

Infección precoz en el paciente con trasplante hepático: incidencia, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos

Isabel Losada^a, Valentín Cuervas-Mons^b, Isabel Millán^c y Diego Dámaso^d

^aServicio de Microbiología. Complexo Hospitalario Juan Canalejo de A Coruña. Unidades de ^bTrasplante Hepático y ^cBioestadística y ^dServicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

OBJETIVOS. Estudio descriptivo y análisis de factores de riesgo de infección precoz. Estudio de resistencias de los aislados bacterianos.

PACIENTES Y MÉTODOS. Se estudiaron 149 transplantados hepáticos. Se definió infección precoz en 0-90 días postrasplante. Se analizaron variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias. Se estudiaron los microorganismos aislados. Se utilizó descontaminación intestinal selectiva (DIS) con quinolonas y profilaxis perioperatoria y antifúngica en todos los pacientes. **RESULTADOS.** La incidencia de infección fue del 73,1%: bacterianas (49,7%), virales (35,5%), fúngicas (10,1%) y mixtas (4,5%). Las más frecuentes en el primer mes fueron bacterianas y en el segundo y tercero, virales ($p = 0,001$). Factores de riesgo en el análisis multivariante: días de nutrición parenteral, cirugía más de 5 h, rechazo y estado seronegativo para citomegalovirus. En 1.278 cultivos se aislaron microorganismos: 77,9% cocos grampositivos y 19% bacilos gramnegativos aerobios. La sensibilidad a vancomicina (VAN) de *Staphylococcus* fue del 99,6-100% y a teicoplanina (TEI) del 97,9-100%. El 1,2% de *Enterococcus faecalis* y el 4,5% de *Enterococcus faecium* fueron resistentes a VAN. El 68,7% de los *S. aureus* fueron SAMR. La tasa de resistencias de bacilos gramnegativos a quinolonas fue del 38,8%.

CONCLUSIONES. La mayor incidencia de infección fue observada en los primeros 30 días postrasplante, siendo la bacteriana la más frecuente. La duración de la cirugía de más de 5 h fue el factor de riesgo más importante de infección bacteriana. Los grampositivos fueron las bacterias más frecuentes. El tratamiento empírico de la infección bacteriana precoz debe incluir VAN o TEI. La DIS condicionó escasa incidencia de infecciones por bacilos gramnegativos, de los cuales el 38,8% presentaban resistencia a quinolonas.

Palabras clave: Trasplante hepático. Infección. Factores de riesgo. Sensibilidad antibiótica.

Early infection in liver transplant recipients: incidence, severity, risk factors and antibiotic sensitivity of bacterial isolate

OBJECTIVES. To conduct a descriptive study with an analysis of risk factors for early infection in liver transplant patients, and to determine the resistance of the bacteria involved.

PATIENTS AND METHODS. The study included 149 liver transplant recipients. All cases of infection occurring 0-90 days after transplantation were considered early infection. Pre-, intra- and postoperative variables were analyzed, and isolated microorganisms were studied. Selective bowel decontamination with quinolones, and perioperative and antifungal prophylaxis were carried out in all patients.

RESULTS. The incidence of infection was 73.1%: bacterial (49.7%), viral (35.5%), fungal (10.1%) and mixed (4.5%). In the first postoperative month the most frequent infections were bacterial and in the second and third months, viral ($p = 0.001$). Multivariate analysis of risk factors identified the following: days of parenteral nutrition, duration of surgery > 5 hours, rejection and CMV seronegative status. Among 1278 cultures, the following microorganisms were isolated: 77.9% gram-positive cocci (GP) and 19% aerobic gram-negative bacilli (GNB). Sensitivity of *Staphylococcus* to vancomycin was 99.6-100% and to teicoplanin 97.9-100%. VAN resistance was observed in 1.2% of *E. faecalis* and 4.5% of *E. faecium*. Among *S. aureus* strains, 68.7% were MRSA. The resistance rate of GNB to quinolones was 38.8%.

CONCLUSIONS. Incidence of infection was higher the first 30 days after transplantation, with bacterial infection predominating. Duration of surgery > 5 hours was the most important risk factor for acquiring bacterial infection. GP were the most frequently isolated bacteria. Empirical treatment of early bacterial infection should include vancomycin or teicoplanin. Selective bowel decontamination resulted in a low incidence of GNB infections, among which there was 38.8% resistance to quinolones.

Key words: Liver transplant. Infection. Risk factors. Antibiotic sensitivity.

Introducción

Antes de la introducción de la ciclosporina, la incidencia de infección bacteriana o fungemia en el transplantado

Correspondencia: Dra. I. Losada Castillo.
Servicio de Microbiología. Complexo Hospitalario Juan Canalejo.
Ctra. de As Xubias, 64. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: isabelllosada@hotmail.com

Manuscrito recibido el 19-07-2001; aceptado el 12-04-2002.

hepático se elevaba al 70-80%¹⁻³. Ésta fue decreciendo en diferentes grupos de trasplante al mismo tiempo que la mortalidad, que era del 50% antes de 1980, entre el 25-35% en la década de los años 1980 y en algunos grupos inferior al 10% en la década de 1990⁴, aunque en un estudio de autopsias la infección fue la causa más frecuente de muerte, en el 64% de los casos⁵. La infección como complicación en transplantados hepáticos es superior con relación al resto de los transplantados de otros órganos sólidos debido a la complejidad de la técnica quirúrgica, ya que se trata de una cirugía abdominal potencialmente contaminada⁴. Por ello, a estos pacientes se les administra una descontaminación intestinal selectiva (DIS), con antimicrobianos^{6,7}. Se han descrito dos regímenes de DIS, uno que utiliza antibióticos orales no absorbibles⁶ y otro que usa quinolonas y antifúngicos⁷. Estos regímenes de DIS han cambiado el espectro de los microorganismos aislados en estos enfermos de modo que antes del uso de la DIS eran bacilos gramnegativos aerobios los más frecuentemente aislados y actualmente son los cocos grampositivos⁸. Por otra parte, la aparición de bacterias resistentes a los regímenes de DIS con quinolonas está poco estudiada, aunque sí se ha hecho en cirróticos con DIS con norfloxacino⁹ y en bacteriemias por *Escherichia coli* en neutropénicos con cáncer que recibieron también profilaxis con norfloxacino¹⁰.

Así mismo, se han descrito numerosos factores de riesgo relacionados con los diversos tipos de infección en los transplantados hepáticos¹¹⁻¹⁸.

Por lo anteriormente expuesto se ha planteado conocer cuál es la incidencia de las infecciones precoces en los transplantados hepáticos, así como la localización de las infecciones, la mortalidad y los factores de riesgo de su aparición durante los primeros 90 días postrasplante. También se planteó conocer los microorganismos aislados con más frecuencia, su importancia clínica y la sensibilidad antibiótica que presentan teniendo en cuenta que se realizó DIS con quinolonas.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional de la infección precoz existente en 154 trasplantes hepáticos consecutivos realizados en el Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro de Madrid entre enero 1992 y diciembre de 1996. Se excluyeron 5 pacientes que no sobrevivieron más de 24 h tras el trasplante, por lo cual la población estudiada fue de 149 trasplantes que correspondieron a 139 pacientes, 85 varones y 54 mujeres, con una edad media de $46 \pm 12,2$ años. Todos los pacientes fueron analizados individualmente.

