

# Incidencia, factores de riesgo e influencia sobre la supervivencia de las complicaciones infecciosas en el trasplante hepático

Ana Echániz<sup>a</sup>, Salvador Pita<sup>b</sup>, Alejandra Otero<sup>c</sup>, Francisco Suárez<sup>c</sup>, Manuel Gómez<sup>d</sup> y Antonio Guerrero<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. <sup>b</sup>Unidad de Epidemiología Clínica y Preventiva. <sup>c</sup>Servicio de Aparato Digestivo-Trasplante Hepático.

<sup>d</sup>Cirugía General-Trasplante Hepático. <sup>e</sup>Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. España.

**INTRODUCCIÓN.** El trasplante hepático es eficaz en pacientes con enfermedades hepáticas en situación terminal. La infección es una amenaza para la vida de los pacientes trasplantados. Los objetivos del estudio han sido estudiar la supervivencia general tras el trasplante hepático, la influencia en la supervivencia de las complicaciones infecciosas y determinar los factores de riesgo asociados con el primer episodio de infección (bacteriana, fúngica, fúngica invasora y enfermedad por citomegalovirus). **MÉTODOS.** Se han incluido 165 trasplantes realizados en 152 receptores en el período: mayo de 1994 hasta mayo de 1998. Se ha realizado un estudio descriptivo de 100 variables incluidas estratificadas según aspectos prequirúrgicos, quirúrgicos y posquirúrgicos, la determinación de las variables asociadas con la presencia de las diferentes infecciones se ha realizado con un análisis de regresión de Cox y el estudio de la supervivencia mediante la metodología de Kaplan-Meier. **RESULTADOS.** La infección se ha presentado en el 66% de los pacientes y se ha distribuido de la siguiente forma: viral (41,8%), bacteriana (33,9%), fúngica (20,6%) y fúngica invasora (4,2%). La supervivencia tras el trasplante ha sido del 90% al primer año y del 75% al cuarto año. Todas las infecciones han disminuido la supervivencia. Las variables asociadas con la presencia de las diferentes infecciones en el análisis multivariante han sido las siguientes: con la infección bacteriana, la diálisis, la ventilación mecánica y el tiempo de isquemia fría del injerto; con la infección fúngica; el número de horas de la cirugía y el valor de la albúmina plasmática antes del trasplante; con la infección fúngica invasora, el número de unidades de sangre transfundidas, el valor de la albúmina plasmática antes del trasplante y el retrasplante. La enfermedad por citomegalovirus se asoció en el análisis univariado con la infección fúngica y la infección fúngica invasora pero en el análisis multivariante no se encontró ninguna variable que incrementara el riesgo.

**Palabras clave:** Complicaciones infecciosas. Factores de riesgo de infección. Supervivencia. Trasplante hepático.

Incidence, risk factors and influence on survival of infectious complications in liver transplantation

**INTRODUCTION.** Orthotopic liver transplantation (OLT) is successful therapy for patients with end-stage liver disease. Infection is currently a life-threatening complication for these patients. The aims of this study are to determine the incidence of various infections in patients with OLT, to study overall survival rates and survival as related to individual infections, and to investigate the risk factors associated with first episodes of bacterial (BI), fungal (FI), invasive fungal (IFI) and cytomegalovirus (CMV) infections.

**METHODS.** The study includes 165 OLTs performed in 152 recipients from May 1994 to May 1998. A descriptive analysis estimating the 95% confidence interval was performed with 100 variables stratified according to preoperative, operative and postoperative conditions. Cox regression analysis was used to identify the variables associated with infection. Survival studies were carried out with the Kaplan-Meier method.

**RESULTS.** Among the total, 66% of patients developed infection: 41.8% viral, 33.9% BI, 20.6% FI and 4.2% IFI. One-year and 4-year survival rates after transplantation were 90% and 75%, respectively. All the infections decreased survival. Multivariate analyses identified the following risk factors for the specific infections: BI - dialysis, mechanical ventilation, and time of organ ischemia during harvesting; FI - number of hours of surgery and pretransplantation plasma albumin concentrations; IFI - number of blood units transfused, pretransplantation plasma albumin and retransplantation. Cytomegalovirus infection was associated with FI and IFI in the univariate analysis, but the multivariate analysis identified no variables that independently increased the risk of developing this infection.

**Key words:** Infectious complications. Risk factors for infection. Survival. Liver transplantation.

Correspondencia: Dra. A. Echániz.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos III.  
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.  
Correo electrónico: aechaniz@hccii.insalud.es

Manuscrito recibido el 17-04-2002, aceptado el 23-10-2002.

## Introducción

En 1983, la National Institutes of Health Consensus Development Conference<sup>1</sup> definió el trasplante hepático como un tratamiento útil para los pacientes portadores de hepatopatías agudas o crónicas, en situación terminal. El primer trasplante hepático lo realizó el Dr. Thomas Starzl en 1963. Desde entonces, las unidades de trasplante hepático han mejorado de forma progresiva sus resultados, en parte debido a la disminución de las complicaciones quirúrgicas e infecciosas. Al mejorar la supervivencia se justifica el creciente interés por las complicaciones del trasplante a largo plazo<sup>2</sup>. Sin embargo, todavía al final de la década de 1990 la infección y el rechazo del órgano han sido la principal causa de morbimortalidad<sup>3-9</sup>.

