



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Original

## Estudio descriptivo de las complicaciones infecciosas en 109 receptores de trasplantes hepáticos consecutivos

Elena García-Prado<sup>a,\*</sup>, Elisa Cordero<sup>a</sup>, José María Álamo<sup>b</sup>, Miguel Ángel Gómez<sup>b</sup>, Juan Manuel Pascasio<sup>c</sup>, Magdalena Sánchez<sup>d</sup> y José Miguel Cisneros<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Hepatobilíopancreática y Trasplantes, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>c</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de julio de 2007

Aceptado el 22 de septiembre de 2008

On-line el 9 de abril de 2009

#### Palabras clave:

Trasplante hepático

Infección

Pronóstico

### RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones en los receptores de trasplante hepático (TH) son frecuentes y graves; sin embargo, son cambiantes en relación con los avances técnicos, la profilaxis y la epidemiología local.

**Métodos:** Estudio prospectivo de pacientes con TH realizado entre julio de 2003 y diciembre de 2005. Observación descriptiva de las infecciones durante los 2 primeros años posttrasplante.

**Resultados:** La incidencia de infección fue de 1,32 episodios por sujeto durante 443 ± 248 días. Los síndromes más frecuentes fueron infección de la herida quirúrgica (16%), infección por citomegalovirus (CMV) (14%) e infección del tracto urinario (11%). La etiología fue bacteriana (64%), viralica (31%) y fúngica (5%). Los microorganismos más frecuentes fueron CMV (21%); *Escherichia coli* (20%), de las cuales el 40% era productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y *Enterococcus* spp. (11%). El 58% de los episodios sucedieron en los 4 primeros meses posttrasplante. La mortalidad de la infección a los 30 días fue del 18%. La supervivencia de los pacientes con infección fue del 75% y la supervivencia de los pacientes sin infección del 80% (sin significación estadística). Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto (el 73 frente al 80%).

**Conclusiones:** Los síndromes mayoritarios en este estudio fueron la infección de la herida quirúrgica, la infección por CMV y la infección del tracto urinario; por otro lado, el grupo etiológico más frecuente son las bacterias con una elevada tasa de *E. coli* productor de BLEE.

© 2007 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Descriptive study of infectious complications in 109 consecutive liver transplant recipients

### ABSTRACT

#### Keywords:

Liver transplantation

Infection

Outcome

**Introduction:** Infectious disease is a common, serious complication in liver transplant recipients. The etiology of these infections undergoes changes related with technical advances, prophylaxis, and local epidemiology.

**Methods:** Prospective study in patients who underwent liver transplantation from July 2003 to December 2005 at the Hospital Universitario Virgen del Rocío. An observational description of infections occurring during the first 2 years following transplantation was carried out.

**Results:** The incidence of infection was 1.32 episodes per patient over follow-up (443 ± 248 days). The most frequent infections were surgical site (16%), cytomegalovirus (CMV) (14%), and urinary tract (11%). Etiologies included bacterial (64%), viral (31%), and fungal (5%) causes. The most common pathogens were CMV (21%), *Escherichia coli* (20%), among which, 40% were extended-spectrum β-lactamase ESBL-producers, and *Enterococcus* spp. (11%). More than half the infectious episodes (58%) occurred in the first 4 months after transplantation. The 30-day mortality rate was 18%. In the group with infection, patient and graft survivals were 75% and 73% at the end of follow-up, and in the group without infection, survival was 80% in both cases ( $P = NS$ ).

**Conclusions:** The most common infectious syndromes following liver transplantation were surgical site infection, CMV infection, and urinary tract infection. Bacteria were the most commonly isolated microorganisms, and there was a high rate of ESBL-producing *E. coli*.

© 2007 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pharmaelena@hotmail.es](mailto:pharmaelena@hotmail.es) (E. García-Prado).

## Introducción

El control de las infecciones, el rechazo y las complicaciones médicas y quirúrgicas está estrechamente relacionado con la evolución del trasplante de órgano sólido<sup>1</sup>. Los cambios en la inmunosupresión, la cirugía y el conocimiento de las infecciones determinaron una reducción de la mortalidad relacionada con los episodios infecciosos<sup>2</sup>. Sin embargo, la frecuencia de aparición de los episodios sigue siendo muy elevada<sup>3–5</sup>. Junto con el rechazo, las infecciones son la principal causa de morbilidad tras el trasplante de órgano sólido<sup>6</sup>.

En el receptor de trasplante hepático (TH) esta incidencia es superior a la del resto de los trasplantes de órgano sólido, debido en gran parte a la complejidad de la técnica quirúrgica<sup>7,8</sup> y al mayor riesgo de infecciones del sujeto con hepatopatía crónica terminal<sup>9</sup>.