Criterios de infección

Se definió infección precoz a la aparecida durante los primeros 90 días postrasplante. Se subdividió en "infección del primer mes" si el episodio ocurrió en los primeros 30 días postrasplante, e "infección del segundo y tercer mes" cuando el episodio se produjo entre los días 30 y 60 postrasplante.

La presencia de un episodio infeccioso se estableció cuando el microorganismo se aisló de un sitio normalmente estéril o bien de cualquier localización con clínica compatible, o hubo sospecha clínica de infección sin aislamiento pero el cuadro respondió al tratamiento antimicrobiano empírico. No se consideraron infecciosos los episodios febriles en los que no se aisló ningún microorganismo o no se realizó tratamiento antiinfeccioso y se resolvió el cuadro clínico.

Se consideró que existía colonización cuando el microorganismo fue aislado de muestras habitualmente no estériles y no había clínica asociada.

Se definieron como contaminaciones/indefinidos aquellos casos en que los microorganismos aislados eran saprofitos de piel y mucosas, crecieron en menos del 50% de las muestras o no se asociaron a clínica ni fueron tratados.

Se utilizaron las definiciones de infección categorizadas, según la localización y el agente productor, descritas por Kusne et al¹⁹, Payá et al²⁰ y Wade et al⁸. Se analizaron todas las infecciones presentadas por el paciente durante el período del estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Para el estudio de los factores de riesgo se recogieron datos de 45 variables: preoperatorias ($n = 7$), intraoperatorias ($n = 7$) y postoperatorias ($n = 31$).

El estudio descriptivo contempla variables como el número total de episodios infecciosos, la etiología, el tipo de infección, la evolución final de los pacientes (vivo o muerto) y la causa de la muerte, que se definió según los hallazgos anatomo-patológicos de las autopsias o los criterios clínicos que constaban en las historias. Se denominó mortalidad atribuida a infección, cuando ésta fue la causa determinante de la muerte.

Se estudiaron todos los microorganismos aislados en diferentes cultivos, tanto de vigilancia como diagnósticos. Para el estudio de la sensibilidad antibiótica se estudió la susceptibilidad de los grampositivos a ampicilina (sólo *Enterococcus* spp.), cloxacilina, eritromicina, cotrimoxazol, ciprofloxacino, norfloxacino, vancomicina, teicoplanina y fosfomicina. Se estudió la sensibilidad de los bacilos gramnegativos a las quinolonas. Los antibiogramas se realizaron bien por dilución en microplaca automatizada o por el método de difusión disco-placa con lectura cualitativa.

Manejo clínico de los pacientes del estudio

Se administró inmunosupresión con ciclosporina, azatioprina y prednisona a todos los pacientes excepto a 11 que recibieron tacrolimus y esteroides. En 12 de los pacientes se ensayó inicialmente inmunosupresión con BT-563, esteroides y azatioprina durante los 10 primeros días postrasplante, y posteriormente, se continuó con ciclosporina, azatioprina y prednisona.

Para tratamiento del rechazo se administró metilprednisolona 1 g diario durante 3 días por vía intravenosa. Si la respuesta fue favorable se clasificó al rechazo como corticosensible; si no hubo respuesta se consideró resistente a corticoides y se trató con OKT3 durante 14 días.

Se les administró profilaxis antibacteriana durante las primeras 48 h postrasplante con amoxicilina o amoxicilina con ácido clavulánico (1 g/6 h) y cefotaxima (1 g/6 h) a la práctica totalidad de los pacientes.

Para la profilaxis antifúngica se utilizaron 3 fármacos diferentes, según los ensayos clínicos que estaban en curso en cada momento: nistatina 500.000 U/6 h ($n = 15$), fluconazol 100 mg/día ($n = 117$) e itraconazol ($n = 17$) durante el tiempo que los pacientes permanecieron ingresados tras el trasplante.

A todos los pacientes se les practicó DIS con quinolonas (norfloxacino) desde el trasplante hasta el alta hospitalaria.

A los pacientes que recibieron OKT3 o a los que tuvieron emparejamiento D+/R- para citomegalovirus (CMV) se les administró ganciclovir durante 14 días.

Procesamiento microbiológico de las muestras de los pacientes del estudio

Pretrasplante: se realizaron, tanto al donante como al receptor, determinaciones serológicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), CMV, virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), virus de Epstein-Barr (VEB) y virus de la varicela-zóster (VVZ). Así mismo, al receptor se le realizaron cultivos para bacterias y hongos de sangre, orina, heces y exudado orofaríngeo.

TABLA 1. Etiología de la infección según el momento de aparición en el postrasplante: primer mes o segundo y tercer mes

	Infección primer mes (%) [*]	Infección segundo y tercer mes (%)
Bacteriana	72 (56,6)	16 (32)
Fúngica	15 (11,8)	3 (6)
Viral	37 (29,1)	26 (52)
Protozoaria	0 (0)	0 (0)
Mixta	3 (2,3)	5 (10)
Total	127	50

*p = 0,001 respecto a segundo y tercer mes.

TABLA 2. Tipos de infección

Infección	Global (%)	Primer trasplante (%)	Retrasplante (%)
Mucocutánea	35 (19,7)	34 (20,8)	1 (7,1)
Neumonía	27 (15,2)	25 (15,3)	2 (14,2)
Tracto urinario	25 (14,1)	21 (12,8)	4 (28,5)
Bacteriemia	25 (14,1)	22 (13,4)	3 (20)
Intraabdominal	16 (9)	15 (9,2)	1 (7,1)
Enfermedad por CMV	13 (7,3)	13 (7,9)	0 (0)
Herida quirúrgica	11 (6,2)	9 (5,5)	2 (14,2)
Hepatitis	10 (5,6)	10 (6,1)	0 (0)
Biliar	8 (4,5)	7 (4,2)	1 (7,1)
Gastroenteritis	4 (2,2)	4 (2,4)	0 (0)
Otitis	2 (1,1)	2 (1,2)	0 (0)
Arteritis	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0)
Total episodios infección	177	163	14

CMV: citomegalovirus.

Postrasplante: se cultivaron muestras de los drenajes diariamente durante los primeros 5-7 días. A lo largo del ingreso se efectuaron, sin una cronología preestablecida, cultivos de muestras de orina, heces, orofaringe, bilis y drenajes. Cuando hubo fiebre o sospecha de infección se enviaron muestras para aislamiento de bacterias y hongos. Para aislamiento de virus se recogieron muestras de sangre anticoagulada, orina, broncoaspirados y biopsias, fundamentalmente.

