

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

“COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN  
TRASPLANTE HEPÁTICO. EXPERIENCIA DE  
UN CENTRO”

TESIS PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

**INFECTOLOGÍA**

PRESENTA

ARMELLE MARVEYA PÉREZ-CORTÉS VILLALOBOS

**TUTOR DE TESIS:**

DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA  
I.N.C.M.N.S.Z.

**ASESORES:**

DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ  
DRA. MARÍA LOURDES GUERRERO ALMEIDA  
DRA. JENNIFER MARGARITA CUELLAR RODRÍGUEZ



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).

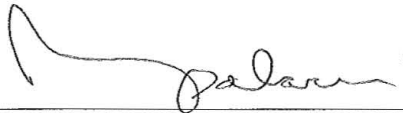
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA, I.N.C.M.N.S.Z.



INCIMNSZ  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



DR. GUILLERMO MIGUEL RUIZ-PALACIOS Y SANTOS  
TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.



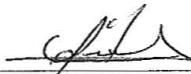
DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO  
TUTOR DE TESIS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.



DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ  
ASESOR DE TESIS  
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.



DRA. MARÍA DE LOURDES GUERRERO ALMEIDA  
ASESORA DE TESIS  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.



DRA. JENNIFER MARGARITA CUELLAR RODRIGUEZ  
ASESORA DE TESIS  
DEPARTAMENTO INFECTOLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.

## ÍNDICE

Introducción.	4
1. Trasplante hepático en México	4
2. Trasplante en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”	5
3. Periodo pretrasplante y periodo postrasplante	6
4. Complicaciones infecciosas postrasplante hepático	7
5. Línea del tiempo de las infecciones postrasplante	8
Justificación.	11
Hipótesis.	12
Objetivos.	12
Material y métodos.	13
Análisis estadístico	17
Resultados.	18
1. Variables demográficas	19
2. Valoración pretrasplante	20
3. Complicaciones infecciosas por tiempo postrasplante	21
4. Complicaciones infecciosas por periodo	22
5. Incidencia de infecciones por periodo	23
6. Severidad de los episodios infecciosos	26
7. Infecciones en el postrasplante hepático	26
A) Episodio febril sin foco infeccioso identificado	26
B) Infección de herida quirúrgica	27
C) Neumonías	27
D) Bacteriemias	27
E) Infección de vías urinarias	29
F) Sepsis abdominal	30
G) Influenza	31
H) Infección mucocutánea	33
I) Infección de sistema nervioso central	33
J) Tuberculosis	34
K) Enfermedad por CMV	34
L) Fungemia	35
M) Diarrea	35
N) Sinusitis	36
O) Celulitis	37
6. Desenlaces	38
Discusión.	41
Conclusiones.	47
Bibliografía	48

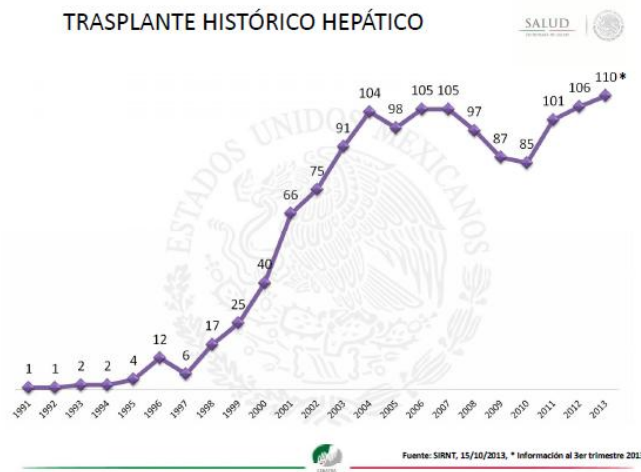
## INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo para pacientes con cirrosis hepática descompensada. Ha sido un largo recorrido desde marzo de 1963 cuando Thomas Starzl hiciera el primer trasplante hepático ortotópico (THO). Actualmente la tasa de supervivencia ha mejorado de forma sostenida, siendo de más de 85% de supervivencia a un año.

Este aumento en la supervivencia se ha atribuido a múltiples factores incluyendo mejoría en las técnicas quirúrgicas, uso de inmunosupresores más conservadores, métodos diagnósticos más precisos para identificar y prevenir infecciones, uso actual de profilaxis, etcétera.

### 1. TRASPLANTE HEPÁTICO EN MÉXICO

Hasta febrero de 2013 existían en la República Mexicana 62 establecimientos hospitalarios con la capacidad de realizar trasplante hepático. El número de pacientes trasplantados de hígado ha ido en incremento desde 1991 (cuando fue reportado el primer trasplante hepático en México) hasta el último reporte 2013 de CENARTRA (Centro Nacional de Trasplantes) registrando 110 trasplantes hepáticos.



**Figura 1.** Número de trasplantes hepáticos por año en México

El Distrito Federal es el estado de la república con mayor número de trasplantes (54 pacientes, siendo el 49% de los trasplantes) seguido por Nuevo León y Jalisco.

De los trasplantes hepáticos realizados en el Distrito Federal el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INNSZ) realizó el 70% de los trasplantes (38 pacientes), siendo actualmente el centro de trasplante hepático más importante del país.

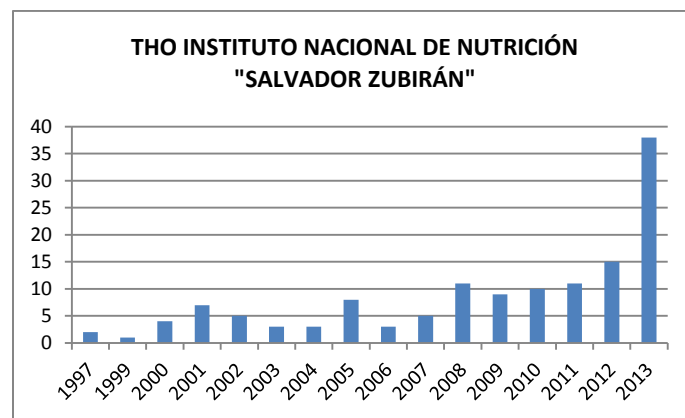
## 2. TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”.

El primer trasplante hepático en este instituto se realizó en 1985 y hasta el mes de diciembre del 2013 ha habido 139 trasplantes hepáticos ortotópicos de donador cadavérico.

Durante los primeros años de instauración del programa de trasplante hepático se realizaron esporádicamente algunos trasplantes y es hasta el año 2000 en el que contamos con información más precisa de la evolución de los pacientes además de contar formalmente con un equipo multidisciplinario que complementa el programa.

Del año 2000 hasta el 2013 esta institución ha realizado 131 trasplantes hepáticos ortotópicos. Del año 2000 hasta el año 2013 se realizaban en promedio 7 THO al año, sin embargo a partir del año 2013 ha habido un aumento significativo en el número de trasplantados, siendo en el 2013 de 38 pacientes y en el año 2014 hasta el mes de julio se han realizado 25 THO en esta institución.

Actualmente el programa de trasplante hepático en el INNSZ es una realidad ofreciendo manejo multidisciplinario a los pacientes.



**Figura 2.** Número de trasplantes en el INNSZ por año.

### 3. PERIODO PRETRASPLANTE

La evaluación infectológica de los pacientes candidatos a trasplante es esencial para el éxito de este. El objetivo de esta valoración es identificar factores de riesgo para la aparición de infecciones e implementar medidas preventivas, incluyendo inmunizaciones.<sup>8</sup>

Actualmente como tamizaje se les solicita prueba de VIH, perfil de hepatitis viral (VHB y VHC), VDRL, serología de toxoplasma, CMV y EBV. Colonización por *Staphylococcus aureus* con exudado nasal. Además búsqueda de tuberculosis latente con PPD y radiografía de tórax. Es importante además, promover medicina preventiva con vacunas. Y es el momento ideal para dar consejería acerca de viajes, consumo de alimentos y manejo de mascotas posterior al trasplante.

### 4. PERIODO POSTRASPLANTE

La profilaxis bacteriana propuesta para la prevención de infección de herida quirúrgica de trasplante hepático se propone por las guías de profilaxis antimicrobiana en procedimientos quirúrgicos<sup>9</sup> se sugiere el uso de piperacilina/tazobactam o cefotaxima + ampicilina con un nivel de evidencia B y como alternativas: clindamicina o vancomicina + aminoglucósido o aztreonam o fluoroquinolona.

Los pacientes postrasplantados deben de mantenerse con profilaxis para infección por *Toxoplasma gondii* y *Pneumocystis jirovecii* con trimetropim/sulfametoxazol a partir de que tengan vía oral posterior al procedimiento quirúrgico y durante el primer año postrasplante. En caso de alergia a las sulfamidas se puede sustituir por pentamidina o pirimetamina.

La profilaxis antifúngica frente a *Candida* spp. debe de iniciar con nistatina en colutorios durante un mes, en caso de tratarse de un paciente con múltiples procedimientos quirúrgicos, tiempo de cirugía prolongado, falla renal, estancia prolongada en UTI, múltiples transfusiones sanguíneas, se debe de dar profilaxis antifúngica con fluconazol.

Los pacientes con historia de herpes simple y varicela zoster, deben de recibir profilaxis antiviral con aciclovir. Además se debe de valorar el riesgo de cada paciente a CMV, el riesgo alto a enfermedad por CMV lo confieren aquellos receptores hepáticos que son IgG negativos y el donante es IgG positivo, ellos deben de recibir valganciclovir hasta el día 100 postrasplante.

En el caso particular del trasplante hepático, muchos de los pacientes por la severidad de la insuficiencia hepática que presentan no pueden recibir profilaxis antituberculosa postrasplante, sin embargo aquellos pacientes con diagnóstico de tuberculosis latente, deben de recibir isoniacida hasta 9 meses postrasplante.

## **5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS POST-TRASPLANTE HEPÁTICO**

Las infecciones en los pacientes postrasplantados no suelen tener la misma presentación clínica que los pacientes inmunocompetentes. Los síntomas y signos de infección suelen estar atenuados por la inmunosupresión, la variedad de probables patógenos es amplia y se suele influenciar por el periodo post-trasplante en el que se encuentre el paciente.

Las infecciones suelen ser más severas o pueden progresar de forma más acelerada, además el tratamiento de estas infecciones suele ser más complejo, ya que algunos antimicrobianos tienen interacciones con los inmunosupresores de los pacientes.

El riesgo de inmunosupresión se determina con el “Estado neto de inmunosupresión” descrito por Fishman y Rubin, el cual es una interacción compleja en la cual contribuyen múltiples factores como las dosis, el tipo y la duración de la inmunosupresión, el antecedente de rechazo del órgano trasplantado, el estado nutricional, neutropenia y las condiciones metabólicas de cada paciente.

La identificación de estos factores de riesgo previo al trasplante nos permite el uso de estrategias óptimas para prevenir infecciones post-THO, aunque la posibilidad de predecir que paciente va a presentar una infección postrasplante continua siendo un reto.

A pesar de los avances en el trasplante hepático las complicaciones infecciosas continúan representado una causa importante de morbi-mortalidad en estos pacientes. En los centros no especializados en trasplantes de Estados Unidos las complicaciones infecciosas continúan siendo la primera causa de mortalidad.<sup>1</sup>

Los pacientes postrasplantados de hígado son más vulnerables a presentar complicaciones infecciosas que otros trasplantes de órgano sólido, por la complejidad técnica de la cirugía, por contaminación latente de la cavidad abdominal y por las enfermedades que tienen de base.



En una serie de Estados Unidos de pacientes post-THO se ha reportado que las infecciones bacterianas ocurren en un 33-68%, infección por citomegalovirus 22-29% e infecciones fúngicas entre 2-44%.<sup>2</sup>

Los tipos de infecciones que existen relacionadas al postrasplante son las siguientes: 1)Infecciones relacionadas al donador, 2)Relacionadas al receptor, 3)Nosocomiales y 4)Adquiridas en la comunidad.

Las infecciones relacionadas con el donador bacterianas más frecuentes son: *Staphylococcus aureus*, especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosas*, entre otros. Infecciones fúngicas principalmente podemos encontrar especies de *Aspergillus* y *Candida*.