La prevención de las infecciones debe ser uno de los principales objetivos en el trasplante de órgano sólido junto con el diagnóstico y el tratamiento adecuado precoz, para lo que es necesario conocer la epidemiología de éstas. La epidemiología de las infecciones en los pacientes con trasplante hepático es cambiante a lo largo del tiempo<sup>2,3</sup>, por lo que el objetivo de este estudio es conocer la incidencia, la etiología y el pronóstico de las complicaciones infecciosas durante los 2 primeros años postrasplante hepático (postTH).

## Pacientes y métodos

En este estudio se incluyeron todos aquellos pacientes adultos que recibieron un TH entre julio de 2003 y diciembre de 2005. El período de seguimiento fue durante los 2 primeros años postrasplante.

## Criterios de infección

Los criterios de infección utilizados son los que corresponden a las citas bibliográficas de los siguientes síndromes: infección de herida quirúrgica<sup>10</sup>, infección por citomegalovirus (CMV)<sup>11</sup>, infección del tracto urinario<sup>12</sup>, pielonefritis<sup>13</sup>, bacteriemia<sup>14</sup>, colangitis<sup>15</sup>, neumonía bacteriana<sup>16</sup>, traqueobronquitis<sup>17</sup>, absceso hepático<sup>18</sup>, infección cutánea<sup>19</sup>, gingivoestomatitis<sup>20</sup> e infección de catéter<sup>21</sup>.

## Tratamiento clínico de los pacientes

El protocolo de inmunosupresión consistió en un triple tratamiento de esteroides, un antagonista de la calcineurina y micofenolato mofetilo. La ciclosporina A fue prescrita en caso de: a) pacientes con diabetes mellitus o hepatitis B; b) donante subóptimo, y c) hepatitis autoinmune. En el resto de la cohorte se utilizó tacrolimus. El tratamiento de inducción con daclizumab se utilizó en casos de: a) retrasplante; b) fallo hepático fulminante; c) incompatibilidad en el sistema de grupos sanguíneos AB0; d) trasplante combinado hepatorrenal; e) pacientes inmunizados, y f) tiempo de isquemia fría mayor de 12 h.

Los pacientes transplantados entre julio de 2003 a octubre de 2005 recibieron cefazolina intravenosa (1 g) como profilaxis antibiótica perioperatoria, que se sustituyó por amoxicilina con ácido clavulánico intravenoso (2 g) en noviembre de 2005. En ambos casos, la dosis de antibiótico fue administrada una hora antes de la intervención. Una segunda dosis fue administrada en caso de hemorragia importante o en caso de cirugía superior a 360 min. Los pacientes de alto riesgo de infección por el

virus de la hepatitis B recibieron profilaxis antivírica con lamivudina y gammaglobulina antihepatitis B. Todos los pacientes recibieron profilaxis contra *Pneumocystis* y toxoplasma con cotrimoxazol durante 6 meses. No se realizó profilaxis antifúngica universal, sino que se dirigió con caspofungina en los pacientes de alto riesgo que participaron en un análisis clínico.

El tratamiento anticipado fue la estrategia para la prevención de la enfermedad por CMV en los pacientes de alto riesgo (receptor seronegativo, donante seropositivo y aquellos a los que se administró muromonab como tratamiento del rechazo resistente a los corticoides). Éste consiste en la administración del tratamiento anti-CMV durante un período de 2 a 3 semanas en los pacientes que presentan replicación vírica para prevenir la progresión a la enfermedad sintomática. Se realizó una monitoreo periódica de la antigenemia de CMV de la siguiente manera: a) en pacientes de alto riesgo, semanalmente durante el período comprendido entre las semanas 2 y 16 postrasplante; b) en el resto de los pacientes, en semanas alternas entre las semanas 2 y 16, y c) en todos los pacientes en las semanas 25, 34, 43 y 51 postrasplante. En pacientes asintomáticos receptores CMV positivos se administró valganciclovir oral cuando se detectó una antigenemia frente a CMV superior a 25 leucocitos infectados cada 100.000, mientras que en los pacientes de alto riesgo se inició en el momento en que se detectó cualquier valor de replicación vírica.

A todos los pacientes se les administró la vacuna anti-neumocócica y la vacuna de la gripe, y las vacunas de la hepatitis A y de la hepatitis B a los pacientes en los que estaban indicadas.

## Resultados

En el período de estudio se incluyeron 109 pacientes, de los cuales 82 eran varones (75%) con una edad media de  $53 \pm 10$  años (rango de 18 a 69 años). El tiempo medio de seguimiento fue de  $443 \pm 248$  días.

En 101 pacientes fue el primer trasplante (93%), 4 pacientes fueron retrasplantados (4%) y otros 4 pacientes habían recibido previamente un trasplante renal (4%). Las causas que motivaron los 4 retrasplantes fueron 2 trombosis de arteria hepática y 2 rechazos crónicos del injerto. El injerto procedía en todos los casos de donante cadáver. En un caso el paciente recibió un trasplante combinado hepatorrenal.