Las muestras se sembraron y cultivaron para bacterias y hongos según los protocolos del servicio de microbiología. En las muestras de broncoaspirados pulmonares de realizaron también inmunofluorescencia directa para la identificación de *Legionella pneumophila* y tinción con metenamina de plata para identificación de *Pneumocystis carinii*. En las muestras de líquido cefalorraquídeo, además del cultivo, se efectuó búsqueda del antígeno de *Cryptococcus neoformans* y tinción con tinta china. En las muestras de heces, cuando se consideró oportuno, se realizó estudio de parásitos y de toxina de *Clostridium difficile*. Para el cultivo de virus se utilizaron diferentes líneas celulares, así como la técnica del shell-vial²¹.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico de los datos cuantitativos se utilizaron los parámetros descriptivos siguientes: media estándar, desviación estándar (DE) e intervalo de cada variable. Las variables cualitativas se presentan en valor absoluto y porcentaje. La hipótesis de normalidad se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis univariante se empleó el test de la t de Student para comparar dos grupos y el test ANOVA al comparar más de 2 grupos. Para el análisis multivariante se utilizó el modelo de regresión logística con la estrategia *backward stepwise* y las diferencias se consideraron significativas cuando p < 0,05. Los datos se analizaron en la sección de bioestadística con apoyo del paquete SPSS v 7.5.

Resultados

Estudio descriptivo

De los 149 trasplantes analizados, 134 correspondieron a primer trasplante y 15 fueron retrasplantes. Las enfermedades de base indicadoras de los primeros trasplantes fueron: 68,5% (n = 102) enfermedades parenquimatosas (de las cuales las más frecuentes fueron las cirrosis alcohólicas [n = 39] y las cirrosis virales [n = 35]); 10,7% (n = 16), enfermedades colestásicas; 6% (n = 9), enfermedades tumorales (colangiocarcinoma y hepatocarcinoma); 4% (n = 6), hepatitis fulminante; y 0,7%, enfermedades metabólicas. Las causas de retrasplante (n = 15) fueron: rechazo crónico (n = 9); recidiva del VHC (n = 3); trombosis de la arteria hepática (n = 2); y hepatitis fulminante de etiología no filiada (n = 1).

En 109 de los 149 trasplantes existió, al menos, un episodio infeccioso (incidencia de la infección 73,1%), con una media de 1,18 ± 0,99 episodios de infección/trasplante. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia de infección en los de primer trasplante y los de retrasplante. Las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes (49,7%), seguidas de las virales (35,5%), de las fúngicas (10,1%) y de las mixtas (4,51%). Cuando se analizó el momento de aparición de la infección, según fuera el primer mes o el segundo o tercero mes, se encontraron diferencias significativas (p = 0,001) (tabla 1). El tipo de infección así como su incidencia según se tratase de primer trasplante o retrasplante se muestran en la tabla 2.

La mortalidad de los 149 trasplantes durante el período del estudio fue del 18,1% (n = 27), de los cuales en 18 pacientes se atribuyó a la infección como causa de muerte (66,7% de mortalidad atribuida a la infección). Los únicos tipos de infección asociados con mortalidad fueron las neumonías y las sepsis, con una mortalidad del 37% (mortalidad atribuida del 80%) y del 48% (mortalidad atribuida del 83,3%), respectivamente. La mortalidad atribuida a la neumonía fue del 83,3% cuando la causa de muerte fue una neumonía bacteriana y del 100% cuando lo fue una fúngica. Los microorganismos implicados fueron, en caso de neumonías bacterianas, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* y en el caso de las fúngicas *Aspergillus* spp. y *Candida glabrata*. La mortalidad atribuida a la sepsis fue del 75% cuando fue de etiología bacteriana, del 100% cuando la etiología fue fúngica y del 100% con etiología mixta (fúngica + viral). En el caso de las sepsis bacterianas, fueron polibacterianas en 2 casos (uno con sepsis por *S. aureus* + *Streptococcus sanguis* + *Enterococcus faecalis* y otro por *Staphylococcus epidermidis* + *Stenotrophomonas maltophilia*) y los otros dos por *P. aeruginosa*. Los microorganismos implicados en las sepsis fúngicas fueron en todos los casos *Aspergillus* spp., aunque en uno de ellos se asoció a infección por *Candida* spp. En las sepsis mixtas los microorganismos implicados fueron *C. glabrata* y virus del herpes simple.

Estudio de factores de riesgo

En el análisis univariante se analizaron los factores de riesgo para infección precoz (tabla 3), infección tardía (tabla 4), infección bacteriana global (tabla 5), infección bacteriana durante el primer mes (tabla 6), infección

TABLA 3. Factores de riesgo de la infección precoz en los pacientes con trasplante hepático en el análisis univariante

Variable	Pacientes sin infección (n = 53)	Pacientes con infección (n = 96)	Valor de p
Días de nutrición parenteral	6 ± 6,1	10 ± 10,4	0,01
Días de intubación	2,6 ± 3,8	4,6 ± 6,6	0,04
Transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes	9,2 ± 6,0	12,5 ± 12,7	0,03
Transfusión intraoperatoria de unidades de plasma	21,3 ± 10,3	26,3 ± 20,4	0,01
Anastomosis arterial diferente a la hepática-hepática terminoterminal	3/53 (5,6%)	18/96 (18,7%)	0,02
Sexo femenino	15/53 (28,3%)	43/96 (44,7%)	0,04

bacteriana durante el segundo y tercer mes (tabla 7), infección fúngica global (tabla 8), infección fúngica durante el primer mes (tabla 9), infección viral global (tabla 10), infección viral del segundo y tercer mes (tabla 11). No se incluyeron las infecciones fúngicas del segundo y tercer mes por el escaso tamaño muestral (n = 3). En las infecciones virales del primer mes sólo se encontró significación estadística con el día del rechazo (p = 0,04), de modo que en los enfermos con infección viral el rechazo ocurrió el día 7,2 ± 1,8 días y en los pacientes sin infección viral precoz el rechazo ocurrió el día 10,5 ± 10,98 días.

En el análisis multivariante de regresión logística sólo se encontraron como factores de riesgo independientes de infección los mostrados en la tabla 12.

Microorganismos aislados de muestras clínicas de los pacientes del estudio y su sensibilidad antibiótica

A lo largo del estudio se realizaron 3.909 cultivos, con una media de 26,59 ± 17,1 cultivos por episodio de trasplante. Se aisló algún microorganismo en 1.278 cultivos (32,7%). La procedencia de las muestras en las que se obtuvo algún microorganismo fue: drenajes abdominales (n = 273), bilis (n = 200), exudado faríngeo (n = 177), orina (n = 161), muestras respiratorias (n = 113), sangre (n = 79), exudado de herida quirúrgica (n = 75), catéter (n = 74), heces (n = 66) y otras (n = 60). Los microorganismos aislados fueron por orden decreciente de frecuencia: bacterias, 74,1% (n = 948); hongos, 22,5% (n = 288), y virus, 3,2% (n = 42). Desde el punto de vista clínico, los microorganismos se clasificaron en: contaminantes, 37,6% (n = 480); colonizadores, 32,1% (n = 410), y causantes de infección, 30,4% (n = 388).

De las bacterias aisladas, el 77,9% (n = 742) fueron cocos grampositivos aerobios, el 19% (n = 180) fueron bacilos gramnegativos aerobios, el 2,2% (n = 21) fueron bacilos grampositivos, el 0,3% (n = 3) fueron micobacterias, todas *Mycobacterium tuberculosis*, y el 0,2% (n = 2) fueron bacterias anaerobias (tabla 13).