Además se puede haber transmisión de Micobacterias, parásitos como *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis* y por supuesto virus como citomegalovirus, Epstein-Barr virus y herpes simple.

## 6. LÍNEA DE TIEMPO DE LAS INFECCIONES POSTRASPLANTE.

El riesgo y tipo de infecciones difieren en el tiempo postrasplante del paciente. Sin embargo con el cambio en los agentes inmunosupresores la línea de tiempo se puede ver afectada. Sin embargo se realiza la división de tres periodos principales: el primer mes postrasplante, de 1 a 6 meses y más de 6 meses.

NOSOCOMIAL DERIVADAS DE DONADOR	REACTIVACIÓN, RECAÍDA, INFECCIONES RESIDUALES, OPORTUNISTAS	ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD
<p>•&lt;1 MES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Infección por microorganismos resistentes: MRSA, VRE, especies no albicans de <i>Candida</i>.</li> <li>•Broncoaspiración</li> <li>•Infección de catéter</li> <li>•Infección herida quirúrgica</li> <li>•Fugas anastomosis, isquemia</li> <li>•<i>Clostridium difficile</i></li> <li>•Derivadas de donador: VHS, Rabia</li> </ul>	<p>•1-6 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Con profilaxis para PCP y antiviral (CMV): poliomavirus BK, colitis <i>C. difficile</i>, virus hepatitis C, adenovirus, influenza, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>M. tuberculosis</i>.</li> <li>•Complicaciones de la anastomosis.</li> <li>•Además sin profilaxis: Pneumocystis, virus herpes (VHS, VZV, CMV, EBV), VHB, <i>Listeria</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Toxoplasma</i>, <i>Strongyloides</i>, <i>Leishmania</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i>.</li> </ul>	<p>•&gt;6 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Infecciones adquiridas en la comunidad: neumonía, IVU.</li> <li>•<i>Aspergillus</i>, especies de mucor, filamentosos, <i>Nocardia</i>, especies <i>Rhodococcus</i>.</li> <li>•Virales tardías: CMV (Colitis/retinitis), Hepatitis (VHB/VHC), Poliomavirus JC (PML), cáncer de piel y linfoma (PTLD).</li> </ul>

Figura 3. La línea del tiempo de infecciones en trasplante de órgano sólido.<sup>3</sup>

Durante el primer mes de postrasplante las infecciones son muy similares a la de los pacientes inmunocompetentes posterior a la cirugía. Predominan las infecciones bacterianas, usualmente se trata de infecciones nosocomiales.

Los sitios más frecuentes de infecciones son sepsis abdominal, como la presencia de abscesos secundarios a fugas biliares, colangitis e infecciones de herida quirúrgica y neumonía particularmente asociada a ventilador en aquellos pacientes que requirieron intubación prolongada.

Además podemos encontrar colitis por *Clostridium difficile* en aquellos pacientes que han tenido una hospitalización prolongada, de hecho el trasplante hepático es un factor de riesgo para adquirir *C. difficile* en el hospital.<sup>4</sup> Probablemente asociado a la intensa inmunosupresión que reciben, la exposición a antibióticos, supresión del ácido gástrico, hipogammaglobulinemia, infecciones sistémicas, etc.

Candida es también un patógeno importante durante el primer mes postrasplante y debe de ser tratado de forma agresiva, ya que fungemia está asociado con alta mortalidad.

Además se debe de considerar en este primer periodo la aparición de enfermedades transmitidas por donador, principalmente enfermedades virales como: VHS, Rabia y Virus de West Nile.

En el segundo periodo que es entre el mes y los seis meses postrasplante comúnmente se presenta reactivación de infecciones latentes. Citomegalovirus (CMV) es uno de los patógenos principales causantes de enfermedad en este periodo, en ausencia de profilaxis CMV ocurre entre el 50 y el 60% de los pacientes; y aproximadamente el 20 a 30% de estos desarrollarán enfermedad por CMV como neumonitis, enteritis o hepatitis.<sup>5</sup> Es por eso que la línea de tiempo de las infecciones se ve alterada por el actual uso de profilaxis.

El riesgo más elevado de enfermedad por CMV son aquellos receptores IgG negativo para CMV con donador hepático IgG positivo para CMV. El uso de globulina antitímocito, trasplante hepático son otros factores de riesgo de reactivación postrasplante.<sup>5</sup> El riesgo más bajo es de aquellos receptores CMV IgG negativo y donador IgG negativo también.

La enfermedad por CMV puede presentar fiebre, leucopenia, trombocitopenia, artralgias, malestar general además de neumonitis, retinitis o hepatitis. Esta última siendo difícil de

diferenciar de rechazo del injerto, lo cual se diferencia por medio de biopsia hepática. El CMV además es un factor de riesgo para rechazo ductopénico.

Actualmente contamos con herramientas para realizar el diagnóstico de CMV de forma temprana como la antigenemia de CMV y la PCR de CMV. Que facilitan el seguimiento de los pacientes postraplante y como herramienta diagnóstica cuando no se tiene tejido y se sospecha de CMV.

Otros virus que se suelen encontrar en este periodo son virus de herpes zoster (VHZ), virus herpes 6 y Virus Epstein Barr (VEB) el cual es causante de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, el factor de riesgo más importante para este padecimiento es tener infección primaria por VEB posterior al trasplante. Además en los pacientes postrasplantados se puede encontrar replicación de VEB cuando se encuentran recibiendo globulina antitimocito o dosis altas de inmunosupresor.

Además algunos virus como virus sincicial respiratorio (VSR), parainfluenza, influenza y adenovirus. Son virus respiratorios que se pueden identificar en este periodo.

En cuanto a las infecciones fúngicas posterior a trasplante hepático la gran mayoría son causadas por *Candida* spp. Se ha reportado que las infecciones por *Aspergillus* son alrededor del 15-20% de las infecciones fúngicas.<sup>6</sup> Existen múltiples posibles explicaciones a esta baja prevalencia, una de ellas es probablemente la profilaxis a CMV ya que la reactivación de esta enfermedad es un factor de riesgo para infecciones fúngicas.

Otros patógenos oportunistas pueden ser *Nocardia*, *Listeria*, *Cryptococcus* y *Mycobacterium tuberculosis*. El riesgo de tuberculosis en los pacientes postrasplantados es mucho más elevada que la población general, la prevalencia en estos enfermos es reflejo de la carga de la enfermedad de cada zona geográfica y ha sido reportada desde 0.5% en zonas de baja prevalencia de TB hasta 15% en zonas endémicas.<sup>7</sup>

Este padecimiento se presume ser en su mayoría de casos una reactivación de una enfermedad latente, sin embargo puede haber infecciones primarias postrasplante en países endémicos. Hasta este momento se desconoce una cifra de prevalencia de tuberculosis postrasplante hepático en México.

El tercer periodo es posterior a los seis meses postrasplante. Las infecciones oportunistas son poco frecuentes en este periodo, ya que con buena función del injerto los inmunosupresores se encuentran en dosis de mantenimiento.

Usualmente los pacientes presentan el mismo tipo de infecciones adquiridas en la comunidad nada más que de forma más frecuente y siendo más susceptibles algunos patógenos como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella*.

Los pacientes con inmunosupresión crónica es probable que tengan menor respuesta inflamatoria al inicio del cuadro clínico, aunque sin duda durante el curso de la infección puede ser más agresivo o con una progresión rápida.

Durante este periodo, además las infecciones virales crónicas como virus hepatitis B o C pueden generarle daño al injerto o dar carcinoma hepatocelular. Algunas infecciones fúngicas endémicas como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis* se pueden encontrar durante este periodo postrasplante, las cuales pueden ser reactivaciones o nuevas infecciones.

A pesar de los avances en el trasplante de hígado, la morbi-mortalidad por infecciones continua siendo elevada en estos pacientes. Además de la evaluación pretrasplante que se les realiza, actualmente hay múltiples estrategias para disminuir la incidencia de infecciones como la vacunación, el uso de profilaxis y vigilancia activa de reactivación de infecciones.

## **JUSTIFICACIÓN**

La mejoría en la supervivencia de los pacientes post-trasplantados se ha atribuido a diferentes factores, entre ellos una mejoría en el manejo de los episodios infecciosos que estos tienen.

El número absoluto de pacientes postrasplantados de hígado ortotópico continua en ascenso en esta institución y en el país. Como líderes en México en trasplante hepático es importante documentar la experiencia ganada.

Actualmente no conocemos cuales son las infecciones con mayor incidencia en nuestro centro, que microorganismos son los que más frecuentemente encontramos y el impacto que estas han tenido en la morbimortalidad de los pacientes.

Es por esto que es importante conocer como centro de trasplantes la evolución que ha habido en sobrevida y en la incidencia de infecciones en estos pacientes. Y el cambio en las infecciones y en los microorganismos causales que se presentan a través del tiempo.

Además esta información será de utilidad para reevaluar el manejo pre y postrasplante de estos pacientes a través del tiempo.

## **HIPÓTESIS**

-El tipo de infecciones ha cambiado a lo largo del tiempo de experiencia en este centro.

-Hay una mejoría en la sobrevida de los pacientes postrasplantados de hígado y esto se ha asociado a un cambio en el patrón de infecciones.

## **OBJETIVO**

- Determinar la prevalencia y el tipo de infecciones en el paciente trasplantado de hígado ortotópico y su efecto en la morbi-mortalidad del paciente.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar el tipo de infecciones por periodos postrasplante hepático.
- Determinar el tipo de infecciones en los diferentes periodos de tiempo en nuestro centro.
- Evaluar el uso de profilaxis bacteriana, fúngica, viral y antituberculosa en este centro de trasplantes.
- Determinar el tipo de severidad que tuvieron los episodios infecciosos.
- Determinar la supervivencia en el paciente trasplantado de hígado con una complicación infecciosa.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El diseño del estudio es observacional, cohorte, descriptivo, analítico y retrospectivo.

Inicialmente se identificaron todos los casos de pacientes postrasplantados de hígado ortotópico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” del año 2000 a 2013.

Se excluyeron a los pacientes trasplantados de hígado previo al año 2000, debido a que la documentación de eventos es muy limitada en el expediente, los 6 primeros pacientes postrasplantados de hígado en el instituto fallecieron en las primeras 48 horas por complicaciones quirúrgicas y a partir del año 2000 la documentación en el expediente es más detallada.

Además se incluyeron en el estudio sólo los casos en los que fue posible revisar el expediente. De cada caso se recabaron diferentes variables demográficas para caracterizar la población, como edad, sexo, etiología de la insuficiencia hepática por la que fue trasplantado y fecha del trasplante hepático.

De cada paciente se revisó el expediente médico, los aislamientos microbiológicos fueron abstraídos de la revisión del MICROCLIN, se revisó el reporte en el sistema de bronoscopias del instituto y se complementó con una búsqueda de los hallazgos de patología en el SIPAM de cada paciente.

Se elaboró un expediente personal de cada paciente trasplantado en el que se capturaban todos los episodios infecciosos que había presentado desde el primer día postrasplante hasta el último día de pérdida del seguimiento. En caso de muerte se registraba la fecha y causa de muerte.

De cada episodio infeccioso se capturaba: la fecha, como se integró el diagnóstico, aislamientos microbiológicos que presentó, el tratamiento que recibió, si este fue ambulatorio, hospitalizado o en terapia intensiva, si resolvió el episodio o no y la fecha de resolución.

Se capturó además de la valoración pretrasplante de cada paciente su PPD, el resultado de este y si recibió tratamiento de tuberculosis latente; así como la profilaxis bacteriana, fúngica y viral que recibieron.

Se capturaron 15 complicaciones infecciosas postrasplante, las cuales se basaron en las siguientes definiciones operacionales:

1. Episodios febriles sin foco infeccioso identificado: Evento durante el cual el paciente presentó fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) con datos de respuesta inflamatoria (Temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ , frecuencia cardiaca  $>90\text{rpm}$ , frecuencia respiratoria  $>20\text{rpm}$ , leucocitosis  $>12,000$  ó  $<4000$ ) durante más de 24 horas, en el que no se tuvo confirmación microbiológica o histopatológica del organismo causal ni foco infeccioso, sin embargo fue considerado de etiología infecciosa por su médico tratante y recibió tratamiento empírico.

