



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”.**

TESIS

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA LA
ADQUISICIÓN DE INFECCIONES GRAVES EN PACIENTES
POSTRANSPLANTADOS DE HÍGADO.**

**TESIS QUE PRESENTA PARA OBTENER EL POSGRADO
EN SUBESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA**

**AUTOR:
DR. GABRIEL ISRAEL SOTO NIETO**

**TUTOR:
DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ**

**ASESOR:
DRA. MA. LOURDES GUERRERO ALMEIDA**

CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Ciudad de México, Diciembre 2018.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”.**

TESIS DE TITULACIÓN DE INFECTOLOGIA

TITULO:

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE
INFECCIONES GRAVES EN PACIENTES POSTRANSPLANTADOS DE
HÍGADO.**

PRESENTA:

Dr. GABRIEL ISRAEL SOTO NIETO
RESIDENTE DE INFECTOLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMIREZ.
MEDICO ADCRITO DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRAN”

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE INFECCIONES GRAVES EN PACIENTES POSTRANSPLANTADOS DE HÍGADO.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES _____

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA:

DR. GUILLERMO RUIZ PALACIOS Y SANTOS: _____

TUTOR DE TESIS :

DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ: _____

ASESOR DE TESIS:

DRA. LOURDES GUERRERO ALMEIDA _____

ALUMNO:

DR. GABRIEL ISRAEL SOTO NIETO: _____

INDICE

Pagina

RESUMEN ----- 5

INTRODUCCION ----- 8

MATERIAL Y METODOS ----- 11

RESULTADOS ----- 15

DISCUSION ----- 25

CONCLUSIONES ----- 33

BIBLIOGRAFIA ----- 34

TABLAS ----- 37

GRAFICAS ----- 40

RESUMEN

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE INFECCIONES GRAVES EN PACIENTES POSTRANSPLANTADOS DE HÍGADO.

Introducción: A partir de 1983, en los Estados Unidos se considera al trasplante hepático como una opción efectiva de tratamiento para pacientes con enfermedad hepática terminal. Sin embargo, a pesar de los adelantos tecnológicos logrados, los procesos infecciosos son una de las primeras causas de morbi-mortalidad. Aproximadamente 2/3 de los pacientes sometidos a trasplante hepático presentan al menos un evento infeccioso. Es por lo anterior que debemos de identificar aquellos factores de riesgo específicos para poder prevenir o tratar de manera adecuada los procesos infecciosos.

Objetivo: Describir la prevalencia y factores de riesgo para la adquisición de infecciones en pacientes postransplantados de hígado en nuestra Institución.

Lugar: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), México, Distrito Federal, México.

Diseño: Estudio retrospectivo, observacional y transversal.

Población: Pacientes a quienes se les realizó trasplante de hígado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", de 1981 a 2002.

Mediciones: Se revisaron los procesos infecciosos que presentaron los pacientes sometidos a trasplante hepático y se evaluaron aquellos factores de riesgo, tanto prequirúrgicos, quirúrgicos y postquirúrgicos conocidos en la literatura que confieren riesgo para la presencia de infecciones graves.

Resultados: Se evaluaron 18 de 21 pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático en el Instituto. El 61.1% de los pacientes transplantados fueron mujeres y el 38.9% fueron hombres. El promedio de edad encontrado fue de 37.8 años. Siete pacientes (38.9%) presentaron infecciones bacterianas, 4 pacientes presentaron infecciones virales (22.2%), 5 pacientes (27.8%) presentaron infecciones por hongos y solo un paciente presentó infección parasitaria (5.6%). Se encontró que el ser de sexo femenino, el tener una valoración por el Departamento de Infectología, el tener cifras preoperatorias normales de glucosa, potasio,

cloro y el recibir fluconazol tuvieron un efecto protector en la presencia de infecciones graves. Por otra parte, el hecho de recibir inmunosupresión 3 meses antes del trasplante, el tener serología IgG + para toxoplasmosis, el tener cifras normales de AST, bilirrubinas y leucocitos, recibir transfusión de más de 15 unidades de plasma, el presentar algún evento de rechazo, recibir tacrolimus o tener infecciones virales o micóticas graves elevaron de manera importante, aunque no significativa, el riesgo de presentar infecciones graves.

Conclusiones: La frecuencia de infecciones graves postrasplante hepático es similar en el INCMNSZ que en otros centros. La realización de la valoración infectológica a todo paciente que sea candidato a ser sometido a trasplante hepático es importante para disminuir el riesgo de presentar infecciones graves. En vista del tipo de infecciones encontrado, la valoración pretrasplante puede optimizarse para disminuir costos.

Palabras Clave: trasplante hepático, infecciones, bacterias, parásitos, hongos, virus, inmunosupresores.

ABSTRACT

PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR THE ACQUISITION OF SERIOUS INFECTIONS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS.

Introduction: Since 1983, liver transplant has been an effective treatment option for patients with terminal liver disease in the U.S. However, despite several technological advances, infections are still one of the main causes of morbimortality. Approximately 2/3 of the patients who are subduced to liver transplant have one infectious event. Because of this, we should identify the specific risk factors to prevent or treat timely those infectious events.

Objective: To describe the prevalence and risk factors for the acquisition of serious infections in liver transplant recipients at our institution.

Setting: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México City.

Design: Retrospective, observational and transversal study.

Population: Patients who received a liver transplant at Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 1981 to 2002.

Intervention: We retrospectively review the files of patients that received a liver transplant looking for any infection and evaluated those risk factors (pretransplant, in the transplant and postrasplante) known in the literature related to the development of serious infections.

Results: We evaluated 18/21 patients with liver transplant at the Institute. 61.1% were female and 38.9% were male. The mean age was 37.8 years. Seven patients (38.9%) had bacterial infections, 4 patients had viral infections (22.2%), 5 patients (27.8%) had fungal infections and one patient had a parasitary infection (5.6%). We found that being a female, having a pretrasplant evaluation by the Infectious Disease Department, having a pre-trasplant normal glucose, potassium and chlorine values and receiving fluconazole prophylactic treatment had a protective effect for the development of serious infections. To have received immunosupresive treatment 3 months before the transplant, to have positive IgG serology for toxoplasmosis, to have normal AST, leucocytes and billirubin, to have received more than 15 plasma units, to have any rejection event, to have received tacrolimus or to have had any serious viral or fungal infection, raised importantly, but not statistically significant, the risk to have a serious infection.

Conclusions: The frequency of serious infections after liver transplant at the INCMNSZ is similar to that reported from other centers. The pretrasplant evaluation by the Infectious Disease Department is an important factor to prevent the development of serious infections. Due to the type of infections presented, we can optimize the clinical and laboratory evaluation to decrease costs.

Key words: liver transplant, infections, bacterium, parasite, fungus, virus, immunosupresors.

I. INTRODUCCIÓN

El primer trasplante hepático ortotópico humano se llevó a cabo por el Dr. Thomas Starzl en 1963. En los siguientes 20 años el trasplante hepático permaneció como un procedimiento de investigación realizado sólo en algunos centros médicos. A partir de 1983 en la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos se concluyó que el trasplante hepático debía de considerarse como una opción efectiva de tratamiento para pacientes con enfermedad hepática terminal. (1) A raíz de lo anterior han aumentado tanto el número de indicaciones para trasplante, el número de pacientes sometidos a trasplante y el número de centros hospitalarios que realizan este procedimiento.

Actualmente las principales indicaciones para trasplante hepático incluyen: atresia biliar, enfermedades con colestasis intrahepática de la infancia, enfermedades metabólicas, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, cirrosis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, síndrome de Budd-Chiari, falla hepática fulminante, carcinoma hepatocelular y cirrosis alcohólica.

Las tasas de supervivencia a un año para los pacientes con trasplante hepático han aumentado progresivamente con el tiempo; antes de los 80's eran de menos del 40%, en los 80's alrededor del 70% y en los 90's es mayor del 80%.

A pesar de los adelantos tecnológicos, los procesos infecciosos son una de las primeras causas de morbi-mortalidad en los pacientes transplantados; el trasplante hepático es quien presenta la mayor incidencia de infecciones en relación con otros trasplantes de órgano sólido.

Aproximadamente 2/3 de los pacientes sometidos a trasplante hepático presentan al menos un evento infeccioso. Debido a la identificación de factores de riesgo específicos para infecciones y a la implementación de estrategias para prevenir o tratar esas infecciones, la tasa de mortalidad asociada a ellas ha disminuido con el tiempo. Así, la mortalidad asociada a infección era de más del 50% antes de 1980, en los 80's era de entre el 25 a 30% y en los 90's ha disminuido a menos del 10%.

