivel 2-5 ng/ml menos respecto a la pauta standard

Asociación de mofetil-micofenolato 600 mg/m<sup>2</sup> o 20-30 mg/Kg/día (repartido cada 12 horas) oral

#### • Miocardiopatía , alergia alimentaria múltiple:

Sustitución de tacrolimus por ciclosporina microemulsión

## Dosificación de inmunosupresores

### Corticoide (metilprednisolona)

#### Niños menores de 30 kg:

- 10 mg/kg intraoperatorio.
- Día 1 a 6: 2 mg/kg/día.
- Día 7 a 13: 1 mg/kg/día.
- Día 14 a 20: 0,7 mg/kg/día.
- Día 21 a 28: 0,5 mg/kg/día.
- Mes 2: 0,3 mg/kg/día.
- Mes 3: 0,2 mg/kg/día
- Desde el 6<sup>o</sup> mes: cambio a días alternos (0,2 mg/kg cada 48 h)

#### niños mayores de 30 kg:

- 10 mg/kg intraoperatorio max 500 mg
- Día 1 a 6: 0,7 mg/kg/día.
- Día 7 a 13: 0,4 mg/kg/día.
- Día 14 a 20: 0,25 mg/kg/día.
- Día 21 a 28: 0,2 mg/kg/día.
- Mes 2 y 3: 6 mg día.

Desde 3 mes: cambio a 6 mg cada 48 horas

### Tacrolimus

Tacrolimus formulación granulada para administración por SNG o vía oral en niños, diluida en agua. No administrar otras medicaciones orales ni alimentos desde 1 hora antes hasta 1 hora postdosis.

- Comienzo en las primeras 2 h postrasplante: 0,07 mg/kg por sonda nasogástrica (pinzada 1 h).
- Siguiete dosis al menos 6 h después, para ajustar horario conveniente a la extracción de niveles.

- 1er día: 0,15 mg/kg/día repartido en 2 dosis
- Dosis sucesivas según nivel.
- Control diario de nivel en valle.

#### Tacrolimus Nivel deseado (inmunoensayo sangre total, ng/mL)

- semanas 1 y 2: **12** mg/L (de 10 a 15);
- semanas 3 y 4: **10** mg/L (de 8 a 12);
- meses 1 a 3: **8** mg/L (de 6 a 10);
- meses 4 a 12: **6** mg/L (de 4 a 8);
- posteriormente **4** mg/L (de 2 a 6).

#### **antIL2R (Basiliximab)**

Dosis: al día 0 y día 4 postrasplante

- 10 mg i.v. si el peso es <35 kg
- 20 mg si el peso es >35 kg

#### **Fármacos alternativos y complementarios en situaciones especiales:**

##### **ciclosporina microemulsión**

- Comienzo en las primeras 2 h postrasplante: 10 mg/kg por sonda nasogástrica, sonda pinzada 1 h. Siguiendo dosis ajustada al horario conveniente para extracción de niveles, al menos, 6 h tras la primera dosis:
- Día 1: 15 mg/kg/día repartidos cada 12 h.
- Dosis sucesivas según nivel.
- Control diario de nivel 2 h postadministración (C2).

Nivel deseado ( sangre total, ng/mL):

- Días 1 al 14: valle: 250-350; C2: 1000-1200.
- Semanas 3 a 12: valle 200-300; C2: 800-1000.
- Posteriormente: valle 150-200; C2: 600-800.
- Largo plazo (desde 9º mes): valle 100; C2: 400-600.

##### **Micofenolato**

15 mg/kg cada 12h ó 600 mg/m<sup>2</sup> cada 12h, oral

Dosis fija, descender si hay citopenia, o si MMF se utiliza como un complemento de inmunosupresión con descenso de tacrolimus.

##### **Sirolimus**

Nivel deseado: 4-8 ng/ml

#### **5. Profilaxis antibiótica en procedimientos**

- Realización de biopsia hepática

Cefotaxima 100 mg/Kg/día (inicio antes del procedimiento y otra dosis 8 h después).

- Radiología intervencionista

- Acceso por vía central: teicoplanina 10 mg/kg/día o vancomicina 10 mg/kg cada 6-8h durante 24 h.

- Acceso transhepático: según antecedentes microbiológicos del paciente: standard: teicoplanina (o vancomicina) + piperacilina-tazobactam durante 24 h.

#### **6. Analítica y exploraciones rutinarias en el postoperatorio precoz**

- 1º y 2º días:

- Vigilancia: hemodinámica, sangrado, alcalosis, hipocalcemia, hipopotasemia, fallo primario
- Radiografía de tórax (especial atención a la posición del tubo endotraqueal, catéteres y sondas).

- Ecografía Doppler hepática: diaria, especial atención a los flujos arterial y portal.
- Analítica: gasometría arterial con iones, calcio iónico y hematocrito cada 6 h, hemograma, coagulación, transaminasas y bilirrubina cada 8-12 h.
- Nivel de inmunosupresor: diario.
- Muestras para estudio bacteriológico de todas las localizaciones.