2. Infección de herida quirúrgica: Infección de tejidos blandos en el sitio de herida quirúrgica en los primeros 30 días posteriores a un procedimiento quirúrgico y con algunas de las siguientes características: drenaje purulento, signos locales de dolor, edema, eritema y el diagnóstico fue realizado por el médico tratante o cirujano del paciente.

3. Neumonía: Hallazgos clínicos: fiebre, tos, expectoración purulenta y dolor torácico pleurítico. Hallazgos imagenológicos: presencia de infiltrados u ocupación alveolar. Examen físico: presencia de estertores, saturación baja de oxígeno y estudios microbiológicos para apoyar el diagnóstico de neumonía debido a un agente infeccioso.

-Adquirida en la comunidad: Infección pulmonar en pacientes que no tienen el antecedente de hospitalización ( $>90$  días).

-Asociada a cuidados de la salud: Infección pulmonar que ocurre en un paciente que tiene el antecedente de hospitalización por más de 48 horas en los últimos 90 días, habitante de un hospicio, que este actualmente recibiendo antibióticos intravenosos, que se encuentre en tratamiento con quimioterapia, que se encuentre bajo curación de heridas en piel en los últimos 30 días, que se encuentre en hemodiálisis o que estuvo hospitalizado durante más de 48 horas<sup>10</sup>.

-Intrahospitalaria: Infección pulmonar que ocurre a las 48 horas posterior a la admisión.

-Asociada a ventilación mecánica: Infección pulmonar que ocurre con más de 48 horas de intubación prolongada.

-Neumonía severa: Criterios mayores: choque séptico, requerir ventilación mecánica invasiva. Criterios menores: frecuencia respiratoria  $>30\text{rpm}$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ , infiltrados

multilobares, confusión, BUN >20 mg/dL, leucopenia secundaria al proceso infeccioso <4,000, trombocitopenia <100,000, hipotermia o hipotensión que requiera hidratación agresiva.

-Neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*: Hallazgos clínicos: tos, fiebre, disnea, dolor pleurítico. Examen físico: presencia de estertores, saturación baja de oxígeno. Hallazgos imagenológicos: presencia de infiltrado intersticial difuso, "vidrio despulido", presencia de neumotórax. Elevación de DHL sérica, demostración microscópica de organismos en muestra respiratoria.

Sospecha: Presencia de hallazgos clínicos y radiográficos compatibles en un huésped de alta sospecha, sin confirmación microbiológica, sin embargo el médico tratante considera de alta sospecha e instaura tratamiento empírico.

Confirmado: Observación de quistes de *P. jirovecii* en una muestra respiratoria o tejido pulmonar.

4. Bacteremia: Infección definida por la presencia de bacterias detectadas en torrente sanguíneo, las cuales fueron consideradas patógenas por el médico a cargo del paciente.

-Bacteremia persistente: presencia de hemocultivos positivos posterior a las 48 horas de haber iniciado tratamiento antimicrobiano.

-Bacteremia complicada: paciente con prótesis (valvular, vascular o articular) o implantes, bacteremia persistente a los 3 días, presencia de lesiones cutáneas o mucosas características, focos secundarios o sospecha de endocarditis.

5. Infección de vías urinarias: Presencia de síntomas urinarios (disuria, frecuencia, urgencia y dolor suprapúbico) además de datos de respuesta inflamatoria (ya descrita la definición) y crecimiento bacteriano en urocultivo de  $10^3$  UFC/mL. O la presencia de síntomas urinarios y que el médico tratante haya considerado por el cuadro clínico que se trataba de infección de vías urinarias y haya dado tratamiento antibiótico.

-Infección de vías urinarias asociado al retiro tardío de sonda Foley: se definirá como aquella infección de vías urinarias (ya descrito su definición previamente) cuando los pacientes postrasplantados de hígado permanecen con una sonda Foley durante más de 48 horas posterior al procedimiento quirúrgico.



6. Sepsis abdominal: Infección que se extiende más allá de su víscera de origen hasta el peritoneo para formación de absceso o peritonitis, además se considerará colangitis como proceso infeccioso abdominal que se origina como inflamación e infección de los conductos biliares y hepático común, frecuentemente asociado con obstrucción de vía biliar.

7. Infección respiratoria por virus de influenza: Enfermedad aguda de vías respiratorias, caracterizado por fiebre mayor a 38°C, tos y cefalea, acompañados de uno o más de los siguientes signos o síntomas: escurrimiento nasal, enrojecimiento nasal, congestión nasal, mialgias o artralgias, además de corroboración de infección por virus de influenza por PCR tiempo real.

8. Infecciones mucocutáneas: infección por VHS, VHZ y Candida orofaríngea.

-Infección por virus de herpes simple: presencia de lesiones cutáneas de tipo vesicular agrupadas en racimo y rodeadas de un halo eritematoso, asociadas a dolor y datos de respuesta inflamatoria, prueba de Tznack positiva, además se considerará infección cuando el médico tratante considere que los hallazgos clínicos son compatibles y se inicie tratamiento antiviral empírico.

-Infección por herpes Zoster: lesiones cutáneas vesiculares dolorosas, sobre una base eritematosa agrupadas a lo largo de un dermatoma, además se considerará infección cuando el médico tratante considere que los hallazgos clínicos son compatibles y se inicie tratamiento antiviral.

9. Infecciones de sistema nervioso central: Presencia de un proceso inflamatorio en el cerebro, asociado a evidencia clínica de disfunción neurológica. Sospecha: Datos neurológicos de focalización o cambios conductuales acompañados de respuesta inflamatoria y cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR) compatibles con proceso inflamatorio. Sin tener aislamiento microbiológico en LCR. Confirmado: Presencia de cultivo positivo en LCR.

10. Tuberculosis: No confirmado: Enfermo en quien la sintomatología, signos físicos y elementos auxiliares de diagnóstico y respuesta sugieren la existencia de tuberculosis con resultado bacteriológico negativo inicial. Confirmado: Enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopia, cultivo o histopatología<sup>11</sup>.

11. Enfermedad por CMV:

-Infección por CMV: Presencia de replicación viral detectada por antigenemia pp65 o por PCR de CMV aunque el paciente se encuentre asintomático.

-Enfermedad por CMV<sup>12</sup>: Infección por CMV acompañada de signos y síntomas clínicos. La enfermedad por CMV se categoriza en: 1) Síndrome CMV que se manifiesta con fiebre, astenia, adinamia, leucopenia y trombocitopenia, 2) Enfermedad invasiva a tejidos por CMV: por ejemplo neumonitis, hepatitis, nefritis, miocarditis, retinitis, etc.

12. Fungemia: Presencia de hemocultivos positivos con la presencia de levaduras en torrente sanguíneo.

13. Diarrea Infecciosa: Presencia de heces disminuidas en consistencia y aumento en el volumen y frecuencia de las evacuaciones, con la presencia de un microorganismo causal del cuadro clínico. Aguda: duración menor a 14 días y crónica: duración mayor a 14 días<sup>13</sup>.

14. Sinusitis aguda: Presencia de inflamación de la mucosa de los senos paranasales manifestada como secreción purulenta, dolor y plenitud facial, acompañada de datos de respuesta inflamatoria. Cuadro clínico con duración menor a 14 días. Hallazgos imagenológicos compatibles con sinusitis aguda como niveles hidroaéreos y engrosamiento de la mucosa.

15. Celulitis: Inflamación aguda de tejidos blandos de la piel que es difuso, doloroso, supurativo, acompañado de eritema y rubor, además de datos de respuesta inflamatoria sistémica.

Además se capturo el desenlace de los pacientes, la última fecha de seguimiento, recaída de la enfermedad de base en el injerto, fecha de muerte y si la muerte fue relacionada a etiología infecciosa o no, basándonos en las siguientes definiciones operacionales:

-Muerte relacionada a etiología infecciosa: Muerte de paciente que se encontraba en choque séptico o con un proceso infeccioso no controlado o que presentaba pobre respuesta y que el proceso inflamatorio contribuyó al deterioro clínico previo a su muerte.

-Recaída de virus de hepatitis C (VHC) postrasplante: Evidencia de replicación viral por VHC en carga viral sérica acompañado de pruebas de funcionamiento hepático alteradas

o recaída de cirrosis hepática en el injerto. Evidencia en biopsia hepática postrasplante con cambios confirmatorios ocasionados por virus de hepatitis C en el injerto.

El análisis se llevó a cabo considerando dos periodos que marcaron cambios en este centro de trasplante. El primer periodo es del año 2000 al 2007 y el segundo periodo del año 2008 al 2013.

La importancia de comparar estos dos periodos es que la inmunosupresión era diferente, el esquema de inducción postrasplante inmediato en el primer periodo era más agresiva que a partir del segundo periodo hasta la actualidad, además la técnica quirúrgica es diferente a partir del año 2008.

Y desde el año 2008 a 2013 no ha habido cambios significativos en los estándares de cuidados de estos pacientes.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó el paquete estadístico STATA edición especial versión 12 (College Station, Texas, USA). Se describieron las variables de tipo cuantitativo utilizando medidas de tendencia central (media, medianas) y de dispersión (desviación estándar, rangos), y las variables de tipo cualitativo se describieron utilizando porcentajes.

Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher, para la determinación de asociaciones entre las variables cualitativas; en el caso de las pruebas para asociación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney, debido a que la distribución de las variables de este tipo no fue normal.

Se calcularon las incidencias de infección en pacientes trasplantados para los periodos uno y dos previamente definidos, así como sus intervalos de confianza al 95% correspondientes.

Se calculó la supervivencia posterior al trasplante utilizando la prueba de Log-Rank, así como para la incidencia de eventos infecciosos.

Se consideró un valor de  $p=0.05$  o menor para considerar una asociación estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 131 pacientes. De los cuales del año 2000 a 2007 fueron 36 pacientes (27.5%) y del periodo 2008 a 2013 fueron 95 pacientes (72.5%).

En las tabla 1 anexa se resumen las principales características de los pacientes. En cuanto al sexo de los pacientes había 64 mujeres (49%) y 67 hombres (51%).

La edad promedio de los pacientes es de 46 años (Desviación estándar de 12) la edad mínima fue de 19 años y la edad máxima de 70 años. En la tabla 1 podemos observar que el sexo y la edad de los pacientes fue similar en los dos periodos, sin diferencias estadísticamente significativas.

	<b>PRIMER PERIODO (n=36)</b>	<b>SEGUNDO PERIODO (n=95)</b>	<b>p</b>
<b>MUJERES</b>	17 (47.22%)	47 (49.5%)	p= 0.81
<b>EDAD (Años)</b>	47	46	p= 0.62
<b>ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO</b>	-VHC 15 (42%) -Enfermedades autoinmunes 14 (39%) -Cirrosis Alcohol 3 (8%) -Criptogénica 2 (5.5%) -Trastornos genéticos 2 (5.5%)	-VHC 33 (35%) -Autoinmune 27 (29%) -Criptogénica 12 (13%) -Cirrosis Alcohol 7 (7%) -Trastornos genéticos 5 (5%) -Otras 7 (7%) -Tumores hepáticos 4 (4%)	p=0.521

**Tabla 1.** Variables demográficas de la población.

En cuanto al padecimiento de base que tenían los pacientes predominó en ambos periodos como primera causa de cirrosis la infección por virus de hepatitis C, 42% en el primer periodo y 35% en el segundo periodo, la segunda causa de cirrosis fueron enfermedades autoinmunes (39% en el primer periodo y 29% en el segundo periodo) y en este rubro se incluyeron cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune y síndrome de sobreposición. Y la tercera causa fue diferente en cada periodo, en el primero fue cirrosis alcohólica (8%) y en el segundo periodo fue cirrosis criptogénica (13%).

El tiempo de seguimiento total en 131 sujetos postrasplantados hepáticos fue de 366.4 persona-años. Siendo en el primer periodo de 205.4 persona-años y de 160.9 persona-años en el segundo periodo.

