

# Infecciones bacterianas durante el primer mes post trasplante hepático. Experiencia de 12 años en un único centro. Montevideo-Uruguay

Bacterial infections during the first month after liver transplantation. 12 years experience in a single center. Montevideo-Uruguay

Jimena Prieto<sup>1,2</sup>, Camila Abaracón<sup>2</sup>, Martín López<sup>1</sup> y Julio Medina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Equipo Enfermedades Infecciosas. Programa Trasplante Hepático. Montevideo. Uruguay.

<sup>2</sup>Cátedra Enfermedades Infecciosas. Universidad de la República.

Recursos institucionales. No hubo financiamiento externo.

Conflictos de interés: no presentan.

Recibido: 19 de julio de 2023 / Aceptado: 11 de agosto de 2023

## Resumen

**Introducción:** Las infecciones bacterianas en trasplante hepático (TH) son una de las principales causas de morbimortalidad. **Objetivo:** Caracterizar las complicaciones infecciosas bacterianas en el primer mes postrasplante. **Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo entre los años 2009-2020. **Resultados:** 225 pacientes recibieron un TH. 80 (35,5%) desarrollaron al menos un episodio de infección bacteriana en el primer mes postrasplante hepático. Hubo 105 episodios de infección bacteriana con una incidencia de 46,6%. El foco más frecuente fue el abdominal (48,6%) y el microorganismo predominante fue *Klebsiella* spp. De los 104 aislamientos, el 57,6% presentaron un perfil MDR/XDR. Los pacientes que desarrollaron una complicación infecciosa presentaron menor sobrevida al alta hospitalaria en comparación con los que no la presentaron 87,5 versus 94,5% [OR 4,18 (IC 95%: 1,5-11,6)]. En el análisis multivariado la reintervención quirúrgica precoz [OR 4,286 (IC 95%: 1,911-9,61)], mostró un riesgo significativo de desarrollar una complicación infecciosa bacteriana en el primer mes postrasplante. **Conclusiones:** Tres de cada 10 pacientes presentaron una infección bacteriana en el primer mes postrasplante con una alta incidencia de bacilos gramnegativos MDR/XDR. Los pacientes que desarrollaron una complicación infecciosa presentaron una menor sobrevida al alta. La reintervención quirúrgica precoz se identificó como un factor predisponente de infección temprana.

**Palabras clave:** trasplante hepático; infección bacteriana; morbimortalidad.

## Abstract

**Background:** Bacterial infections are one of the main causes of morbidity and mortality in liver transplant recipients (LT). **Aim:** To characterize bacterial infectious complications in the first month after a liver transplant. **Methods:** Retrospective analysis of a cohort of liver transplant recipients who presented at least one bacterial infectious complication in the first month after transplant between 2009 and 2020. **Results:** 225 patients were analyzed. 80 (35.5%) had at least one documented bacterial infection during the first month after transplant. 105 bacterial infections were documented, with an incidence of 46.6%. The most frequent origin was intra-abdominal (48.6%) and the predominant isolated microorganism was *Klebsiella* spp. Among 104 isolated microorganisms 57.6% showed MDR/XDR profile. Patients who developed a bacterial infectious complication had a shorter overall survival (OS) after discharge from hospital (87.5% vs 94.5%) [OR 4.18 (IC 95%: 1.5-11,6)]. When multivariate analysis of predisposing factors was performed early surgical reoperation was the only variable associated with an increased risk of developing a bacterial complication in the first month [OR 4.286 (IC 95%: 1.911-9.61)]. **Conclusions:** Three out of 10 patients developed a bacterial infectious complication during the first month after liver transplant with a high incidence of gram-negative bacillus MDR/XDR. Patients who presented infectious complications had a shorter OS after discharge, and early reoperation was identified as a predisposing factor of early infectious complications.

**Palabras clave:** liver transplant; infectious complication; mortality.

## Correspondencia a:

Jimena Beatriz Prieto  
jimeprieto78@gmail.com

## Introducción

El trasplante hepático (TH) se ha convertido en una opción terapéutica para los pacientes con hepatopatías en fases terminales<sup>1-5</sup>. Dentro de las barreras para un trasplante exitoso se identifican las complicaciones infecciosas en el post trasplante<sup>6,7</sup>.

Las complicaciones infecciosas presentan una alta incidencia en el TH según reportes internacionales. Las mismas superan el 60% siendo una de las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes<sup>1-2</sup>. La mayor parte de estas (80%) son tempranas<sup>1-6</sup>; predominando las infecciones bacterianas nosocomiales, con una emergencia de microorganismos multi drogo resistentes (MDR) como desafío adicional<sup>1,5-6-10</sup>.

