

Infección bacteriana temprana en el paciente con trasplante hepático

V. Cuervas-Mons

Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La infección es la complicación más frecuente y la causa más frecuente de muerte en el paciente con trasplante de hígado. Más de la mitad de los pacientes trasplantados tienen al menos una complicación infecciosa y la infección causa más de la mitad de las defunciones de estos pacientes¹.

La infección del paciente trasplantado tiene un origen triple: *a)* el órgano donante y los productos hemáticos transfundidos; *b)* la reactivación de infecciones previas, y *c)* la invasión por microorganismos exógenos o de la flora endógena. El órgano donante y los productos hemáticos transfundidos pueden ser la fuente de infecciones, especialmente víricas (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B y de la hepatitis C). Las infecciones previas del receptor en estado de latencia pueden reactivarse después del trasplante. Entre ellas figuran la infección por el virus herpes simple, herpes zoster y *Mycobacterium tuberculosis*. Después del trasplante también puede existir adquisición exógena de un microorganismo particularmente patógeno, como meningococo o neumococo, o una invasión endógena de organismos saprofitos o comensales normales (bacterias, hongos, virus, protozoos/parásitos).

Los factores que favorecen esta elevada incidencia de infección en el paciente trasplantado son la disminución de los mecanismos defensivos, la rotura de las barreras defensivas mucocutáneas y la hospitalización prolongada. Los mecanismos defensivos están disminuidos por el mal estado del paciente antes del trasplante (neutropenia, linfopenia, diabetes) y por la inmunodepresión utilizada para evitar el rechazo. Las barreras mucocutáneas se rompen por la cirugía del trasplante y por las reintervenciones que con frecuencia sufren estos pacientes durante el postoperatorio inmediato. Otras manipulaciones que tienen lugar en

el paciente trasplantado, como la introducción de catéteres intravenosos, la intubación endotraqueal y el sondaje urinario, contribuyen también a la rotura de las barreras mucocutáneas. Por último, la hospitalización prolongada facilita la excesiva exposición ambiental a microorganismos patógenos. La intensidad de la exposición a los patógenos potenciales y el estado total de inmunodepresión, entendiéndose por ello el efecto combinado de todos los factores que influyen en la susceptibilidad a la infección, son los 2 factores de los que depende en mayor medida la incidencia de infección en el paciente trasplantado

CALENDARIO DE APARICIÓN

La infección en el paciente con trasplante de órgano sólido sigue un calendario bien definido, independientemente del tipo de trasplante (renal, cardíaco, hepático, etc.). En este calendario se pueden diferenciar 3 períodos (temprano, intermedio y tardío), caracterizados por la influencia que tienen en cada momento los factores quirúrgicos, el grado de inmunodepresión y la intensidad de la exposición ambiental. El período temprano incluye el primer mes después del trasplante, el período intermedio comprende desde el primer al sexto meses postrasplante y el período tardío a partir del sexto mes postrasplante. La frecuencia de infección es máxima durante el primer período postrasplante, tras el cual el riesgo de infección se reduce de forma progresiva hasta alcanzar, después de 6-12 meses postrasplante, una frecuencia similar a la de la población general.

Durante el primer mes las infecciones que tiene el paciente trasplantado son infecciones nosocomiales iguales a las de que se ven durante el postoperatorio inmediato en cualquier paciente al que se le ha realizado una cirugía mayor. Las infecciones durante este período están causadas por bacterias nosocomiales, hongos (*Candida* y *Aspergillus*) y virus (herpes simple y herpes humano 6) (tabla I).

La intensa inmunodepresión que llevan los pacientes trasplantados durante este primer mes intensifica la gravedad

Correspondencia: Dr. V. Cuervas-Mons.
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28034 Madrid. España.

TABLA I. Calendario de aparición de la infección en el paciente trasplantado

Postoperatorio inmediato (mes 1)	Máxima inmunodepresión (meses 2-6)	Inmunodepresión moderada (> mes 6)
Infecciones nosocomiales Bacterias nosocomiales (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>) Herpes simple, herpes humano 6	Infecciones oportunistas Citomegalovirus, <i>P. carinii</i> , <i>Listeria</i> <i>Nocardia</i> , micobacterias	Infecciones de la comunidad Infecciones comunes (gripe, neumococo), virus de la hepatitis

de la infección, pero no es lo suficientemente prolongada para favorecer la aparición de infecciones oportunistas. Éstas aparecen durante el período intermedio y están causadas principalmente por virus (especialmente citomegalovirus, y recidiva de los virus C, B, de Epstein-Barr y adenovirus), seguidos por orden decreciente de frecuencia por hongos (*Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus*), bacterias (micobacterias, *Nocardia* y *Listeria*) y parásitos.