- 3º a 7º días:

- Vigilancia: infección, rechazo, trombosis arterial, balance hidroelectrolítico.
- Ecografía Doppler hepática: diaria.
- Radiografía de tórax: diaria si prosigue intubado.
- Analítica: gasometría arterial o venosa, calcio iónico, hemograma, bioquímica hepática, iones y coagulación cada 12 h.
- Nivel de inmunosupresor: diario.
- Muestras para estudio bacteriológico: cada 2 días.
- Biopsia hepática si el curso de las transaminasas y la bilirrubina no sigue el descenso característico hacia la normalidad.

- Segunda semana

- Vigilancia: rechazo, infección.
- Ecografía Doppler hepática: semanal.
- Analítica completa y nivel de inmunosupresor: diario.
- Bacteriología: semanal.

- 3ª y 4ª semanas

- Vigilancia: infección, cambios en la farmacocinética de los inmunosupresores.
- Ecografía Doppler hepática: semanal (vigilancia vía biliar, colecciones abdominales y zona de corte si el injerto es reducido).
- Analítica completa y nivel de inmunosupresor: cada 3 días.
- Bacteriología: semanal.

- 2º mes

- Vigilancia: infección viral.
- Ecografía Doppler: cada 15 días.
- Analítica y nivel de inmunosupresor: cada 15 días.
- Cuantificación DNA del EBV y CMV: mensual.

## 7. Seguimiento rutinario en consulta externa.

- Anamnesis y exploración física general.

- Cada 3 meses
- Cumplimiento de medicación.
- Procesos intercurrentes.
- Medicación en procesos intercurrentes (especial atención a los fármacos que puedan interaccionar con los anticalcineurínicos, como los macrólidos).
- Desarrollo ponderal y estatural.
- Desarrollo psicomotor y aprendizaje escolar, audición y visión
- Síntomas hepáticos específicos (prurito, etc.)
- Chequeo de vacunas rutinarias.
- Datos de posible toxicidad de fármacos: Cushing, vello, temblor, polidipsia, nicturia (enuresis), tensión arterial.
- Datos de posible proceso linfoproliferativo asociado al VEB: adenopatías, mala respiración nasal, hipertrofia amigdalal, hipertrofia de glándulas salivales, diarrea, organomegalia.

- Datos analíticos y otras exploraciones

Cada 3 meses:

-Hemograma, bioquímica general (glucemia, iones, creatinina, gasometría venosa, colesterol, triglicéridos, transaminasas, GGT, bilirrubina, úrico, fosfatasa alcalina, nivel de inmunosupresor, cuantificación DNA de CMV y EBV, sedimento).

Cada 12 meses:

-Ecografía abdominal, Doppler hepático.

- Vacunar de gripe anual

- Otros controles

- Seguimiento específico en la Unidad de Nutrición de los niños trasplantados con una edad menor de 2 años, y a todos los afectados gravemente pretrasplante (seguimiento de medidas de apoyo previas como la alimentación enteral nocturna y consideración de su duración postrasplante).

- Seguimiento específico en el Servicio de Nefrología a los pacientes con alteraciones renales previas al trasplante y a en los que después del trasplante presenten creatinina sérica elevada o hipertensión arterial, o proteinuria. Consideración de inhibidores de convertasa de angiotensina, tiazidas, hormona de crecimiento y eritropoyetina (EPO) por parte del especialista en Nefrología.

- Control oftalmológico y de audición por especialista, según antecedentes

## 8. Principales normas en el seguimiento

-Evitar fármacos con interacción con ciclosporina/tacrolimus.

-Vigilar el cumplimiento de la inmunosupresión.

-Favorecer la integración normal del niño en todas las actividades de su edad, pero evitar la guardería en los menores de 3 años y viajes o campamentos escolares en niños y adolescentes, salvo que haya un adulto responsable de administrar la medicación.

-Cuidado especial de los procesos con vómitos o diarrea: inducen insuficiencia renal fácilmente (está disminuida la capacidad de concentración urinaria), en niños con tacrolimus la diarrea aumenta los niveles sanguíneos del fármaco. Hospitalizar y asegurar la entrada de aportes i.v. basales para la edad (y 20 cc/kg más por la posible tubulopatía), añadiendo más aportes (oral o i.v.) para reponer las pérdidas mantenidas.

-Profilaxis de insuficiencia suprarrenal si patología severa concomitante o cirugías. Aumentar dosis de esteroide transitoriamente de forma preventiva, de forma que reciban la producción fisiológica de cortisol (i.v.: 6-9 mg/m<sup>2</sup>/día, oral: 10-15 mg/m<sup>2</sup>/día) multiplicada por 3, o su equivalente en otro preparado de corticoide. Volver a la dosis previa de esteroide del paciente en cuanto pase la situación de estrés.

-Vigilar que haya una protección continuada frente a Pneumocystis (pautas válidas diversas con cotrimoxazol (diario cada 12h, o 3 veces en semana 1 vez al día), VHB, VHA, gripe, Haemophilus, neumococo y meningitis).

-Vigilar función renal (filtrado glomerular y proteinuria). Modificar inmunosupresión en pacientes con función renal comprometida: (FGE<70 ml/min)

*Pauta de inmunosupresión para pacientes con función renal comprometida en el seguimiento a medio-largo plazo:*

Micofenolato mofetilo (MMF) 300 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h la primera semana, después 600 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h (disminuir si leucopenia).

Tras una semana de MMF a dosis completa: descenso progresivo del inhibidor de la calcineurina para conseguir un nivel del 30-50% menos del basal a lo largo de 3 semanas.