Existen pocos trabajos en Latinoamérica que evalúen la incidencia y características de las infecciones bacterianas específicamente en el post TH discriminado por período de tiempo. Entre las comunicaciones existentes, contamos con Guerra JF y cols., en Chile, quienes reportan una incidencia de complicaciones infecciosas en 47% de los pacientes, la mayoría de estas bacterianas y representando las complicaciones intra abdominales las más frecuentes<sup>11</sup>. En nuestro país, con el fin de ampliar el conocimiento en el área de las infecciones bacterianas en receptores de trasplante de órgano sólidos, nuestro grupo ha reportado las infecciones bacterianas en receptores de trasplante renal, infección de sitio quirúrgico en TH y neumonía en el primer mes post TH<sup>12-14</sup>.

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento sobre las complicaciones infecciosas bacterianas en el primer mes post trasplante, caracterizamos las mismas en un período de 12 años en el Programa Nacional de Trasplante Hepático (2009-2020).

## Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el único centro de TH (Unidad bi institucional) ubicado en el Hospital central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) de Montevideo, Uruguay. Se incluyeron pacientes receptores de TH y hepato-renal ingresados prospectivamente en la base de datos nacional de trasplante BaDaInTOS. El período de estudio fue del 14 de julio de 2009 al 31 de diciembre de 2020.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los receptores de TH o hepato-renal que hubieran sobrevivido a las primeras 24 horas post trasplante.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los receptores de TH o hepato-renal, que fallecieron en las primeras 24 horas post trasplante.

### Variables

Las variables utilizadas fueron las siguientes: en el período pre trasplante se incluyeron la edad, sexo biológico, diabetes mellitus, el tratamiento con fármacos inmunosupresores, MELD (ver más adelante) y linfopenia al momento del trasplante, uso de antimicrobianos en los tres meses previos al trasplante, el re trasplante, órgano a trasplantar y la colonización nasal/rectal. Estas últimas se detectan mediante hisopados de vigilancia de rutina a todos los pacientes en el pre trasplante en búsqueda de colonización nasal por *Staphylococcus aureus* que determine la necesidad de decolonización previo al trasplante y una muestra rectal como vigilancia activa de bacilos gramnegativos (BGN) MDR, cuya identificación determine adaptar nuestra profilaxis quirúrgica estándar basada en piperacilina/tazobactam asociado a gentamicina. En cuanto a las variables enroladas al momento del trasplante, se registró si el donante cursaba un evento infeccioso y su etiología, la presencia de bacteriemia en el receptor, si la profilaxis quirúrgica se realizó adecuadamente (dosis y tiempo adecuado con respecto al acto quirúrgico y con los repiques indicados de acuerdo con la duración o sangrado en caso de que correspondiera), el tiempo anestésico-quirúrgico, la presencia de aislado microbiológico en el líquido de preservación y el uso de timoglobulina como inmunosupresión de inducción. Los datos obtenidos tras el trasplante incluyeron la reintervención quirúrgica precoz (< 14 días), la infección/enfermedad por citomegalovirus, rechazo agudo y el evento infeccioso desencadenado en el receptor, especificando el aislado microbiológico y su perfil de sensibilidad *in vitro*. Por último, se valoró la sobrevida al alta hospitalaria.

### Definiciones

Se utilizaron las definiciones de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS)<sup>15</sup>.

**MELD (Model for End-stage Liver Disease):** puntaje que calcula la probabilidad de supervivencia de un paciente con enfermedad hepática en fase terminal, sobre la base de tres variables (bilirrubinemia, INR y creatinina). Es un índice pronóstico utilizado para estimar la mortalidad a tres meses y que se aplica para priorizar a los pacientes en lista de espera de TH.

**Perfil de susceptibilidad *in vitro***<sup>16</sup>. Se consideró multirresistente (MDR), extremadamente resistente (XDR). Estos criterios fueron:

- i. MDR: el microorganismo muestra sensibilidad intermedia o resistente al menos a un agente en tres o más categorías de antimicrobiano.
- ii. XDR: el microorganismo muestra resistencia al menos a un agente en todas las categorías menos una o dos.

### Análisis estadístico

Los resultados se presentan como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, medias y DE para las variables continuas con distribución normal y mediana e IQR para las variables continuas con distribución no normal. Se utilizó para el análisis univariado la prueba de  $\chi^2$  y cuando el valor esperado de una casilla en las tablas de contingencia era  $\leq 5$  se utilizó el test de Fischer en las variables categóricas. Para las variables continuas se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución, y la prueba de Mann-Whitney U para la comparación de medias. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ . El análisis multivariado se realizó mediante modelo de regresión logística; se seleccionaron para el modelo inicial los factores que mostraban una asociación estadísticamente significativa con el resultado en los análisis univariados. No se buscó interacción entre variables en el análisis multivariado. El análisis fue realizado con el programa SPSS V. 25.0

### Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Todos los datos se presentan de tal manera que los pacientes individuales no pudieran ser identificados.

## Resultados

De un total de 225 pacientes receptores de TH en el período analizado, 61,8% correspondieron al sexo masculino con una mediana de edad de 46 años (37-48). Las características de la población se muestran en la Tabla 1. Ochenta pacientes (35,6%) presentaron al menos una infección bacteriana en el primer mes postrasplante. El número total de eventos infecciosos fue de 105 lo que determinó una tasa de incidencia acumulada de 46,6 por cada 100 trasplantes.