Un aspecto importante que ha logrado disminuir la mortalidad es la evaluación de los candidatos a transplante hepático, tanto a donadores como a receptores. Con esta evaluación se tienen 2 objetivos principales: el identificar infecciones latentes que pudieran reactivarse por la inmunosupresión y la identificación de infecciones activas. La evaluación de infecciones latentes incluye una historia clínica completa con énfasis en infecciones previas y exposicionales (tuberculosis y micosis endémicas), así como exámenes serológicos (CMV, VDRL, EB, VIH, VZV, hepatitis B y C), pruebas cutáneas (PPD), y radiografía de tórax (1).

El riesgo de infección posterior al transplante hepático está determinado por la interacción de factores del huésped, exposiciones ambientales e inmunosupresión y estos factores tienen un impacto directo en el tiempo de presentación de las infecciones posterior al transplante.

Existen 3 periodos de tiempo bien identificados en los que se presentan procesos infecciosos bien definidos:

- ✓ 1er mes: La mayoría de las infecciones en este periodo son causadas por bacterias u hongos y se relacionan a condiciones existentes previas al transplante, complicaciones quirúrgicas o falla del transplante. La única infección viral que se presenta en este lapso, es por reactivación del virus de herpes simple en pacientes con anticuerpos positivos. Los factores de riesgo para infecciones tempranas incluyen tiempo quirúrgico prolongado, falla del injerto y reoperación por complicaciones quirúrgicas. El sitio más común de infección temprana es el abdomen, seguido del pulmón, sangre, herida, catéteres intravenosos y tracto urinario.
- ✓ 2do al 6to mes: El tratamiento inmunosupresor utilizado para prevenir o tratar el rechazo es el mayor factor de riesgo para la infección en este periodo. El riesgo de infección es similar en pacientes que reciben ciclosporina o tacrolimus, pero se incrementa con el uso de OKT3 o con globulina antitimocito. La disminución de la inmunidad celular aumenta el riesgo de infección por citomegalovirus (CMV), estimándose que hasta el 60% de los pacientes con transplante hepático se infectan con CMV en países desarrollados. Otros patógenos que participan en este periodo de tiempo son *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, virus de varicella-zoster y recurrencias por virus de hepatitis C y B.

- ✓ Periodo tardío: Es posterior al 6to mes postransplante y en general se asocia con pocas infecciones en aquellos pacientes cuya función del injerto es estable. Estos pacientes tienen riesgo de adquisición de infecciones similares a pacientes no inmunosuprimidos, principalmente infecciones de tracto respiratorio (*Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*). Los pacientes con pobre función del injerto debido a rechazo, con estenosis del tracto biliar, alteraciones funcionales o trombosis vasculares del órgano transplantado están en un riesgo de infecciones mayor que el observado en periodos tempranos del transplante.

II. MATERIAL Y METODOS

1. Diseño.

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo.

2. Lugar

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
México, Distrito Federal.

3. Criterios de Selección

3.1 Criterios de Inclusión

- a) Pacientes mayores de 16 años a quienes se les haya realizado transplante hepático en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de 1981 a 2002.
- b) Que tuvieran un periodo de seguimiento mínimo de 12 meses.

3.2 Criterios de Exclusión

- a) Tener un periodo de seguimiento menor a 12 meses.
- b) No tener un expediente clínico completo.

4. Variables.

4.1. Variable Dependiente:

Infección grave.

4.2 Variables Independientes:

Edad, sexo, comorbilidad, serología del donador y del receptor para CMV antes del trasplante, serología del receptor para Epstein-Barr, toxoplasma y VDRL antes del trasplante, realización de Valoración por el Departamento de Infectología, presencia de infección activa por CMV al momento del trasplante, inmunosupresión 3 meses antes del trasplante, infección antes del trasplante, glucosa, creatinina, biometría hemática, albúmina, gama globulina, bilirrubina total, tiempo de protrombina, TTP, ALT, AST, deshidrogenasa láctica, electrolitos séricos, tiempo total de cirugía, complicaciones quirúrgicas (sangrado, ruptura de la estenosis, falla del injerto, órgano del donador infectado (virus de hepatitis B o C), unidades transfundidas de glóbulos rojos, plasma fresco congelado y crioprecipitados utilizados, tiempo de hospitalización general y en la Unidad de Terapia Intensiva, inmunosupresión de inducción y de mantenimiento, administración de ganciclovir profiláctico, aciclovir profiláctico, trimetoprim-sulfametoxazol profiláctico, episodios de rechazo, utilización de esteroides para el rechazo, utilización de OKT3 para el rechazo, utilización de globulina antitimocito, infección asintomática por CMV, infección sintomática por CMV, presencia de infección bacteriana, infección viral fúngica o parasitaria, reoperación, hemorragia con reoperación, trombosis de la arteria hepática, trombosis de la vena hepática, ruptura biliar, estenosis biliar y síndrome del conducto biliar evanescente.

5. Descripción operacional de las variables.

Variable Dependiente: Infección.

- **Definición Conceptual:** Proceso infeccioso que ponga en peligro la vida.

- **Definición Operacional:** Infecciones sistémicas o localizadas con alto riesgo conocido de provocar sepsis, sepsis grave o choque séptico. Se incluyeron como infección grave a: bacteremias, infecciones micóticas invasivas, abscesos intra-abdominales, peritonitis, neumonía, colangitis y cualquier infección sintomática por CMV.
- **Tipo de Variable:** Categórica.
- **Escala de Medición:** Número de eventos presentados en un paciente.

6. Descripción General del Estudio

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de aquellos pacientes que fueron sometidos a transplante hepático en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, hospital de enseñanza de tercer nivel con 200 camas. Se realizó la búsqueda de los expediente por medio de las siguientes estrategias: búsqueda del diagnóstico de egreso hospitalario en el sistema de archivo del Instituto, búsqueda en el sistema de archivo como comorbilidad en aquellos pacientes que fallecieron y búsqueda de los casos en la clínica de transplante hepático del Departamento de Gastroenterología. Posteriormente se procedió a realizar un llenado de hojas de vaciamiento de datos en donde se tenía contemplado la presencia de factores de riesgo conocidos para la presencia de infecciones. Así mismo se verificaron en el expediente aquellos procesos infecciosos consignados, así como su agente etiológico. Además de lo anterior, se procedió a revisar los cultivos o serologías existentes de los pacientes que fueron sometidos a transplante hepático. Una vez obtenidos los datos se analizaron con el programa SPSS versión 10 y Stata.

8. Tamaño de Muestra y Muestreo.

Se estudiaron el número de casos prevalentes en el INCMyNSZ de pacientes a quienes se les ha realizado transplante hepático.

9. Análisis estadístico.

UNIVARIADO: Medidas de tendencia central y dispersión, tomando mediana, media y desviación estándar de la media (DEM), así como Intervalo de Confianza del 95 % (IC 95%).

Se utilizó la prueba T de Student para variables continuas o las pruebas de X^2 o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

Las curvas de eventos acumulados se estimaron por el procedimiento de Kaplan-Meier.

Se utilizó paquete estadístico SPSS Versión 10 y STATA.

10. Ética

La realización del estudio es factible tomando en cuenta que en el Hospital se tienen los recursos humanos y expedientes de los pacientes requeridos para la realización del mismo. No se tiene problema ético con el estudio, ya que es retrospectivo con revisión de expedientes y de cultivos en el laboratorio de Infectología.

III. RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición se realizaron 21 trasplantes hepáticos desde el año de 1981 y de los cuales se logró recuperar la información de 18 pacientes. En dos casos no se pudo obtener el expediente clínico y el otro caso fue una paciente transplantada 1 mes antes de terminar de recopilar la información del estudio (agosto del 2002).

Características Generales:

De estos trasplantes, 11 fueron realizados a mujeres (61.1%) y 7 fueron realizados a hombres (38.9%).

El promedio de edad encontrado fue de 37.8 años, con un rango de 17 a 54 años.

Los diagnósticos de la patología de base fueron los siguientes:

- ✓ Cirrosis biliar primaria fue la más frecuente, presentándose en 6 casos (33%).
- ✓ Infección por virus de hepatitis C se presentó en 4 casos (22%).
- ✓ Enfermedad de Wilson se presentó en 2 casos (11%).
- ✓ Cirrosis post-necrótica se presentó en 2 casos (11%). En estos casos desconocemos si se trata de infecciones por virus de hepatitis C.
- ✓ Colangitis esclerosante se presentó en 2 casos (11%).
- ✓ Se realizó un trasplante a un paciente con hepatitis fulminante por virus de hepatitis A y a un paciente con hepatopatía por alcohol (11.2%).