Ochenta y siete pacientes (80%) recibieron tratamiento inmunosupresor con triple tratamiento y 22 pacientes (20%) con doble tratamiento. Veintiún pacientes (19%) recibieron daclizumab como tratamiento de inducción.

En el estudio pretrasplante, 11 pacientes (10%) eran de alto riesgo para CMV (receptor seronegativo, donante seropositivo y aquéllos con tratamiento de rechazo con OKT3) y un paciente (1%) tenía infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Tres pacientes (3%) recibieron profilaxis antifúngica. Las características basales de los pacientes se detallan en la tabla 1.

Se constataron 34 episodios de rechazo en 26 pacientes, con un 77% de rechazos agudos. Diez casos (29%) fueron graves, 20 casos (57%) fueron moderados y 4 casos (14%) fueron leves. En 2 casos (6%) los pacientes perdieron el injerto y en un caso el paciente falleció (3%).

Sesenta pacientes (56%) experimentaron al menos una complicación infecciosa durante el seguimiento. El número total de episodios de infección fue de 144 (1,32 episodios por paciente).

Los síndromes de infección más frecuentes fueron infección de la herida quirúrgica en 23 casos (16%), infección por CMV en 21 casos (14%) e infección del tracto urinario en 16 casos (11%). Todos los síndromes y sus principales etiologías se recogen en la tabla 2.

**Tabla 1**

Características basales de los pacientes en estudio

	Pacientes con infección (n = 60)	Pacientes sin infección (n = 49)	Total de la cohorte (n = 109)
<b>Características preoperatorias</b>			
Edad	53 ± 10	54 ± 10	53 ± 10
Sexo	V: 45 (75%) M: 15 (25%)	V: 37 (75,5%) M: 12 (24,5%)	V: 82 (%) M: 27 (%)
<b>Antecedentes no infecciosos:</b>			
Cardiopatía isquémica	–	2 (4%)	2 (2%)
Valvulopatía	3 (5%)	1 (2%)	4 (4%)
EPOC	3 (5%)	2 (4%)	5 (5%)
Hepatitis crónica	53 (88%)	28 (78%)	81 (74%)
Enfermedad péptica	9 (15%)	11 (22%)	20 (18%)
IRC	4 (7%)	2 (4%)	6 (6%)
Litiasis renal	8 (13%)	1 (2%)	9 (8%)
Prótesis material y fijación	1 (2%)	–	1 (1%)
HTA	9 (17%)	9 (18%)	18 (17%)
Diabetes	16 (27%)	7 (14%)	23 (21%)
<b>Antecedentes infecciosos:</b>			
Endocarditis	1 (2%)	–	1 (1%)
Infección de catéter	9 (15%)	6 (12%)	6 (6%)
Infección pleuropulmonar	12 (20%)	6 (12%)	6 (6%)
Peritonitis	15 (25%)	7 (14%)	7 (6%)
Meningitis	1 (2%)	–	1 (1%)
Varicela	–	1 (2%)	1 (1%)
Sinusitis crónica	1 (2%)	–	1 (1%)
Infección por micobacterias	1 (2%)	2 (4%)	3 (3%)
Infección por <i>Brucella</i>	6 (10%)	1 (2%)	1 (1%)
Infección sistémica por hongos	2 (3%)	–	2 (2%)
<b>Tratamiento 3 meses antes del trasplante:</b>			
Inmunosupresor	1 (2%)	2 (4%)	3 (3%)
Antibiótico	18 (30%)	5 (10%)	23 (21%)
Inmunosupresor y antibiótico	2 (3%)	3 (6%)	5 (5%)
Edad del donante	49 ± 17	46 ± 19	48 ± 18
Infección del donante	8 (13%)	6 (12%)	14 (13%)
<b>Causa de la muerte del donante:</b>			
Politraumatismo	17 (29%)	15 (28%)	32 (29%)
Accidente cardiovascular agudo	38 (63%)	29 (59%)	29 (61%)
<b>Serología positiva del receptor para:</b>			
CMV	54 (90%)	41 (83%)	95 (87%)
Virus de la hepatitis C	18 (30%)	10 (20%)	28 (26%)
Serología alto riesgo CMV	3 (5%)	5 (10%)	8 (7%)
<b>Características intraoperatorias</b>			
Trasplante urgente	U: 3 (5%) 3 (5%)	U: 4 (8%) 4 (8%)	U: 7 (6%) 7 (6%)
Trasplante previo	6 (10%)	2 (4%)	8 (7%)
<b>Motivo del trasplante:</b>			
Cirrosis por virus de la hepatitis B	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
Cirrosis por virus de la hepatitis C	7 (12%)	4 (8%)	11 (10%)
Cirrosis alcohólica	28 (47%)	21 (43%)	49 (45%)
Cirrosis autoinmune	3 (5%)	2 (4%)	5 (5%)
Cirrosis por depósito	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
Hepatitis aguda fulminante	2 (3%)	1 (2%)	1 (1%)
Hepatocarcinoma	11 (18%)	12 (25%)	23 (21%)
<b>Tipo funcional del trasplante:</b>			
Child A	1 (2%)	7 (14%)	8 (7%)
Child B y C	57 (95%)	40 (90%)	97 (89%)
<b>Derivación biliar:</b>			
Colédoco coledocal sin Kher	38 (63%)	35 (71%)	73 (71%)
Colédoco coledocal con Kher	15 (25%)	9 (18%)	24 (22%)
Coledocoyeyunostomía	3 (5%)	0 (0%)	3 (3%)
Hepaticoyeyunostomía	4 (7%)	3 (6%)	7 (6%)
Ninguna	0 (0%)	2 (4%)	2 (2%)
Transfusión de hematíes	5 ± 4	5 ± 4	5 ± 4