En cuanto a los focos infecciosos, el sitio más frecuentemente involucrado fue el abdominal con 51 eventos, representando 48,6% del total de episodios infecciosos (51 de 105). Le siguió en frecuencia el foco respiratorio con 27 eventos (25,7%) del total de episodios infecciosos. Las bacteriemias se ubicaron en tercer lugar con un total de 17 eventos (16,2%) Por último, el foco urinario fue el menos frecuente con 10 eventos totales lo que equivale a 9,5% del total de episodios infecciosos (Tabla 2).

Al analizar las infecciones por foco, la infección de sitio quirúrgico (ISQ) fue la más frecuente dentro del foco abdominal con 19 casos (37,2%). De estas, ocho fueron ISQ superficiales, cuatro ISQ profundas y siete ISQ órgano/espacio. En cuanto al foco respiratorio la neumonía intrahospitalaria fue la prevalente con 13 casos (48%). Por último, la bacteriemia primaria predominó en el foco

Tabla 1. Generalidades de la población receptora de trasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2009-2020 (n = 225)

Variables	
Sexo masculino, n (%)	139 (61,8)
Edad, mediana (P25-P75) años	46 (37-58)
Órgano transplantado	
Hepático, n (%)	214 (95,1)
Hepato-renal, n (%)	11 (4,9)
MELD pre trasplante, mediana (P25-P75)	21 (16-22)
Enfermedad que determinó el fallo del órgano	
Alcoholismo, n (%)	50 (22,2)
Autoinmune, n (%)	60 (26,6)
VHC, n (%)	18 (8)
NASH, n (%)	13 (5,8)
Mas de una enfermedad, n (%)	24 (10,7)
Otros, n (%)	60 (26,7)
Pacientes con infección bacteriana en el primer mes postrasplante, n (%)	80 (35,6)
Vivos al alta hospitalaria, n (%)	207 (92)
MELD: Model for End-stage Liver Disease; n: número NASH: Non-Alcoholic SteatoHepatitis.	

Tabla 2. Frecuencia de los distintos sitios infecciosos en el primer mes postrasplante en pacientes receptores de trasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático – Uruguay. Período 2009-2020.

Evento infeccioso. Total 105. N (%)	n (%)		
Abdominal n:51 (48,6%)	ISQ n: 19 (37,2%)	Superficial Profunda Órgano/espacio Total	8 (42,1) 4 (21,1) 7 (36,8) 19 (100)
		Colangitis Peritonitis Otras	5 (9,8) 12 (23,5) 11 (21,6)
		Gastrointestinal: <i>Clostridiooides difficile</i>	4 (7,8)
	Total		51 (100)
Respiratorio n:27 (25,7%)	Traqueobronquitis Neumonía IH NAVM		7 (26) 13 (48) 7 (26)
	Total		27 (100)
Bacteriemia n:17 (16,2%)	Primaria Relacionada a catéter		9 (53) 8 (47)
	Total		17 (100)
Urinario n: 10 (9,5%)	PNA ITU sin dato		4 (40) 6 (60)
	Total		10 (100)

ISQ: infección de sitio quirúrgico, IH: intrahospitalaria, NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica, PNA: pielonefritis aguda; ITU: infección del tracto urinario.

endovascular con nueve eventos y la pielonefritis aguda en el foco urinario con cuatro eventos. La frecuencia de los distintos eventos infecciosos puede verse en la Tabla 2.

La frecuencia de las complicaciones infecciosas distribuida durante los 12 años de programa se resume en la Figura 1, observándose un aumento en las mismas en el año 2020, particularmente dado por aumento del número de infecciones abdominales y vinculadas a catéter.

Desde el punto de vista microbiológico, se envió para estudio un total de 122 muestras clínicas. En 104 casos hubo aislamiento microbiológico, lo cual representa 85,2% del total de muestras analizadas. En 18 casos no se aisló microorganismo (14,8%) (Tabla 3).

Los BGN fueron los microorganismos predominantes representando 65,4% (n = 68) de los aislados. De estos, *Klebsiella* spp (n = 26) y *Acinetobacter baumannii* (n = 14) fueron los más frecuentes con un perfil de MDR/XDR de 80,1% (n = 21) y 78,6% (n = 11), respectivamente. Le siguieron en frecuencia *Pseudomonas* spp (n = 7) y las enterobacterias *Escherichia coli* (n = 7) y *Enterobacter* spp (n = 6). El resto de los aislados correspondió a *Citrobacter freundii* (n = 1), *Serratia marcescens* (n = 1), *Morganella morganii* (n = 2), *Stenotrophomonas maltophilia* (n = 2) y *Aeromonas hydrophila* (n = 1). Las cocáceas grampositivas (CGP) representaron 30,7% (n = 32) de los aislados, siendo *Enterococcus* spp. el microorganismo más frecuente

(n = 19) con una resistencia a ampicilina presente en 47% de los casos (n = 9); no se reportaron aislados resistentes a vancomicina. Le siguieron en frecuencia *Staphylococcus coagulasa negativa* con un 31,2% (n = 10), *Staphylococcus aureus* 6,3% (n = 2) y *Streptococcus* spp. 3,1% (n = 1). En la Tabla 3 se describe el perfil de susceptibilidad *in vitro* de cada microorganismo.