En los pacientes con trasplante hepático la infección es elevada y es la complicación más frecuente después del rechazo y la disfunción del órgano. En las series oscila entre el 47 y el 80%<sup>10-13</sup>. En parte, esta elevada incidencia puede explicarse porque los pacientes con hepatopatías crónicas en situación terminal presentan una mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones bacterianas, fúngicas y virales latentes; dentro de los distintos tipos de hepatopatías la cirrosis biliar primaria y la insuficiencia hepática aguda presentan una mayor incidencia de complicaciones infecciosas<sup>14,15</sup>. Por otra parte, las complicaciones quirúrgicas que pueden surgir en relación con la anastomosis de la vía biliar y las complicaciones vasculares (trombosis arterial) son con frecuencia origen de infección bacteriana y fúngica<sup>16</sup>. El tratamiento inmunosupresor desempeña un papel importante en el desarrollo de estas infecciones y el uso de sueros antilinfocíticos (OKT<sub>3</sub>) y antitimocíticos (ATG) para tratar el rechazo, se relaciona con un aumento de morbilidad infecciosa<sup>17</sup>.

Los objetivos del estudio han sido determinar la supervivencia tras el trasplante, conocer la incidencia y los factores de riesgo asociados con el primer episodio de infección: bacteriana, fúngica, infección fúngica invasora y enfermedad por citomegalovirus (CMV) y determinar la influencia de las complicaciones infecciosas sobre la supervivencia en el trasplante hepático.

## Métodos

Se han incluido de forma correlativa 165 trasplantes hepáticos realizados en el Complejo Hospitalario Juan Canalejo de A Coruña durante el período de estudio (11 de mayo 1994-14 de mayo 1998). El período de seguimiento mínimo es de un año, excepto en los pacientes que fallecieron de forma precoz. El tamaño de la muestra permite hacer inferencias en el estudio descriptivo con el 95% de seguridad ( $\alpha = 0,05$ ); precisión de  $\pm 7,63$ ;  $p = 0,5$  y  $q = 0,5$ .

La extracción de las muestras de serología y antigenemia cualitativa frente a CMV fue realizada según protocolo de vigilancia: cada 15 días los primeros 3 meses postrasplante y cada mes, hasta el sexto mes. Si el paciente presentaba fiebre o sintomatología de infección se determinaban a criterio del médico clínico, al igual que cualquier otro cultivo o estudio complementario que se considerase necesario para realizar el diagnóstico.

## Pauta de inmunosupresión

Los pacientes siguieron el protocolo de inmunosupresión y profilaxis infecciosa que se detalla a continuación: el tratamiento

inmunosupresor consistió en la administración de ciclosporina A, azatioprina y esteroides a dosis estándar en 120 pacientes. Recibieron tacrolimus en sustitución de ciclosporina A 32 pacientes. Se trataron todos los episodios de rechazo, tras ser confirmados histológicamente, con 1-3 dosis de 500-1.000 mg de metilprednisolona. Sólo un paciente se consideró corticorresistente y recibió OKT<sub>3</sub>.

## Profilaxis de las infecciones

**Vacunaciones.** Frente a *Streptococcus pneumoniae* (Pneumovax®). Tétanos si el paciente no estaba previamente vacunado. Virus hepatitis B (VHB), si la serología de VHB demostraba antígeno de superficie de la hepatitis B (HB<sub>s</sub>Ag) negativo.

**Profilaxis antibiótica perioperatoria durante 72 h.** Amoxicilina-ácido clavulánico. En pacientes alérgicos betalactámicos: vancomicina + aztreonam.

**Descontaminación intestinal selectiva.** Solución oral (1 g de colimicina + 0,8 g de tobramicina y pasta orabase® (colimicina 2 g + tobramicina 2 g). La pauta se iniciaba unas horas antes del trasplante hepático y se mantenía durante la estancia del paciente en reanimación.

**Profilaxis frente a *Pneumocystis carinii*.** Septrin forte®, un comprimido a días alternos durante 6 meses.

**Profilaxis frente a virus del herpes simple.** Aciclovir oral, 800 mg/día durante 3 meses.

**Profilaxis de enfermedad por CMV.** Gammaglobulina hiperinmune + ganciclovir (10 mg/kg/día  $\times$  14 días) en D+/R-.

**Profilaxis de micosis.** Nistatina durante 3 meses. Durante los períodos de obras en el hospital (desde el 1 de marzo 1996 al 31 de agosto 1996;  $n = 26$ ), se utilizó itraconazol (400 mg/día) durante los primeros 3 meses postrasplante. Lavado peritoneal con 50 mg de anfotericina B desoxicolato al finalizar la cirugía en todos los pacientes.

**Profilaxis de tuberculosis.** En pacientes con intradermorreacción a la tuberculina superior a 5 mm y/o con lesiones fibróticas y baciloscopia negativa en esputo que no hubieran recibido previamente tratamiento antituberculoso: isoniácida, 300 mg/día durante 12 meses, iniciada al mes del trasplante.

**Profilaxis de reactivación del VHB.** En pacientes con hepatopatías asociadas al VHB: gammaglobulina anti-HB<sub>s</sub>.

## Variables incluidas en el estudio

De cada paciente se incluyen 100 variables estratificadas según aspectos prequirúrgicos, entre otras: enfermedad de base, clasificación de UNOS pretrasplante, variables analíticas de función hepática y renal pretrasplante. Aspectos quirúrgicos: urgencia en la indicación del trasplante, duración de la cirugía en horas, tiempo de isquemia fría del injerto, tipo de anastomosis biliar, número de unidades de sangre transfundida y aspectos posquirúrgicos: ventilación mecánica, diálisis, presencia o no de infección, localización y evolución de la infección. Variables no incluidas en este estudio han sido, entre otras, la trombosis de la arteria hepática, la dosis total administrada de inmunosupresores, la encefalopatía hepática pretrasplante y la pobre función inicial del injerto.