TABLA 4. Factores de riesgo, en el análisis univariante, de infección tardía en los pacientes del estudio

Variable	Pacientes sin infección (n = 82)	Pacientes con infección (n = 39)	Valor de p
Insuficiencia renal	22/82 (26,82%)	18/39 (46,15%)	0,03
Día de rechazo	8,12 ± 3,6	13,9 ± 17,11	0,01
Serología CMV (-) pretrasplante del receptor	13/82 (15,85%)	16/39 (41,02%)	0,01

CMV: citomegalovirus.

TABLA 5. Factores de riesgo de infección bacteriana en los pacientes con trasplante hepático

Variable	Pacientes sin infección (n = 77)	Pacientes con infección (n = 72)	Valor de p
Sexo femenino	23/77 (29,87%)	35/72 (48,6%)	0,01
Rechazo	46/77 (59,74%)	56/72 (77,7%)	0,01
Día del rechazo	7,78 ± 2,94	11,47 ± 12,71	0,05
Tiempo de cirugía (min)	325 ± 82,77	359,2 ± 125,44	0,05

TABLA 6. Factores de riesgo de infección bacteriana durante el primer mes en pacientes transplantados hepáticos

Variable	Pacientes sin infección (n = 83)	Pacientes con infección (n = 66)	Valor de p
Anastomosis arterial diferente de la hepática-hepática terminoterminal	7/83 (8,43%)	14/66 (21,21%)	0,02
Rechazo	50/83 (60,2%)	52/66 (78,78%)	0,01

TABLA 7. Factores de riesgo de infección bacteriana en el segundo y tercer mes en pacientes transplantados hepáticos

Variable	Pacientes sin infección (n = 106)	Pacientes con infección (n = 15)	Valor de p
Sexo femenino	34/106 (32%)	11/15 (73,3%)	0,003
Día del rechazo	8,28 ± 3,67	19,76 ± 24	< 0,001
Rechazo corticorresistente	16/74 (21,6%)	8/13 (61,5%)	0,02
OKT3	32/106 (30,1%)	10/15 (66,6%)	0,009

TABLA 8. Factores de riesgo de infección fúngica

Variable	Pacientes sin infección (n = 131)	Pacientes con infección (n = 18)	Valor de p
Diálisis-filtración	15/131 (11,45%)	7/18 (38,8%)	0,002
Insuficiencia renal	47/131 (35,87%)	11/18 (61,1%)	0,04

TABLA 9. Factores de riesgo de infección fúngica precoz (primer mes)

Variable	Pacientes sin infección (n = 134)	Pacientes con infección (n = 15)	Valor de p
Diálisis-filtración	17/134 (12,68%)	5/15 (33,3%)	0,03

TABLA 10. Factores de riesgo de infección viral global en pacientes transplantados hepáticos

Variable	Pacientes sin infección (n = 94)	Pacientes con infección (n = 55)	Valor de p
Serología del receptor CMV (-) pretrasplante	16/94 (17%)	17/55 (30,9%)	0,035
Clasificación de Child-Pugh	8,24 ± 1,55	8,98 ± 1,67	0,01
Dosis de prednisona total (g)	4,2 ± 2,29	5,2 ± 2,4	0,01
CMV: citomegalovirus.			

TABLA 11. Factores de riesgo de infección viral del segundo y tercer mes en pacientes transplantados hepáticos

Variable	Pacientes sin infección (n = 97)	Pacientes con infección (n = 24)	Valor de p
Serología del receptor CMV (-) pretrasplante	16/97 (16,49%)	13/24 (54,16%)	0,001
Insuficiencia renal	27/97 (27,83%)	13/24 (54,16%)	0,01
Clasificación de Child-Pugh	8,40 ± 1,42	9,27 ± 1,98	0,02
Día del rechazo	8,01 ± 3,45	17,61 ± 20,59	< 0,001
CMV: citomegalovirus.			

TABLA 12. Factores de riesgo de infección en pacientes transplantados hepáticos. Estudio multivariante

Factor de riesgo	β	p	OR	IC 95% OR
Infección bacteriana				
Sexo femenino	0,94	0,01	2,56	1,2-5,25
Tiempo cirugía > 5 h	0,88	0,01	2,4	1,2-4,9
Infección viral				
Estadio de Child > 8	1,05	0,02	2,8	1,18-6,8
Infección global primer mes				
Nutrición parenteral	0,84	0,02	2,32	0,91-12,8
Infección bacteriana primer mes				
Anastomosis arterial no terminoterminal	1,16	0,02	3,2	1,12-9,02
Rechazo	1,14	0,004	3,1	1,4-6,9
Tiempo cirugía > 5 h	0,77	0,02	2,1	1,07-4,3
Infección viral segundo y tercer mes				
CMV receptor (-)	1,61	0,007	5,01	1,5-16,6

β: exp (β) es la OR entre dos individuos que se diferencian en una unidad en la variable de riesgo, pero son iguales respecto a las demás variables; OR: odds ratio o riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística < 0,05.

De los hongos aislados, el 90,6% (n = 261) fueron levaduriformes, el 9% (n = 26) fueron hongos filamentosos, de los cuales 23 correspondieron a *Aspergillus* spp. y el 0,3% (n = 1) perteneció a *P. carinii* (tabla 14).

Los virus aislados fueron 34 CMV y 8 virus del herpes simple.

Las sensibilidades a teicoplanina y vancomicina de los cocos grampositivos más relevantes se muestra en la tabla 15. La sensibilidad a la cloxacilina de *Staphylococcus* más frecuentemente aislados fue: *S. epidermidis*, 16%; *S. aureus*, 31,2%; *S. haemolyticus*, 10,2%; *S. hominis*, 59,1%, y *S. simulans*, 30,4%. La sensibilidad al cotrimoxazol de los *Staphylococcus* más habitualmente aislados fue: *S. epidermidis*, 68,8%; *S. aureus*, 96,7%; *S. haemolyticus*, 58,3%; *S. hominis*, 77,2%, y *S. simulans*, 62,5%. La sensibilidad a la fosfomicina de los *Staphylococcus* más frecuentemente aislados fue: *S. epidermidis*, 70,6%; *S. aureus*, 98,9%; *S. haemolyticus*, 72,9%; *S. hominis*, 90,9%, y *S. simulans*, 62,5%. El 96,2% de *Enterococcus faecalis* aislados en el estudio fueron sensibles a ampicilina, así como el 88,2% de los *Enterococcus faecium*. La sensibilidad de los bacilos gramnegativos a las quinolonas (ciprofloxacino) se muestra en la tabla 16 y destaca la resistencia de *E. coli* (76%), y la alta sensibilidad de *P. aeruginosa* (91,1%). De los 50 aislados de *E. coli* resistentes a quinolonas, 40 estuvieron relacionados con infección (infecciones urinarias [n = 20], infecciones biliares/colangitis [n = 9], infecciones pulmonares [n = 4], infecciones de herida quirúrgica [n = 4], sepsis [n = 2] e infección de drenaje [n = 1]) y 10 fueron contaminantes o colonizadores. Los aislados de *P. aeruginosa* resistentes a las quinolonas fueron 4, uno de los cuales causó infección en catéter coinfectando con *E. faecalis*, uno produjo una neumonía coinfectando con *E. coli*, uno ocasionó una neumonía causante de muerte y otro fue colonizador de orofaringe.