En total, 18 pacientes fallecieron al final del seguimiento (10 con infección y ocho sin infección). La supervivencia fue de 87,5% en los pacientes infectados y de 94,5% en los no infectados [OR 4,18 (IC 95%: 1,5-11,6)]. Dentro de los pacientes infectados se destaca que nueve fallecieron por una complicación infecciosa y uno falleció por un evento no infeccioso.

En la Tabla 4 se analizan los potenciales factores asociados a infección bacteriana en el primer mes posttrasplante. De este análisis univariado surgen como factores que podrían estar asociados al desarrollo de complicaciones infecciosas: el valor de MELD previo al trasplante, vinculado a este específicamente un MELD mayor a 25, el uso de antimicrobianos en los tres meses previos al trasplante y la reintervención quirúrgica precoz. A partir de estas y utilizando otras variables que consideramos de relevancia en el análisis multivariado, la única variable significativa fue la reintervención quirúrgica precoz.

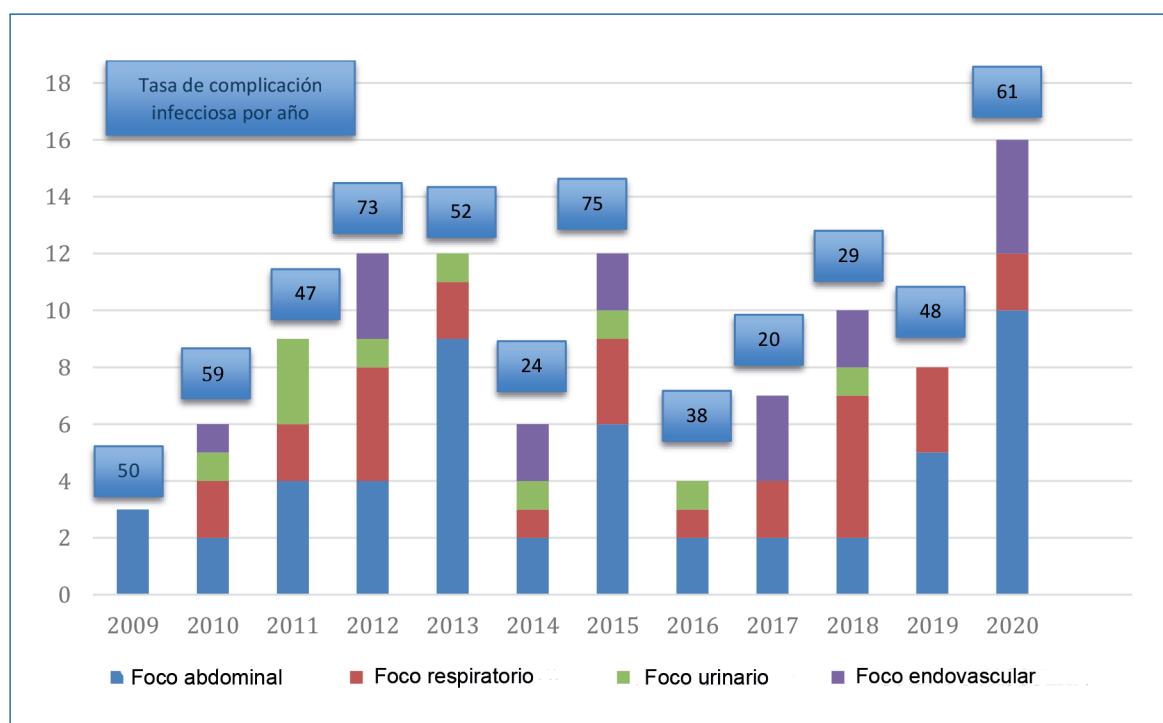


Figura 1.

**Tabla 3. Frecuencia de microorganismos aislados en el primer mes postrasplante en pacientes receptores de trasplante hepático. Programa de Trasplante Hepático-Uruguay, período 2009-2020**

Microorganismos. Total 104 n (%)		Perfil de susceptibilidad <i>in vitro</i> (n)	
CGP N: 32 (30,7)	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	10 (31,2)	MS (1) MDR (9)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (6,3)	MS (2)
	<i>Streptococcus</i> spp	1 (31)	MS (1)
	<i>Enterococcus</i> spp	19 (59,4)	S AMP (10) R AMP (9)
Total		32 (100)	
BGN N: 68 (65,4)	<i>Escherichia coli</i>	7 (10,3)	MS (3) MDR (4)
	<i>Klebsiella</i> spp	26 (38,2)	MS (5) MDR (18) XDR (3)
	<i>Acinetobacter</i> spp	14 (20,6)	MS (2) MDR (2) XDR (9)*
	<i>Pseudomonas</i> spp	7 (10,3)	MS (4) MDR (2) XDR (1)
	<i>Enterobacter</i> spp	6 (8,8)	MS (4) MDR (1) XDR (1)
	Otros BGN	8 (11,8)	MS (7) MDR (1)
Total		68 (100)	
BGP N: 4 (3,9)	<i>Clostridoides difficile</i>	4 (3,9)	-----
Total		4 (100)	
Sin aislamiento		18	-----