## Definiciones

**Infección bacteriana.** Aislamiento de la bacteria asociada a sintomatología atribuible a dicho microorganismo.

**Bacteriemia.** Presencia de un hemocultivo positivo en el contexto clínico adecuado, con las siguientes puntualizaciones:

1. Bacteriemia significativa o verdadera: microorganismo aislado clínicamente valorable (agente de patogenidad reconocida o aislamiento en múltiples extracciones asociado a un cuadro clínico compatible). No se consideró infección la bacteriemia no significativa o falsa bacteriemia: el aislamiento microbiológico no se correspondía clínicamente con el cuadro clínico del paciente; por lo general se trataba de aislamientos de microorganismos habituales de la piel (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Streptococcus* spp., etc.).

2. Infección relacionada con el catéter: aislamiento del mismo microorganismo con idéntico antibiograma en la sangre extraída por vena periférica y cultivo semicuantitativo del catéter cuando crecen más de 15 unidades formadoras de colonias (UFC) o cuantitativo del mismo cuando crecen más de 1.000 UFC, acompañado de sintomatología de infección del sistema vascular. Se consideró también infección asociada al catéter cuando el recuento de colonias mediante el sistema de lisis centrifugación, detectó un mayor número de colonias en la sangre obtenida por el catéter que en la obtenida por una vía periférica.

3. Neumonía bacteriana: aparición de un infiltrado pulmonar asociado a fiebre, exclusión de otras etiologías y resolución con antibioticoterapia.

4. Infección de la herida quirúrgica: aparición de dolor, inflamación (eritema, induración, tumefacción, calor) o pus en la herida quirúrgica.

5. Infección de la vía biliar: aislamiento de un microorganismo a partir de la bilis asociado a alguno de los siguientes síntomas: fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia.

#### *Infección fúngica:*

1. Colonización fúngica: Aislamiento de un hongo a partir de una muestra orgánica sin evidencia clínica de infección.

2. Candidiasis o micosis orofaríngea: presencia de hongos levaduriformes en cultivo de exudado orofaríngeo asociado a lesiones compatibles con muguet orofaríngeo.

3. Candiduria: aislamiento repetido (> 2) en el urocultivo de *Candida* spp. en pacientes sin sonda urinaria junto con síntomas clínicos de infección.

4. Infección fúngica invasora: sólo se han considerado en este estudio el concepto de infección fúngica segura: presencia del hongo en tejido, fluidos estériles o sangre asociada a síntomas clínicos.

*Infección viral.* En este estudio se contempla exclusivamente como infección viral a la reactivación y adquisición *de novo* de los virus de la hepatitis y el desarrollo de la enfermedad por CMV.

#### *Enfermedad por CMV:*

1. Síndrome viral: se consideró el diagnóstico de síndrome viral cuando existía fiebre de > 38,2 °C durante más de 3 días consecutivos con o sin leucotrombocitopenia junto con una antigenemia francamente positiva y en ausencia de otras causas que justificasen la fiebre.

2. Neumonía: síntomas clínicos de infección pulmonar más infiltrado radiológico o hipoxemia junto con la detección de inclusiones citomegálicas y/o de CMV en el aspirado/lavado broncoalveolar o en una biopsia pulmonar.

3. Enfermedad gastrointestinal: síntomas gastrointestinales (diarrea sanguinolenta, hemorragia digestiva, dolor, etc.) más la demostración histológica de la presencia de CMV en la biopsia del tracto gastrointestinal.

4. Hepatitis: alteraciones de la bioquímica hepática compatibles con hepatitis más la presencia de signos histológicos inequívocos de infección por CMV, o la demostración simultánea de virus en el hígado mediante inmunohistoquímica.

5. Infección diseminada: afectación de dos o más órganos.

*Rechazo.* Se definió el rechazo celular por la asociación de endotelitis venosa, infiltración periportal y colangitis no supurativa, mientras que se consideró rechazo crónico si existía una desaparición superior al 50% de los ductos biliares.

*Muerte en relación con la infección.* Se consideró muerte relacionada con la infección, cuando existían signos clínicos atribuibles a la infección en el momento de la muerte: fiebre, leucocitosis, shock séptico o la infección se confirmó como causa de muerte en el estudio necrópsico y muerte no relacionada con la infección cuando el paciente moría por otros procesos (arritmia, embolia pulmonar, hemorragia, evolución de su enfermedad tumoral, etc.).

## **Análisis estadístico**

Se realiza un estudio descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio, estimando un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Tras la comparación de la normalidad o no de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov, se estima la diferencia de medias con la *t* de Student o test de Mann-Whitney. La asociación de variables cualitativas se estima mediante el estadístico de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), cálculo de *odds-ratio* (OR) y su IC 95%. La correlación de variables cuantitativas se calcula con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. Para el estudio de supervivencia se realiza un análisis actuarial con la metodología de Kaplan-Meier. Para la estimación de diferencias entre diferentes estratos se utilizó el test de *log-rank*.

Para la estimación de las variables asociadas o no a la presencia de infección se realizó un análisis de regresión de Cox, introduciendo en los diferentes modelos las variables que en el análisis univariado se asociaban a la presencia de infección o eran clínicamente relevantes.

## **Resultados**

Durante el período de estudio se realizaron 165 trasplantes en 152 pacientes. Cuatro receptores recibieron un doble injerto hepático-renal y hubo 13 retrasplantes. En los receptores predominó el sexo masculino frente al femenino (70,3% frente a 29,7%). La media de edad fue de 53,6 años  $\pm$  10,78. El tiempo de seguimiento total de los pacientes en meses fue de 3.708,65 con una media de 22,5 meses.