Sólo 3 pacientes (16.7%) presentaron comorbilidad adicional al padecimiento de base, 1 paciente fue portador de diabetes mellitus, otro de diabetes mellitus y psoriasis y una paciente era portadora de CUCI.

Factores pre-trasplante:

En relación a infecciones de reactivación, 13/15 pacientes receptores del trasplante tuvieron serología positiva IgG para CMV (86.7%), 2 tuvieron serología negativa y no se tuvo el dato disponible en 3 pacientes. En cuanto a los donadores, no se tuvo este dato disponible en la mayoría de los casos (17/18 casos); en el único caso registrado la serología fue positiva. Solo 1 paciente receptor tuvo infección activa para CMV al momento del trasplante, en este caso se documentó IgM e IgG contra CMV, representando únicamente el 5.9% de todos los casos.

En cuanto a toxoplasmosis, 5/16 pacientes tuvieron serología positiva IgG (31.3%) y 11 pacientes (68.8%) tuvieron serología negativa. No se obtuvieron datos en 2 pacientes.

Para la infección por Epstein-Barr, 8/17 pacientes tuvieron serología IgG negativa (47.1%) y en 9 pacientes se tuvo serología IgG positiva (52.9%). En un caso no se obtuvo esta información.

En 17 pacientes, el resultado de VDRL para sífilis fue negativo (100%), no se obtuvo esa información en únicamente 1 paciente.

De todos los pacientes, solamente 2 tuvieron medicamentos inmunosupresores (prednisona) 3 meses antes a la realización del trasplante hepático (11.1%) asociado a comorbilidad.

Cinco pacientes (27.8%) no tuvieron una valoración por el Departamento de Infectología; a 4 de estos casos se les realizó el trasplante antes de 1992 y de hecho, fueron los primeros trasplantes realizados en el Instituto. El otro paciente tuvo una hepatitis fulminante por virus de hepatitis A y se transplanto en el año 2002 de manera urgente.

Tres pacientes (16.7%) tuvieron infecciones previas al trasplante hepático: 1 caso de infección sistémica por CMV, 1 caso de peritonitis y 1 caso de neumonía. Es de llamar la atención que las 2 infecciones bacterianas fueron causadas por *Klebsiella pneumoniae*.

En cuanto a los laboratorios previos al trasplante se obtuvieron los siguientes resultados:

- ✓ El promedio de glucosa sérica fue de 117.6 mg/dl, con un rango de 82 a 184 mg/dl y una mediana de 109 mg/dl. El 38.9% de estos pacientes

tuvieron glucosa mayor de 126 mg/dl (límite actual para definir presencia de diabetes mellitus).

- ✓ Para la creatinina sérica el promedio fue de 0.90 mg/dl, con rango de 50 a 1.6 mg/dl y una mediana de 0.9 mg/dl. Sólo 2 pacientes (11.1%) presentaron cifras mayores a 1.1 mg/dl.
- ✓ El promedio de leucocitos fue de 4650, con rangos de 2400 a 11,100; solamente se tuvo un caso de leucocitosis. El 55.6% de los pacientes tuvieron leucopenia (leucocitos menores de 4500). El promedio de porcentaje de neutrófilos fue de 64.16%, con rango de 42 a 87%. El promedio de linfocitos fue de 22.87%, con rangos de 7 a 41%. Para las plaquetas, sólo se tuvo el registro de 7 pacientes (38.9%) y de éstos se tuvo un promedio de 104,400 plaquetas; el 75% de estos pacientes tuvo trombocitopenia (cifras menores a 150,000).
- ✓ En lo relativo a las pruebas de función hepática se obtuvieron los siguientes datos: la albúmina tuvo cifras promedio de 3.06 mg/dl, con rangos de 1.9 a 3.8 mg/dl; el 66.7% de los pacientes tuvieron hipoalbuminemia (albúmina <3.5 mg/dl). El valor promedio de AST fue de 102 U/L; 11 pacientes (55.6%) tuvieron cifras elevadas de esta enzima. Para ALT el valor promedio fue de 114 U/L, el 50% de los pacientes tuvieron cifras elevadas. Las cifras de deshidrogenasa láctica solo estuvieron disponibles en 9 pacientes (50% de los casos), la media fue de 173; en 5 casos (55.5%) las cifras estuvieron elevadas. La bilirrubina total fue normal únicamente en 3 pacientes (18.8%), el promedio fue de 5.1 mg/dl y el rango de valores fue de 1 a 36.1 mg/dl; la bilirrubina directa e indirecta se encontraron con cifras elevadas (mayores de 0.5 mg/dl) en el 75% de los casos. Para los valores de GGTP, sólo se obtuvieron datos en 4/18 pacientes (22.2%). La prolongación de más de 3 segundos en el TP y TTP se presentó en 11 casos (61.1%).
- ✓ Las cifras de sodio y potasio sólo estuvieron disponibles en 10 pacientes (55.5%). En relación al primero, 6 pacientes (60%) tuvieron cifras normales, 1 paciente tuvo hiponatremia (10%) y 3 pacientes tuvieron hipernatremia (30%). El valor promedio de potasio fue de 4.2 mEq/l, 1 paciente tuvo hipokalemia (10%) y 1 paciente tuvo hiperkalemia (10%). Las cifras de cloro sólo estuvieron disponibles en 9/18 pacientes (50% de los casos), teniendo un valor promedio de 106

mEq/l. En 44.6% de los casos los valores fueron anormales para este electrolito, encontrando con mayor frecuencia la presencia de hipercloremia.

Factores Trans-transplante:

En relación a los factores propios de la realización del transplante se tuvieron los siguientes resultados:

El promedio del tiempo quirúrgico fue de 9.5 horas en 16/18 pacientes, con rangos de 6 a 15 horas. Dos pacientes (12.5%) tuvieron un tiempo quirúrgico de entre 6 y 7 horas, 3 pacientes (18.75%) tuvieron un tiempo quirúrgico de entre 7 y 8 horas, 8 y 9 horas y 9 a 10 horas cada uno. Cinco pacientes (31.25%) tuvieron un tiempo quirúrgico mayor a 11 horas.

Ocho pacientes (44.4%) presentaron complicaciones quirúrgicas inherentes al procedimiento del transplante, siendo el sangrado la complicación más frecuente (27.8% de los casos). Tres pacientes presentaron falla del injerto (16.7%). Un paciente tuvo perforación (5.6%).

En cuanto a la transfusión de hemoderivados, se transfundió por paciente un promedio de 9.71 paquetes globulares, 13.5 unidades de plasma, 6.5 unidades de crioprecipitados y 12.8 unidades de concentrados plaquetarios.

En el 14.3% de los casos se transfundieron menos de 5 unidades de paquetes globulares, en 42.8% de los casos se transfundieron de 5 a 10 unidades de paquetes globulares y en 42.8% se transfundieron más de 10 unidades de paquetes globulares.

Se transfundieron menos de 5 unidades de plasma en 6 pacientes (42.8%), a 4 pacientes (28.6%) se les transfundió de entre 5 a 10 unidades y a 4 pacientes (28.6%) se les transfundió más de 10 unidades.

Para las cifras de crioprecipitados sólo se obtuvieron los datos de 6 pacientes (33.3%) y para las cifras de plaquetas sólo se tuvieron los datos disponibles en 8 pacientes (44%).

El tiempo promedio de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva fue de 4.28 días, con una mediana de 2 días. Los rangos de estancia fueron de 1 a 20 días. 10 pacientes (55.6%) tuvieron una estancia de 2 días.

El tiempo de estancia hospitalaria fue en promedio de 18.56 días, con una mediana de 10 días. Los rangos de estancia fueron de 1 a 91 días. El 50% de los pacientes estuvo hospitalizado menos de 10 días.

En ningún caso se administró ganciclovir profiláctico.

Se administró aciclovir y cotrimoxazol profiláctico a todos los pacientes.

En cuanto a la profilaxis antimicótica sólo se tiene registrados los datos de 11 pacientes (61.1%). De éstos, el 72.7% (8/11) recibieron fluconazol y 27.3% no recibieron medicamento.

Durante su evolución, 11 pacientes (64.7%) presentaron en algún momento rechazo al trasplante. Sólo un paciente recibió globulina antitimocito (6.7%), todos los pacientes recibieron esteroides, 1 paciente recibió OKT3, 9/16 pacientes recibieron Tacrolimus, 4/16 recibieron azatioprina y 4/16 recibieron ciclosporina A. Estos datos representan únicamente aquellos pacientes que tenían disponible la información en el expediente y no representa la totalidad de los tratamientos administrados.