\*Sin dato: 1. CGP: cocáceas grampositivas. BGN: bacilos gramnegativos. BGP: bacilo grampositivo. MS: multisensible. MDR: multidrogoresistente. XDR: extremadamente resistente

**Tabla 4. Potenciales factores asociados a infección bacteriana en el primer mes postrasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2009-2020.**

	Con infección n = 80 (35,6%)	Sin infección n = 145 (64,4%)	ORc (IC 95%)	Valor p
<b>Variables pre trasplante</b>				
Sexo masculino, n (%)	53 (66,2)	86 (40,7)	1,05 (0,59-1,84)	0,86
Edad media años (DE)	46,6 (14,54)	46,2 (14,8)		0,84
MELD pre trasplante, media	22 (7,86)	20 (6,04)		0,021
MELD ≥ 25	22 (27,5)	20 (13,8)	<b>1,7 (1,24 - 2,49)</b>	<b>0,003</b>
Órgano transplantado	Hígado, n (%)	77 (96,3)	137 (94,5)	0,647 (0,19-2,19)
	Hígado- riñón n (%)	3 (3,7)	8 (5,5)	1,54 (0,45-5,22)
Re trasplante n (%)	7 (8,8)	9 (6,2)	1,09 (0,38-3,13)	0,86
Diabetes mellitus n (%)	14 (17,5)	27 (18,6)	1 (0,50-2,03)	0,98
Uso previo de fármacos inmunosupresores	18 (22,5)	35 (24,1)	0,81 (0,42-1,57)	0,54
Uso de antimicrobianos en los tres meses previo al trasplante n(%)	44 (55)	53 (37)	<b>2,1 (1,2-3,7)</b>	<b>0,007</b>
Linfopenia <1000/mm <sup>3</sup> n (%)	38 (47,5)	69 (47,6)	0,99 (0,57-1,7)	0,99
Colonización nasal y/o rectal n (%)	34 (42,5)	48 (33,6)	1,59 (0,90-2,79)	0,1
Colonización MDR n (%)	19 (23,8)	25 (17,5)	1,57 (0,79-3,08)	0,18
<b>Variables del trasplante</b>				
Infección del donante	13 (16,7)	32 (22,2)	0,68 (0,33-1,38)	0,28
Tiempo AAQ (min), media	414 +/- 96	439,2 +/- 101		0,08
Líquido de preservación positivo n (%)	48 (66,7)	96 (74,4)	1,4 (0,74-2,65)	0,28
Uso de timoglobulina en inmunosupresión de inducción o rechazo n (%)	2 (2,5)	2 (1,4)	2,78 (0,45-17)	0,35
<b>Variables post trasplante</b>				
Reintervención precoz (< 14 días) n (%)	24 (30)	10 (6,9)	<b>4,9 (2,24-10,7)</b>	<b>0,00</b>
Infección/enfermedad por CMV n (%)	5 (6,9)	9 (6,2)	0,71 (0,21-2,34)	0,57
Rechazo* n (%)	18 (22,5)	30 (21,3)	0,94 (0,48-1,83)	0,86

Abreviaturas de Tabla 8. AAQ: acto anestésico-quirúrgico. MDR: multidrogoresistente. CMV: citomegalovirus.

**Tabla 5. Factores de riesgo independientes asociados a infección bacteriana en el primer mes posttrasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2009-2020**

Variables pre trasplante	aOR (IC 95%)	Valor p
MELD :25	1,935 (0,94-3,99)	0,074
Uso previo de antimicrobiano	0,56 (0,306-1,026)	0,061
Colonización nasal y/o rectal n (%)	0,644 (0,29-1,40)	0,268
Colonización MDR n (%)	0,88 (0,348-2,23)	0,788
Tiempo AAQ	0,999 (0,998-1,001)	0,459
Reintervención quirúrgica precoz	4,286 (1,911-9,61)	< 0,001

AAQ: acto anestésico-quirúrgico. MDR: multidrogorresistente.

## Discusión

Este estudio representa el primer trabajo nacional sobre complicaciones bacterianas en el primer mes posterior al TH. Abarca 12 años de experiencia en los cuales se han implementado diferentes estrategias para la prevención y manejo de las mismas.

Coincidentemente con otros centros, identificamos una alta incidencia de complicaciones infecciosas: 35,5% en el total de pacientes incluidos, quienes presentaron una menor sobrevida al alta en comparación con aquellos que no las presentaron, 87,5 versus 94,5% [OR 4,28 (IC 95%:1,911-9,61)<sup>5,8, 14-21</sup>.