La enfermedad de base que con mayor frecuencia condicionó el trasplante fue la enfermedad asociada al virus de la hepatitis C (VHC) seguida de la cirrosis alcohólica. La mayoría de los pacientes fueron intervenidos de forma programada (91,5%; *n* = 151) y el tipo de anastomosis biliar más frecuente fue la colédoco-colédoco terminal (94,5%; *n* = 150). El 73,1% de los pacientes (*n* = 117) no precisaron ventilación mecánica más de 24 h tras la cirugía y el 92,5% (*n* = 148) no precisaron diálisis postoperatoria. El 20,9% precisaron reintervención quirúrgica, y el 7,9%, retrasplante.

Durante la evolución el 42,5% presentó episodios de rechazo y el 66% algún tipo de infección. La infección más frecuente fue la viral (incluye reactivación del VHC y VHB) (41,8%), seguida de la infección bacteriana (33,9%), fúngica (20,6%), fúngica invasora (4,24%) y la tuberculosis (1,2%).

Fallecieron 30 pacientes a lo largo del estudio, lo cual representa una mortalidad global del 18%. Las infecciones originaron el 40% de la mortalidad global, ya que en 12 ocasiones la muerte se relacionó de forma directa con la infección.

Las causas infecciosas que se relacionaron directamente con la muerte fueron las siguientes: cinco reactivaciones en el injerto del VHC que provocaron fallo hepático. Un paciente con neumonía por *Legionella* spp. Un caso de tuberculosis miliar (demostrada en estudio necrópsico). Dos casos de infección fúngica invasora (*Aspergillus fumigatus*) asociados a enfermedad diseminada por CMV, ambos demostrados como causa de muerte en la necropsia. Tres sepsis: dos por *Staphylococcus aureus* y un caso en un paciente diabético que se relacionó con *Enterococcus* spp. (aislamiento en hemocultivos 24 h antes de la muerte). El paciente desarrolló signos de sepsis y falleció a pesar del

TABLA 1. Modelos de regresión de Cox para predecir la presencia de diferentes infecciones en el trasplante hepático tras ajustar por diferentes covariables

Variables	$\beta$	Error estándar	p	RR	IC 95%-RR
Infección bacteriana					
Ventilación mecánica	0,87	0,38	0,02	2,39	1,12-5,1
Diálisis	1,43	0,71	0,04	4,17	1,02-17
Tiempo de isquemia fría del injerto	0,17	0,79	0,02	1,19	1,01-1,3
Infección fúngica					
Albúmina (g/dl)	- 0,66	0,29	0,02	0,51	0,3-0,9
Horas de intervención quirúrgica	0,37	0,12	0,003	1,45	1,12-1,9
Infección fúngica invasora					
Unidades de sangre	0,19	0,06	0,005	1,21	1,05-1,4
Retrasplante	6,06	1,93	0,001	432	9,8-19.000
Albúmina (g/dl)	- 2,76	1,09	0,01	0,062	0,007-0,54

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

tratamiento antibiótico correcto. No se autorizó la necropsia, por lo que no pudo documentar el foco primario de la infección.

### Supervivencia tras el trasplante hepático

La supervivencia general tras el trasplante hepático fue del 90% el primer año tras el trasplante, el 85% el segundo año y el 75% a los 4 años del trasplante. La curva de la supervivencia general tras el trasplante hepático y la supervivencia en relación con las distintas complicaciones infecciosas se muestra en la figura 1.

### Infección bacteriana

El 39,3% de los pacientes trasplantados (56 casos) presentaron un primer episodio de infección bacteriana. La mitad de los episodios infecciosos (50%) se objetivaron durante el primer mes. La distribución de la localización de la infección fue la siguiente: bacteriemia, 27 casos (48,2%); vía biliar, 10 casos; pulmón, 10 casos; vías urinarias, 6 casos; ascitis, 4 casos; absceso abdominal, 2 casos; foco intestinal, un caso, y herida quirúrgica, un caso.

El origen más frecuente de la bacteriemia fue el catéter (8 casos, 29,6%), la vía biliar (5 casos, 18,5%), absceso abdominal (3 casos, 11,1%), foco urinario (2 casos, 7,4%), pulmón (un caso, 3,7%) y foco intestinal (un caso, 3,7%). En 7 pacientes no pudo encontrarse el foco primario (26%).

Los microorganismos aislados demostraron un ligero predominio de grampositivos (46,5%) con predominio de *Enterococcus* spp. (21,4%) y *Staphylococcus coagulasa* negativo (17,9%) frente a los gramnegativos (44,6%). Entre ellos, *Escherichia coli* spp. (17,9%) y *Pseudomonas* spp. (10,7%) fueron los aislados más frecuentes. Se aisló flora mixta en el 8,9%. En 5 pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriana no se obtuvo diagnóstico microbiológico.

En el análisis univariado, la infección bacteriana se asoció significativamente con el tiempo de isquemia fría del injerto ( $p = 0,035$ ), el número de unidades de sangre transfundida durante la cirugía ( $p = 0,027$ ) y la creatinina pretrasplante ( $p = 0,027$ ). En el análisis multivariado las variables que incrementaron el riesgo fueron: diálisis, ventilación mecánica > 24 h tras la intervención y tiempo

de isquemia fría del injerto. Los resultados de los modelos de regresión de Cox se muestran en la tabla 1.

Las diferencias en la supervivencia entre los pacientes que habían presentado infección bacteriana o no se muestran en la figura 1. Durante los primeros meses las curvas fueron muy similares. A los 48 meses de seguimiento, la supervivencia de los pacientes que habían presentado infección bacteriana fue del 55% frente a la supervivencia del 75% de los pacientes que no la habían presentado. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa ( $p = 0,86$ ).