## VALORACIÓN PRETRASPLANTE

En cuanto a la profilaxis bacteriana prequirúrgica, 127 de los pacientes recibieron antibiótico previo al procedimiento quirúrgico (97%) los 4 pacientes que no recibieron profilaxis correspondían al primer periodo del tiempo.

El antibiótico más frecuentemente usado fue amoxicilina/ácido clavulánico en un 29%, el segundo fue cefalotina en un 25% y cefuroxima en 14% el resto se utilizaron múltiples antibióticos, incluyendo un 12% de los pacientes que recibió algún carbapenémico (ertapenem, meropenem o imipenem).

En cuanto a la profilaxis fúngica, 125 pacientes recibieron profilaxis posterior al procedimiento quirúrgico (96%) los 6 que no recibieron fue por muerte temprana asociada al procedimiento quirúrgico.

De los que recibieron profilaxis, en el primer periodo el 94% recibieron fluconazol, mientras que en el segundo periodo el 65% recibieron fluconazol y 35% recibieron nistatina.

En cuanto a la profilaxis antiviral, durante el primer periodo el 86% de los pacientes recibieron profilaxis con aciclovir, mientras que en el segundo periodo el 70% recibieron y el 6% recibieron valganciclovir por ser considerados de alto riesgo de CMV.

Del tamizaje de tuberculosis latente, de los 131 pacientes postrasplantados, solo 119 pacientes se realizaron PPD (91%) y 12 pacientes (9%) se trasplantaron sin PPD, de los cuales el 75% son del año 2013. De los pacientes que no se realizaron PPD tampoco recibieron isoniacida profiláctica.

De los 119 pacientes que si se realizaron PPD pretrasplante, 111 pacientes tuvieron PPD negativo (85%) y 18 pacientes tuvieron PPD positivo (15%).

De los pacientes con PPD positivo, solo 9 pacientes (50%) recibieron profilaxis con isoniacida. Los 9 pacientes en los que se documento tuberculosis latente y que no recibieron profilaxis, dos de ellos tuvieron tuberculosis activa postrasplante (22%) ambas fueron tuberculosis extrapulmonares (una tuberculosis hepática y una tuberculosis ganglionar).

## COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR TIEMPO POSTRASPLANTE

Se registraron 188 diferentes episodios infecciosos en 131 pacientes. De forma inicial se dividieron en los tres periodos postrasplante. En la tabla 2 se pueden identificar la distribución de estos episodios infecciosos en los diferentes tiempos postrasplante.

INFECCIÓN	< 1 MES POSTRASPLANTE	1 – 6 MESES POSTRASPLANTE	>6 MESES POSTRASPLANTE	TOTAL
Episodio febril	2 (3%)	0	1 (2%)	3 (1.5%)
Infección de herida quirúrgica	5 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	8 (4%)
Neumonía	23 (28%)	2 (4%)	5 (7%)	30 (16%)
Bacteriemia	11 (13%)	3 (8%)	6 (10%)	20 (11%)
Infección de vías urinarias	10(12%)	8 (18%)	19 (31%)	37 (20%)
Sepsis abdominal	18 (22%)	6 (14%)	11 (18%)	35 (19%)
Influenza	2 (3%)	1 (2%)	0	3 (1.5%)
Infección mucocutánea	2 (3%)	10 (22%)	6 (10%)	18 (9.5%)
Infección SNC	0	0	1 (2%)	1 (0.5%)
Tuberculosis	1 (1%)	2 (4%)	1 (2%)	4 (2%)
Enfermedad CMV	1 (1%)	5 (12%)	2 (3%)	8 (4%)
Fungemia	1 (1%)	2 (4%)	0	3 (1.5%)
Diarrea	5 (6%)	2 (4%)	3 (5%)	10 (5%)
Sinusitis	1 (1%)	2 (4%)	2 (3%)	5 (3%)
Celulitis	0	0	3 (5%)	3 (1.5%)
TOTAL	82 (100%)	45 (100%)	61 (100%)	188

**Tabla 2.** Episodios infecciosos en los diferentes tiempos postrasplante

### PRIMER MES POSTRASPLANTE

Se identificaron 82 episodios infecciosos, representando el 44% de eventos de la serie. La infección más frecuentemente encontrada en el primer mes postrasplante fueron neumonías, identificando 23 episodios (28%), el segundo fue sepsis abdominal (22%) y la tercera causa fueron bacteriemias (13%).

Además se encontraron otras infecciones frecuentes como infección de vías urinarias (12%), infección de herida quirúrgica y diarreas cada una con 6%. Se identificaron dos casos de influenza estacional. Así mismo en este primer periodo encontramos un caso de tuberculosis y enfermedad por CMV.

## **1-6 MESES POSTRASPLANTE**

Se identificaron 45 episodios infecciosos, representando el 24% de los eventos de la serie. El episodio infeccioso más frecuentemente encontrado fueron infecciones mucocutáneas con 10 episodios (22%), en segundo lugar infecciones de vías urinarias con 8 episodios (18%), sepsis abdominal 6 episodios (14%) y enfermedad por CMV 5 episodios representando el 12%, además se identificaron en menor proporción episodios de neumonía, diarrea, sinusitis e infección de herida quirúrgica (representando 4% cada una). Además de 2 episodios de tuberculosis (4%).

## **MÁS DE 6 MESES POSTRASPLANTE**

En este tercer episodio postrasplante se identificaron 61 episodios infecciosos representando el 32% de los eventos infecciosos. La infección más frecuente en este periodo fueron las infecciones de vías urinarias (31%), en segundo lugar sepsis abdominal (18%) y en tercer lugar infecciones mucocutáneas y bacteriemias (10% cada una). El resto de las infecciones se mantuvieron en porcentajes bajos. Se identificó un caso de tuberculosis y 2 casos de enfermedad por CMV en este periodo.

## **COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR PERIODO**

Se realizó la división de los episodios infecciosos divididos en los dos periodos de tiempo de nuestro centro que se puede observar en la tabla 3.

La incidencia de episodios infecciosos en el primer periodo fue de 35 infecciones/100 sujetos-año. En el segundo periodo la incidencia fue de 72 infecciones/100 sujetos-año. Es decir, se identificaron mayor número de episodios infecciosos en el segundo periodo comparado con el primero.

Comparando los episodios infecciosos entre los periodos, se puede observar un aumento en el número de neumonías siendo que en el 73% de estas infecciones se identificaron en el primer periodo.

De la misma forma hubo un aumento en el número de infecciones de vías urinarias encontrando que el 65% de estas infecciones ocurrieron en el segundo periodo. Además también hubo un mayor número de infecciones de herida quirúrgica en el segundo periodo, de 2 episodios a 6.

	<b>PRIMER PERIODO 2000-2007</b>	<b>SEGUNDO PERIODO 2008-2013</b>
Episodio febril	1 (33%)	2 (67%)
Infección de herida quirúrgica	2 (25%)	6 (75%)
Neumonía	8 (27%)	22 (73%)
Bacteremia	12 (60%)	8 (40%)
Infección de vías urinarias	13 (35%)	24 (65%)
Sepsis abdominal	16 (45%)	19 (55%)
Influenza	0	3 (100%)
Infección mucocutánea	6 (34%)	12 (66%)
Infección en SNC	0	1 (100%)
Tuberculosis	1 (25%)	3 (75%)
Enfermedad por CMV	2 (34%)	6 (66%)
Fungemia	2 (67%)	1 (33%)
Diarrea	5 (50%)	5 (50%)
Sinusitis	3 (60%)	2 (40%)
Celulitis	1 (34%)	2 (66%)
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>116</b>

**Tabla 3.** Episodios infecciosos por periodos.

Se identificó un aumento en los episodios de sepsis abdominal, al tener 16 casos en el primer periodo (45%) y 19 casos en el segundo (55%). Además hubo una disminución en el número de bacteriemias de 12 episodios a 8.

Los tres episodios de influenza reportados ocurrieron en el segundo periodo. Y el 75% de episodios de tuberculosis ocurrieron en el segundo periodo y de la misma manera el 66% de episodios de enfermedad por CMV se identificó en el segundo periodo.

Los episodios de fungemia disminuyeron en el segundo periodo, encontrando el 67% de los episodios en el primer periodo y 33% en el segundo.

Los episodios de diarrea se mantuvieron iguales en los dos periodos (50% y 50%) y los episodios de sinusitis celulitis, se mantuvieron en proporciones similares.

### **INCIDENCIA DE INFECCIONES POR PERIODOS**

En el primer mes postrasplante se encontraron 23 episodios infecciosos en el primer periodo de tiempo y 59 episodios infecciosos en el segundo periodo de tiempo. Dando los siguientes resultados:



	<b>PRIMER PERIODO</b>	<b>SEGUNDO PERIODO</b>
Episodios infecciosos	23	59
Tiempo	29 meses	93 meses
<b>INCIDENCIA</b>	79.3/100 personas-mes	63.4/100 personas-mes

**Tabla 4.** Incidencia de infecciones primer mes postrasplante.

Tasa de riesgo del primer periodo contra el segundo periodo es de 1.25 (0.73, 2.05)  
p=0.18

La incidencia de infección en el primer mes postrasplante en el primer periodo de tiempo es de 79.3 de cada 100 personas en un mes, y en el segundo periodo es 63.4 de 100 personas en un mes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Entre el mes y los seis meses postrasplante se encontraron 13 episodios en el primer periodo y 32 episodios en el segundo periodo. Dando los siguientes resultados:

	<b>PRIMER PERIODO</b>	<b>SEGUNDO PERIODO</b>
Episodios infecciosos	13	32
Tiempo	145 meses	465 meses
<b>INCIDENCIA</b>	8.9/100 personas-mes	6.9/100 personas-mes

**Tabla 5.** Incidencia de infecciones entre 1 mes y 6 meses postrasplante.

Tasa de riesgo del primer periodo contra el segundo periodo es de 1.30 (0.62, 2.55)  
p=0.21

La incidencia de infección entre el primer mes y los seis meses postrasplante en el primer periodo de tiempo es de 8.9 de cada 100 personas en un mes y en el segundo periodo es de 6.9 de cada 100 personas en un mes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Posterior a seis meses postrasplante, se identificaron 36 episodios infecciosos en el primer periodo y 25 episodios infecciosos en el segundo periodo.

	<b>PRIMER PERIODO</b>	<b>SEGUNDO PERIODO</b>
Episodios infecciosos	36	25
Tiempo	216	570
<b>INCIDENCIA</b>	14.3/100 personas-meses	4.9/100 personas-meses

**Tabla 6.** Incidencia de infecciones posterior a seis meses postrasplante.

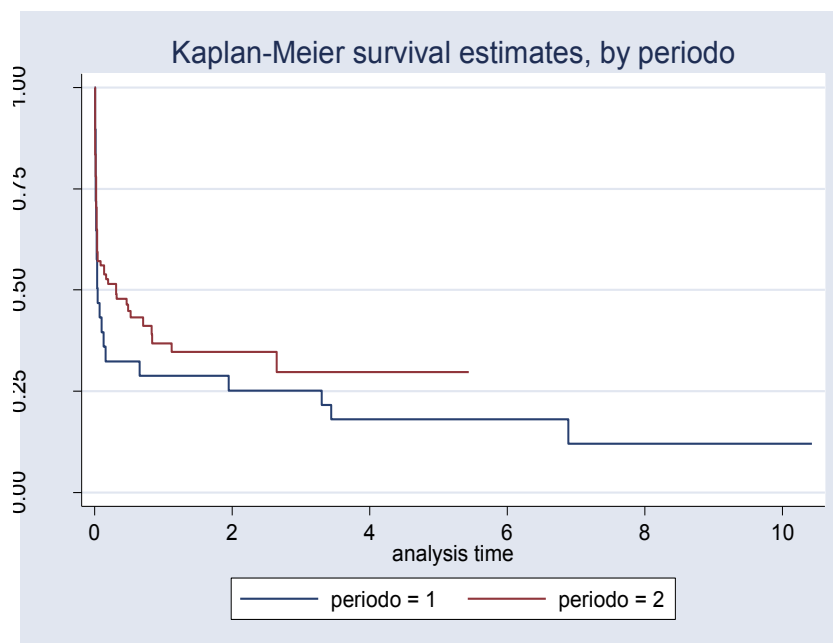
Tasa de riesgo del primer periodo contra el segundo periodo es de 2.92 (1.7, 5.05)  $p=0.0001$

La incidencia de infección después de seis meses postrasplante en el primer periodo de tiempo es de 14.3% y en el segundo de 4.9%, encontrando una incidencia más alta en el primer periodo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

### **SOBREVIDA LIBRE DE PROCESOS INFECCIOSOS**

En el primer periodo 4 pacientes (11%) no tuvieron ningún episodio infeccioso hasta el fin del seguimiento; y en el segundo periodo 38 pacientes (40%) nunca tuvieron ningún episodio infeccioso hasta el fin del seguimiento, encontrando esta diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0.001$

En la figura 4 se puede observar una gráfica de sobrevida de Kaplan-Meier de los pacientes libres de episodios infecciosos comparando el primer periodo con el segundo.