Dos pacientes (11.8%) tuvieron que ser sometidos a una nueva intervención quirúrgica por sangrado. No se presentaron eventos de trombosis, ruptura de la anastomosis, síndrome del conducto evanescente o estenosis biliar.

Eventos Infecciosos post-trasplante:

Siete pacientes (38.9%) presentaron infecciones bacterianas, 4 pacientes presentaron infecciones virales (22.2%), 5 pacientes (27.8%) presentaron infecciones por hongos y solo un paciente presentó infección parasitaria (5.6%).

Se presentaron 3 eventos de bacteremia causados por *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, y 1 evento de candidemia.

De los eventos bacterianos presentados, hubo 1 infección de tejidos blandos causada por *Pseudomonas aeruginosa* y otra por *Staphylococcus aureus*. Se presentaron 2 eventos de colangitis, 1 causado por *Pseudomonas aeruginosa* y otro por *Salmonella spp.* Se aisló de biopsia de estómago *Helicobacter pylori*, de un absceso rectal *Enterobacter cloacae* y de un proceso neumónico *Pseudomonas aeruginosa*.

En un paciente se aisló *Mycobacterium tuberculosis* de una biopsia de ganglio.

En cuanto a eventos infecciosos por hongos, se detectaron 2 infecciones de vías urinarias y una esofagitis por *Candida*. No se detectaron procesos infecciosos por *Aspergillus* o *Histoplasma*.

De lo relativo a infecciones virales, se presentó un evento de infección diseminada y 2 eventos de infección asintomática por *CMV*; todos los eventos infecciosos recibieron tratamiento. Hubo 2 eventos de esofagitis por *herpes simple*, 3 infecciones dermatológicas por *herpes zoster*, de las cuales se tiene reportado 2 afecciones a tórax y el otro evento sólo se menciona en el expediente. También se presentaron 2 eventos de úlceras orales por *Herpes simple*, aunque no se tiene cultivo viral o Tzanck + en éstos casos.

Únicamente se presentó un proceso infeccioso por parásitos y fue una infección intestinal por *Entamoeba histolytica* y por *Iodamoeba butschii*.

Se presentaron 8 eventos infecciosos en los cuales no se pudo aislar germen: 2 neumonías, 2 sinusitis maxilares, 1 otitis izquierda, 1 faringitis, 1 epididimitis y 1 colección intra-abdominal. Todas estas infecciones remitieron con tratamiento antibiótico.

Factores de riesgo para infección:

Se dividió a los pacientes en 3 grupos de edad (15 a 30 años, 31 a 45 años y más de 45 años) y se encontró un O.R. de 0.56, 1.06 y 1.5 respectivamente, aunque con un valor de p no significativo. (tabla 1)

En relación al sexo, 2/11 mujeres presentaron infección grave, en comparación con 3/7 hombres; se encontró un efecto protector del sexo femenino con un OR de 0.29 y con una p no significativa de 0.326. (tabla 2).

Los pacientes que tuvieron recibieron inmunosupresión 3 meses antes del trasplante tuvieron un mayor riesgo de infección grave, con OR de 3 y una p de 0.490.

Los pacientes que tuvieron una serología IgG positiva para toxoplasmosis tuvieron un OR de 6.66, con una p de 0.214.

En lo concerniente a el efecto de la valoración infectológica, 4/5 pacientes sin dicha evaluación presentaron infección grave, en comparación con 1/13 pacientes que si tuvieron dicha valoración. Con esto se tuvo un efecto protector al encontrar un OR de 0.02, con una p significativa de 0.008. (tabla 3).

El tener una cifra de glucosa normal en los laboratorios preoperatorios tuvo un efecto protector, con un OR de 0.29 y una p de 0.326.

Dentro de los resultados significantes en las pruebas de función hepática encontramos que el tener cifras de AST normales tuvo un OR de 1.5 con una p de 1. El tener cifras normales de bilirrubina total, directa e indirecta provocó un mayor riesgo de infección grave al tener un OR de 2.75, 1.66 y 6, con p no significativas.

El encontrar una cifra normal de potasio sérico y de cloro sérico tuvo un efecto protector, con un OR de 0.33 y 0.25 respectivamente, pero con p no significativas.

Al evaluar la cifra de leucocitos, el tener una cifra normal tuvo un efecto deletéreo en relación a la presencia de infecciones graves, con un OR de 3.37 y una p de 0.326; así mismo, el tener leucopenia tuvo un efecto protector, con un OR de 0.41 y una p de 0.608.

En cuanto a la relación del número de unidades de derivados sanguíneos transfundidos y la presencia o no de infección grave no se tuvieron datos concluyentes debido al escaso número de pacientes, a excepción de la

transfusión de más de 15 unidades de plasma, que se asoció con un OR de 11, con una p de 0.119.

La presencia de rechazo tuvo un mayor riesgo de infección grave, con un OR de 2.85 y una p de 0.600.

De los medicamentos utilizados de manera profiláctica en el paciente transplantado de hígado, el único que tuvo un efecto protector fue el fluconazol, al encontrar un OR de 0.071, con una p de 0.152.

En relación a los medicamentos inmunosupresores recibidos, sólo se encontró un mayor riesgo de infección grave con la administración de tacrolimus, al encontrar un OR de 3, con una p de 0.585.

En relación a infecciones virales como factor de riesgo, 3 de 4 pacientes presentaron infección viral y se asoció con infección grave en comparación con 2 pacientes que no presentaron infección viral y se asoció con infección grave (OR de 18 con p de 0.044).

En relación a infecciones micóticas como factor de riesgo, 3 de 5 pacientes presentaron infección por hongos y se asoció a infección grave, en comparación con 2/13 pacientes que no presentaron infección micótica pero que si tuvieron infección grave (OR 8.25 con p 0.099). Tabla 4.

Al realizar las curvas de Kaplan-Meier para los estimados de tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva y riesgo de infecciones graves, se observó que aquellos que presentaron infecciones graves tuvieron una estancia más corta que los pacientes que no presentaron infección grave (6 vs 20 días, log rank de 0.01 y una p de 0.91).

Para el tiempo de estancia hospitalaria, se observó que los pacientes que no presentaron infección grave tuvieron un menor tiempo de estancia hospitalaria en relación con aquellos que si presentaron infección grave (<50 días vs < 100 días respectivamente, log rank 3.69 y p de 0.05).

En el análisis del tiempo quirúrgico y su relación con la presencia de infección grave no se tuvo diferencia significativa (14 vs 15 hrs, log rank de 0.79 y p 0.37).

Mortalidad:

En relación a las defunciones, se desconoce este dato en 5 casos (27.8%). De los datos conocidos se tienen 7 defunciones (53.8% de los casos). En 5 pacientes (71.4%) la causa de la defunción fue el rechazo al trasplante, en 1 caso la causa fue un evento vascular cerebral y en el caso restante fue la presencia de SIRPA e Infarto agudo al miocardio.

En ningún caso se asoció cualquier tipo de infección con la mortalidad de los pacientes.

Aunque no fue parte del estudio, también se estudiaron los factores de riesgo para mortalidad, encontrando los siguientes resultados:

- ✓ El sexo femenino tuvo un efecto protector, con un OR de 0.33 en relación con el sexo masculino, pero con una p no significativa de 0.559.
- ✓ La seropositividad IgG para toxoplasmosis elevó el riesgo de mortalidad con un OR de 1.5, pero con una p no significativa de 0.725.
- ✓ La seropositividad IgG para Epstein-Barr tuvo un OR de 0.20, con una p no significativa de 0.170.
- ✓ El haber tenido una valoración por el Departamento de Infectología tuvo un OR de 3, con una p no significativa de 0.559.
- ✓ El haber tenido infecciones antes del trasplante tuvo un OR de 0.33, con una p no significativa de 0.559.
- ✓ La presencia de leucocitos dentro de parámetros normales tuvo un OR de 0.4, con una p no significativa de 0.592, mientras que la presencia de leucopenia tuvo un OR de 1.33, con una p no significativa de 0.797.
- ✓ El tener una cifra de plaquetas normales tuvo un efecto protector con un OR de 0.5, aunque con una p no significativa de 0.709.
- ✓ Las cifras de albúmina dentro de parámetros normales tuvo una OR de 0.083, con una p de 0.053.