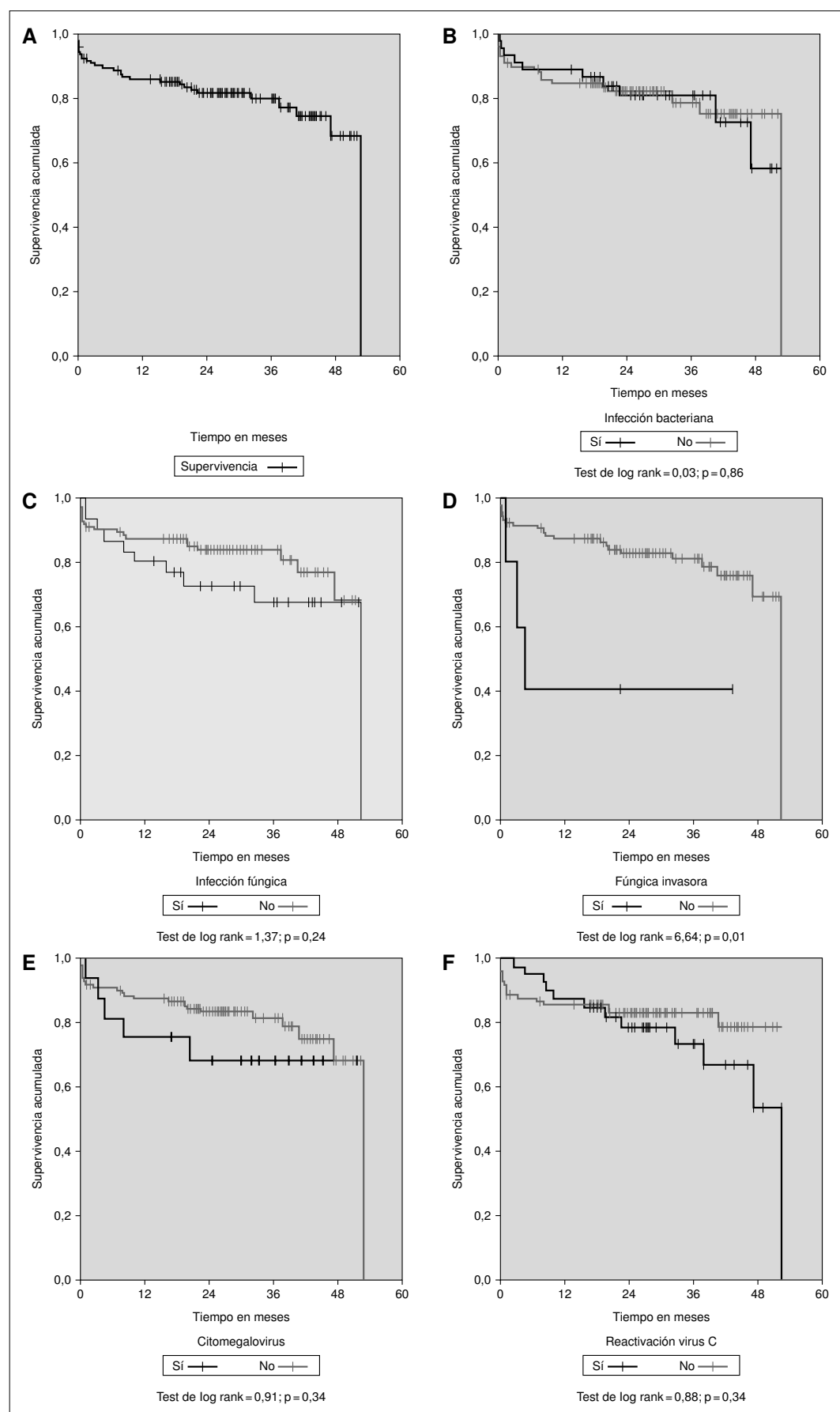
### Infección fúngica

El 20,6% de los pacientes presentaron una infección fúngica, la mayoría de los casos fueron formas mucocutáneas y urinarias (oral, 14 casos; candidurias, 11 casos). El 45% de los pacientes con candiduria tenían diabetes como enfermedad asociada. En 7 ocasiones la infección cumplía criterios de infección fúngica invasora segura. El microorganismo implicado con mayor frecuencia fue *C. albicans* (25 casos, 73,5%), *C. glabrata* (3 casos, 8,8%), *C. krusei* (2 casos, 5,8%), *C. lusitaniae* (un caso, 2,9%) y *Aspergillus* spp. (3 casos, 8,8%). No se aislaron otros hongos filamentosos.

En el análisis univariado la infección fúngica se asoció de forma significativa con el valor de la albúmina plasmática pretrasplante y el número de horas de intervención quirúrgica. En el análisis multivariado estas mismas variables tuvieron efecto independiente en el desarrollo de la infección. Los resultados del modelo de regresión de Cox se resumen en la tabla 1. Al estudiar la influencia de la infección fúngica sobre la supervivencia se observa que la presencia de infección fúngica no influye en la supervivencia general de forma significativa ( $p = 0,24$ ) como se observa en la figura 1.

### Infección fúngica invasora

El 4,2% de los pacientes han presentado infección fúngica invasora, durante el período de estudio. El microorganismo implicado con mayor frecuencia fue *Candida* spp.: *C. albicans* (3 casos), *C. krusei* (un caso) y *C. lusitaniae* (un caso). *A. fumigatus* originó dos enfermedades invasoras y la muerte de ambos pacientes. Las cinco infecciones por *Candida* spp. correspondieron, a dos funge-



**Figura 1.** Supervivencia general tras el trasplante hepático (A) y según tipo de infección: B) bacteriana; C) fúngica; D) fúngica invasora; E) enfermedad por citomegalovirus; F) reactivación del virus de la hepatitis C.

mias y tres infecciones diseminadas. Los aislamientos se realizaron en hemocultivos, bilis, líquido peritoneal, orina y en muestras de absceso hepático en distintas combinaciones.