**Figura 4.** Sobrevida libre de infección por periodo

Se puede observar una diferencia entre los dos periodos en la sobrevida, hasta el seguimiento que en el caso del periodo dos trata de llegar a los cinco años. Se realizó

Log-Rank test para probar la igualdad de la función de supervivencia libre de infección, con una  $p=0.29$  sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

### **SEVERIDAD DE LOS EPISODIOS INFECCIOSOS**

De los 188 episodios infecciosos, se realizó la clasificación por severidad de los eventos, en la tabla 7 se puede valorar si los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria, en hospitalización, en una unidad de terapia intensiva o si el proceso infeccioso causó el fallecimiento del paciente.

	<b>PRIMER PERIODO</b>	<b>SEGUNDO PERIODO</b>
<b>Ambulatorio</b>	25 (35%)	40 (35%)
<b>Hospitalización</b>	36 (50%)	59 (51%)
<b>Unidad de Terapia Intensiva</b>	6 (8%)	13 (11%)
<b>Causa de muerte</b>	5 (7%)	4 (3%)
<b>TOTAL</b>	72 (100%)	116 (100%)

**Tabla 7.** Severidad de los procesos infecciosos por periodo

En ambos periodos encontramos que la mitad de las infecciones fueron manejadas en hospitalización, el porcentaje de infecciones manejadas ambulatorias no tuvieron variaciones.

Sin embargo en el segundo periodo hubo mayor número de infecciones manejadas en la unidad de terapia intensiva (11% en el segundo periodo y 8% en el primer periodo). Se encontró una disminución en las infecciones que contribuyeron a la mortalidad de los pacientes (de 7% a 3% en el segundo periodo).

### **INFECCIONES EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

#### **EPISODIO FEBRIL SIN FOCO INFECCIOSO IDENTIFICADO EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO.**

Se identificaron tres pacientes que tuvieron este cuadro clínico, dos de ellos en el primer mes postrasplante y uno de ellos, posterior a los 6 meses postrasplante. Dos de estos episodios ocurrieron en el primer periodo de tiempo de estudio y ambos pacientes

fallecieron por causa no infecciosa. El otro episodio era del segundo periodo y resolvió ese episodio.

### **INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO.**

Se identificaron 8 episodios de infección de herida quirúrgica en esta serie. De los cuales 5 (62%) ocurrieron en el primer mes postrasplante, 2 (25%) ocurrieran entre 1 a 6 meses postrasplante y 1 (13%) posterior a los seis meses postrasplante.

Comparando los dos periodos estudiados si se identificó un aumento en el número de infecciones de herida quirúrgica (300%) en el primer periodo hubo únicamente 2 episodios y en el segundo periodo 6 episodios.

El 63% de los pacientes tuvieron aislamiento microbiológico, predominando en el primer mes, el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y un caso de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Entre 1-6 mese postrasplante se identificó un *Staph. Aureus* y una *K. Pneumoniae* BLEE. Y solo hubo un paciente con infección posterior a los primeros 6 meses postrasplante que no tuvo aislamientos.

### **NEUMONÍAS EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

#### **Neumonías en el primer mes postrasplante**

De estos 14 episodios (60%) fueron neumonías asociadas a ventilador y 9 episodios fueron neumonías intrahospitalarias (40%).

De las neumonías intrahospitalarias (NIH) 3 episodios (36%) ocurrieron en el primer periodo y 6 episodios (64%) fueron en el segundo periodo.

No se tuvo aislamientos microbiológicos en ninguna neumonía intrahospitalaria, ni se realizó ninguna broncoscopia a estos pacientes.

De las neumonías asociadas a ventilador (NAV) 10 episodios ocurrieron en el segundo periodo de tiempo (70%) y 4 ocurrieron en el primer periodo (30%).

De las NAV en el primer periodo de tiempo el 50% no tuvieron aislamiento microbiológico, en un paciente se aislo *Enterobacter Cloacae* pansensible (25%) y un paciente tuvo aislamiento de una *Pseudomonas aeruginosa* multidrogoresistente (MDR).

Y finalmente en los pacientes con NAV en el segundo periodo de tiempo 100% tuvieron aislamiento microbiológico, encontrando 6 (60%) con aislamiento de enterobacterias (*E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *P. Mirabilis*, etc.) 3 (30%) con *Pseudomonas aeruginosa* MDR y 1 *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

Se realizaron 2 broncoscopias en las neumonías asociadas a ventilador, de las cuales se obtuvo aislamiento microbiológico.

<b>Neumonía Intrahospitalaria (n=9)</b>	1er periodo: 3 (36%) 2º periodo: 6 (64%)	Sin aislamientos
<b>Neumonía asociada a ventilador (n=14)</b>	1er periodo: 4 (30%) 2º periodo: 10 (70%)	<u>1er periodo:</u> (50% aislamientos) -50% sin aislamientos -25% Enterobacterias -25% <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> MDR <u>2º periodo:</u> (100% aislamientos) -60% Enterobacterias -30% <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> (el 66% fueron MDR) -10% <i>Staphylococcus aureus</i>

**Tabla 8.** Neumonías en el primer periodo postrasplante.

### Neumonías de 1-6 meses postrasplante

El es segundo tiempo de postrasplante hepático se identificaron únicamente dos episodios de neumonía, lo que representa una disminución significativa del 92% después del primer mes postrasplante.

Los dos episodios identificados eran neumonías asociadas a cuidados de la salud y no tuvieron aislamiento microbiológico ni se les realizó broncoscopia, los dos episodios requirieron tratamiento con antibióticos de amplio espectro (meropenem y vacomicina).

### Neumonías después de 6 meses postrasplante

Se identificaron 5 episodios de neumonías, las cuales 4 (80%) fueron neumonías adquiridas en la comunidad sin aislamiento microbiológico; 1 episodio fue una neumonía

intrahospitalaria en la que se aisló una *K. pneumoniae* pansensible y una *Pseudomonas aeruginosa* sensible.

### BACTERIEMIAS EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Se identificaron 20 episodios de bacteriemia en esta serie, los cuales 11 (55%) se presentaron en el primer mes postrasplante, 3 (15%) entre 1-6 meses postrasplante y 6 (30%) después de seis meses postrasplante.

El 60% se presentaron en el primer periodo y 40% en el segundo periodo, observando una disminución en los casos en este segundo periodo. En la siguiente tabla se representan los aislamientos microbiológicos más frecuentes encontrados en estas infecciones.

BACILOS GRAM NEGATIVOS	BACTERIEMIAS (n=20)
<i>Escherichia coli</i> S	7
<i>Escherichia coli</i> BLEE	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	1
COCOS GRAM POSITIVOS	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Enterococo faecalis</i>	1

**Tabla 9.** Aislamientos microbiológicos bacteremias.

En cuanto al aislamiento, el 90% fueron bacilos gram negativos y 10% cocos gram positivos. De los bacilos gram negativos 78% fueron enterobacterias y 22% no fermentadores.

10 episodios de bacteremia (50%) fueron secundarios a sepsis abdominal principalmente colecciones intraabdominales. 3 (15%) fueron secundarios a infección relacionada a catéter, 2 (10%) fueron secundarias a urosepsis y 1 (5%) fue secundaria a una neumonía intrahospitalaria de la que se obtuvo el mismo aislamiento en vía aérea.

Además de los cuatro pacientes que se reportar en esta serie fallecieron por etiología infecciosa 3 de ellos (75%) tenían bacteriemia activa entre otros focos infecciosos.

### **INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron 37 episodios de infecciones de vías urinarias (IVU), siendo la infección más frecuente en esta serie de postrasplantados hepáticos (19%). De las cuales ocurrieron 19 (51%) posterior a los seis meses postrasplante, siendo la primera causa de infección en este periodo. 10 (27%) durante el primer mes postrasplante y 8 (22%) entre 1-6 meses postrasplante. De los 37 episodios de IVU, solo 29 tuvieron aislamiento microbiológico, en la siguiente tabla de resumen estos aislamientos.

<b>MICROORGANISMO</b>	<b>IVU (n=29)</b>
<i>E. Coli</i> sensible	14
<i>E. Coli</i> BLEE	8
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> S	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	2
<i>Serratia marcescens</i>	1

**Tabla 10.** Aislamientos microbiológicos de IVU

El 100% de los microorganismos bacterianos identificados fueron bacilos gram negativos tipo enterobacterias.

De los 37 episodios de infecciones de vías urinarias 6 (13%) fueron asociados a retiro tardío de sonda Foley en el postquirúrgico inmediato. Todos estos 6 episodios ocurrieron en el segundo periodo de tiempo.

Además hubo un aumento en el número de infecciones de vías urinarias de 13 episodios (35% de IVU totales) a 24 episodios (65%) representando un aumento potencial del 80% de las infecciones.

## SEPSIS ABDOMINAL EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Se identificaron 35 episodios de sepsis abdominal, representando la segunda infección más frecuente en los pacientes postrasplantados hepáticos (18% de todos los episodios infecciosos) de los cuales, 18 ocurrieron en el primer mes postrasplante (52%), 6 entre el mes y los primeros seis meses (17%) y 11 episodios después de los seis meses postrasplante (31%). De los episodios de sepsis abdominal, 16 (45%) en el primer periodo y 19 (55%) en el segundo periodo.

De las sepsis abdominales, 15 (43%) fueron colangitis, 16 (46%) fueron colecciones intraabdominales y 4 (11%) fueron perforaciones intestinales.

De los 37 episodios infecciosos, 14 tuvieron aislamiento microbiológico (38%) sin embargo se obtuvieron 20 microorganismos diferentes ya que algunos de las infecciones eran ocasionadas por múltiples organismos.

con los siguientes resultados mostrados en tabla 11.

MICROORGANISMO	SEPSIS ABDOMINAL (n=20)
<i>E. Coli</i> sensible	2
<i>E. Coli</i> BLEE	6
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	1
<i>Enterococo faecium</i> Sensible	1
<i>Enterococo faecalis</i> Sensible	1
<i>Candida krusei</i>	1

**Tabla 11.** Aislamientos microbiológicos de sepsis abdominal



## **SEPSIS ABDOMINAL EN EL PRIMER MES POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron 18 episodios de sepsis abdominal, de los cuales 11 episodios (61%) fueron colecciones en el lecho quirúrgico, 5 episodios de colangitis (28%) y dos episodios de perforación intestinal (11%).

De los episodios de colecciones intraabdominales, el 90% requirió algún procedimiento invasivo para control de foco, 60% drenaje por punción por radiología intervencionista y 40% requirió lavado quirúrgico. Mientras que solo un paciente (9%) resolvió el cuadro únicamente con tratamiento médico con antibióticos.

De los episodios de sepsis abdominal por colecciones intraabdominales, el 64% tuvieron aislamiento microbiológico. 85% de estos aislamientos fueron enterobacterias (1 *E.coli* pansensible, 3 *E.Coli* BLEE, 1 *K. Pneumoniae*, 1 *Enterobacter cloacae*, 1 *Citrobacter freundii*) y 1 aislamiento de *Candida krusei* (15%).