A partir del sexto mes se reduce de una manera importante la intensidad de la inmunodepresión y el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas que tiene el paciente trasplantado es similar al de la población general. Las infecciones en este período afectan fundamentalmente al aparato respiratorio y están causadas principalmente por neumococo y por virus gripal.

Este calendario se respeta siempre que exista normofunción del injerto, la inmunodepresión se vaya reduciendo progresivamente y no haya complicaciones técnicas. El rechazo agudo tardío, el rechazo crónico, la infección crónica por virus inmunomoduladores (hepatitis B o C) o el retrasplante alteran este calendario, ya que obligan a una intensificación de la inmunodepresión, aumentan el estado neto de inmunodepresión o precisan cirugía, respectivamente. En estas situaciones el calendario de infecciones vuelve a iniciarse en el período inicial o en el intermedio.

INFECCIÓN BACTERIANA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La incidencia de infección bacteriana en el trasplante hepático es mayor del 50%²⁻⁵. La mayor parte de las infecciones bacterianas se acumulan en el primer mes del trasplante, coincidiendo con la exposición nosocomial. Durante los meses 2-6, la fase de mayor inmunodepresión, las infecciones bacterianas ocupan el segundo lugar tras las víricas y aparecen las bacterias oportunistas. Después del sexto mes, con el órgano trasplantado normofuncionante y dosis mínimas de inmunodepresión, la frecuencia de las infecciones bacterianas se reduce hasta cifras similares a las de la población general y están causadas por bacterias patógenas de la comunidad.

Desde un punto de vista académico, la infección bacteriana en el paciente con trasplante hepático se puede clasificar en 4 grandes grupos, según estén relacionadas con: a) la técnica quirúrgica; b) la hospitalización prolongada; c) la inmunodepresión, o d) hayan sido adquiridas en la comunidad.

La infección relacionada con la técnica quirúrgica se localiza fundamentalmente en el abdomen, hígado y vía

biliar, e incluye la infección superficial y profunda del lecho quirúrgico (herida quirúrgica, absceso intrahepático y extrahepático, peritonitis y colangitis). Todas estas infecciones están claramente relacionadas con problemas técnicos quirúrgicos. Así, el absceso intrahepático se asocia a la existencia de zonas de isquemia hepática secundaria a trombosis o estenosis de la arteria hepática. El absceso extrahepático se produce por sobreinfección de colecciones hemáticas periquirúrgicas o por la infección de bilomas producidos como consecuencia de una fístula biliar. Por último, la colangitis aparece como consecuencia de estenosis u obstrucción (por barro biliar o litiasis) de la vía biliar. La incidencia de cada una de estas complicaciones infecciosas guarda una estrecha relación con la incidencia de complicaciones de cada grupo quirúrgico. Independientemente de lo anterior, la incidencia de todas estas complicaciones está aumentada con la utilización de determinadas técnicas quirúrgicas, como la coledocoyeyunostomía, que se asocia a mayor riesgo de infección abdominal que la coledococolecostomía⁶. Estas infecciones están también aumentadas en aquellos tipos de trasplante asociados a mayor incidencia de hemorragia intraabdominal, estenosis de la arteria hepática o fístula biliar, como es el caso del trasplante de donante vivo, el trasplante partido y el trasplante reducido⁷.

La infección relacionada con la hospitalización prolongada es la infección nosocomial e incluye neumonía, bacteriemia e infección urinaria. Este tipo de infección se relaciona, en mayor o menor medida, con procesos invasivos. Así, la neumonía se relaciona con la intubación prolongada y con la reintubación; la infección urinaria, con el sondaje vesical, y la bacteriemia, con la cateterización intravascular cuando está asociada a catéter. La bacteriemia no asociada a catéter tiene su origen en las infecciones intraabdominal, biliar o pulmonar. La bacteriemia puede desarrollar secundariamente endocarditis.