En el análisis univariado, la infección fúngica invasora se asoció con las variables: albúmina pretrasplante, número de unidades de sangre transfundidas durante la cirugía, los valores de transaminasa glutámicooxalacética (GOT) U/l pretrasplante, ventilación mecánica, diálisis, retrasplante y enfermedad por CMV. En el estudio multivariado observamos al controlar por las variables: retrasplante, número de unidades de sangre transfundidas durante la cirugía y valor de albúmina plasmática antes del trasplante, que estas fueron las variables que incrementaron el riesgo. Los resultados del estudio multivariado se resumen en la tabla 1.

La mortalidad por infección fúngica invasora fue precoz y se presentó durante los primeros meses. Los pacientes que presentaron infección fúngica invasora tuvieron una supervivencia a los 6 meses del 60% y esta supervivencia se mantuvo en el 60% a los 48 meses de seguimiento. La infección fúngica invasora influye de manera significativa en la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático ( $p = 0,01$ ) como se aprecia en la figura 1.

### Enfermedad por citomegalovirus

El 9,7% de los pacientes trasplantados presentaron enfermedad por CMV. La presentación más frecuente fue el síndrome viral, 37,5% (6 casos); la hepatitis, 31,1% (5 casos); la enfermedad intestinal en forma de colitis, 18,8% (3 casos), y la enfermedad diseminada, 12,5% (2 casos). En ambos casos la enfermedad diseminada se asoció con infección fúngica invasora (*A. fumigatus*).

En el análisis univariado la enfermedad por CMV se asoció significativamente con la infección fúngica y la infección fúngica invasora. La enfermedad se presentó en el 23,5% de los pacientes con infección fúngica frente al 6,1% de los pacientes sin infección fúngica ( $p = 0,002$ ); OR, 4,7; IC 95%, 1,6-13,756. En el 42,9% de los pacientes con infección fúngica invasora frente a 8,2% de los pacientes sin infección fúngica invasora ( $p = 0,002$ ); OR, 8,36; IC 95%, 1,6-41,4 no se encontró asociación con otras variables como ventilación mecánica, diálisis, retrasplante o infección bacteriana. En el análisis multivariado no se encontró ninguna variable que incrementara el riesgo de forma independiente.

Los pacientes con trasplante hepático que presentaron enfermedad por CMV tuvieron una supervivencia inferior a la de los pacientes que no presentaron la enfermedad. A los 20 meses de seguimiento fue del 70% frente a 90%. Sin embargo, la diferencia no fue significativa ( $p = 0,34$ ) (fig. 1).

### Reactivación del virus de la hepatitis B y hepatitis B de novo

En un paciente trasplantado por cirrosis por VHB y hepatocarcinoma injertado, recidivaron el virus y el tumor en el injerto, y falleció. Tres pacientes con serología pretrasplante (HB<sub>s</sub>Ag negativo, anticuerpo *core* positivo), reactivaron el virus B con presencia de HB<sub>s</sub>Ag en el suero. Se objetivaron cuatro VHB *de novo* y en un caso el donante era anticuerpo *core* positivo.

### Reactivación en el injerto del virus hepatitis C

El 87% de los pacientes con hepatopatías asociadas al VHC presentaron recidiva histológica en el injerto durante el período de seguimiento. Tres pacientes adquirieron la infección por distintos mecanismos en el postrasplante (uno por adicción a drogas por vía parenteral).

Los pacientes con hepatopatías asociadas al VHC que reactivaron el virus C en el injerto tuvieron una supervivencia inferior a los 48 meses que el resto de los pacientes (55% frente a 80%). Sin embargo, esta diferencia no fue significativa ( $p = 0,34$ ) (fig. 1).

## Discusión

Dos de cada 3 pacientes que precisaron un trasplante hepático presentaron algún tipo de infección (66%). La incidencia fue intermedia respecto la recogida en otras series, donde la infección oscilaba entre el 47-80%<sup>10,11</sup>.

Se observó un primer episodio de infección bacteriana en 56 pacientes (33,9%), incidencia más baja de lo referido previamente en otros estudios<sup>10,11,18</sup>, en los que la infección bacteriana origina entre el 40 y el 50% de los episodios infecciosos. La infección bacteriana se produce fundamentalmente durante el primer mes y es la bacteriemia la localización más frecuente, el pulmón y la vía biliar son la segunda localización, datos que concuerdan con lo publicado en otras series<sup>4,19</sup>. Algunos autores han analizado los factores de riesgo de infección bacteriana en los pacientes con trasplante hepático<sup>20-23</sup>. Entre otros se han comunicado los siguientes: altos requerimientos de transfusión, insuficiencia renal postrasplante, rechazo, tratamiento con OKT<sub>3</sub>, coledocoyunostomía, ventilación mecánica, presentar diabetes, retrasplante y tiempo prolongado de isquemia fría del injerto.

En nuestro estudio, las variables que modificaron el riesgo fueron: diálisis postoperatoria, tiempo de isquemia fría del injerto y ventilación mecánica. Estos resultados coinciden con los hallados por otros autores como Nuño et al<sup>21</sup>, Saliba et al<sup>23</sup> y Kibbler<sup>22</sup>.

Los trasplantados hepáticos son pacientes de riesgo de adquirir una infección fúngica oportunista. La incidencia global varía entre el 2 y el 42% en función del estudio que se analice<sup>10,11</sup>. Estas discrepancias en la incidencia dependen entre otras de las diferencias en el manejo técnico de los pacientes, las pautas de profilaxis y los protocolos de inmunosupresión utilizados.