El promedio de número de días de tratamiento antibiótico fueron 18.5 días (11-42 días). En el caso de un paciente sepsis abdominal fue la causa de muerte, 91% se los pacientes resolvieron el foco infeccioso.

## **SEPSIS ABDOMINAL DE 1-6 MESES POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron 6 episodios de sepsis abdominal, de los cuales 3 fueron colangitis (50%), 2 fueron colecciones intraabdominales (33%) y 1 perforación intestinal (15%).

De los episodios de colangitis el 100% requirió un procedimiento invasivo, la realización de colangiopacreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con colocación de endoprótesis o radiología intervención. Ambos episodios de colecciones intraabdominales resolvieron con procedimientos invasivos para controlar el foco infeccioso, uno con lavado quirúrgico y el otro con punción de la colección intraabdominal.

Solo dos episodios infecciosos tuvieron aislamiento microbiológico (33%), el primer caso fue un paciente con una colección intraabdominal con el aislamiento de múltiples microorganismos (*E.Coli* BLEE, *Enterobacter cloacae* sensible y *Enterococo faecalis* sensible) y el segundo un caso de colangitis y abscesos pericolangíticos en donde se aisló *Pseudomonas aeruginosa* MDR.

El número de días de tratamiento antibiótico fue de 18.6 días (7-52 días). En el caso de un paciente sepsis abdominal que falleció por muerte de etiología infecciosa, tenía un foco infeccioso intraabdominal no controlado.

### **SEPSIS ABDOMINAL 6 MESES POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron 11 episodios de sepsis abdominal en este periodo, de los cuales 7 fueron colangitis (64%), 3 colecciones intraabdominales (27%) y una perforación intestinal (9%).

De los episodios de colangitis, el 71% requirió un procedimiento invasivo, 20% requirió un procedimiento quirúrgico y 80% colocación de endoprótesis por CPRE. Los tres episodios de colecciones intraabdominales requirieron punción por radiología intervención.

Se obtuvo aislamientos microbiológicos en tres pacientes, una *E.coli* sensible, una *E. Coli* BLEE y en el tercero se identificaron múltiples microorganismos (*Enterobacter cloacae* y *Enterococo faecium*).

El tiempo promedio de antibióticos fue de 17.3 días (7-27 días).

### **INFECCIÓN POR INFLUENZA EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron tres casos confirmados de infección por influenza estacional. Dos de ellos ocurrieron en el primer mes y uno entre el 1-6 mes postrasplante. Los tres episodios ocurrieron en el segundo periodo de tiempo.

Una de las pacientes fue trasplantada con un cuadro respiratorio que posteriormente se identificó era causado por influenza A. Los dos casos restantes requirieron hospitalización de los pacientes, uno en unidad de cuidados críticos, los tres casos se debieron a Virus de Influenza A.

Todos recibieron oseltamivir en las primeras 24 horas del cuadro respiratorio, un caso fue en el mes de enero y dos en el mes de diciembre, todos los pacientes tuvieron resolución del cuadro clínico sin presentar complicaciones.

### **INFECCIÓN MUCOCUTÁNEA EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron 18 episodios de infecciones mucocutáneas. De los cuales predominaron 2 episodios de estomatitis herpéticas, 7 episodios de herpes zoster y 3 intertrigos por cándida.

Los dos episodios de estomatitis herpética ocurrieron en el segundo periodo de tiempo en entre el 1-6 meses postrasplante. Una de las pacientes que presentó un episodio no recibió profilaxis con aciclovir postrasplante.

Se identificaron 7 episodios de herpes zoster, los cuales 5 (71%) ocurrieron en el segundo periodo de tiempo y 2 en el primer periodo de tiempo (29%). De estos casos de herpes zoster, 6 (86%) si habían recibido profilaxis postrasplante con aciclovir. Únicamente dos pacientes requirieron tratamiento intrahospitalario parenteral resolviendo sin complicaciones, cuatro pacientes fueron manejados de forma ambulatoria, resolviendo el cuadro sin complicaciones.

Además se identificaron tres intertrigos por Candida, los cuales resolvieron con tratamiento vía oral de forma ambulatoria.

### **INFECCIÓN DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

En la serie solo se identificó un caso de alta sospecha de meningitis bacteriana, el paciente presentaba un cuadro clínico y análisis de líquido cefalorraquídeo compatible con meningitis bacteriana, sin embargo nunca se obtuvo aislamiento microbiológico. El paciente recibió tratamiento médico con resolución de este episodio infeccioso.

### **TUBERCULOSIS EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron 4 episodios de tuberculosis, 1 caso en el primer mes de postrasplante, 2 entre 1-6 meses y uno posterior a 6 meses postrasplante. Un caso (25%) se encontró en el primer periodo y tres (75%) en el segundo periodo.

Los cuatro casos identificados fueron tuberculosis extrapulmonares, dos ganglionares y dos hepáticas. Los cuatro diagnósticos se realizaron por patología, sin aislamiento microbiológico de la micobacteria en ninguno de los casos.

En los dos casos de tuberculosis ganglionar los pacientes se encontraban asintomáticos. Un paciente tenía adenomegalias cervicales que fueron biopsiadas y se confirmó de esta manera el diagnóstico; y el segundo, del hígado explantado se diagnosticó tuberculosis ganglionar, este paciente tenía PPD positivo que por su grado avanzado de cirrosis no recibió isoniacida postrasplante.

En los casos de tuberculosis hepática, los pacientes se encontraban asintomáticos, sin embargo presentaban trastornos en las pruebas de función hepática los cuales motivaron a la realización de biopsia hepática, la cual fue confirmatoria para el diagnóstico.

Tres pacientes (75%) recibieron de tratamiento: isoniacida, pirazinamida, rifampicina y etambutol sin presentar anormalidades en las pruebas de función hepática, concluyendo el tratamiento en tiempo promedio de 10 meses, sin secuelas ni complicaciones. Un paciente (25%) inicio tratamiento con isoniacida, pirazinamida, rifampicina y etambutol, sin embargo requirió cambio de terapia antifimica por alteraciones en las pruebas de función hepática, como segunda línea, recibió estreptomina, etambutol, ciprofloxacino y TMP/SMX y hasta el final del seguimiento se encontraba sin eventualidades y continuaba en tratamiento.

Dos pacientes que tuvieron tuberculosis extrapulmonar tenían un PPD positivo que no recibió tratamiento.

#### **ENFERMEDAD POR CMV EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO.**

Se identificaron 8 enfermedades de enfermedad por CMV, representando el 6% de los pacientes de el estudio. De los casos identificados, 1 episodio (12.5%) ocurrió en el primer mes postrasplante, 5 (62.5%) entre 1-6 meses postrasplante y 2 casos (25%) posterior a seis meses postrasplante.

De los casos de enfermedad por CMV 6 fueron hepatitis por CMV, diagnosticados con alteración en las pruebas de función hepática, se realizó biopsia del injerto encontrando datos compatibles de enfermedad por CMV, además de tener evidencia de replicación de CMV, todos los casos tuvieron pp65 positivo, todos los pacientes fueron tratados con ganciclovir con resolución del proceso infeccioso.

Se identificó un caso de colitis por CMV, en un paciente que falleció por etiología infecciosa, tenía otros dos focos infecciosos no controlados. Y se identificó otro paciente con viremia de CMV sin daño a órgano blanco, con adecuada resolución clínica del cuadro.

De los ocho casos de enfermedad por CMV, se pudo recabar la serología basal de CMV de los receptores hepáticos en 7 casos. De los cuales 4 pacientes eran IgG negativo / IgM

negativo, de estos cuatro pacientes únicamente uno recibió profilaxis con valganciclovir postrasplante. Otros tres pacientes fueron IgG positivo / IgM negativo.

El 75% de los casos se presentaron en el segundo periodo y 25% de los casos en el primer caso.

### **FUNGEMIA EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron 3 episodios de fungemia en toda la serie, de los cuales 2 fueron en el segundo periodo de tiempo y 1 en el primer periodo de tiempo.

Los aislamientos de estos episodios fueron: 1 *Candida albicans*, 1 *Candida krusei*, 1 *Candida parapsilosis*. Todos los episodios fueron tratados con anidulafungina. Dos pacientes con fungemia activa fallecieron.

Los tres pacientes que presentaron fungemia, tenían el antecedente de sepsis abdominal en los últimos 30 días previos a la aparición de la fungemia, estaban recibiendo tratamiento con antibiótico y se encontraban hospitalizados.

### **DIARREA EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se identificaron 10 episodios de diarrea en esta serie, los cuales 5 (50%) ocurrieron en el primer mes postrasplante, 2 (20%) entre 1-6 meses postrasplante y 3 (30%) posterior a seis meses postrasplante.

<b>MICROORGANISMOS</b>	<b>DIARREA (n=10)</b>
<i>Clostridium difficile</i>	5
<i>Aeromonas</i>	3
<i>Campylobacter</i>	1
<i>Salmonella</i>	1

**Tabla 12.** Asilamientos microbiológicos en diarrea.

Se identificaron 5 episodios de diarrea por *Clostridium difficile*, se corroboraron por toxina positiva y cultivo de anaerobio positivo, todos fueron episodios leves y los cinco fueron tratados con metronidazol, con resolución clínica sin complicaciones.

Además se identificaron 3 episodios de infección por *aeromonas* 1 infección por *campylobacter* y una infección por *salmonella*. Las cuales fueron manejadas con tratamiento antibiótico con adecuada resolución sin complicaciones. Los episodios se mantuvieron iguales (5 casos por periodo) en los dos diferentes tiempos.

## **SINUSITIS**

Se encontraron 5 episodios de sinusitis, los cuales se distribuyeron de forma similar en los diferentes periodos (20% en el primer mes, 40% entre 1-6 meses y 40% posterior a seis meses), todos fueron manejados de forma ambulatoria con antibióticos vía oral, sin requerir procedimientos invasivos para resolución.

Ningún episodio tuvo aislamientos microbiológicos dado que fueron manejados de forma empírica.

## **CELULITIS EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO**

Se encontraron tres episodios de celulitis, los cuales todos ocurrieron posterior a 6 meses postrasplante. Dos episodios fueron manejados de forma ambulatoria con tratamiento antibiótico empírico, con adecuada resolución clínica, sin complicaciones. Un episodio requirió hospitalización y manejo empírico con antibióticos parenterales empíricos que también resolvió el cuadro clínico.

No se obtuvo ningún aislamiento microbiológico de estos episodios.

## **AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS**

En la siguiente tabla 13 se identifican los diferentes tipos de infecciones y aislamientos de microorganismos durante el postrasplante hepático. No se incluyó en esta tabla infecciones mucocutáneas, tuberculosis, enfermedad por CMV, sinusitis ni celulitis dado que fueron episodios infecciosos sin aislamientos microbiológicos.

De los 99 aislamientos bacterianos, 92 (92.5%) fueron por bacilos gram negativos y 7 (7.5%) fueron cocos gram positivos. Tanto en los aislamientos de *E. Coli* y *K. pneumoniae* predominaron microorganismos sensibles, no BLEE.

De los microorganismos gram positivos solo se identificaron 3 casos de *Staphylococcus aureus*, 2 en infecciones de herida quirúrgica y 1 de una neumonía, además hubo casos de infecciones por enterococos en pacientes con sepsis abdominal.

Los únicos microorganismos aislados multidrogoresistente fueron 4 casos de *Pseudomonas aeruginosas*, tres aisladas de pacientes con neumonía y una en sepsis abdominal.