Discusión

La incidencia de infección en la población del estudio fue del 73,1%, con una media de 1,18 episodios por enfermo. Esta cifra es inferior a la descrita por nuestro grupo en el período 1986 y 1991, que fue del 80,5%²², y es similar a las descritas en la literatura^{2-4,8,23-25}. A diferencia de otros estudios, en que el retrasplante se asocia con mayor incidencia de infección fúngica^{22,26-30} y por CMV^{4,31,32}, en éste no se aprecia dicha asociación, quizás por el bajo número de retrasplantes de la serie. La mayoría de los episodios infecciosos ocurrieron durante los primeros 30 días posttrasplante y fueron principalmente bacterianos, lo cual coincide con lo descrito en la literatura^{2,4,22}. La etiología global más frecuente de la infección en la población estudiada fue la bacteriana, y aunque su frecuencia fue inferior a la de la serie previa de nuestro grupo (66%)²², fue superior a otras series^{33,34}. La infección viral fue la segunda en frecuencia en nuestra serie y similar a la descrita en nuestro hospital²² y por otros autores²⁵. La infección fúngica, con una tasa del 10,1%, fue muy inferior a la de la serie previa de nuestro grupo, del 28%²². Esto puede ser debido a que en nuestra serie a la mayoría de los pacientes se les administró profilaxis con fluconazol y a la serie previa se les administró nistatina²². En un ensayo multicéntrico en el

que participó nuestro grupo³⁵ se comparó la profilaxis con nistatina y fluconazol en trasplantados hepáticos y se concluyó que la profilaxis con fluconazol es superior. La frecuencia de infecciones fúngicas en nuestros pacientes está dentro de la incidencia actual de infecciones fúngicas en trasplantados hepáticos³⁶.

La mortalidad global durante el período del estudio del 18,1%, muy inferior a la descrita en nuestra serie previa (35,5%)²², si bien la infección fue la causa de la muerte en el 66,7%, cifra superior a las descritas previamente^{1,22}. Esto pudo deberse a la mejora de la técnica quirúrgica y a la mayor supervivencia del injerto que hacen disminuir la mortalidad por estas causas. En estudios recientes la infección fue la causa de muerte en el 64-70% de los casos^{5,15}, aunque Winston et al⁴ dicen que en la década de 1990 la mortalidad relacionada fue inferior al 10%. Las infecciones fúngicas se asociaron con mortalidad atribuida del 100% cuando se asociaron a sepsis y neumonía. Esta mortalidad por hongos en nuestra serie fue debida en 5 de 6 casos a *Aspergillus* spp., lo cual coincide con lo descrito en otras series²⁵. Esto podría indicar que la profilaxis fúngica, realizada en su mayoría con fluconazol, no actúa contra las infecciones aspergilares, por lo cual podría considerarse el establecimiento de profilaxis con otros fármacos como son el itraconazol o las formulaciones lipídicas de la anfotericina B³⁷. En nuestra serie, la infección viral simple no se asoció con mortalidad atribuida; lo cual contrasta con lo descrito en la serie previa de nuestro grupo en que las infecciones por CMV tuvieron una mortalidad atribuida del 31%. Otros autores¹⁵ describieron a la enfermedad por CMV como factor independiente de mortalidad en trasplantados hepáticos, aunque en su artículo no reflejan a CMV como causa directa de muerte atribuida. En la experiencia de Pittsburgh³⁸, ni la infección ni la enfermedad por CMV son predictores de muerte en sus pacientes y lo atribuyen a la inmunosupresión con tacrolimus. Cabe destacar que en nuestros enfermos la inmunosupresión se administró, en su mayor parte, con ciclosporina, y quizás esto pueda deberse al uso del ganciclovir en los pacientes de esta última serie. Respecto a las causas de mortalidad destacan otros dos hechos: uno, que a pesar de que *E. coli* fue resistente a quinolonas, ninguno fue causa de muerte, y puede quedar explicado porque la mayoría causaron infecciones leves del tracto urinario; y el otro es que a pesar de la baja incidencia de resistencia a quinolonas de *Pseudomonas aeruginosa* éstas estuvieron asociadas a causa de muerte en 4 casos, y puede explicarse debido a que estas infecciones ocurren en enfermos con enfermedades multiorgánicas importantes y pueden ser varias las causas determinantes de mortalidad.

El único factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones globales durante el primer mes postrasplante fue la duración de la nutrición parenteral total y esto ya había sido descrito en la serie previa de nuestro grupo²² y por otros autores^{39,40}. El tiempo quirúrgico del trasplante superior a 5 h fue un factor de riesgo de infección bacteriana global y ya fue descrito previamente por otros autores^{3,41-44}. A diferencia de nuestra serie previa, no encontramos al tiempo de isquemia como factor de riesgo de infección bacteriana

TABLA 13. Bacterias aisladas en las muestras de los pacientes del estudio (n = 948)

Bacterias	Número
Cocos grampositivos aerobios	742 (77,9 %)
<i>Staphylococcus</i>	549
<i>S. epidermidis</i>	305
<i>S. aureus</i>	98
<i>S. haemolyticus</i>	51
<i>S. simulans</i>	27
<i>S. hominis</i>	25
<i>S. conchii</i>	7
<i>S. warnerii</i>	6
<i>S. equorum</i>	6
<i>S. saprophyticus</i>	5
<i>Staphylococcus</i> spp.	4
<i>S. xylosus</i>	4
<i>S. capitis</i>	3
<i>S. kloosii</i>	3
<i>S. lugdunensis</i>	3
<i>S. hyicus</i>	2
<i>Enterococcus</i>	135
<i>E. faecalis</i>	100
<i>E. faecium</i>	24
<i>E. durans</i>	6
<i>E. avium</i>	5
<i>Streptococcus</i>	52
<i>S. pneumoniae</i>	18
<i>S. viridans</i>	11
<i>S. mitis</i>	6
<i>S. sanguis</i>	5
<i>S. morbillorum</i>	4
<i>S. spp.</i>	4
<i>S. intermedius</i>	2
<i>Streptococcus</i> grupo B	2
<i>Micrococcus</i>	6
Bacilos gramnegativos aerobios	180 (19 %)
<i>Escherichia coli</i>	67
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	49
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	21
<i>Enterobacter cloacae</i>	7
<i>Acinetobacter anitratus</i>	7
<i>Citrobacter</i> spp.	6
<i>Proteus mirabilis</i>	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Serratia marcescens</i>	3
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	3
BGN sin identificación	3
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1
<i>Serratia odorifera</i>	1
<i>Salmonella enterica</i>	1
<i>Comamonas acidovorans</i>	1
Bacilos grampositivos	21 (2,2 %)
Difterimorfos	12
<i>Bacillus</i> spp.	5
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	3
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	1
Bacilos ácido-alcohol resistentes	3 (0,3 %)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3
Bacterias anaerobias	2 (0,2 %)
<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1

precoz, quizás porque en la anterior serie el tiempo de isquemia asociado a infección fue de 12 h y en nuestra serie el tiempo medio de isquemia fue de $333,01 \pm 123,04$ min (dato no mostrado en los resultados), lo cual explica que no sea factor de riesgo. En el análisis de los factores de riesgo de infección bacteriana durante el primer mes