La infección relacionada con la inmunodepresión se denomina infección oportunista y está causada por *Listeria monocytogenes* (con afectación del sistema nervioso central, en forma de meningitis, meningoencefalitis o encefalitis), *Legionella* spp. (que puede causar neumonía nosocomial y comunitaria), *Nocardia* spp. (con afectación del pulmón, sistema nervioso central y piel) y *Salmonella* spp. (en forma de bacteriemia sin foco primario, afectación del tracto gastrointestinal o formas localizadas como artritis o neumonías).

Por último, la infección adquirida en la comunidad suele afectar al tracto respiratorio y está causada principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y virus de la gripe.

INFECCIÓN BACTERIANA TEMPRANA

La etiología bacteriana es la más frecuente en el paciente con trasplante hepático. Es más frecuente durante el primer mes del trasplante, cuando tiene lugar aproximadamente el 80% de las infecciones bacterianas, y en este período la infección bacteriana es la responsable de más del 80% de los episodios infecciosos.

La mayoría de las infecciones bacterianas que ocurren durante este período son similares a las infecciones que suceden en el postoperatorio inmediato de cualquier cirugía mayor, y están relacionadas con complicaciones de la técnica quirúrgica y con la hospitalización prolongada.

La complicación infecciosa bacteriana más frecuente en este período en el paciente trasplantado de hígado es la neumonía bacteriana, que se presenta en el 25-35% de los pacientes⁸⁻¹⁰. Los factores de riesgo más importantes de neumonía bacteriana en estos pacientes son la intubación orotraqueal y la duración de la estancia hospitalaria. La segunda complicación infecciosa bacteriana en frecuencia es la infección intraabdominal (absceso intra y extrahepático, colangitis, peritonitis). Le siguen en frecuencia la sepsis y la infección de la herida quirúrgica. En las primeras épocas del trasplante, la bacteriemia, fundamentalmente asociada a catéter, tenía lugar en más del 70% de los pacientes, pero su incidencia ha disminuido en series recientes a menos del 20%^{11,12}. Otra infección frecuente durante el primer mes del trasplante hepático es la colitis asociada a *Clostridium difficile*.

Como factores generales de riesgo de infección bacteriana temprana se han descrito varios factores, tales como la edad avanzada del receptor, la etiología viral (virus de la hepatitis B y de la hepatitis C) de la enfermedad hepática, la situación funcional pretrasplante (insuficiencia renal, diabetes mellitus, colonización nasal por *Staphylococcus* resistente a la meticilina), factores relacionados con la inmunodepresión (rechazo del injerto y utilización de anticuerpos monoclonales OKT3) y factores relacionados con la cirugía (duración, reintervención quirúrgica y retrasplante)^{3,4,9-11,13-16}.

Durante los últimos años se ha observado una disminución de la incidencia (fig. 1) y la mortalidad asociada de las infecciones bacterianas tempranas en el paciente con trasplante hepático (tabla II)^{9,10,15}.

MICROORGANISMOS CAUSANTES DE LA INFECCIÓN BACTERIANA TEMPRANA

En las primeras series de trasplante hepático, los bacilos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, causaban la mayoría de las infecciones bacterianas en el trasplante hepático^{3-5,14,17}.

El desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos con mayor actividad y perfil farmacocinético, con menores efectos secundarios y con menor interacción con otras medicaciones ha mejorado el tratamiento de la infección bacteriana en el paciente con trasplante hepático. Sin embargo, la excesiva utilización de antibióticos ha originado un aumento de la prevalencia de resistencia a antimicro-

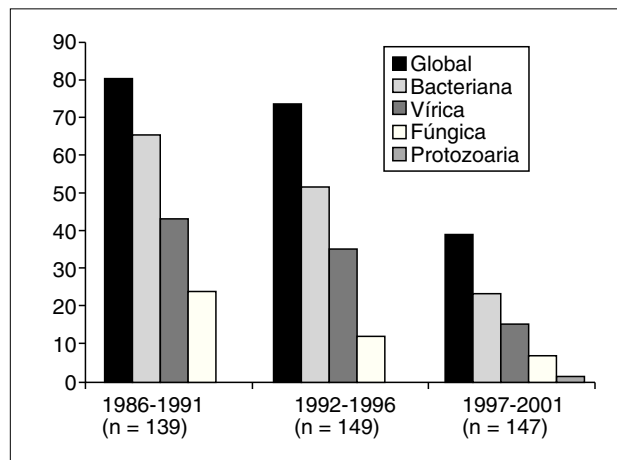


Fig. 1. Evolución de la incidencia de infección durante los 3 primeros meses del trasplante hepático, en 3 períodos diferentes, en el Hospital Universitario Puerta de Hierro.