- ✓ El tener una cifra de AST dentro de parámetros normales se acompañó de un OR de 0.33, con una p no significativa de 0.559.
- ✓ La prolongación del TP y del TTP por más de 3 segundos aumentó el riesgo de mortalidad con un OR de 12.5 y 2.5 respectivamente, pero con p no significativa en ambos casos (0.103 y 0.592 respectivamente).
- ✓ El haber presentado sangrado como complicación quirúrgica tuvo un OR de 3.75, con una p no significativa de 0.559.
- ✓ El haber sido transfundido de 5 a 10 paquetes globulares durante el procedimiento del transplante tuvo un OR de 4, con una p no significativa de 0.545.
- ✓ El recibir fluconazol tuvo un efecto protector, con un OR de 0.5 pero con una p no significativa de 0.673.
- ✓ Aquellos pacientes que presentaron algún evento de rechazo tuvieron un OR de 2, con una p no significativa de 0.558.
- ✓ El haber recibido tacrolimus tuvo un efecto protector, con un OR de 0.005 con una p de 0.080.
- ✓ El haber recibido azatioprina tuvo un OR de 0.5, con una p no significativa de 0.621.
- ✓ El haber recibido ciclosporina A tuvo un OR de 5, con una p no significativa de 1.
- ✓ El haber presentado una infección bacteriana tuvo un OR de 2, con una p no significativa de 1.

IV. DISCUSIÓN

En relación a las características generales de los pacientes, en el Instituto se transplantan más mujeres que hombres. Esto contrasta a lo reportado en la literatura en donde se transplantan a más hombres que mujeres (2, 3).

El promedio de edad en nuestra serie fue de 37.8 años, siendo menor que en otras series. Whiting y cols. reportan un promedio de edad de 47 años, Paterson y cols. en su serie en la cual compara la frecuencia de infecciones en pacientes que reciben mofetil micofenolato, tiene un promedio de edad de 48 años. Castaldo y cols. reportan un promedio de edad en los pacientes adultos transplantados de 42.8 años, Alessiani y Kraus en sus series reportan un promedio de edad de 42 años. Únicamente el estudio de Samuel et al, en donde se evalúa la frecuencia de infección por virus de hepatitis B posterior a la realización de transplante, reporta un promedio de edad de 36.5 años. (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Las indicaciones de transplante hepático son similares a las reportadas en la literatura, a excepción de que por las características del Instituto, no se han transplantado hígados con procesos malignos ni a pacientes con deficiencia de alfa 1 anti-tripsina. (2, 6, 7, 8, 9)

En cuanto a la comorbilidad de los pacientes es de llamar la atención que los estudios en donde se busca la incidencia o prevalencia de procesos infecciosos, no se mencione si los pacientes tenían otra enfermedad diferente a la que los llevó al transplante hepático. En esta serie 2 pacientes tuvieron DM y un paciente tuvo CUCI. La presencia de estas enfermedades no tuvo repercusión en cuanto al desarrollo de infecciones graves.

Las infecciones bacterianas fueron la causa más frecuente de infecciones graves en esta serie, presentándose en el 38.9% de los casos. Lo anterior correlaciona con lo reportado en la literatura, en donde se tiene una incidencia del 35 al 70%, dependiendo de las series. Paya y cols. en una revisión de 100 transplantes reportan que el 52.9% (27/51) de las infecciones mayores presentadas en sus pacientes tuvieron una etiología bacteriana (10). Paterson y cols. en un estudio de cohorte en donde se compara un régimen de inmunosupresión con mofetil micofenolato de otro

que no lo tiene, refiere una incidencia del 69% de presentación de infecciones bacterianas, en comparación al 36% en aquellos pacientes que no recibieron mofetil micofenolato (4).

En relación a los gérmenes que provocaron infecciones bacterianas, se presentaron infecciones por enterobacterias, enterococos y estafilococos; concordando con lo reportado en la literatura (1), siendo el sitio más frecuente a nivel abdominal.

Un paciente presentó tuberculosis ganglionar, representando el 5.5% de los eventos. Singh y cols. reportan una incidencia de tuberculosis en transplante de órganos sólidos que va del 0.35 al 15%, dependiendo del órgano transplantado y representando un aumento de 36 a 74 veces mayor el riesgo que en la población general. La incidencia en pacientes transplantados de hígado es del 0.9 al 2.3% (11). Es de llamar la atención que no se presentaron casos de tuberculosis diseminada. Una posible explicación para lo anterior es la búsqueda de tuberculosis activa en aquellos pacientes con PPD + y la administración de tratamiento para tuberculosis latente. No se presentaron casos de infecciones por micobacterias no tuberculosas, situación reportada de manera ocasional en la literatura (12).

La incidencia de infecciones micóticas en general es del 4 al 50%, representando el 20 a 30% de las infecciones graves en la mayoría de las series en los pacientes con transplante hepático, siendo el tipo de transplante con mayor incidencia de este tipo de infecciones (13). En nuestra serie la incidencia fue del 27.8%. El mayor número de infecciones micóticas se presenta a nivel intraabdominal, situación que no ocurrió en nuestros pacientes.

En cuanto a eventos infecciosos por hongos, en nuestra población no se detectaron infecciones diseminadas o infecciones por *Aspergillus* o *Cryptococcus*. Torre-Cisneros y cols. reportan una incidencia de infecciones por *Aspergillus* del 1.5%, siendo mayor la incidencia en aquellos pacientes que recibieron ciclosporina en relación a los que recibieron tacrolimus (2.4% vs 0.2% respectivamente) (16).

Castaldo y cols en una revisión de 91 infecciones por hongos reportan una incidencia del 23.8%, siendo *Candida sp* la causante del 83.5% de los eventos; *Aspergillus sp* representó el 14.3% y *Cryptococcus* y *Trichosporon*

representaron sólo 2 pacientes. La enfermedad diseminada fue la presentación más frecuente, representando el 21% de las infecciones micóticas (5). Singh y cols. en un estudio prospectivo de 130 trasplantes hepáticos en donde evalúan la presencia de infecciones invasivas micóticas reportan una incidencia del 14%, siendo la candidiasis y criptococosis las infecciones más frecuentes (14). En este estudio el 83% de las infecciones por *Candida* fueron candidemia, situación que contrasta con los hallazgos de nuestro estudio, en donde sólo se presentó 1 evento de candidemia. Collins y cols. en un estudio prospectivo con seguimiento a 100 días reportan infección micótica en el 20.23% de sus pacientes, aislando *Candida sp.* en el 82.3% de sus pacientes y hongos con micelios en el 17.7% (15). Desconocemos la razón de la ausencia de infecciones por hongos dimórficos en nuestro grupo de pacientes.

No se presentaron infecciones por *Pneumocystis carinii* en nuestra población. Una explicación probable es debido a la administración profiláctica de trimetoprim-sulfametoxazol como parte del protocolo de trasplante hepático. Gordon y cols. en un estudio en donde evalúan 25 pacientes con infección por *Pneumocystis carinii* encuentran que el 64% de las infecciones se presentan en el primer año postrasplante y que no se presentaron infecciones en los pacientes que recibieron profilaxis (16).

El 22.2% de las infecciones en este estudio fueron por virus; de éstas el 37.5% fueron infección por CMV, el 37.5% fue por herpes zoster y el 25% fue por herpes simple. Singh y cols. en la evaluación de 121 trasplantes hepáticos reportan una incidencia de infección del 59% para CMV, 35% para herpes simple, 25% para Epstein-Barr y 7% para Varicela-Zoster (18).

De las infecciones por CMV, hubo 2 eventos de infección asintomática y un evento de infección diseminada. Este último paciente tuvo infección aguda antes de recibir el trasplante hepático, corroborándose de manera clínica y con serología IgM e IgG positiva. Alessani y cols. en su estudio de 110 pacientes en donde estudiaron las infecciones sintomáticas por CMV comparando 2 esquemas inmunosupresores definieron como infección primaria el aislamiento de CMV además de tener seroconversión. La enfermedad localizada fue definida como invasión tisular de un órgano determinada por histopatología o por cultivo del virus del tejido y la infección diseminada se definió como el involucro de 2 tejidos no contiguos (2). En este estudio 11/53 pacientes (20.8%) y 10/57 pacientes (17.5%) tuvieron infección sintomática por CMV. Con un número de infecciones por

pacientes de 1 a 1.4. En otro estudio del mismo autor en donde comparaba 2 grupos con diferentes inmunosupresores (tacrolimus vs esteroides) también encontró una frecuencia de infección sintomática por CMV del 21%. Sheaffer y cols. definieron la infección por CMV cuando se tenía un cuadro clínico sugestivo y se tenían cambios histológicos además de detección de DNA de CMV por técnicas de hibridación o de inmunohistoquímica y/o cultivo (19). Lohman y cols. reportan una incidencia de complicaciones infecciosas por CMV que va del 11 al 30.4% dependiendo del esquema de inmunosupresión utilizado (20). Sólo 1/20 de nuestros pacientes tuvo infección diseminada (0.5%) lo cual es una frecuencia demasiado baja en relación a lo reportado en la literatura. No contamos en el expediente con medición prospectiva de material genético para CMV (PCR) o antigenemia y/o cultivo viral para detectar a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar infección diseminada y así poder mostrar nuestra incidencia o prevalencia de enfermedad por CMV. No podemos descartar el hecho de que no hayamos detectado casos de enfermedad por CMV, ya sea diseminada o localizada a un órgano en específico (pulmón, hígado, retina), pero debido a la evolución y al tiempo de sobrevivencia de los pacientes este no parece ser el caso (21).