TABLA 14. Hongos aislados en las muestras de los pacientes del estudio (n = 288)

Hongos	Número
Levaduriformes	261 (90,6 %)
<i>Candida albicans</i>	113
<i>Candida glabrata</i>	56
<i>Candida tropicalis</i>	30
<i>Torulopsis inconspicua</i>	28
<i>Candida parapsilopsis</i>	5
<i>Candida krusei</i>	2
<i>Candida lusitanea</i>	1
<i>Candida guillermondi</i>	1
<i>Candida</i> spp.	17
<i>Rhodotorula</i> spp.	3
<i>Saccharomyces</i> spp.	5
Filamentosos	26 (9 %)
<i>Geotrichum capitatum</i>	1
<i>Penicillium</i> spp.	2
<i>Aspergillus</i> spp.	23
Otros	1 (0,3 %)
<i>Pneumocystis carinii</i>	1

TABLA 15. Resumen de sensibilidades a teicoplanina y vancomicina de los cocos grampositivos más relevantes aislados en las muestras de los pacientes del estudio

Microorganismo	Porcentaje vancomicina	Porcentaje teicoplanina
<i>Staphylococcus</i>		
<i>S. epidermidis</i>	99,6 (278 de 279)	99,2 (271 de 273)
<i>S. aureus</i>	100 (90 de 90)	100 (91 de 91)
<i>S. haemolyticus</i>	100 (48 de 48)	97,9 (48 de 49)
<i>S. simulans</i>	100 (24 de 24)	100 (24 de 24)
<i>S. hominis</i>	100 (22 de 22)	100 (21 de 21)
<i>Enterococcus</i>		
<i>E. faecalis</i>	98,8 (88 de 89)	98,7 (82 de 83)
<i>E. faecium</i>	95,4 (21 de 22)	100 (19 de 19)

TABLA 16. Sensibilidad antibiótica de diferentes bacilos gramnegativos frente a quinolonas (ciprofloxacino)

Microorganismo	Ciprofloxacino		Total
	Sensible (%)	Resistente (%)	
<i>Citrobacter</i> spp.	6 (100)	–	6
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (100)	–	4
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	3 (100)	–	3
<i>Serratia odorifera</i>	1 (100)	–	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (100)	–	1
<i>Comamonas acidovorans</i>	1 (100)	–	1
<i>Salmonella enterica</i>	1 (100)	–	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	41 (91,1)	4 (8,8)	45
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (85,7)	1 (14,2)	7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17 (80,9)	4 (19)	21
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (75)	1 (25)	4
<i>Acinetobacter anitratus</i>	5 (71,4)	2 (28,5)	7
<i>Escherichia coli</i>	15 (23,1)	50 (76,9)	65
Otros bacilos gramnegativos	–	3 (100)	3
<i>Klebsiella ozaenae</i>	–	1 (100)	1
Total	104 (61,1)	66 (38,8)	170

destaca la utilización de anastomosis arteriales diferentes de las terminotrimales. Este factor no aparecía como riesgo en las series consultadas, que las contemplaban como posible factor de riesgo⁸ y, sin embargo, la utilización de anastomosis biliares mediante coledocoyeyunostomía en Y de Roux, que diversos autores relacionan con incremento de infecciones bacterianas^{3,44,45}, nosotros no encontramos dicha asociación estadística, al igual que en la serie previa de nuestro grupo²². Otro factor de riesgo de infecciones bacterianas durante el primer mes postrasplante fue el desarrollo de rechazo, ya descrito por otros autores^{8,46,47} y Mora et al⁴⁷ lo relacionaron con el tratamiento esteroideo que recibe el paciente, por lo cual es necesario identificar con precisión el rechazo para no administrar tratamientos a ciegas que produzcan mayor inmunosupresión y, como consecuencia, más infecciones. Aunque en el análisis univariante el rechazo corticorresistente y el tratamiento del rechazo con OKT3 se relacionaron con un mayor número de infecciones bacterianas durante el segundo y tercer mes, y en la serie previa de nuestro grupo se encontró una incidencia de infección 6-11 veces superior en pacientes con rechazo corticorresistente tratados con OKT3, en esta serie no se encuentra esta asociación en el estudio de regresión logística. En el estudio de factores de riesgo de la infección viral global se encontró a la clasificación de Child pretrasplante superior al estadio B8 factor de riesgo y este hecho se catalogó como casual sin que tengamos una clara explicación al respecto. El estado seronegativo pretrasplante del receptor frente a CMV fue factor independiente de infección viral en el segundo y tercer mes postrasplante y esto ya se ha descrito previamente⁴⁸.

Los microorganismos aislados en las muestras de los pacientes de esta serie fueron, en orden de frecuencia, bacterias, hongos y virus. Esto contrasta, en parte, con las etiologías más frecuentes de los episodios infecciosos que fueron bacterias, virus y hongos y se explica porque casi las dos terceras partes de los microorganismos aislados fueron contaminantes o colonizadores, lo cual también se refleja por el altísimo número de aislados de *Staphylococcus* coagulasa negativos. Destaca el bajo aislamiento de virus en cultivo con relación a la frecuencia de infección, lo que queda explicado porque las infecciones más frecuentes fueron las herpéticas mucocutáneas, cuyo diagnóstico fue clínico, sin envío de muestras para cultivo viral. De las bacterias aisladas, el 77,9% fueron cocos grampositivos aerobios, lo cual coincide con la serie previa de nuestro grupo²² y con otros autores^{49,50} que, como nosotros, utilizaron la descontaminación intestinal selectiva con quinolonas, y que afirmaron que reduce los bacilos gramnegativos. Coinciendo con otros investigadores^{8,49,51}, los microorganismos más frecuentes en nuestra serie fueron los pertenecientes a los géneros *Staphylococcus* y *Enterococcus*. Mientras que en la serie previa de nuestro grupo²² no se registraron infecciones por micobacterias, nosotros tuvimos 3 aislamientos de *M. tuberculosis* en 2 pacientes, lo cual representa una incidencia del 1,3%, similar a la descrita en transplantados hepáticos en un estudio multicéntrico español⁵² y que fue del 1%. Respecto a los aislamientos de hongos, el 90,6% fueron levaduriformes y el más frecuente fue *C. albicans*,