	Infección Herida Quirúrgica n=5	Neumonias n=18	Bacteremias n=20	IVU n=29	Sepsis abdominal n=20	Influenza n=3	Fungemia n=3	Diarrea n=10
<b>BACILOS GRAM NEGATIVOS</b>								
<i>E. Coli</i> Sensible	0	3	7	14	2	0	0	0
<i>E. Coli</i> BLEE	0	2	2	8	6	0	0	0
<i>K. Pneumoniae</i> Sensible	0	2	2	3	1	0	0	0
<i>K. Pneumoniae</i> BLEE	1	1	0	2	1	0	0	0
<i>C. Freundii</i>	0	0	1	1	1	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	1	0	4	0	0	0
<i>Serratia mascensens</i>	0	1	1	0	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter haemoliticus</i>	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosas</i> Sensible	1	3	3	0	1	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosas</i> MDR	0	3	0	0	1	0	0	0
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	0	0	0	0	0	5
<i>Aeromonas</i>	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>Campylobacter</i>	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Salmonella</i>	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>COCOS GRAM POSITIVOS</b>								
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	0	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>Enterococo faecalis</i> Pansensible	0	0	1	0	1	0	0	0
<i>Enterococo faecium</i>	0	0	0	0	1	0	0	0
<b>HONGOS</b>								
<i>Candida sp</i>	0	0	0	1	0	0	0	0
<i>Candida krusei</i>	0	0	0	0	1	0	1	0
<i>Candida albicans</i>	0	0	0	0	0	0	1	0
<i>Candida parapsilosis</i>	0	0	0	0	0	0	1	0
<b>VIRUS</b>								
Influenza A	0	0	0	0	0	3	0	0

**Tabla 13.** Tipos de infecciones y aislamiento de microorganismos postrasplante hepático.

Como ya fue mencionado previamente hubo tres casos de fungemia por diferentes especies de *Candida*.

En esta serie no se encontró ninguna infección ocasionada por hongos filamentosos ni por mucorales.

No contamos con el aislamiento de ninguna micobacteria debido a que los casos de tuberculosis se diagnosticaron por cambios histopatológicos.

## **DESENLACES**

### **INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS C**

En esta serie 48 pacientes tenían como etiología de la cirrosis infección por virus hepatitis C (VHC), de los cuales 10 tenían además hepatocarcinoma. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento para VHC previo al trasplante hepático.

Hasta al momento del seguimiento se reportó rechazo en 36 pacientes corroborado por biopsia hepática y carga viral VHC. Además de 5 pacientes más que tenían carga viral detectable VHC aunque no contaban aún con biopsia hepática, siendo la recaída de VHC del 75%.

Además se encontraron que 4 pacientes tuvieron pérdida del injerto por recaída de la infección por VHC y cirrosis hepática del injerto, representando representando el 24% de la mortalidad en esta serie, 3 muertes (75%) ocurrieron en el primer periodo y 1 (25%) en el segundo periodo.

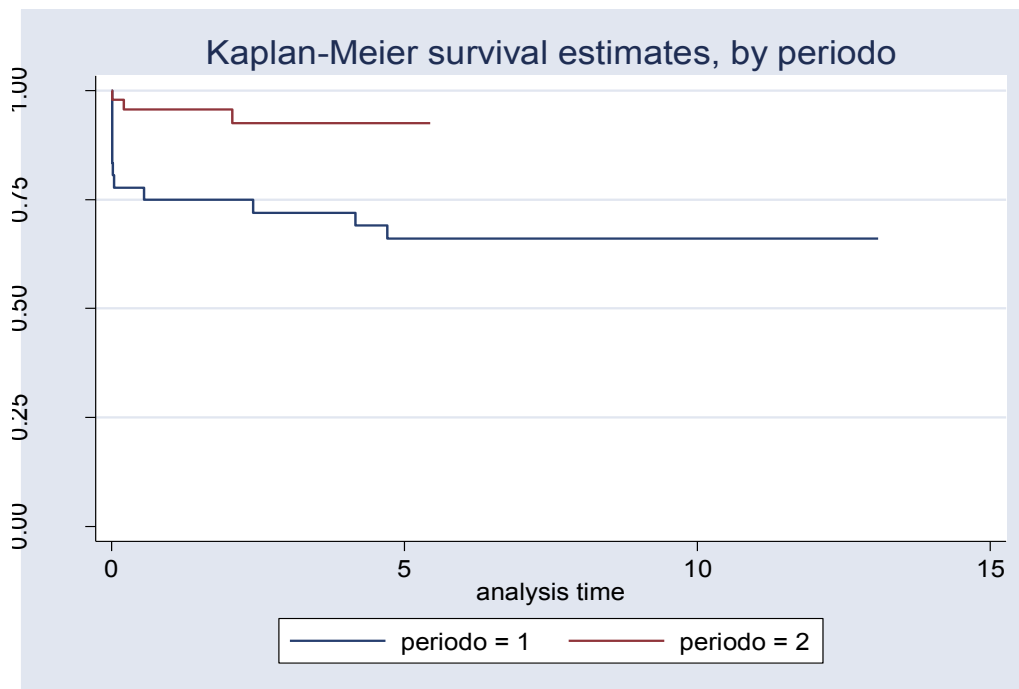
De los pacientes que presentaron recaída de VHC postrasplante el 72% ya se encontraba en tratamiento con IFN - Ribavirina a los 3 meses posteriores a la documentación de la recaída.

Además en esta serie había 41 pacientes con cirrosis hepática secundaria a etiología autoinmune (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, síndrome de sobreposición, etc). De los cuales se documentó en 4 pacientes (10%) recaída de la enfermedad de base en el injerto.



## MORTALIDAD EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO

En esta serie se reportan 17 personas muertas (13%) y 114 vivas (87%) hasta el fin del seguimiento. En el primer periodo murieron 12 personas, representando el 33.3% de los pacientes postrasplantados en este periodo, y en el segundo periodo murieron 5 personas, representando el 5.3% de los pacientes trasplantados en este segundo periodo. Se observaron más muertes en el primer periodo en comparación al segundo con una  $p=0.000$



**Figura 4.** Mortalidad por periodo

La sobrevida en el primer periodo a 5 años es de 66% (IC 95% 47,79) y la sobrevida en el segundo periodo a 5 años es de 92% (IC 95% 80,97). Los pacientes del primer periodo sobrevivieron menos que los del segundo periodo ( $p=0.000$ ).

La incidencia de muerte en el primer periodo fue de 5.8 muertes/100 sujetos-año, y en el segundo periodo es de 3 muertes/100 sujetos-año.

De los 17 pacientes que murieron, 10 pacientes eran hombres (59%), 7 pacientes eran mujeres (41%) sin observar diferencias estadísticamente significativas de muertes por sexo ( $p=0.49$ ).

La edad promedio de los pacientes muertos fue de 43.7 años (DE 13.8) con edad mínima de 22 años y edad máxima de 63 años. Y la edad promedio en los pacientes vivos fue de 46.7 años (DE 11.9) con edad mínima de 19 y máxima de 70 años, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas de edad entre vivos y muertos ( $p=0.34$ ).

De las 17 muertes en esta serie, 9 pacientes (52%) fallecieron por complicaciones quirúrgicas por hemorragia y choque hipovolémico, representando la primera causa de muerte en esta serie; 7 muertes (78%) ocurrieron en el primer periodo y 2 muertes (22%) ocurrieron en el segundo periodo.

Además hubo 4 pacientes que fallecieron por pérdida del injerto por recaída de virus de hepatitis C, representando el 24% de la mortalidad en esta serie, 3 muertes (75%) ocurrieron en el primer periodo y 1 (25%) en el segundo periodo.

Se encontraron 4 pacientes con muerte por causa infecciosa, representando el 24% de la mortalidad en esta serie, 2 muertes ocurrieron en el primer periodo y 2 en el segundo periodo. Los focos infecciosos que presentaron dos de estos pacientes fueron neumonías intrahospitalarias.

Los otros dos pacientes tuvieron múltiples focos infecciosos; una paciente tuvo colitis por CMV, fungemia por *Candida Krusei* y bacteremia por *Enterococo faecalis* ampicilina y vancomicina resistente. Y el otro paciente tenía neumonía asociada a ventilador y fungemia por *Candida parapsilosis*.

## DISCUSIÓN

En este estudio reportaremos los resultados de las complicaciones infecciosas en pacientes que se sometieron a trasplante hepático.

En cuanto al periodo pretrasplante y el uso de profilaxis bacteriana que reciben los pacientes, la tasa reportada en esta serie de infección de herida quirúrgica es baja, representando el 6% de las infecciones en el primer periodo postrasplante.

Las infecciones de herida quirúrgica se encuentran entre las principales causas que prolongan la hospitalización de los pacientes, aumentan los gastos médicos y se han asociado con pérdida del injerto<sup>14</sup>.

La incidencia de infección de herida quirúrgica no ha sido determinada claramente en pacientes postrasplantados hepáticos, aunque se ha reportado en diferentes series entre el 9% y el 21.5%<sup>15</sup>.

Los pacientes postrasplantados hepáticos difieren de otros trasplantes de órgano sólido en cuanto al pobre estado nutricional que presentan, la tendencia aumentada a tener sangrados y la duración de la cirugía es mucho mayor.

Dada la baja prevalencia que se reporta en esta serie de infección de herida quirúrgica, probablemente la profilaxis bacteriana que reciben los pacientes es la adecuada. El 68% recibieron amoxicilina/ácido clavulánico o cefalotina o cefuroxima. Y el apego al uso de profilaxis bacteriana es del 100% a partir del año 2008.

En esta serie se reporta un elevado uso profiláctico de antifúngico postrasplante (96%) en el primer periodo 94% recibió fluconazol y en el segundo periodo únicamente 60% fluconazol y 35% nistatina en colutorios, este cambio es debido a que a partir de 2004 se establecieron criterios más estrictos de que pacientes son candidatos a recibir fluconazol durante 1-4 semanas postrasplante.<sup>16</sup>

Entre ellos los pacientes que tienen múltiples procedimientos quirúrgicos, múltiples transfusiones durante la cirugía, larga duración de la cirugía, falla renal y estancia prolongada en la UTI. Al resto se sugiere colutorios con nistatina como es la práctica actual.

En cuanto a la profilaxis viral contra herpes, durante el primer periodo el 86% de los pacientes recibieron profilaxis con aciclovir, mientras que en el segundo periodo el 70% recibieron, esto es debido a que en algunos centros internacionales de trasplante hepático únicamente le dan profilaxis con aciclovir a aquellos pacientes que tienen historia de infección por virus de herpes simple o varicela zoster; o aquellos con serologías positivas, las cuales no se realizan de rutina en estos pacientes.

Sin embargo los 9 casos que se identificaron con estomatitis herpética o herpes zoster, 6 de ellos (67%) ocurrieron después de 6 meses postrasplante, únicamente un episodio fue en el primer mes postrasplante.

Y el 78% de los casos reportados de estomatitis herpética y varicela zoster habían recibido profilaxis con aciclovir postrasplante. Encontramos 29 pacientes que no recibieron profilaxis con aciclovir y únicamente 1 tuvo estomatitis herpética postrasplante.

De los 119 pacientes que se realizaron PPD pretrasplante (91%), 12 pacientes se trasplantaron sin PPD, de estos el 9 (75%) fue en el año 2013 secundario a la escasez nacional que ha habido de PPD, sin embargo ninguno de ellos recibió isoniacida profiláctica.

En ningún paciente de esta serie se le realizó Quantiferon-TB Gold, el cual puede ser otro método útil de escrutinio de tuberculosis latente, el cual ha sido validado en pacientes candidatos a trasplante hepático comparable con la prueba de tuberculina PPD, con adecuada concordancia<sup>17</sup>. De los que no se realizaron PPD ninguno tuvo reactivación de tuberculosis hasta el fin del seguimiento.

Además de los 9 pacientes en los que se documentó tuberculosis latente que no recibieron profilaxis, dos de ellos tuvieron tuberculosis activa postrasplante (22%) ambas fueron tuberculosis extrapulmonares (una tuberculosis hepática y una tuberculosis ganglionar).

Ambos pacientes se encontraban asintomáticas y el diagnóstico se realizó en el órgano explantado por patología, por lo que probablemente el PPD no tiene adecuado rendimiento en discriminar entre tuberculosis activa y latente.