Tabla 1 (continued)

	Pacientes con infección (n = 60)	Pacientes sin infección (n = 49)	Total de la cohorte (n = 109)
Transfusión de plasma	5 ± 5	5 ± 4	5 ± 4
Transfusión de plaquetas	3 ± 4	2 ± 3	2 ± 4
Profilaxis antibiótica:			
Cefazolina	60 (100%)	38 (78%)	88 (81%)
Amoxicilina y ácido clavulánico	0	11 (23%)	11 (10%)

CMV: citomegalovirus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica o insuficiencia respiratoria crónica; M: mujer; V: varón.

Tabla 2

Tipos de síndromes de infección y sus principales etiologías

Tipo de síndromes	Frecuencia	%	Principales patógenos (n)
Infección herida quirúrgica	23	16	<i>Escherichia coli</i> (7), <i>Enterococcus</i> spp. (4), <i>Acinetobacter baumannii</i> (2)
Infección por CMV	21	14	CMV (21)
Infección asintomática	12		
Síndrome vírico	4		
Infección sintomática con afectación visceral	5		
ITU	16	11	
ITU baja	15		<i>E. coli</i> (5)
Pielonefritis	1		
Bacteriemia	14	10	<i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i> (5)
Colangitis	11	8	<i>E. coli</i> (4)
Neumonía	10	7	<i>E. coli</i> (2), <i>A. baumannii</i> (1), <i>Enterobacter agglomerans</i> (1)
Neumonía asociada a ventilación mecánica	3		
Traqueobronquitis	9	6	<i>A. baumannii</i> (2), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)
Absceso hepático	9	6	<i>Candida albicans</i> (3)
Infección cutánea	8	6	Virus de la varicela zóster (3)
Gingivoestomatitis	6	4	Virus del herpes simple (5)
Peritonitis	5	4	<i>Proteus mirabilis</i> (1), <i>Enterococcus avium</i> (1)
Infección del catéter	3	2	
Empiema	2	1	<i>Enterococcus faecium</i> (1)
Absceso intraabdominal	2	1	<i>Enterococcus faecium</i> (1)
Infección respiratoria de vías altas	2	1	Virus de la influenza (1)
Gastroenteritis aguda	1	1	
Colitis	1	1	<i>Clostridium difficile</i> (1)
Otros	1	1	
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>100</b>	

CMV: citomegalovirus; ITU: infección del tracto urinario.

Se estableció el diagnóstico etiológico de 91 episodios de infección (64%), de los que 11 tuvieron una etiología polimicrobiana (12%). La etiología agrupada de estos episodios fue 56 casos bacterianos (62%), 31 casos víricos (34%) y 4 casos fúngicos (4%) (tabla 3). Los microorganismos más frecuentes fueron 21 CMV (21%), 20 *Escherichia coli* (20%) y 11 *Enterococcus* spp. (11%). Respecto a *E. coli*, cabe destacar que en 8 ocasiones era productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (40%). Ninguna de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* era productora de BLEE. Se aisló *Enterobacter* spp. en 3 casos.

Diecisiete pacientes tuvieron 21 episodios de infección activa por CMV (16%), que cursó como infección asintomática en 12 casos (57%), como infección sintomática con afectación visceral en 5 casos (24%) y como síndrome vírico en 4 casos (19%). De los 11 pacientes de alto riesgo para CMV, en uno se diagnosticó una infección vírica asintomática y en otro paciente una enfermedad diseminada por CMV (9%) a los 71 y 30 días, respectivamente. Una mujer con insuficiencia renal e hipogammaglobulinemia presentó una infección por CMV a los 16 meses posTH que presentó 2 recidivas. La mediana de aparición de la enfermedad por CMV en los pacientes de bajo riesgo fue de 60 días (rango de 29 a 572).