TABLA II. Evolución de la mortalidad por infección y por infección bacteriana durante los 3 primeros meses en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, en 3 períodos de tiempo distintos

Período de tiempo	1986-1991	1992-1996	1997-2001
N.º de trasplantes	139	149	147
Fallecidos (%)	30,9	18,1	13,6
Fallecidos por infección (%)	90,7	64	45
Mortalidad de la infección bacteriana (%)	34,6	14,5	14,2
Infección bacteriana como causa de muerte (%)	55,8	44	25
Infección bacteriana como causa de muerte por infección (%)	61,5	68,75	55,55

TABLA III. Etiología de la infección bacteriana temprana en 3 períodos diferentes de trasplante hepático en el Hospital Universitario Puerta de Hierro

	1986-1991	1992-1996	1997-2001
Bacterias aisladas			
Cocos grampositivos (%)	79	77,9	85
Bacilos gramnegativos (%)	19	19	15
Bacilos grampositivos (%)	2	2,2	0
Bacterias anaerobias (%)	0	0,5	0

bios en al área nosocomial y un cambio importante en la ecología de las bacterias patógenas en los receptores de trasplante hepático. Así, las bacterias grampositivas (*Staphylococcus* y *Enterococcus*) son los patógenos predominantes en muchos centros de trasplante^{9,10,15,16} (tabla III). Además, cada vez es más frecuente la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y por bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de amplio espectro. Este aumento de la tasa de resistencia a antimicrobianos tiene importancia práctica, ya que la infección por estos microorganismos resistentes se asocia a peor pronóstico.

S. aureus es un patógeno endémico en muchos hospitales y frecuente causa de infección después del trasplante hepático. La incidencia de *S. aureus* resistente a meticilina

ha aumentado durante las últimas décadas¹⁸. Se ha descrito que *S. aureus* resistente a la meticilina ha sido el responsable del 25% de las infecciones observadas después del trasplante hepático, y que estas infecciones se asociaron a bacteriemia en el 68% de los casos¹⁹. La infección profunda bacteriémica por *S. aureus* resistentes a la meticilina tiene mal pronóstico, y se ha descrito una mortalidad superior al 80%¹⁸. La colonización nasal tiene valor predictivo en el desarrollo de infección por *S. aureus* después del trasplante hepático; tras éste, desarrollan infección por cepas resistentes a la meticilina el 88% de los portadores, en comparación con el 10% de los pacientes sin colonización²⁰.

La colonización por *E. faecium* resistente a la vancomicina es cada vez más frecuente en muchas unidades de trasplante hepático. Suele originar una infección monomicrobiana, con tendencia a la recurrencia y a la bacteriemia²¹. Se ha descrito que la utilización de antibióticos antianaerobios puede aumentar la colonización con *E. faecium* resistente a la vancomicina²². La utilización de linezolid y quinupristín/dalfopristín es de utilidad en el tratamiento de la infección por cepas resistentes a la vancomicina.

Las betalactamasas de amplio espectro son mutaciones de las betalactamasas simples, que hidrolizan los agentes betalactámicos. Estas betalactamasas de amplio espectro se detectan con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae*, pero también se han descrito en otros bacilos gramnegativos, incluido *Escherichia coli*. Estas bacterias productoras de betalactamasas con frecuencia son resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos y quinolonas. La infección por estos bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de amplio espectro es más frecuente en el trasplante hepático que en otros trasplantes, y se ha descrito en esta población el 87% de los 23 casos identificados durante 21 meses en un hospital²³.