Una de las particularidades encontradas en este centro de trasplante es que a partir de 2013 se dejó de dar profilaxis con aciclovir a los pacientes trasplantados de hígado, de lo observado hasta el momento de estos pacientes, solo se reportaron 9 casos de estomatitis herpética o infección por herpes zoster, los cuales la gran mayoría si habían recibido profilaxis con aciclovir y estos episodios ocurrieron después de seis meses postrasplante. La reactivación que se identificó de herpes es baja.

La primera causa identificada de infección en el primer mes postrasplante fueron neumonías, de los cuales el 60% fueron neumonías asociadas a ventilador en el postquirúrgico inmediato, este hallazgo era no esperado, dado que la definición de neumonía asociada a ventilador, es el episodio neumónico en un paciente que lleva por lo menos 48 horas intubado.

Debe de ser prioritario en los pacientes postrasplantados de hígado evitar la intubación prolongada postquirúrgica, dado que estos pacientes son sometidos a procedimientos quirúrgicos más prolongados que otros trasplantes de órgano sólido, requieren transfusiones masivas, habitualmente tienen sobrecarga hídrica y desnutrición. Probablemente el realizar una extubación temprana postrasplante de estos pacientes podría potencialmente disminuir la infección más frecuente en este tiempo postrasplante en el que el grado de inmunosupresión es el más severo.

En comparación con múltiples series de infecciones en pacientes postrasplantados de hígado, la primera causa de infección en el primer mes postrasplante hepático son sepsis abdominales<sup>18,19,20</sup> y neumonía se reporta como la segunda o tercera causa de infección en este primer periodo.

Así mismo es importante destacar que en la mayoría de las neumonías intrahospitalarias no se le realizó broncoscopia, solo al 6% de las neumonías se les realizó, en las neumonías que ocurrieron en el primer mes postrasplante solo al 8% se le realizó broncoscopia, siendo el periodo de mayor inmunosupresión de estos pacientes.

La recomendación en caso de no tener aislamiento microbiológico continúa siendo la realización de lavado broncoalveolar por el alto rendimiento diagnóstico en el paciente inmunocomprometido<sup>21</sup>.

En cuanto a los episodios de sepsis abdominales, como es esperado, el 80% requirieron algún tipo de procedimiento invasivo (lavado quirúrgico o procedimientos por radiología intervención) para la resolución del proceso infeccioso.

Además hubo un aumento en los casos de sepsis abdominal en el segundo periodo de tiempo, aunque el número de pacientes en este periodo es mayor.

Los episodios de sepsis abdominal que se reportan en esta serie, son comparativamente similares a los reportados en la literatura, la incidencia reportada de sepsis abdominal es de 6-18%<sup>19,22</sup>, y en esta serie se reporta del 18%.

En cuanto a la mortalidad asociada a sepsis abdominal en esta serie fue del 5.7% siendo menor comparativamente a lo que se reportan en otras series: 9 y 12%.<sup>14,19</sup>

En cuanto a los aislamientos identificados habitualmente por tratarse de sepsis abdominal pueden tener múltiples patógenos causales, cerca del 63-81% de las infecciones son

causadas por bacilos gram negativos<sup>14</sup> lo cual fue consistente en este centro en el que el 68% de los aislamientos fueron bacilos gram negativos y de estos el 64% enterobacterias. De los episodios de infecciones de vías urinarias.

De todos los aislamientos microbiológicos, el 3.7% fueron microorganismos multidrogoresistentes. Existen cinco estudios de prevalencia de microorganismos multidrogoresistentes en pacientes trasplantados de hígado,<sup>24</sup> la incidencia que reportan es entre 1.3% a 12.9%, la incidencia que en esta serie se encontró, es semejante a lo reportado en dos series de centros de trasplantes en Estados Unidos<sup>25</sup>.

Las infecciones de vías urinarias predominaron en el tercer periodo después de 6 meses, sin embargo el 13% de las infecciones de vías urinarias se asociaron a retiro tardío de sonda Foley fueron en el segundo periodo de tiempo.

---

En cuanto a los episodios de bacteremias, la gran mayoría fueron secundarias a foco abdominal, y por bacilos gram negativos. Lo cual no es lo más frecuentemente reportado, ya que la gran mayoría de las bacteriemias tempranas en estos pacientes es por cocos gram positivos y son infecciones asociadas a catéter,<sup>19</sup> a pesar de que otras series han reportado hallazgos similares en los que predominan bacteriemias por bacilos gram negativos<sup>26,27</sup> el centro de vigilancia epidemiológica postrasplante continua reportando una alta prevalencia de bacteriemias por cocos gram positivos.

No se identificaron en esta serie ninguna fungemia invasiva por hongos filamentosos, lo cual concuerda con el resto de las series mundiales de complicaciones de trasplante hepático en el que se reportan tasas bajas de fungemias invasivas en este tipo de trasplante<sup>14,23</sup> a comparación de trasplante de médula ósea u otros trasplantes de órgano sólido.

La incidencia de fungemias invasivas reportada en trasplante hepático es de 2.5% en las cuales predominan especies de *Candida* como en esta serie, y de estas representan el 25% las especies de hongos filamentosos como *Aspergillus* y 15% infecciones por *Cryptococo*. En esta serie se reporta que solo el 1.5% de las infecciones fueron causadas por hongos, de los cuales el 100% fueron por especies de *Candida*.

Sin embargo estas infecciones están asociadas a una alta mortalidad, siendo hasta del 40% de mortalidad en especies de *Candida*. De los pacientes que fallecieron por causa

infecciosa, la mayoría tenían múltiples focos infecciosos, sin embargo el 50% tenía fungemia por *Candida*.

En cuanto a la incidencia de infecciones en los periodos de tiempo, no se observaron diferencias entre los periodos en el primer mes y entre 1 mes y 6 meses postrasplante. Sin embargo si se observo una disminución estadísticamente significativa en episodios infecciosos en los pacientes postrasplantados en el segundo periodo de tiempo. En el resto de las series revisadas de postrasplantes hepáticos no se hace una comparación temporal con la experiencia del centro.

Entre un mes y seis meses postrasplante se observó una disminución significativa de los episodios infecciosos en comparación con los otros dos tiempos postrasplante comparados, probablemente esta asociado al uso de profilaxis bacteriana, viral y fúngica, además de que en este periodo los pacientes se mantienen en vigilancia estrecha, lo cual probablemente contribuye a que haya menos episodios infecciosos.

En esta serie la primera etiología de cirrosis de los pacientes trasplantados fué infección por hepatitis C, todos fueron sometidos a trasplante hepático sin haber recibido tratamiento previo al trasplante. En la literatura se reporta que los pacientes que se trasplantan con virus de hepatitis C todos recaen<sup>28</sup>, hasta el seguimiento el 75% de los pacientes habían recaído de la infección en el injerto corroborado por cambios histopatológicos en la biopsia hepática, no solamente por replicación viral.

Se reporta en la literatura que a partir del 2011 la terapia estándar con interferón pegilado y ribavirina era a única terapéutica efectiva, aunque solamente el 30% de los pacientes alcanza supresión virológica sostenida. En este centro esa es la terapia que se utilizó en las recaídas de VHC, y hasta el 72% de los pacientes con recaída ya se encontraban en tratamiento.

Algunos casos no respondedores, solo tienen como opción el retrasplante hepático. En este centro hubo 4 pacientes tuvieron pérdida del injerto por recaída de la infección por VHC y cirrosis hepática del injerto, representando el 24% de la mortalidad. La cual es la misma mortalidad atribuida a causas infecciosas.

La mortalidad por causa infecciosa en este centro es baja, en relación a lo reportado en otras series,<sup>14,19,22</sup> en donde se reporta como primera causa de mortalidad en centros no trasplantes, y del 21-38% en centros de trasplantes. La mortalidad general como centro

de trasplantes ha mejorado considerablemente, particularmente las complicaciones quirúrgicas las cuales representaban la primera causa de muerte.

## **CONCLUSIONES**

Las complicaciones infecciosas continúan siendo una importante causa de morbi-mortalidad en el paciente postrasplantado de hígado. En esta serie reportamos una incidencia alta de procesos infecciosos, sin embargo la mortalidad atribuida a infección se mantiene en parámetros internacionales.

El riesgo y tipo de infecciones difieren basándose en los tiempos postrasplante. Las infecciones que predominaron inmediatamente después del trasplante son similares a aquellas de los pacientes inmunocompetentes posterior a una cirugía, como infecciones de herida quirúrgica, sepsis abdominal y neumonías.

Las infecciones más frecuentes identificadas, fueron neumonías nosocomiales en el primer periodo postrasplante, e infección de vías urinarias después de un mes postrasplante.

Las infecciones bacterianas predominan en todos los periodos postrasplante. De estos la más importante son las infecciones por bacilos gram negativos. Y en las infecciones fúngicas predomina la presencia de *Candida*.

---



## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Winston DJ, et al. Infections in liver transplant recipients. Clin Infect Dis 1995;21:1077

<sup>2</sup>Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997;10:86-124.

<sup>3</sup>Fishman JA and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Infection in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 (Suppl 4): S3.

<sup>4</sup>Mittal C, Hassan S, Arshad S et al. *Clostridium difficile* infection in liver transplant recipients: A retrospective study of rates, risk factors and outcomes. Am J Transplant 2014; XX: 1-7.

<sup>5</sup>Kotton C.N. CMV: Prevention, diagnosis and therapy. Am J Transplant 2013;13:24-40.77.

<sup>6</sup>Singh N, Avery RK, Munoz P, et al. Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. Clin Infect Dis 2003;36:46.

<sup>7</sup>Singh N, Paterson DL, *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis. 1998;27:1266.

<sup>8</sup>Fischer S., Lu K and the infectious diseases community of practice. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013;13:9-21.

<sup>9</sup>Bratzler D, Patchen E, Olsen K. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm.2013;70:195-283.

<sup>10</sup>Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp388-416, 2005.

<sup>11</sup>Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis.

<sup>12</sup>Razonable RR, Humar A and the AST Infectious Diseases Community of practice. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. American Journal of Transplantation 2013;13:93-106.

- <sup>13</sup>Practice Guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:331-50.
- <sup>14</sup>Kim S. I. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014;20(20):6211-6220.
- <sup>15</sup>Hollenbeak CS, Alfrey EJ, Souba WW. The effect of surgical site infections on outcomes and resource utilization after liver transplantation. *Surgery* 2001;130:388-395.
- <sup>16</sup>Playford EG, Webster AC, Sorell TC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane database Syst Rev* 2004; : CD004291.
- <sup>17</sup>Manuel O, Humar A, Preiksaitis J. Comparison of Quantiferon-TB Gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007;7:2797-2801.
- <sup>18</sup>Kim Y.J., Kim S.I., Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2008;10:316-324.
- <sup>19</sup>Kusne S, Dummer JS, Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;67:132-143.
- <sup>20</sup>Singh N. Impact of current transplantation practices on the changing epidemiology of infections in transplant recipients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:156-161.
- <sup>21</sup>Brownback KR, Simpson QS. Association of bronchoalveolar lavage yield with chest tomography findings and symptoms in immunocompromised patients. *Ann Thorac Med*. 2013 Jul;8(3):153-9.
- <sup>22</sup>Garbino J, Romand JA, Pittet D, et al. Infection and rejection in liver transplant patients: a 10-year Swiss single-centre experience. *Swiss Med Wkly* 2005;135:587-593.
- <sup>23</sup>Atilgan Ok, Özdemir BH, Invasive fungal infections in liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2014 Mar;12 Suppl 1:110-6
- <sup>24</sup>Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The Global challenge of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clinical infectious diseases* 2014;58(9):1274-83.
- <sup>25</sup>Horan JL, Kubin CJ, Fink SA. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infections in orthotopic liver transplantation. In program and abstracts of the 51<sup>st</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, American society of microbiology, Chicago, IL, 2011.
- <sup>26</sup>Kim SI, Kim YJ, Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients. *Yonsei Med J* 2009;50:112-121

<sup>27</sup>Al-Hasan MN, Razonable RR, Incidence rate and outcome of gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:8354-843.

<sup>28</sup>Coilly A, Roche B, Samuel D. Current Management and perspectives for HCV recurrence after liver transplantation. *Liver int* 2013 Feb;33 Suppl 1:56-62.