Se diagnosticaron 4 episodios de infección fúngica producida por *Candida* spp. en 3 pacientes. Tres casos fueron abscesos hepáticos (en 2 pacientes con trombosis de arteria hepática a los 89, 119 y 370 días) y un caso de candidemia por catéter (a los 213 días en un paciente hospitalizado para realizar una embolización de la arteria esplénica). Sólo uno de estos pacientes presentó una insuficiencia renal. No hubo ningún caso por *Aspergillus* spp.

Durante los 4 primeros meses posTH se produjeron 84 episodios de infección (58,3%). Las infecciones bacterianas fueron mayoritarias en el primer mes posTH (n = 46). La incidencia mensual de los principales síndromes de infección aparece recogida en la figura 1.

De los 144 casos de infección, 50 casos eran graves (34%) y se acompañaron en 23 casos de insuficiencia renal (46%), en 20 casos de fracaso multiorgánico (40%), en 5 casos de insuficiencia respiratoria (10%) y en 2 casos de shock séptico (4%). En 2 de los casos de insuficiencia respiratoria se requirió ventilación mecánica. La mortalidad de los casos con infección grave fue del 18% y en los casos no graves fue del 6%.

La supervivencia de los pacientes con infección a los 30 días fue del 82% y al año fue del 77%. Al final del seguimiento, la

**Tabla 3**  
Etiología de las infecciones

Etiología	n	%
<i>Bacterias</i>	65	64
Gramnegativas	41	41
<i>Escherichia coli</i>	20	20
<i>E. coli</i> productora de BLEE	8	8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3
<i>Morganella morganii</i>	3	3
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1
<i>Moraxella catarralis</i>	1	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	1
Grampositivas	24	24
<i>Estafilococo coagulasa-negativo</i>	7	7
<i>Enterococcus faecium</i>	5	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	5
<i>Enterococcus avium</i>	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	1
<i>Clostridium difficile</i>	1	1
<i>Virus</i>	31	31
Citomegalovirus	21	21
Virus del herpes simple	6	6
Virus de la varicela zóster	3	3
Virus de la influenza	1	1
<i>Hongos</i>	5	5
<i>Candida albicans</i>	4	4
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1
Episodios con etiología polimicrobiana	11	12

BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

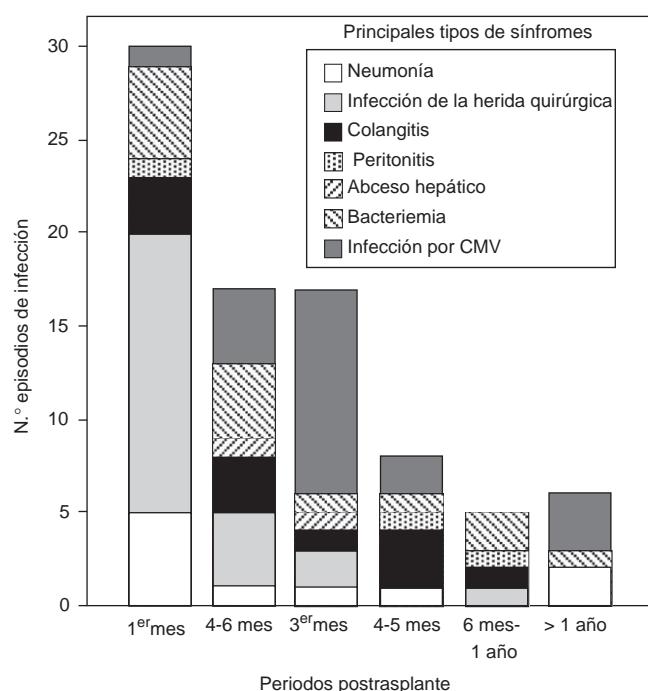


Figura 1. Principales síndromes de infección.