lo cual coincide con otros autores^{8,12,53}. Destaca la baja incidencia de aislamientos de *C. krusei*, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes recibieron profilaxis con fluconazol. Nuestros resultados concuerdan con los de Lumbreras et al³⁵, quienes como nosotros utilizaron 100 mg/día de fluconazol, pero nosotros, a diferencia de ellos, sí que tenemos un alto número de aislamientos de *C. glabrata*, segunda levadura en frecuencia en nuestra serie, y que diferentes estudios describen como resistente al fluconazol^{54,55}. En nuestra serie tuvimos un paciente con infección por *P. carinii* (0,67%), incidencia muy baja si se tiene en cuenta que no se realizó profilaxis primaria con cotrimoxazol. Esta contrasta con la de otros autores^{2,4,56} que afirman que, en ausencia de profilaxis, la neumonía por *P. carinii* se produce en el 3-30% de los trasplantados hepáticos. Recientemente, Ichai et al⁵⁷ realizaron un estudio sobre la infección por *P. carinii* tras trasplante hepático y concluyeron que la infección es rara (4,8%) y a menudo está asociada a CMV, siendo factores de alto riesgo el recibir bolos de esteroides o anticuerpos monoclonales o policlonales para el rechazo agudo, y sólo en estos casos debe de instituirse la profilaxis. Respecto a los virus aislados, el 80,9% de los aislamientos correspondió a CMV, pero destaca que la enfermedad por CMV sólo ocurrió en el 7,3% de los enfermos, dato que coincide con otros autores^{31,32} que publican cifras de enfermedad del 4,8-7,6% en pacientes que recibieron profilaxis frente al CMV. En los nuestros se realizó profilaxis con ganciclovir 14 días cuando fueron tratados con OKT3 o cuando eran seronegativos pretrasplante frente a CMV con donante seropositivo.

Respecto a la sensibilidad antibiótica de las bacterias grampositivas aisladas en el estudio destaca que sólo el 1,1% de los *E. faecalis* y el 4,5% de *E. faecium* fueron resistentes a la vancomicina. Nuestras cifras son muy bajas si se comparan con las del Hospital Mount Sinai de Nueva York, donde entre 1990 y 1993 hubo el 16,1-18,4% de episodios infecciosos por enterococos resistentes en trasplantados hepáticos⁵⁸. Dentro de los enterococos resistentes a la vancomicina los que preocupan son *E. faecium* que determinaron brotes epidémicos en trasplantados hepáticos con bacteriemias con el 50% de mortalidad en EE.UU.⁵⁹ y que asociaron como factores de riesgo al uso de antibióticos y a la manipulación del tracto biliar. Betriu et al⁶⁰ ensayaron diferentes antibióticos para cepas de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, siendo quinupristina/dalfopristina el que tuvo mayor actividad frente a *E. faecium*, aunque resultó claramente inferior para *E. faecalis*. Respecto a la resistencia de *Staphylococcus* a la vancomicina, sólo se encontró una cepa de *S. epidermidis* resistente, no detectándose resistencia en *S. aureus*, incluso ni en *S. aureus* meticilínresistente (SAMR). Por otra parte, un nuevo grupo de antibióticos, las oxazolidinonas, parece ser prometedor en el tratamiento de infecciones por grampositivos, incluyendo enterococos resistentes a vancomicina⁶¹. Por el contrario, destaca la alta cifra de SAMR encontrada (68,7%), muy superior a las descritas en la literatura^{62,63}. Estos valores son preocupantes, pero en este trabajo se observó que el 98,9% de *S. aureus* fueron sensibles a la fosfomicina y el 96,7% al cotrimoxazol, por lo cual dichos fármacos podrían utilizarse como alternativa

en el tratamiento de estas infecciones, reservando la vancomicina y la teicoplanina para casos de resistencia a los anteriormente citados. Las oxazolidinonas también parecen seguras y eficaces en el tratamiento de infecciones graves por SAMR en inmunocomprometidos, aunque se necesitan más estudios⁶⁴.

En lo referente a la sensibilidad de bacterias gramnegativas a quinolonas, el 76,9% de los aislados de *E. coli* fueron resistentes a quinolonas, probablemente debido a que la DIS se realizó con estos fármacos en todos los pacientes. Aunque esta cifra es alta, no se ha relacionado a ninguna cepa de *E. coli* como causa de muerte en los pacientes de la serie, por lo cual, al igual que concluyeron Ortiz et al⁹, las cepas de *E. coli* resistentes en pacientes que reciben DIS con norfloxacino producen infecciones de gravedad similar a las producidas por *E. coli* sensible. Por último, en este estudio destaca la escasa resistencia de *P. aeruginosa* a quinolonas (8,2%), lo cual contrasta con otras publicaciones en las que se describen cifras del 58,2% en pacientes que recibieron profilaxis con quinolonas.

Bibliografía

1. Cuervas-Mons V, Martinez J, Dekker A, Starzl TE, Van Thiel DH. Adult liver transplantation: An analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. *Hepatology* 1986;6:495-501.
2. Singh N. Infectious diseases in the liver transplant recipient. *Sem Gastrointest Dis* 1998;9:136-46.
3. Kibbler CC. Infections in liver transplantation: Risk factors and strategies for prevention. *J Hosp Infect* 1995;30(Suppl):209-17.
4. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21:1077-91.
5. Torbenson M, Wang J, Nichols L, Jain A, Fung J, Nalesnik MA. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998;11: 37-46.
6. Arnow PM. Prevention of bacterial infection in the transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:849-63.
7. Gorensiek MJ, Carey WD, Washington JA, Vogt DP, Broughan TA, Westveer MK. Selective bowel decontamination with quinolones and nystatin reduces gram-negative and fungal infections in orthotopic liver transplant recipients. *Cleve Clin J Med* 1993;60:139-44.
8. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Willians R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995;21:1328-36.
9. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Minana J, Gana J, Mirelis B, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;29:1064-9.
10. Carratalá J, Fernández-Sevilla AM, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995;20:557-60.
11. García-Valdecasas JC, Prados M, Rimola A, Grande L, Segura J, Beltran J, et al. Risk factors for severe bacterial infection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2334-5.
12. Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Krom RA, et al. Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: A prospective multivariate time-dependent analysis. *J Hepatol* 1993;18:185-95.
13. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Drenning SD, Wagener MM, Marino IR. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and association with infections in liver transplant recipients: Prospective assessment of association with infections. *Transplantation* 1998;65:1169-72.
14. Patel R, Portela D, Badley AD. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926-34.
15. Briegel J, Forst H, Spill B, Haas A, Grabein B, Halley M, et al. Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:375-82.
16. Collins LA, Samore MH, Roberts MS. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170: 644-52.