De los 105 eventos infecciosos identificados, el foco abdominal y el respiratorio fueron los predominantes representando 48,6% (51/105) y 25,7% (27/105) del total, respectivamente. Le siguieron en frecuencia las bacteriemias con 16,2% (17/105), siendo estos hallazgos similares a lo reportado por Leibovici-Weissman Y y cols.<sup>22</sup>.

Dentro de las complicaciones infecciosas abdominales, la ISQ fue la complicación más frecuente con una incidencia acumulada de 8,4% (19 en 225). Internacionalmente su incidencia varía entre 8 y 37% según los diferentes reportes de series<sup>22-31</sup>. Es interesante destacar que cuando analizamos esta complicación a lo largo de la historia del programa, vemos que para el año 2014 la incidencia acumulada de las ISQ era de 15,8% (13/108). Estos datos fueron publicados en 2014, junto a un protocolo que planteaba un abordaje multimodal, mediante las cuales se logró un descenso significativo posterior de las mismas [RR 0.15 (IC 95%: 0,087-0,255)]<sup>24</sup>. El paquete de medidas incluía el uso sistemático de clorhexidina alcohólica al 2%, así como la eliminación de la utilización de éter en la preparación de la piel, y el cambio en la profilaxis quirúrgica antimicrobiana.

El segundo foco más frecuentemente identificado fueron las neumonías. En este sentido, en el programa se ha implementado desde sus inicios la extubación precoz antes de las 8 horas de finalizado el acto quirúrgico ya que

ha demostrado ser un factor protector para el desarrollo de este tipo de infecciones. Estos datos fueron publicados por nuestro grupo en el año 2018<sup>14</sup>.

Por otra parte, desde fines del 2014 se ha realizado una auditoría en cuanto al uso sistemático de clorhexidina al 2% para la colocación de catéteres venosos centrales (CVC) con el objetivo de reducir las incidencias de bacteriemias relacionadas a catéter.

Al analizar los eventos infecciosos distribuidos por años, objetivamos que desde el año 2016 hasta el 2019, las tasas de infecciones se mantuvieron por debajo de 50 por cada 100 trasplantes; sin embargo, en el año 2020, se observó un incremento de las mismas. Este aumento pensamos que sea de causa multifactorial; por una parte, reflejo de la situación sanitaria vivida debido a la pandemia SARS CoV-2, algo coincidente con lo informado internacionalmente, sumado a la emergencia de la MDR/XDR bacteriana a nivel global y al ingreso de dos pacientes particularmente desafiantes desde el punto de vista infeccioso ese año.

Desde el punto de vista microbiológico fueron 104 los microorganismos involucrados, siendo los BGN los más frecuentes con 65,4% de los aislados. De estos, 62% presentó un perfil MDR o XDR, datos comparables con otros centros<sup>30-35</sup>. Estos hallazgos son esenciales para guiar las estrategias terapéuticas siendo fundamental su cobertura en nuestros planes de tratamiento empírico.

Los BGN más frecuentemente identificados fueron *A. baumannii* y *Klebsiella* spp, con una incidencia de 14 (20,6%) y 26 (38,2%) aislados, respectivamente, resultados equiparables con lo reportado por otros servicios<sup>23,26,32-34</sup>. En nuestro trabajo presentaron perfil de MDR o XDR 78,6% de los aislados de *A. baumannii* y de MDR o XDR 80,7% de los aislados de *Klebsiella* spp. Cabe destacar que *A. baumannii* ha mostrado un descenso sostenido en su incidencia con un reporte de dos casos en los últimos seis años. Por este motivo, en este momento no es un microorganismo que actualmente consideremos en nuestros planes empíricos. En total se aislaron cuatro enterobacterias productoras de carbapenemas (CPE) representando 5,9% de todos los aislados por BGN. Si bien la incidencia de estos microorganismos en nuestro centro aún permanece baja, la emergencia global de infecciones por CPE constituye una amenaza mundial siendo fundamental la vigilancia activa de este fenómeno para determinar nuestros planes empíricos futuros.

Respecto a las cocáceas grampositivas, *Enterococcus* spp. fue el microorganismo prevalente (59,4%) destacando un alto porcentaje de estos en infecciones abdominales, dato que concuerda con lo publicado por Zhang y cols.<sup>32</sup>. La resistencia a ampicilina se presentó en 47,3% de los casos, por lo que vancomicina es un antimicrobiano a tener presente en el tratamiento empírico para este tipo de infecciones.