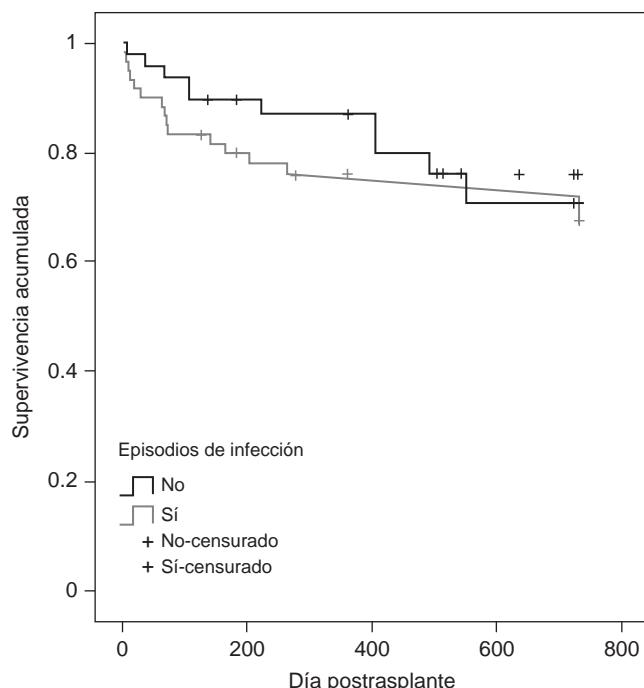


Figura 2. Curva de supervivencia acumulada (Kaplan-Meier) de receptores de trasplante hepático en función de la presencia o no de un episodio infeccioso.

supervivencia de los pacientes con infección fue del 75% y la supervivencia de los pacientes sin infección del 80%. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto (el 73 frente al 80%). La curva de la supervivencia de los pacientes con infección y sin infección aparece en la figura 2.

## Discusión

El TH representa la única opción terapéutica para los pacientes con cirrosis terminal. Este estudio ofrece una visión global de la epidemiología actual de las infecciones en el paciente con TH dado su diseño prospectivo y el tiempo recortado de inclusión, que permite que todos los pacientes hayan recibido el mismo esquema de tratamiento inmunosupresor. Hoy en día se enfrentan problemas sin resolver en el contexto de las infecciones en el trasplante de órgano sólido, como las infecciones por bacterias multirresistentes o la enfermedad tardía por CMV. La descripción conjunta de las complicaciones infecciosas que se realizaron en este estudio permite observar la magnitud del impacto de estas situaciones dentro del total de las infecciones.

Cuando se analiza la evolución de la proporción de receptores de TH que experimentan infecciones, se observa que ésta ha cambiado a lo largo del tiempo. Así, Kusne et al<sup>22</sup>, en un estudio realizado en la década de 1980, observaron que el 83% de los pacientes tuvieron alguna infección (1,86 episodios por paciente) en el primer año postrasplante; mientras que Echániz et al<sup>19</sup>, en una cohorte seleccionada entre 1994 y 1998, observaron que el 66% de los pacientes experimentaba al menos un episodio de infección durante prácticamente los 2 primeros años postrasplante. La incidencia de infecciones en esta serie es menor a la de estas cohortes históricas, ya que el 56% de los receptores presentaron este tipo de complicación.

En el primer mes tras el trasplante también se observa la misma tendencia; en la cohorte descrita por Losada et al<sup>7</sup> en la década de 1990 la incidencia de infección fue de 0,73 episodios por paciente durante el primer mes posTH, mientras que en el presente estudio la incidencia de infección fue menor

(0,42 episodios por paciente). Probablemente la mejoría de estos resultados se deba a los avances producidos en los últimos años en el tratamiento de este tipo de pacientes, tanto en el tratamiento inmunosupresor como en las pautas de profilaxis.

Las infecciones que se describieron como más frecuentes en las series publicadas de receptores de trasplante hepático son infección por CMV, infecciones intraabdominales y de la herida quirúrgica, neumonía y bacteriemia<sup>7,22–24</sup>. También en el presente estudio la infección de herida quirúrgica y la infección por CMV son las más frecuentes. La incidencia de la infección urinaria no aparece reflejada en la mayoría de los trabajos que se consultaron. En el presente estudio, ésta es elevada y representa la tercera causa de infección (11%). Este porcentaje sólo ha sido contrastado en la cohorte de Losada et al<sup>7</sup> con una incidencia similar. Dado que los criterios utilizados son los aceptados universalmente, una explicación de esta diferencia de incidencia puede ser la realización de un seguimiento exhaustivo de todas las complicaciones infecciosas, incluidas aquellas que no son graves. No hay que olvidar que en algunos casos estos pacientes permanecen con un catéter urinario durante un tiempo prolongado, lo que facilita la aparición de este tipo de infecciones.

En coincidencia con las series anteriormente mencionadas, las infecciones bacterianas fueron mayoritarias, seguidas de las víricas y de las fúngicas<sup>7,22,25</sup>. Estas tasas son muy similares a las obtenidas en estudios recientes, salvo en las infecciones fúngicas que son inferiores<sup>7,9,21</sup>.

Durante el primer mes postrasplante son frecuentes las complicaciones relacionadas con la cirugía. Esto incluye las infecciones bacterianas y fúngicas de la herida quirúrgica, las infecciones biliares, las infecciones de catéter y la neumonía<sup>7</sup>. Igualmente, en esta serie se produjeron, junto con los casos de infección de la herida quirúrgica, casos de peritonitis, colangitis, neumonías y bacteriemias. Las bacterias fueron fundamentalmente las responsables de estos síndromes.