La importancia de la infección por estas cepas resistentes queda reflejada un estudio reciente, en el que el 91% de *S. aureus* aislados, el 60% de los aislamientos de *Enterobacteriaceae*, el 50% de los enterococos y el 47% de los aislamientos de *P. aeruginosa* presentaron resistencia múltiple a antibióticos²⁴.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN BACTERIANA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La infección bacteriana en el paciente trasplantado es de diagnóstico difícil, por el amplio diagnóstico diferencial y por la atenuación de las manifestaciones clínicas debido a la medicación inmunodepresora. Los corticoides reducen o enmascaran la fiebre, la azatioprina y el micofenolato disminuyen la leucocitosis y la neutropenia retrasa los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y los signos inflamatorios de las lesiones cutáneas. Además, la denervación del órgano trasplantado reduce el dolor local del injerto.

El diagnóstico de la infección bacteriana temprana en el trasplantado hepático se realiza de la misma manera que en la población no trasplantada. En la valoración inicial

de los receptores de trasplante hepático con fiebre o con bacteriemia sin focalidad, está indicada la realización urgente de radiografía de tórax, eco-Doppler abdominal y tomografía computarizada de abdomen para descartar neumonía, zonas de isquemia hepática o colecciones abdominales. Otras exploraciones, como la colangiografía (a través del tubo de Kehr o transhepática), la colangiografía endoscópica o la colangiorresonancia, están indicadas para descartar la existencia de fistulas o estenosis de la vía biliar, respectivamente. Toda colección intraabdominal debe aspirarse para confirmar la infección e identificar el germen.

TRATAMIENTO DE LOS PRINCIPALES SÍNDROME CLÍNICOS DE ETIOLOGÍA BACTERIANA COMÚN

El objetivo principal en el manejo del receptor de trasplante con sospecha de infección debe ser el diagnóstico y tratamiento tempranos. Cuando la etiología bacteriana es probable o la situación del paciente reviste gravedad, se debe iniciar tratamiento empírico, previa toma de muestras para el diagnóstico microbiológico.

La elección del tratamiento empírico debe basarse en el tipo de infección, en la sensibilidad antibiótica de los microorganismos causantes de esas infecciones en los diferentes hospitales. En nuestro centro, para la neumonía nosocomial se utiliza la asociación de cefepime (2 g/8 h), levofloxacino (500 mg/12 h) por vía intravenosa y vancomicina (1 g/12 h) por vía intravenosa. Otras pautas incluyen la sustitución de cefepime por piperacilina-tazobactam (4/0,5 g/8 h) por vía intravenosa, por imipenem (500 mg/6 h) o meropenem intravenoso (1 g/8 h).

Para la infección intraabdominal las pautas más aconsejadas son la asociación de piperacilina-tazobactam (4/0,5 g/8 h) y metronidazol (500 mg/6 h), ambos por vía intravenosa. Piperacilina-tazobactam puede sustituirse por ceftriaxona (2 g/24 h) o por cefotaxima (2 g/6 h), ambos por vía intravenosa, y el metronidazol por imipenem (500 mg/6 h) o por meropenem (1 g/8 h). En las infecciones del lecho quirúrgico (infección superficial y profunda de la herida, abscesos intrahepáticos y extrahepáticos, colangitis y peritonitis) no suele ser suficiente el tratamiento antimicrobiano y con frecuencia es necesario el tratamiento quirúrgico de la complicación primaria. El absceso hepático temprano, perihiliar, es con gran probabilidad una complicación de la vía biliar, que se debe a problemas quirúrgicos de ésta o a trombosis de la arteria hepática. Para la infección asociada a catéter se recomienda vancomicina (1 g/12 h) por vía intravenosa más la retirada del catéter.

A la hora de elegir el antibiótico es importante conocer la interacción farmacológica de los antimicrobianos con los inmunodepresores que reciben estos pacientes, y la potenciación de la toxicidad de los mismos (tabla IV). La interacción farmacológica sucede con los antimicrobianos que utilizan el sistema del citocromo P450-3A hepático, principal ruta metabólica de la ciclosporina y del tacrolimus. Los antimicrobianos que inhiben este sistema aumentan

TABLA IV. Interacción farmacológica y efectos adversos asociados de los antimicrobianos y los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)