En relación a los métodos diagnósticos utilizados, Emery y cols compararon PCR cualitativa y cuantitativa con medición de niveles de IgM recombinantes por inmunoensayo para CMV y encontraron que los títulos altos de éstos últimos correlacionaron con la carga viral, por lo que se propone como un medio de seguimiento en pacientes transplantados (22).

Algunos autores sugieren que la presencia del virus del herpes 6 condiciona reactivación de CMV en pacientes transplantados de hígado (23).

En el hospital no utilizamos un tratamiento profiláctico o anticipado contra CMV, aunque está establecido que en pacientes de alto riesgo se disminuye la incidencia de enfermedad (24, 25, 26, 27).

De los eventos infecciosos por herpes simple, un paciente tuvo los 4 eventos (2 esofagitis y 2 herpes bucal). La utilización de OKT3 se asocia en la literatura al desarrollo de infección sintomática por este germen (18). Nuestro paciente recibió azatioprina, prednisona y ciclosporina como esquema inmunosupresor, pero no recibió OKT3.

3/20 pacientes tuvieron infección por herpes zoster (15%) que es el doble de lo reportado en la literatura (7%) (18).

Un paciente presentó un coproparasitoscópico positivo para *Entamoeba histolytica* y para *Iodamoeba butschii*. En el expediente no se encontró reportado si solo fue un hallazgo o si se correlacionó con un cuadro clínico. Revisando en la literatura no se encontraron casos de infección por *E. histolytica* y/o por *Iodamoeba butschii* (1, 3, 4, 8, 9, 10, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

En este grupo de pacientes se tuvo una seroprevalencia para toxoplasmosis del 31.3% (5/16), lo cual contrasta en lo reportado en la literatura que para poblaciones similares a la nuestra (El Salvador), se reporta de hasta el 90%. De hecho es en los pacientes con serología negativa en quienes se desarrolla la enfermedad, que se produce debido a la reactivación del donador seropositivo, por lo que el tener serología negativa es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Sin embargo, aún se desconoce cuál es la razón por la cual se presenta con tan poca frecuencia en los pacientes sometidos a trasplantes hepáticos. No se sabe si hay subregistro, es clínicamente silenciosa o no se reconoce (36).

No se presentó ningún caso de enfermedad causada por el virus de Epstein-Barr, ya sea hepatitis o desórdenes linfoproliferativos postransplante. Debido a la prevalencia tan baja de estos padecimientos en pacientes con trasplante hepático (1.6 al 2%) (37), es posible que el hecho de solicitar serología para este virus tenga un pobre impacto en la valoración infectológica de estos pacientes y por lo tanto, se pueda prescindir de ella.

En el caso de la prueba para la detección de sífilis (VDRL), todos los pacientes tuvieron resultado negativo. Así mismo, en la literatura no se han documentado infecciones por este germen en pacientes postransplantados de hígado, por lo que es otro examen que poco aporta a la valoración infectológica del paciente.

No se encontraron artículos en la literatura que estudiaran el impacto que tiene la valoración del especialista en enfermedades infecciosas en relación a la presencia de infecciones (en este caso: graves). Sin embargo, llama la atención que en este estudio el 80% de los pacientes que no

recibieron valoración por el Departamento de Infectología tuvieron infecciones graves y 80% fallecieron, aunque la causa de la defunción no se catalogó como infecciosa.

Podemos considerar que casi el 40% de los pacientes tuvieron como comorbilidad la presencia de diabetes mellitus, ya que el 38.9% de todos los pacientes tuvieron glucosa sérica mayor de 126 mg/dl y sólo 2 pacientes eran conocidos portadores de diabetes mellitus antes de la realización del trasplante hepático. Esto nos obliga a pensar que por lo menos en nuestra población, debemos de descartar este diagnóstico en los pacientes candidatos a trasplante hepático, ya que un nivel normal de glucosa pretrasplante se asoció aunque no significativamente con un efecto protector.

En relación a los medicamentos inmunosupresores no podemos establecer algún tipo de comentario debido a que no tenemos los datos de todos los pacientes.

El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria en este estudio fue de 18.56 días, el cual es menor en lo reportado por algunos autores. Collins y cols. reportan un promedio de estancia hospitalaria en pacientes entre 18 y 59 años de 26.3 días, mientras que en pacientes mayores de 60 años el tiempo promedio es de 30.2 días (15).

El tiempo promedio de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva fue de 4.28 días. Colonna y cols. reportan una estancia de 12 días en el grupo de pacientes que no tuvieron infecciones y de 28 días en el grupo de pacientes que tuvieron infecciones (8). Singh y cols en su estudio de 130 pacientes reporta que aquellos pacientes con infección micótica tuvieron una estancia en la UTI de 32 días (mediana) y los pacientes que no tuvieron infección micótica tuvieron una estancia de 5 días (14). En nuestro grupo de pacientes la mediana fue de 2 días. Sólo tuvimos 2 pacientes que fallecieron durante los 2 primeros días postrasplante.

En la evaluación estadística de los factores de riesgo, se encontró que el ser del sexo femenino, el tener una valoración infectológica antes de ser realizado el trasplante, el tener una glucosa normal y el recibir fluconazol como profiláctico tuvieron un efecto protector en relación a la presencia de infecciones graves (OR 0.29, 0.02, 0.29 y 0.071 respectivamente). Sin embargo, únicamente la valoración infectológica tuvo una p significativa (p

= 0.008). Winston y cols. reportan que el tener diabetes mellitus es un factor de riesgo para presentar infecciones, razón por la cual se puede explicar el efecto protector de tener una cifra de glucosa normal (1).

En cuanto al sexo femenino, Collins y cols reportan que 18/34 pacientes del sexo femenino tuvieron infección micótica, mientras que 60/134 pacientes no tuvieron infección micótica (31). Whiting y cols. no encontraron diferencias (3).

No se encontraron estudios que evaluaran la administración de antifúngicos profilácticos posterior al trasplante hepático. Sin embargo, si tomamos en cuenta que la incidencia de infecciones micóticas es la más alta entre los trasplantes de órgano sólido (entre el 4 y 50%) y que representan de el 20 al 30% de las infecciones severas en los pacientes que reciben trasplante hepático, podríamos atribuir que al utilizar antifúngicos profilácticos (fluconazol) estaríamos disminuyendo la incidencia de infecciones micóticas (13).

Al dividir a los pacientes por grupo de edad encontramos un OR mayor conforme aumentaba la edad (15 a 30 años OR 0.56, 31 a 45 años OR 1.06 y más de 45 años OR 1.5) sin tener valor significativo. Colonna y cols establecieron que el recibir un trasplante hepático después de los 20 años representaba un factor de riesgo para la presencia de infecciones ($p = 0.01$), por lo que no podemos descartar este comportamiento en nuestro grupo de pacientes (8).

Se encontraron como factores de riesgo para tener infecciones graves el haber recibido inmunosupresión 3 meses antes del trasplante (OR 3), el recibir más de 15 unidades de plasma (OR 11), el presentar al menos un evento de rechazo (2.85), el recibir tacrolimus como inmunosupresor (OR 3), el presentar una infección viral (OR 18) y el presentar una infección micótica (OR 8.25). Ninguno de estos factores tuvo una p significativa, lo cual sin embargo muy probablemente esta relacionado al tamaño de la muestra.

Paya y cols. mencionan que la utilización de esteroides antes de la realización del trasplante hepático es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones micóticas (13). Todos nuestros pacientes que recibieron inmunosupresión antes del trasplante recibieron esteroides.