El segundo período, que comprende entre el segundo y el sexto mes, clásicamente se caracteriza por la aparición de infecciones por patógenos oportunistas derivados de la inmunodepresión celular<sup>26</sup>. En esta serie predominaron las infecciones por CMV, las infecciones del tracto urinario y aquellas relacionadas con el injerto como los abscesos hepáticos y la colangitis.

La profilaxis en pacientes de alto riesgo ha producido un importante descenso de la incidencia de infección en los últimos años<sup>27</sup>. En la presente serie la infección por CMV aparece fundamentalmente en los 3 primeros meses post-H. Tan sólo hubo un caso de infección por CMV en el primer mes y un caso de infección tardía. La estrategia de prevención de la enfermedad por CMV es controvertida, hay fundamentalmente 2 posturas: la profilaxis en pacientes de alto riesgo y el tratamiento anticipado<sup>28,29</sup>. La profilaxis en pacientes de alto riesgo reduce la incidencia de infección precoz por CMV pero se asocia a un aumento de enfermedad tardía<sup>23</sup>. En este centro, la estrategia adoptada es la del tratamiento anticipado. En este estudio, sólo 2 pacientes de alto riesgo tuvieron infección precoz por CMV, uno de éstos por un defecto en la monitorización de la antigenemia de CMV, y en ninguno se desarrolló una infección tardía. El tratamiento anticipado es seguro siempre que haya una monitorización estrecha de la replicación vírica, según esta experiencia y la de otros autores<sup>36</sup>.

La *Escherichia coli* es la bacteria más frecuentemente aislada. Cabe destacar la elevada proporción de cepas productoras de BLEE (40%) en esta serie. Esto puede repercutir en la elección del tratamiento empírico de determinados síndromes clínicos en los que estas bacterias pueden estar implicadas, sobre todo en casos de presentación grave ya que un tratamiento empírico inapropiado supone un aumento de la mortalidad<sup>23</sup>. Aunque hay estudios que describen los factores de riesgo de infecciones por *E. coli*

productor de BLEE<sup>30</sup>, no hay estudios específicos de la población con trasplante hepático. Es necesario el diseño de trabajos que permitan definir la población de riesgo, a fin de aplicar medidas terapéuticas y preventivas concretas.

La ceftriaxona forma parte del tratamiento empírico de las infecciones comunitarias en este centro. El uso de cefalosporinas es un factor de riesgo para la infección nosocomial por *Enterococcus* spp.<sup>31</sup>. En este centro, se registró una cifra considerable de estas infecciones, fundamentalmente herida quirúrgica. Aunque el 27,3% fueron resistentes a ampicilina, no hubo ningún caso resistente a vancomicina. El análisis intermedio de los datos permitió detectar estos microorganismos como causa de infección de la herida quirúrgica y modificar la pauta de profilaxis antibiótica.

Los receptores de TH son susceptibles de tener infecciones fúngicas oportunistas<sup>32</sup> pero hay datos muy variables según el estudio en cuanto a la incidencia de éstas, debido a las diferencias en el tratamiento de los pacientes en los distintos centros<sup>7,9,33</sup>. La incidencia de infecciones fúngicas en esta cohorte se encuentra próxima a las tasas más bajas recogidas en la literatura médica y, como en la mayoría de los casos, el género *Candida* fue el responsable de estos episodios<sup>34,35</sup>. Estos episodios aparecieron en meses más tardíos que los habituales ya que no tuvieron relación con infecciones de la herida quirúrgica; tan sólo un paciente presentó una insuficiencia renal. Merece la pena subrayar que todos los casos de absceso hepático correspondieron a pacientes con trombosis de la arteria hepática. La cronología tardía de estas infecciones indica que para su prevención probablemente lo más eficaz sea la resolución de la trombosis de la arteria hepática mediante un retrasplante, en lugar de la profilaxis con antifúngicos. No hubo ningún caso de infección invasiva por *Aspergillus* ni de mortalidad relacionada, a pesar de que a la mayoría de los pacientes fallecidos se les realizó estudio necrópsico.

La mortalidad global de la serie tras 2 años de seguimiento fue del 22,9%. Esta cifra es inferior a la descrita por Kusne et al<sup>22</sup> (25,7%) a pesar de tener un tiempo de seguimiento algo superior. Sin embargo, la mortalidad fue ligeramente superior a la descrita por Losada et al<sup>7</sup>, Echániz et al<sup>9</sup> y Singh et al<sup>36</sup>, que tienen unas tasas de mortalidad similares (cerca de 18%). No obstante, en el trabajo de Losada et al<sup>7</sup> el tiempo de seguimiento fue muy inferior y además fueron excluidos aquellos pacientes que no sobrevivieron más de 24 h después del trasplante. Así, si se tiene en cuenta el mismo período de seguimiento, la mortalidad es del 11,9%.