En nuestra serie, la incidencia de infección fúngica global fue del 20,6%. La infección invasora segura sólo se documentó en 7 casos (4,2%), lo que representa una incidencia inferior a la referida en otras series<sup>3,13,24-31</sup>. Nuestro estudio no incluye como infección invasora a pacientes con el diagnóstico de infección fúngica invasora posible o probable por lo que la incidencia puede estar infravalorada.

La incidencia y la mortalidad de la infección invasora dependen de la confluencia de ciertos factores de riesgo. Los factores de riesgo reconocidos en los distintos estudios varían de uno a otro, en relación con las diferencias en las definiciones, métodos de análisis, pautas de inmunosupresión, profilaxis y diferentes variables

introducidas. Entre los factores de riesgo de infección fúngica invasora reconocidos en los diferentes estudios<sup>22,29,32-37</sup> se incluyen: el trasplante urgente, el uso de antibióticos o esteroides en el postoperatorio, la reintubación traqueal, altos requerimientos de transfusión, coledocoyunostomía, uso de inmunosupresión adicional, insuficiencia renal, tiempo quirúrgico prolongado, retrasplante, abuso de antibióticos de amplio espectro, complicaciones vasculares, infección por CMV, infección bacteriana, reintervención abdominal y rechazo crónico. Para algunos autores el factor de riesgo más importante es la colonización previa por hongos<sup>34</sup>, para otros<sup>27,35</sup> es la conjunción de dos o más de estos factores.

Las variables que se asociaron con infección fúngica invasora en el análisis multivariante fueron: retrasplante, valor de albúmina plasmática pretrasplante y número de unidades de sangre transfundidas durante la intervención quirúrgica. La albúmina plasmática presenta un efecto protector para la presencia de la infección. El retrasplante claramente incrementó el riesgo. Esta variable ya se ha documentado por varios autores como Clemente Ricote<sup>16,22</sup>, Collins et al<sup>35</sup> y Castaldo et al<sup>29</sup>, lo mismo que las unidades de sangre por Kibbler<sup>22</sup> y Hadley et al<sup>34</sup>. Sin embargo, no se ha prestado especial atención al efecto protector de la albúmina plasmática previa al trasplante. Castaldo et al<sup>29</sup> encontró en un estudio asociación en el análisis univariado entre infección fúngica invasora y el valor de la albúmina, pero no observó que los valores bajos de albúmina incrementaran el riesgo de forma independiente en el análisis multivariante.

La infección fúngica invasora influye claramente sobre la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático ( $p = 0,001$ ). Sobre la base de estos resultados los pacientes con los factores de riesgo mencionados deben ser candidatos a recibir tratamiento profiláctico frente a levaduras y hongos filamentosos.

La alta incidencia de infección viral en nuestra serie se explica por incluir en el estudio la reactivación en el injerto de los VHB y VHC. La reactivación del VHB es poco importante en relación con su escaso número (debido a las medidas profilácticas). Sin embargo, la reactivación del VHC en el injerto es muy elevada. Por otra parte, los pacientes que reactivan el VHC a los 4 años de seguimiento tienen una supervivencia inferior al resto de los pacientes. Aunque la diferencia no alcanza significación estadística ( $p = 0,34$ ) deberían realizarse estudios sobre la supervivencia a largo plazo en estos pacientes, ya que la enfermedad asociada al VHC es la primera causa de indicación de trasplante en la actualidad.

El reducido tamaño de la muestra en la infección fúngica invasora ( $n = 7$ ) y en la enfermedad por CMV ( $n = 16$ ) podría ocasionar problemas de poder estadístico que impidieran encontrar diferencias cuando las hay. Así en la enfermedad por CMV no se han encontrado variables predictoras de riesgo. Este evento podría ser en parte debido al reducido tamaño muestral, como también a las estrategias de profilaxis aplicadas en los pacientes. Sin embargo, a pesar de tener un reducido tamaño muestral en los pacientes con infección fúngica invasora se han detectado diferencias entre las diferentes variables, lo cual indica la importancia de éstas. En este estudio se ha indicado la supervivencia global de los pacientes

trasplantados y según las diferentes infecciones. Sin embargo, no se han estudiado los factores determinantes de dicha supervivencia ajustando por diferentes variables, ya que esto no es el objetivo del estudio que en todo caso debe ser motivo de otra investigación.

Es evidente que podrían existir otras covariables que no habiendo sido introducidas en este estudio podrían modificar las conclusiones del mismo. Por ejemplo, la duración del ingreso hospitalario, la existencia de trombosis de la arteria hepática, la dosis total administrada de inmunosupresores, la encefalopatía hepática pretrasplante, la pobre función inicial del injerto. Sin embargo, la consistencia de los resultados con estudios similares publicados hace pensar que la no introducción de las variables mencionadas alteraría la validez del estudio.

Por último, cabe comentar que nuestro estudio corrobora lo expuesto por Cisneros y Cañas<sup>38</sup>, en su excelente editorial, publicada en un número reciente de su revista. La mortalidad por infección ha disminuido de forma importante, en nuestra serie es del 7,2%, inferior al 12% de la serie reciente de Losada-Castillo et al<sup>39</sup>. Sin embargo, la incidencia continúa siendo muy elevada 66%, en especial la recidiva en el injerto del VHC. En los pacientes con trasplante hepático se han observado cambios en la bacteriología con predominio de infecciones por grampositivos frente a gramnegativos, al igual que en otra serie reciente<sup>39</sup>. Estos cambios se atribuyen al uso de la descontaminación intestinal selectiva<sup>39</sup>. El incremento de resistencias superiores a los descritos en población general<sup>38</sup> y el uso más adecuado de las profilaxis determinan un desafío para el siglo XXI.