En relación al efecto de riesgo en la transfusión de unidades de plasma es difícil compararlo con la literatura, ya que habitualmente lo mencionan como unidades de productos sanguíneos o unidades de paquetes globulares. Collins y cols. reportan un riesgo de 5.3 en aquellos pacientes que reciben entre 30 y 99 unidades de productos sanguíneos transfundidos y un riesgo de 6.8 en aquellos pacientes que reciben más de 100 unidades de productos sanguíneos transfundidos (31). Castaldo y cols. también establecen que el aumento en los requerimientos transfusionales es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones micóticas (5). Whiting y cols. reportan que el recibir más de 14.7 unidades de paquetes globulares es un factor de riesgo para desarrollar infección en pacientes que recibieron OKT3 (3).

El presentar eventos de rechazo se asoció a la presencia de infecciones micóticas en el 60% de los casos en la serie de Suzuki (38). Singh y cols establecen que el presentar rechazo y utilización de OKT3 para evitarlo es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones, sobre todo de tipo viral (18). En nuestra serie, el recibir tacrolimus como inmunosupresor tuvo un riesgo de 3 de presentar infecciones graves. Esto contrasta con la literatura en donde se establece que los pacientes que reciben tacrolimus tienen un riesgo igual o menor que los controles históricos o que aquellos pacientes que reciben ciclosporina a, azatioprina y/o prednisona (2, 20, 30, 34).

El presentar una infección viral o micótica fueron los mayores factores de riesgo para el desarrollo de infecciones graves. Desconocemos el por que de esta alta asociación, sin embargo, en el primer caso podríamos sugerir a la infección por CMV como principal contribuyente, dada la deficiencia inmune que se asocia a ésta, pero no podríamos explicar el peso de la presencia de infecciones micóticas como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones graves.

A pesar de que no fue parte del objetivo del estudio, se realizó un análisis en relación a la mortalidad. En la mayoría de las defunciones (5/7) la presencia de rechazo condicionó la muerte del paciente. En ningún caso se asoció cualquier tipo de infección con la mortalidad de los pacientes y ninguna variable tuvo una p significativa. Únicamente el tener la cifra de albúmina dentro de parámetros normales tuvo un efecto protector (p 0.053), situación ya reportada en otras series.

V. CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de infecciones graves en pacientes trasplantados de hígado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es similar a la reportada en la literatura. Sin embargo, llama la atención el hecho de que nuestros pacientes no presentaron infecciones por *Aspergillus* o *Histoplasma* y que encontramos una tasa de infecciones por CMV más baja a la reportada en la literatura.

2.- En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se transplantan más mujeres que hombres y el promedio de edad de transplante es menor (5 - 10 años) en relación a lo reportado en la literatura.

3.- Es el primer estudio en donde se evalúa la utilidad de tener una valoración pretrasplante por un especialista en enfermedades infecciosas y en donde se logra ver el impacto preventivo que esta tiene en el desarrollo de infecciones graves.

4.- Debido a la baja prevalencia de enfermedad reportada en este estudio y en la literatura, sugerimos no realizar serología para toxoplasma, virus de Epstein Barr y VDRL a los candidatos para recibir transplante hepático.

5.- Es importante tratar de prevenir los eventos infecciosos por virus u hongos, ya que son un factor importante para el desarrollo de infecciones graves.

VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Winston D. Infections in liver transplant recipients. CID 1995; 21: 1077-91.
- 2.- Alessiani M. CMV infection in liver transplantation under cyclosporine or FC 506 immunosuppression. Transp Proceed 1991; 23(6): 3035-7.
- 3.- Whiting J. Infectious complications after OKT3 induction in liver transplantation. Liver Transp Surg 1997; 3(6): 563-70.
- 4.- Paterson D. Infectious complications occurring in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. Transplantation 1998; 66(5): 593-8.
- 5.- Castaldo P. Fungal disease in liver transplant recipients: a multivariate analysis of risk factors. Transp Proceed 1991; 23(1): 1517-9.
- 6.- Kraus Th. Clinical value of cytokine determination for screening, differentiation, and therapy monitoring of infectious and noninfectious complications after orthotopic liver transplantation. Transp Proceed 1991; 23(1): 1509-12.
- 7.- Samuel D. HBV infection after liver transplantation in HbsAg positive patients: experience with long-term immunoprophylaxis. Transp Proceed 1991; 23(1): 1492-4.
- 8.- Colonna J. Infectious complications in liver transplantation. Arch Surg 1988; 123: 360-4.
- 9.- Gerhard P. Infections complicating orthotopic liver transplantation. Arch Surg 1976; 111: 1337-47.
- 10.- Paya C. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations. Mayo Clin Proc 1989; 64: 555-64.
- 11.- Singh S. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: Impact and implications for management. CID 1998; 27: 1266-77.
- 12.- Patel R. Infections due to nontuberculous mycobacteria in kidney, heart and liver transplant recipients. CID 1994; 19: 263-73.
- 13.- Paya C. Fungal infections in solid organ transplantation CID 1993; 16: 677-688.
- 14.- Singh S. Invasive fungal infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. CID 1997; 24: 179-84.
- 15.- Collins L. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. JID 1994; 170: 644-52.

- 16.- Torre-Cisneros J. The spectrum of Aspergillosis in liver transplant patients: comparison of FK 506 and cyclosporine immunosuppression. *Transp Proceed* 1991; 23(6): 3040-1.
- 17.- Gordon S. Should prophylaxis for PCP in solid organ transplant recipients ever be discontinued?. *CID* 1999; 28: 240-6.
- 18.- Singh N. Infections with CMV and other herpesviruses in 121 liver transplant recipients: transmission by donated organ and the effect of OKT3. *JID* 1988; 158 (1): 124-131.
- 19.- Shaefer M.S. Ganciclovir therapy for CMV disease in liver transplant recipients. *Transp Proceed* 1991; 23(1): 151-6.
- 20.- Lohmann R. Impact of primary immunosuppression on the incidence of infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Transp Proceed* 2000; 32: 2229-30.
- 21.- Paul A. CMV retinitis and the use of FK 506. *Transp. Proceed* 1991; 23(6): 3042-3.
- 22.- Emery V. Relationship between IgM antibody to human CMV, virus load, donor and recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for CMV disease after liver transplantation. *JID* 2000; 182: 1610-15.
- 23.- Humar A. Human herpes virus 6 is associated with CMV reactivation in liver transplant recipients. *JID* 2000; 181: 1450-3.
- 24.- Freise C. Comparison of 3 regimens for CMV prophylaxis in 147 liver transplant recipients. *Transp Proceed* 1991; 23(1): 1498-1500.
- 25.- Fishman J. Infection in organ transplant recipients. *NEJM* 1998; 338 (24): 1741-1751.
- 26.- Singh N. The current management of infectious diseases in the liver transplant recipient. *Clinics Liver Dis* 2000; 4 (3).
- 27.- Paya C. Prevention of CMV disease in recipients of solid organ transplants. *CID* 2001; 32: 596-603.
- 28.- Simon D. Infectious complications of solid organ transplantations. *Inf Dis Clin North America* 2001; 15 (2).
- 29.- Jensen J. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1986; 42(3): 484-90.
- 30.- Green M. Infectious complications of pediatric liver transplantation under FK 506. *Transp Proceed* 1991; 23(6): 3038-9.
- 31.- Collins B. Long term results of liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 2000; 70(5): 780-3.
- 32.- Tung B. Long term follow up after liver transplantation in patients with hepatic iron overload. *Liver Transp Surg* 1999; 5(5): 369-74.

- 33.- Mor E. Liver transplantation in children: experience at Schneider's Children's Medical Center, Israel. *Transp Proceed* 2000; 32: 704-5.
- 34.- Lohmann R. Infectious complications after orthotopic liver transplantation with different immunosuppressive induction regimens. *Transp Proceed* 2000; 32: 537-8.
- 35.- Singh N. Increased infections in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus hepatitis. *Transplantation* 1997; 61(3): 402-6.
- 36.- Mayes J. Transmission of *Toxoplasma gondii* infection by liver transplantation. *CID* 1995; 21: 511-5.
- 37.- Langnas A. The spectrum of Epstein-Barr virus infection with hepatitis following liver transplantation. *Trans Proceed* 1991; 23(1): 1513-4.
- 38.- Suzuki T. Fungal infection in living related liver transplantation patients. *Transp Proceed* 2000; 32: 2231-2.

VII. TABLAS

TABLA 1. RELACIÓN DE GRUPOS DE EDAD Y PRESENCIA DE INFECCIÓN GRAVE.