Para concluir, merece la pena subrayar que la disminución de la incidencia de infección en receptores de TH continua siendo un importante desafío, en especial la infección por CMV y las infecciones emergentes por bacterias multirresistentes. En cuanto a la infección por CMV, se necesitan estudios que esclarezcan el debate existente entre profilaxis y tratamiento anticipado. También es fundamental el control de la incidencia de los patógenos y de las resistencias de éstos a los antibióticos que puedan inducir a un cambio en la profilaxis o en el tratamiento empírico de estos pacientes.

## Agradecimientos

Estudio financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, el Instituto de Salud Carlos III, la Red de Estudio de Infección en el Trasplante (RESITRA G03/075) y la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

## Bibliografía

1. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Sáenz JL, Torre-Cisneros J. Evaluación de las complicaciones infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. Enferm Infect Microbiol Clin. 2002;20:448–61.

2. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatak JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 1982;2:614–36.
3. Cisneros JM, Cañas E. Las infecciones en el trasplante hepático del siglo veintiuno. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2002;20:419–21.
4. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1995;9:849–63.
5. 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.
6. Gavaldá J, Pahissa A. Factores de riesgo y cronología de la infección en el trasplante de órganos sólidos. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 1997;15:22.
7. Losada I, Cuervas-Mons V, Millán I, Jiménez D. Infección en el paciente con trasplante hepático: incidencia, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2002;20:422–30.
8. Ricote GC, González C, Bañares R, De Diego A, Valdecantos E. Complicaciones extrahepáticas del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 1996;19:432–8.
9. Echániz A, Pita S, Otero A, Suárez F, Gómez M, Guerrero A. Incidencia, factores de riesgo e influencia sobre la supervivencia de las complicaciones infecciosas en el trasplante hepático. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:224–31.
10. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:247–78.
11. Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, De la Cámara R, Cisneros JM, Gavaldá J, et al. Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23:424–37.
12. Wagenlehner FM, Naber KG. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(Suppl 1):24–9.
13. Vosti KL. Infections of the urinary tract in women: A prospective, longitudinal study of 235 women observed for 1–19 years. *Medicine*. 2002;8:369–87.
14. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:262–74.
15. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology*. 1999;29:1050–6.
16. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodríguez-Hernández MJ, Aguado JM, et al. Pneumonia after heart transplantation: A multi-institutional study. Spanish transplantation study group. *Clin Infect Dis*. 1998;27:324–31.
17. Torres A, Valencia M. Does ventilator-associated tracheobronchitis need antibiotic treatment? *Crit Care*. 2005;9(3):255–6.
18. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th edition. 2005. Philadelphia: Churchill Livingstone;1:951–9.
19. Leder K, Turnidge JD, Grayson ML. Home-based treatment of cellulitis with twice-daily cefazolin. *Med J Aust*. 1998;169:519–22.
20. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355:2725–32.
21. Francoz C, Belghiti J, Durand F. Indications of liver transplantation in patients with complications of cirrhosis. *Bets Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 21:175–90.
22. 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.
23. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611–20.
24. Kibbler CC. Infections in liver transplantation: Risk factors and strategies for prevention. *J Hosp Infection*. 1995;30:209–17.
25. Moreno A, Mensa J, Almela M, Vilardell J, Navasa M, Claramonte J, et al. Estudio de 138 episodios de bacteriemia o fungemia en pacientes con trasplante de órgano sólido (renal o hepático). *Med Clin*. 1994;103: 161–4.
26. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:86–124.
27. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation*. 2006;81:1645–52.
28. Snyderman DR. The case for cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Rev Med Virol*. 2006;16:289–95.
29. Baillie GM. Prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients: Prophylactic versus pre-emptive therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:10–6.
30. Rodriguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniaín MA, De Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: A new clinical challenge. *Clin Infect Dis*. 2006;11: 1407–14.
31. Weinstein JW, Roe M, Towns M, Sanders L, Thorpe JJ, Corey GR, et al. Resistant enterococci: A prospective study of prevalence, incidence, and factors associated with colonization in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:36–41.
32. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2006;12:850–8.
33. Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Keating MR, Wiesner RH, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation*. 1996;62:926–34.
34. Miguélez M, Lumbreras C, Herrero JA, Aguado JM, Del Palacio A, Colina F, et al. Infección fungica profunda en receptores de un trasplante de hígado: análisis de 21 casos. *Med Clin*. 1998;110:406–10.
35. Singh N, Gayowski T, Wagener M, Yu VL. Infectious complications in liver transplant recipients on tacrolimus. Prospective analysis of 88 consecutive liver transplants. *Transplantation*. 1994;58:774–8.
36. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Cacciarelli T. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: Impact on viral load and late-onset CMV disease. *Transplantation*. 2005;79:85–90.