Antimicrobiano	Interacción sobre la ciclosporina	Interacción sobre el tacrolimus	Efectos adversos
Rifampicina	Reducción de las concentraciones	Reducción de las concentraciones	Rechazo agudo
Eritromicina	Aumento de las concentraciones	Aumento de las concentraciones	Nefrotoxicidad
Claritromicina	Aumento de las concentraciones	Aumento de las concentraciones	Nefrotoxicidad
Roxitromicina	Aumento de las concentraciones	Aumento de las concentraciones	Nefrotoxicidad
Azitimicina	Aumento de las concentraciones	ND	Nefrotoxicidad
Josamicina	Aumento de las concentraciones	ND	Nefrotoxicidad
Ciprofloxacino	Aumento de las concentraciones	ND	Nefrotoxicidad
Levofloxacino	Aumento de las concentraciones	ND	Nefrotoxicidad
Aminoglucósidos	Suma de nefrotoxicidad	Suma de toxicidad	Nefrotoxicidad
Cotrimoxazol	Suma de nefrotoxicidad	Aumento de las concentraciones	Nefrotoxicidad
Eritromicina	Desconocida	Aumento de las concentraciones	Ototoxicidad
Cloranfenicol	Aumento de las concentraciones	Aumento de las concentraciones	Nefrotoxicidad
Vancomicina	Suma de nefrotoxicidad	Suma de nefrotoxicidad	Nefrotoxicidad
Quinupristín-dalfopristín	Aumento de las concentraciones	Aumento de las concentraciones	Nefrotoxicidad

ND: no disponible.

las concentraciones en suero de ambos inmunodepresores, la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. Por el contrario, los antimicrobianos que inducen el citocromo P450, aumentan el metabolismo de ciclosporina/tacrolimus, reducen sus concentraciones suero y aumentan el riesgo de rechazo agudo. No se han descrito interacciones significativas entre los antimicrobianos y los restantes inmunodepresores (azatiopirina, micofenolato mofetil y prednisona) habitualmente utilizados en los receptores de trasplante. La suma de efectos adversos comunes, principalmente la nefrotoxicidad, como sucede con la combinación de aminoglucósidos con ciclosporina o tacrolimus, es el otro mecanismo de toxicidad en los receptores de trasplante.

ESTRATEGIAS PROFILÁCTICAS DE LA INFECCIÓN BACTERIANA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La profilaxis de la infección bacteriana temprana relacionada con la técnica quirúrgica incluye las siguientes estrategias: *a)* descontaminación intestinal selectiva; *b)* administración de antibióticos sistémicos perioperatoriamente, y *c)* profilaxis antibiótica antes de las exploraciones invasivas de la vía biliar (colangiografía y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica).

La descontaminación intestinal selectiva se desarrolló para eliminar los bacilos aerobios gramnegativos del tracto gastrointestinal, con el objetivo de disminuir la incidencia de infección por estos microorganismos. Un meta-análisis realizado por Safdar et al²⁵ muestra que la bibliografía disponible apoya un efecto beneficioso de la descontaminación intestinal selectiva en la infección por bacterias gramnegativas en pacientes con trasplante hepático. Sin embargo, no disminuye la mortalidad²⁶ y aumenta significativamente la incidencia de infección por bacilos grampositivos. Por ello, su uso sistemático no parece justificado para algunos autores²⁷ y, antes de aconsejarlo, se precisan nuevos estudios prospectivos que estudien el riesgo de resistencia microbiana.

La administración de antibióticos sistémicos perioperatoriamente tiene como objetivo eliminar cualquier infección activa y la protección contra la flora de la piel y la flora residente en el lugar del trasplante. Esta estrategia es de

eficacia reconocida para disminuir la incidencia de infección del lecho quirúrgico. La selección empírica de la pauta de profilaxis debe basarse en los gérmenes más frecuentes en cada centro y en su patrón de resistencias. La pauta más generalizada incluye la asociación de cefalosporinas de tercera generación con ampicilina o con amoxicilina-ácido clavulánico. Sin embargo, esta pauta es ineficaz en cepas productoras de betalactamasas, en las que se asocia a una mortalidad elevada (63%)¹¹.

Otra estrategia preventiva de la infección bacteriana en el trasplante hepático es la administración de antibióticos antes de la realización de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, que ha reducido los episodios de sepsis biliar asociada a este procedimiento.