EDAD	INFECCIÓN GRAVE		O.R.
	NO	SI	
15 A 30 A.	4	1	0.56
31 A 45 A.	5	2	1.06
>45 AÑOS.	4	2	1.5

TABLA 2. RELACIÓN DEL SEXO Y LA PRESENCIA DE INFECCIÓN GRAVE.

			INFECCIÓN GRAVE		TOTAL
			NO	SI	
SEXO	FEM.	PACIENTES	9	2	11
		% DEL TOTAL	50,0%	11,1%	61,1%
	MASC.	PACIENTES	4	3	7
		% DEL TOTAL	22,2%	16,7%	38,9%
TOTAL		PACIENTES	13	5	18
		% DEL TOTAL	72,2%	27,8%	100,0%

TABLA 3. EFECTO DE LA REALIZACIÓN DE LA VALORACIÓN INFECTOLÓGICA EN LA PRESENCIA DE INFECCIÓN GRAVE.

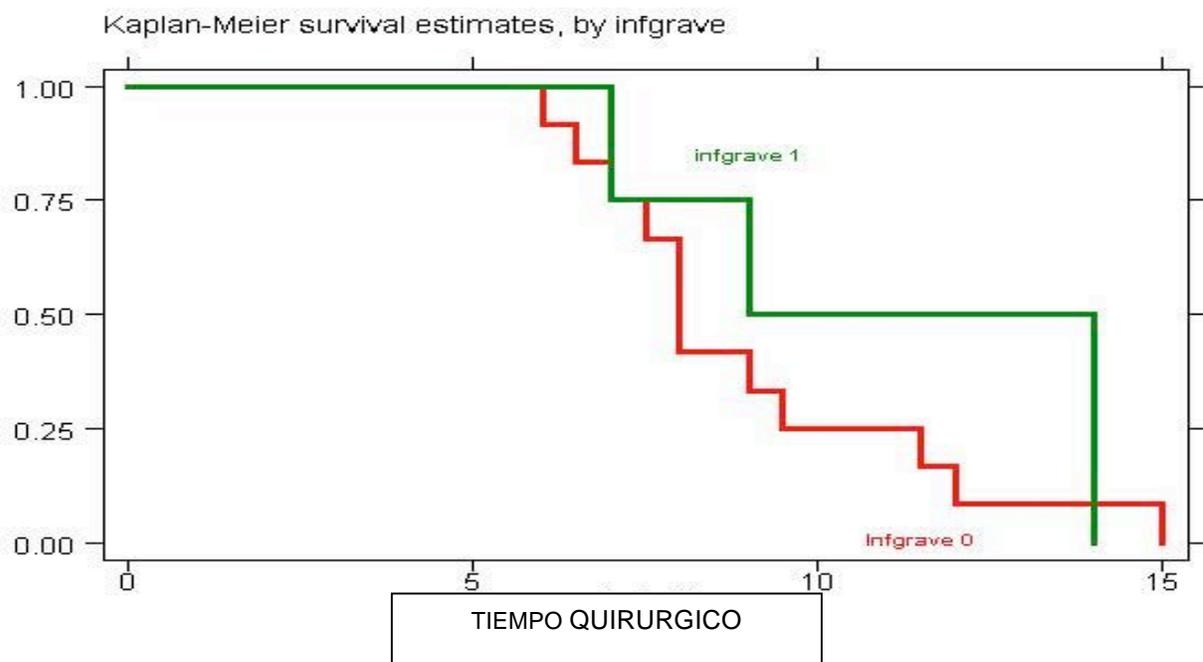
			INFECCIÓN	GRAVE	TOTAL
			NO	SI	
VALORACIÓN	NO		1	4	5
INFECTOLOGIA		% DEL TOTAL	5,6%	22,2%	27,8%
		SI	12	1	13
		% DEL TOTAL	66,7%	5,6%	72,2%
TOTAL			13	5	18
		% DEL TOTAL	72,2%	27,8%	100,0%

TABLA 4 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN GRAVE.

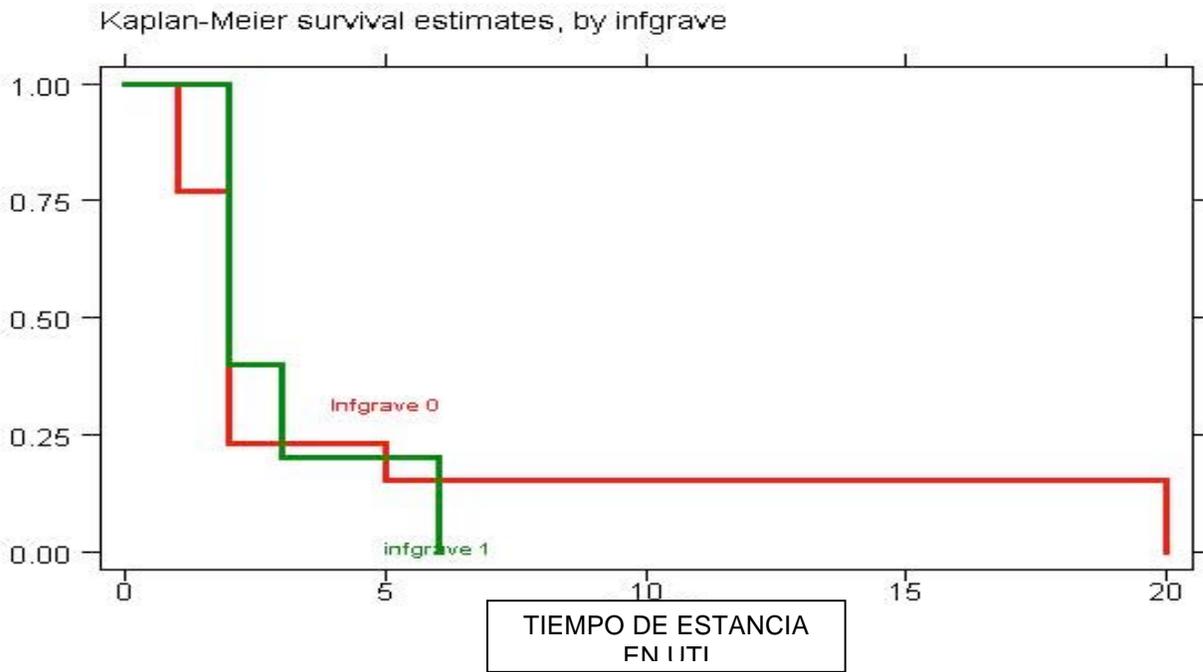
	O.R.	P
15-30 AÑOS	0,56	1
31-45 AÑOS	1,06	1
> 45 AÑOS	1,5	1
SEXO FEMENINO	0,29	0,326
INMUNOSUPRESION > 3 M	3	0,49
SEROLOGÍA IgG + TOXOPLASMOSIS	6,66	0,214
SEROLOGÍA IgG + EPSTEIN-BARR	0,85	0,85
VALORACIÓN INFECTOLÓGICA	0,025	0,008
INFECCIONES PRETRANSPLANTES	1,375	1
GLUCOSA SÉRICA NORMAL	0,29	0,326
LEUCOCITOS NORMALES	3,37	0,326
LEUCOPENIA	0,41	0,608
TGP NORMAL	1,5	1
DHL	0,75	0,858
BILIRRUBINA TOTAL	2,75	0,489
BILIRRUBINA DIRECTA	1,66	1
BILIRRUBINA INDIRECTA	6	0,35
PROLONGACIÓN DE TP	0,93	0,93
PROLONGACIÓN DE TTP	0,93	0,93
POTASIO NORMAL	0,33	1
CLORO NORMAL	0,25	0,343
TRANSFUSIÓN DE 1-5 U. DE PLASMA	1	1
TRANSFUSIÓN DE >15 U. DE PLASMA	11	0,275
FLUCONAZOL	0,071	0,152
PRESENCIA DE RECHAZO	2,85	0,6
TACROLIMUS	3	0,585
AZATIOPRINA	1	1
CICLOSPORINA A	0,85	1
INFECCIONES VIRALES	11	0,044
INFECCIONES MICÓTICAS	8,25	0,099
DEFUNCIÓN	0,83	1

VIII. GRAFICAS

GRÁFICA 1 KAPLAN-MEIER PARA TIEMPO QUIRÚRGICO Y PRESENCIA DE INFECCIÓN GRAVE.



GRÁFICA 2 KAPLAN-MEIER PARA TIEMPO DE ESTANCIA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA Y PRESENCIA DE INFECCIÓN GRAVE.



GRÁFICA 3 KAPLAN-MEIER PARA TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA Y PRESENCIA DE INFECCIÓN GRAVE.