## Bibliografía

1. Liver Transplantation. Consensus Conference. JAMA 1983;250:2961-4.
2. Rao VK. Posttransplant medical complications. Surg Clin North Am 1998; 78:113-32.
3. Patel R, Paya CV. Infections in Solid-Organ transplant recipient. Clin Microbiol Rev 1997;10:86-124.
4. Rubin RH. Infection in the organ transplant recipients. En: Rubin RH, Young LS, editors. Clinical approach to infection in the compromised host. New York: Plenum Medical Book Company, 1994; p. 629-705.
5. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrion G, Donia-Maged A, Tardy JC, Bosshard S. Cytomegalovirus Infection-An ethiological factor for rejection? A prospective study in 242 transplant recipients. Transplantation 1993; 55:851-7.
6. Briceño FJ, Caballero J, Torre-Cisneros J, Pera C. Citomegalovirus y rechazo. En: Torre-Cisneros, editor. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado. Barcelona: Prous Science, 1996; p. 65-71.
7. Hibberd PL, Syndman DR. Cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. En: Rubin RH, editor. Infection in Transplantation. Infectious Disease Clinic of North America. Philadelphia: Saunders, 1995; p. 863-77.
8. Moreno MA. Infecciones virales en el receptor de un trasplante de órgano sólido. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997;15(Supl 2):22.
9. Gavalda J, Pahissa A. Factores de riesgo y cronología de la infección en el trasplante de órgano sólido. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997;15(Supl 2):3-11.
10. Kusne S, Dummer S, Singh N. Infections of liver transplantation. An analysis 101 consecutive cases. Medicine (Baltimore) 1988; 67:132-43.
11. 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 transplant. Mayo Clin Proc 1989;64:555-64.
12. Keating MR, Wilhelm MP. Management of infectious complications following liver transplantation. Curr Clin Top Infect Dis 1993;13:226-49.
13. Singh N. Infectious diseases in the liver transplant recipient. Semin Gastrointest Dis 1998; 9:136-46.
14. George DL, Arnow PM, Fox AS. Fungal Infection: A common unrecognised complication of acute liver failure. J Hepatol 1991;12:1-9.

15. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389-402.
16. Ricote GC, González Asanza C, Bañares Cañizares R, De Diego Lorenzo A, Valdecantos E. Complicaciones extrahepáticas del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:432-8.
17. Martín M, Kusne S, Alesiani M, Simmons RL, Starzl TE. Infections after liver transplantation: Risk factors and prevention. *Transplant Proc* 1991;23:1929-30.
18. Dummer S, Ho M, Simmons RL. Infections in solid organ transplant recipients. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: p. 2722-32.
19. Multimer D. Opportunistic infection after liver transplantation. En: Arroyo V, Bosch J, Rodes J, editors. *Treatments in Hepatology*. Barcelona: Masson, 1995: p. 227-38.
20. Gotzinger P, Sautner T, Wamser P, Gebhard B, Barlan M, Steininger R, et al. Frühe postoperative Infektionen nach Lebertransplantation-Keimspektrum und Risikofaktoren. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:795-801.
21. Nuño J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrión V, Pereira F, Mora NP, et al. Prolonged graft cold ischemia: A risk factor for early bacterial and fungal infection in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27:2323-5.
22. Kibbler CC. Infections in liver transplantation: Risk factors and strategies for prevention. *J Hosp Infect* 1995;30(Suppl):209-17.
23. 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.
24. Miguélez M, Lumbreras C, Herrero JA, Aguado JM, Del Palacio A, Colina F, et al. Infección fúngica profunda en receptores de un trasplante de hígado: análisis de 21 casos. *Med Clin (Barc)* 1998;110:406-10.
25. Calleja Kempin J, Clemente Ricote G, Pérez Ferreiroa J, Bañares Cañizares R, Polo Melero JR, García Sabrido JL, et al. Programa de trasplante hepático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón: análisis de los 100 primeros pacientes. *Rev Clin Esp* 1995;195:207-13.
26. Paterson DL, Singh N, Panebianco A, Wannstedt CF, Wagener MM, Gayowski T, et al. Infectious complications occurring in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation* 1998;66:593-8.
27. Grauhan O, Lohmann R, Lemmens P, Schattenfroh N, Keck H, Klein E, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Langenbecks Arch Chir* 1994;379:372-5.
28. Ho M. Infections in liver transplant recipients. En: Winter PM, Kang YG, editors. *Hepatic Transplantation. Anesthetic and perioperative management*. New York: Praeger, 1986; p. 22-8.
29. Castaldo P, Stratta RJ, Wood P, Markin RS, Patil KD, Shaefer MS, et al. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991;126:149-56.
30. Wajszczuk CP, Dummer S, Ho M, Van Thiel DH, Starzl T, Iwastuki E, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985;40:347-53.
31. Muñoz P, Bouza E. Prevención y tratamiento de las infecciones fúngicas en receptores de trasplante de órgano sólido. *Rev Clin Esp* 1995;195(Supl 3):38-48.
32. Kusne S, Torre-Cisneros J, Manéz R, Irish W, Martín M, Fung J, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 1992;166:1379-83.
33. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, Dougherty NN, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. Am J Med* 1997;103:106-13.
34. Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation* 1995;59:851-9.
35. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170:644-52.
36. Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926-34.
37. Briegel J, Forst H, Spill B, Haas A, Grabein B, Haller M, et al. Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:375-82.
38. Cisneros JM, Cañas E. Las infecciones en el trasplante hepático del siglo veintiuno. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:419-21.
39. Losada-Castillo I, Cuervas-Mons V, Millán I, Dámaso D. Infección precoz en el paciente con trasplante hepático: incidencia, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:422-3.