La infección nosocomial está relacionada directamente con la microflora del ambiente hospitalario, que coloniza rápidamente la piel, la orofaringe y el recto del paciente, y estos organismos colonizantes son los que con mayor frecuencia causan la infección. La protección normal contra estas infecciones la aportan las barreras superficiales, tales como la piel y las membranas mucosas, junto con la inmunidad celular y humoral. En condiciones normales son muy escasos los microorganismos capaces de penetrar en la capa de queratina de la epidermis. La mayoría de los microorganismos alcanzan al paciente a través de la piel después de roturas yatrogénicas en ella por inserción de dispositivos invasivos. La mayor ruta de transmisión de la infección yatrogénica es el contacto directo con la mano. Por ello, el lavado de manos es la medida profiláctica más importante de este tipo de infección, junto con la asepsia estricta en todos los procedimientos invasivos.

La estrategia de descolonización nasal con mupirocina antes e inmediatamente después del trasplante no ha sido eficaz para disminuir la incidencia de infección por *S. aureus*²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin RH. Transplant infectious disease in the twenty-first century. *Curr Opin Organ Transplant* 2001;6:283-4.
2. Patel R, Paya CV. Infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:86-124.
3. 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 transplantations. *Mayo Clin Proc* 1989;64:555-64.

4. Cuervas-Mons V, Martínez AJ, 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.
5. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21:1077-89.
6. Galati JS, Monsour HP, Donovan JP, Zetterman RK, Schafer DF, Langnas AN, et al. The nature of complications following liver biopsy in transplant patients with Roux-en-Y choledochojejunostomy. *Hepatology* 1994;20:651-3.
7. Williams RS, Alisa AA, Karani JB, Muiesan P, Rela SM, Heaton ND. Adult-to-adult living donor liver transplant: UK experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:7-14.
8. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections alter liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:132-43.
9. Nuño J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrión VS, 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;27:2048-9.
10. Losada I, Cuervas-Mons V, Millán I, Dámaso D. Infecciones precoces en el paciente con trasplante hepático: incidencia, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los microorganismos aislados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:422-30.
11. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors and outcomes. *Am J Infect Control* 1992;20:239-47.
12. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995;21:1328-36.
13. George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991;13:87-96.
14. 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.
15. García-Valdecasas JC, Prados M, Rimola A, Grande L, Segura J, Beltrán J, et al. Risk factors for severe bacterial infection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2334-5.
16. Lumbreras C, Lizasoain M, Moreno E, Aguado JM, Gómez R, García I, et al. Major bacterial infections following liver transplantation: a prospective study. *Hepatogastroenterology* 1992;39:362-5.
17. Cuervas-Mons V, Millán I, Gavaler J, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986;6:922-7.
18. Linden P. The emergence of vancomycin-resistant organisms in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 1998;3:130-6.
19. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2000;30:322-7.
20. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Drenning SD, Wagener MM, Marino IR. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and association with infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:1169-72.
21. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, Kramer DJ, Fung JJ, Pinna AD, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996;22:663-70.
22. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Huyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000;343:1925-32.
23. Rebeck JA, Olsen KM, Fey PD, Langnas AN, Rupp ME. Characterization of an outbreak due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric intensive care unit transplant population. *Clin Infect Dis* 2000;31:1368-72.
24. Singh N, Gayowski T, Rihs JD, Wagener MM, Marino IR. Evolving trends in multiple-antibiotic-resistant bacteria in liver transplant recipients: a longitudinal study of antimicrobial susceptibility patterns. *Liver Transplant* 2001;7:22-6.
25. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2004;10:817-27.
26. Smith SD, Jackson RJ, Hannakan CJ, Wadowsky RM, Tzakis AG, Rowe MI. Selective decontamination in pediatric liver transplants: a randomized prospective trial. *Transplantation* 1993;55:1306-9.
27. Arnow PA. Antibiotic prophylaxis: the role of selective bowel decontamination. *Curr Opin Organ Transplant* 2001;6:301-4.
28. Paterson DL, Rihs JD, Squier C, Gayowski T, Sagnimeni A, Singh N. Lack of efficacy of mupirocin in the prevention of infections with *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients and candidates. *Transplantation* 2003;75:194-8.