En el análisis univariante se identificó a los factores predisponentes, como el valor de MELD elevado (mayor a 25), la exposición previa a antimicrobianos y la reintervención quirúrgica precoz como factores que mostraron un riesgo significativo de desarrollar una infección en el postrasplante. Resultados similares fueron publicados por Avkan-Oguz y cols.<sup>18</sup>, quienes reportaron como factores predisponentes de infección temprana un MELD elevado pre trasplante, la reintervención quirúrgica y estadía hospitalaria prolongada, entre otros. Estos resultados no pudieron ser confirmados con el análisis multivariante donde solo la reintervención quirúrgica llegó a ser estadísticamente significativa. [OR 4,286 (IC 95%1,911-9,61)]. En el análisis multivariado se observó una disminución significativa en el OR ajustado en comparación con el OR crudo; esto puede deberse a la presencia de variables de confusión que no fueron incluidas en el análisis de factores favorecedores (por ej.: etiología de la hepatopatía, infecciones previas al trasplante, necesidad de terapia de remplazo renal, etc.) o a la presencia de interacciones complejas entre las variables las que no fueron analizadas.

La identificación temprana de los factores predisponentes, así como el registro activo de las características

de las complicaciones infecciosas, nos permitirá adaptar nuestras estrategias de prevención y tratamientos antimicrobianos empíricos ajustados a las necesidades de nuestros pacientes.

Algunas de las limitaciones de este trabajo fueron que se trató de un estudio retrospectivo, en un único centro; y con fortalezas como ser el análisis de un periodo de estudio de 12 años, donde las variables del trabajo fueron ingresadas prospectivamente en la base nacional de trasplante.

## Conclusiones

En nuestro centro, tres de cada 10 pacientes presentaron al menos una infección bacteriana en el primer mes postrasplante, con una menor sobrevida al alta en comparación con los que no la presentaron. Los BGN con perfil MDR y XDR fueron los principales microorganismos involucrados. La reintervención quirúrgica precoz se identificó como factores predisponentes de infección temprana.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Garrido R S, Fortún J, Montejo M, Varo E. Trasplante Hepático. In: Aguado J M, Fortún J, Gavaldà J, Pahissa A, De la Torre J. Infecciones en pacientes trasplantados. 3a ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 473-498.
- 2.- Cakin O, Cakici S, Karaveli A, Yildiz I, Ogunc D, Gunsever F, et al. Liver transplantation and early culture growth: risk and impact? *Transplant Proc.* 2019; 51(7): 2466-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.169.
- 3.- Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muijes P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016; 64(2): 433-85. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
- 4.- Mainardi V, Menéndez J, Valverde M, San Martín G, Prieto J, Noceti O, et al. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. *Rev Med Urug.* 2020; 36(4): 341-53. doi: <https://doi.org/10.29193/rmu.36.4.2>.
- 5.- Contreras A G, McCormack L, Andraus W, de Souza M Fernandes E, Serrablo A, Jarufe N, et al. Current status of liver transplantation in Latin America. *Int J Surg.* 2020; 82S: 14-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijss.2020.03.039>.
- 6.- Van Delden C, Stampf S, Hirsch H H, Manuel O, Meylan P, Cusini A, et al. Burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(7): 4-6. doi: 10.1093/cid/ciz113.
- 7.- Losada I, Cuervas-mons V, Millán I, Dámaso D. Infección precoz en el paciente con trasplante hepático: incidencia, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2002; 20(9): 422-30. doi: 10.1016/S0213-005X(02)72837-1.
- 8.- Heldman M R, Ngo S, Dorschner P B, Helfrich M, Ison M G. Pre - and post - transplant bacterial infections in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21(5): 1-7. doi: 10.1111/tid.13152.
- 9.- Cuervas-Mons V. Infección bacteriana temprana en el paciente con trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2004; 27(Supl 4): 95-100. file:///C:/Users/Pepe/Downloads/13067458.pdf.
- 10.- Fernández J, Piano S, Bartoletti M, Wey E Q. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J Hepatol.* 2021; 75(S1): S101-17. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.010.
- 11.- Guerra J F, Quezada J L, Cancino A, Arrese M, Wolff R, Benítez C, et al. Trasplante hepático: evolución, curva de aprendizaje y resultados después de los primeros 300 casos. *Rev. Méd. Chile.* 2019; (147)8: 955-64. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000800955>.
- 12.- Prieto J, Medina J C, López M, Scalone P, Harguindeguy, Leites A, et al. Infección de sitio quirúrgico en el Programa de Trasplante Hepático en Uruguay. *Rev Med Urug.* 2014; 30(2): 112-22. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.047.
- 13.- Medina J C, Antelo V, Nin M, Arteta Z, González F, Bazet C, et al. Infecciones bacterianas en pacientes receptores de trasplante renal y reno-páncreas: alta incidencia de microorganismos multirresistentes *Rev. Méd. Urug.* 2012; 28(3): 190-8. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v28n3/v28n3a05.pdf>
- 14.- Prieto J, López M, Rando K, Castelli J, Medina JC. Early bacterial pneumonia after hepatic transplantation: Epidemiologic profile. *Transplant Proc.* 2018; 50(2): 503-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.047.
- 15.- Horan T C, Andrus M, Dukeck M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36(5): 309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
- 16.- Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R B, Carmeli Y, Falagas M E, Giske CG, et al.

- Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3): 268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- 17.- Jafarpour Z, Pouladfar G, Malek Hosseini S A, Firoozifar M, Jafari P. Bacterial infections in the early period after liver transplantation in adults: A prospective single-center cohort study. *Microbiol Immunol.* 2020; 64(6): 407-15. doi: 10.1111/1348-0421.12785.
- 18.- Avkan-Oguz V, Ozkardesler S, Unek T, Ozbilgin M, Akan M, Firuzan E, et al. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45(3): 993-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.067.
- 19.- Chen F, Pang X-Y, Shen C, Han L-Z, Deng Y-X, Chen X-S, et al. High mortality associated with gram-negative bacterial bloodstream infection in liver transplant recipients undergoing immunosuppression reduction. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(45): 7191-203. doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i45.7191>.
- 20.- Shafeekhani M, Mirjalili M, Vazin A. Prevalence, risk factors and treatment of the most common Gram-negative bacterial infections in liver transplant recipients: A review. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 3485-95. doi: 10.2147/IDR.S226217.
- 21.- Millson C, Considine A, Cramp M E, Holt A, Hubscher S, Hutchinson J, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - Part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol.* 2020; 11(5): 385-96. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2019-101216>.
- 22.- Leibovici-Weissman Y, Anchel N, Nesher E, Leshno M, Shlomai A. Early post-liver transplantation infections and their effect on term survival. *Transpl Infect Dis.* 2021; 23(4): 1-9. doi: 10.1111/tid.13673.
- 23.- Viehman J A, Clancy C J, Clarke L, Shields R K, Silveira F P, Kwak E J, et al. Surgical site infections after liver transplantation: emergence of multidrug-resistant bacteria and implications for prophylaxis and treatment strategies. *Transplantation.* 2016; 100(10): 2107-14. doi: 10.1097/TP.0000000000001356.
- 24.- Prieto J, Medina J C, López M, Rando K, Iglesias C, Harguindeguy M, et al. Impact of a multimodal approach in prevention of surgical site infection in hepatic transplant recipients. *Transplant Proc.* 2016; 48(2): 658-64. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.047.
- 25.- Abbo L M, Antonio P. Surgical site infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33(9): 1-19. doi: 10.1111/ctr.13589.
- 26.- Oliveira R A, Mancero J M P, Faria D F, Poveda V de B. A retrospective cohort study of risk factors for surgical site infection following liver transplantation. *Prog Transplant.* 2019; 29(2): 144-149. doi: 10.1177/1526924819835831.
- 27.- Hreńczuk M, Biedrzycka A, Łagiewska B, Kosieradzki M, Małkowski P. Surgical site infections in liver transplant patients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2020; 52(8): 2497-2502. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.093.
- 28.- Abdo-Cuza A A, Gómez-Bravo M A, Pérez-Bernal J B, Suárez-López J, Gómez-Peire F, Leiva-Torres JL, et al. Health care-associated infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2020; 52(2): 509-11. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.12.010
- 29.- Freire M P, Song A T W, Oshiro I C V, Andraus W, D'Albuquerque LAC, Abdala E. Surgical site infection after liver transplantation in the era of multidrug-resistant bacteria: what new risks should be considered? *Diagnostic Microbiol Infect Dis.* 2021; 99(1): 1-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115220.
- 30.- Phichaphop C, Apiwattanakul N, Techasaensiri C, Lertudomphonwanit C, Treepongkaruna S, Thirapattaraphan C, et al. High prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacterial infection following pediatric liver transplantation. *Medicine.* 2020; 99(45): 1-7. doi: 10.1097/MD.00000000000023169.
- 31.- Aguado J M, Silva J T, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev.* 2018; 32(1): 36-57. doi: 10.1016/j.tre.2017.07.001.
- 32.- Zhang W, Wang W, Kang M, Wu S, Liu Y, Liao Q, et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: Microbial epidemiology, risk factors for infection and death with infection. *Ann Transplant.* 2020; 25: 1-12. doi: 10.12659/AOT.921591.
- 33.- Lim S, Kim E J, Lee T B, Choi B H, Park Y M, Yang K, et al. Predictors of postoperative infectious complications in liver transplant recipients: experience of 185 consecutive cases. *Korean J Intern Med.* 2018; 33(4): 798-806. doi: 10.3904/kjim.2017.230.
- 34.- Kawecki D, Pacholczyk M, Łagiewska B, Sawicka-Grzelak A, Durlik M, Mlynarczyk G, et al. Bacterial and fungal infections in the early post-transplantation period after liver transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc.* 2014; 46(8): 2777-81. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.08.031.
- 35.- Fariñas M C, González-Rico C, Fernández-Martínez M, Fortún J, Escudero-Sánchez R, Moreno A, et al. Oral decontamination with colistin plus neomycin in solid organ transplant recipients colonized by multidrug-resistant *Enterobacteriales*: a multicentre, randomized, controlled, open-label, parallel-group clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(6): 856-63. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.016.