17. Otero J, Gavalda J, Murio E, Vargas V, Calico I, Llopard L, et al. Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26:865-70.
18. Sokal EM, Antunes H, Beguin C, Bodeus M, Wallemacq P, De Ville de Goyet J, et al. Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 1997;64:1438-42.
19. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988;67:132-43.
20. Paya CV, Hermans PE, Washington JA, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplants. *Mayo Clin Proc* 1989;64:555-64.
21. Paya CV, Wold AD, Smith TF. Detection of cytomegalovirus infections in specimens other than urine by the shell vial assay and conventional tube cell cultures. *J Clin Microbiol* 1987;25:755-7.
22. Nuño JM. Implicaciones de la infección bacteriana y fúngica en el trasplante hepático [tesis doctoral]. Facultad de Medicina: Universidad de Alcalá de Henares, 1995.
23. Krom RAF, Wiesner RH, Rettke SR, Ludwig J, Southam PA, Hermans PE, et al. The first 100 liver transplants at the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:84-94.
24. Busuttil RW, Colonna JO, Hiatt JR, Brems JJ, El Khoury G, Goldstein LI, et al. The first 100 liver transplants at UCLA. *Ann Surg* 1987;206:387-99.
25. Calleja J, Clemente G, Pérez J, Bañares R, Polo JR, García JL, et al. Programa de trasplante hepático del Hospital General Gregorio Marañón: análisis de los 100 primeros pacientes. *Rev Clin Esp* 1995;195:207-13.
26. Muñoz P, Bouza E. Infecciones por hongos en el paciente sometido a trasplante de órgano sólido. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1997;15(Supl 2):34-50.
27. Collins LA, Samore MH, Roberts MS. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170:644-52.
28. Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, Markin RS, Patil KD, Shaefer MS, et al. Fungal disease in liver transplant recipients: A multivariate analysis of risk factors. *Transplant Proc* 1991;23:1517-9.
29. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993;16:677-88.
30. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1045-74.
31. Chen YS, Chen CL, Kuo YC, Sun CK. Cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:2229-30.
32. Gane E, Saliba F, García-Valdecasas JC, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* 1997;350:1729-33.
33. Otero J, Gavalda J, Margarit C, Vargas V, Pahissa A. Bacterial infection after orthotopic liver transplantation (OLT): An analysis of 153 liver transplant recipients. 37 ICAAC. Toronto, Ontario, Canada. Sep 28-Oct 1. 1997. Abstract K 48.
34. Steffen R, Reinhartz O, Blumhardt G, Bechstein WO, Raakow R, Langrehr JM, et al. Bacterial and fungal colonization and infectious using oral selective bowel decontamination in orthotopic liver transplants. *Transplant Int* 1994;7:101-8.
35. Lumbroso C, Cuervas-Mons V, Jara P, Del Palacio A, Turrión VS, Barrios C, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of Candida infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996;174: 583-8.
36. Lumbroso C, Aguado JM, Lizasoain M. Infecciones fúngicas profundas en el receptor de un trasplante de órgano sólido. En: Cuervas-Mons V, Del Castillo-Olivares JL, editors. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. Madrid: Arán, 1999; p. 415-37.
37. Masclans JR, Perez A, Tenorio L, Planas M. The use of itraconazole in liver transplantation. *Med Clin (Barc)* 1992;99:477.
38. Singh N, Gayowski T. Cytomegalovirus and death in liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997;127:412.
39. Recuenco I, Ruano M, Gutierrez R, Carrion C, Torrecilla A, Sosa P, et al. Liver transplantation in pediatrics. Nutritional measures. *Nutr Hosp* 1994;9: 78-85.
40. Berry SM, Lacy J. Nutrition management of the hepatic transplant patient. *Nutr Clin Pract* 1993;8:36-8.
41. Saliba F, Ephraim R, Mathieu D, Samuel D, Richet H, Castaing D, et al. Risk factors for bacterial infection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:266.
42. George DL, Arnow PM, Fox AS. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risks factors. *Rev Infect Dis* 1991;13: 387-96.
43. Gavilán F, Martínez L, Torre-Cisneros J. Infección bacteriana en el trasplante de órgano sólido. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1997;15(Supl 2):12-21.
44. Lumbroso C, Moreno E. Infecciones intraabdominales y de la herida quirúrgica en el receptor de un trasplante de hígado. *Rev Clin Esp* 1995;193:14-8.
45. Bubak ME, Porayko MK, Krom RAF, Wiesner RH. Complications of liver biopsy in liver transplant patients: Increased sepsis associated with choledochojejunostomy. *Hepatology* 1991;14:1063-5.
46. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Willians R. Prospective study of bacterial and fungal infections following liver transplantation (OLT): An analysis of 284 patients. *Hepatology* 1994;20:135a.
47. Mora NP, Gonwa TA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Risk of postoperative infection after liver transplantation: A univariate and stepwise logistic regression analysis of risk factors in 150 consecutive patients. *Clin Transplant* 1992;46: 443-9.
48. Lumbroso C, Otero JR, Aguado JM, Lizasoain M, Gomez R, García I. Prospective study of cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. *Med Clin (Barc)* 1992;99:401-5.
49. Lumbroso C, Lizasoain M, Moreno E, Aguado JM, Gomez R, Garcia I. Major bacterial infections following liver transplantation: A prospective study. *Hepato-gastroenterol* 1992;39:362-5.
50. Gorensen MJ, Carey WD, Washington JA, Vogt DP, Broughan TA, Westveer MK. Selective bowel decontamination with quinolones and nystatin reduces gram-negative and fungal infections in orthotopic liver transplant recipients. *Cleve Clin J Med* 1993;60:139-44.
51. Steffen R, Reinhartz O, Blumhardt G, Bechstein WO, Raakow R, Langrehr JM, et al. Bacterial and fungal colonization and infectious using oral selective bowel decontamination in orthotopic liver transplants. *Transplant Int* 1994;7:101-8.
52. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* 1997;63:1278-86.
53. Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991;126:149-56.
54. Warnock DW, Burke J, Cope NJ, Johnson EM, Von Fraunhofer NA, Willians EW. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. *Lancet* 1988;2:1310.
55. Hitchcock CA, Pye GW, Troke PF, Johnson EM, Warnock DW. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37: 1962-5.
56. Torre-Cisneros J, Mata M, Lopez-Cillero P, Sanchez-Guijo P, Mino G, Pera C. Effectiveness of daily low-dose cotrimoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in liver transplantation—an open clinical trial. *Transplantation* 1996;62:1519-21.
57. Ichai P, Saliba F, Antoun F, Delvart V, Vasseur B. 40th ICAAC Abstracts. Toronto, Ontario, Canadá. September 17-20, 2000. Abstract 737.
58. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, Mendelson MH, Lou W, Emre S, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:760-6.
59. Dominguez EA, Davis JC, Langnas AN, Winfield B, Cavalieri SJ, Rupp ME. An outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg* 1997;3:586-90.
60. Betriu C, Valverde JF, Culebras E, Gómez M, Sánchez A, Palau ML, et al. Enterococos resistentes a vancomicina: actividad *in vitro* de quinupristina/dalfopristina (RP 59500). *Enferm Infect Microbiol Clin* 1999;17:335-9.
61. Borek AP, Peterson LR, Noskin GA. Activity of Linezolid (LIN) against medically important Gram-positive bacteria from 1997 to 1999. 40th ICAAC Abstracts. Toronto, Ontario, Canada. September 17-20, 2000. Abstract 2299.
62. Voss A, Machka K, Lenz W, Milatovic D. Incidence, frequency and resistance characteristics of methicillin-oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:1907-12.
63. Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Evolución de la resistencia a antimicrobianos de *Staphylococcus* aislados en hospitales españoles. En: Bouza E, Rodríguez-Creixems M, editors. *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina: situación actual. Madrid: Gráficas Letra, 1992; p. 121-42.
64. Grossi PA, Dalla-Gasperina D, Perversi L. Compassionate Linezolid treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) tracheo-bronchitis following lung transplantation. 40th ICAAC Abstracts. Toronto, Ontario, Canada. September 17-20, 2000. Abstract 2232.