

Estudio de las complicaciones infecciosas asociadas a la biopsia hepática en el trasplante hepático

Cristina López Sánchez

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona

Director: Dr. Len Abad

Treball de recerca: juny 2013.

**2 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Agradecimientos

Al Dr. Òscar Len por ser un tutor ejemplar y un gran compañero.

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
<i>Principal</i>	11
<i>Secundario</i>	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
<i>Recogida de datos</i>	12
<i>Diseño del estudio</i>	12
<i>Variables</i>	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
RESULTADOS	14
<i>Características demográficas y clínicas de la población global y en relación al desarrollo de complicación infecciosa.</i>	15
<i>Microbiología de las complicaciones infecciosas.</i>	17
<i>Datos del procedimiento en relación al desarrollo de complicación infecciosa.</i>	19

4 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

<i>Características analíticas en relación al desarrollo de complicación infecciosa en la población ingresada.</i>	19
<i>Características clínicas y epidemiológicas de los casos nosocomiales vs. los ingresados.</i>	20
<i>Características analíticas de los casos nosocomiales vs. los ambulatorios.</i>	22
DISCUSIÓN	22
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXO 1: DEFINICIONES	28

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas en relación a la biopsia hepática en pacientes transplantados hepáticos.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectiva. Se analizaron las biopsias hepáticas realizadas entre los años 2001 y 2011 en pacientes receptores de trasplante hepático.

Resultados: Se realizaron 669 biopsias hepáticas (557 percutáneas y 92 transyugulares) en 286 receptores de trasplante hepático. Identificamos 25 complicaciones en 24 pacientes (incidencia global del 3,7%). Catorce de las complicaciones fueron infecciosas (8 casos de sepsis, 1 caso de colangitis, 3 pacientes que presentaron fiebre sin foco y dos pacientes con infección de líquido ascítico). En 10 de los 14 casos se aisló un microorganismo responsable, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* (4 episodios) y enterobacterias (4 episodios). Todas las complicaciones se dieron en biopsias realizadas durante un ingreso hospitalario (381 biopsias en 201 pacientes). En el grupo de biopsias consideradas como nosocomiales la única variable relacionada de forma estadísticamente significativa con la aparición de una complicación infecciosa tras la biopsia hepática fue un valor de albúmina inferior a 2,4 mg/dL con un riesgo estimado 3,78 veces superior (95% IC 1,36 – 10,53; p=0,016).

Conclusiones: Las complicaciones infecciosas tras una biopsia hepática en un receptor de trasplante hepático se relacionan con su realización durante un ingreso hospitalario, especialmente si el valor de albúmina es bajo.

INTRODUCCIÓN

Desde que Paul Ehrlich realizó en Alemania la primera biopsia hepática percutánea (BHP) mediante la técnica descrita por Menghini en 1958, ésta se ha convertido en una herramienta ampliamente usada^{1, 2}. La evolución natural de las patologías, así como la introducción de nuevas terapias, han condicionado que sea en la actualidad una herramienta no sólo diagnóstica, sino que además permite establecer el pronóstico (estadaje histológico) y monitorizar la eficacia del tratamiento de las patologías hepáticas^{2, 3}.

Los principios generales en relación a la biopsia hepática (BH) se consideran iguales en hígados nativos y transplantados. Sin embargo, deben tenerse en cuenta unas consideraciones adicionales en éstos últimos, debido a que la determinación de la histología hepática después del trasplante es un componente esencial en el manejo de esta población de pacientes^{4 - 6}. Así, frente a una alteración de los parámetros de perfil hepático en el periodo postrasplante, será necesario establecer un diagnóstico específico con el fin de determinar complicaciones tales como rechazo del injerto, daños por reperfusión, toxicidad farmacológica, infecciones víricas o alteración de la vía biliar⁷. Se incluyen además en algunos programas de trasplante hepático la realización de biopsias por protocolo incluso en pacientes sin alteración de los parámetros analíticos de función hepática^{3, 7}.

A pesar de que el hígado es un órgano altamente vascularizado, las complicaciones asociadas a la BHP son poco frecuentes. Hasta un 60 % de ellas ocurre en las dos primeras horas después del procedimiento, y el

96% en las 24h siguientes^{1,3}. Numerosos estudios han demostrado que en pacientes ingresados y ambulatorios no trasplantados, la BHP tiene una tasa global de complicación relacionada entre 0,2 - 5,9%⁹, y entre el 0,6 – 2,7 en la población transplantada^{2,8}. La complicación menor más frecuente es el dolor moderado o desconfort localizado, que ocurre hasta en el 84% de los pacientes. El sangrado significativo relacionado con la biopsia, ya sea localizado, subcapsular o intraperitoneal, se reporta en 0.8-1.7% y se considera una complicación mayor derivada de la laceración o agresión penetrante en el sistema hepático arterial o venoso o vasos intercostales³. Otras complicaciones como la peritonitis biliar, hemobilia, infección e hipotensión entre otras, han sido descritas con una frecuencia inferior al 1%⁷.

A pesar de que la BHP sigue siendo la técnica más utilizada, existen otras técnicas que permiten la obtención de tejido hepático. Hoy en día, la biopsia hepática transyugular (BHTY) se considera una alternativa aceptada en pacientes con una contraindicación establecida para BHP, como coagulopatía severa o irreversible, trombocitopenia o ascitis, puesto que se cree que reduce el riesgo de hemorragia al obtener la muestra a través del sistema venoso hepático^{3, 10}. En una revisión de las complicaciones por BHTY llevada a cabo por Kalambokis et al, la tasa de complicación, que incluía complicaciones mayores y menores, fue de 7,1% (6.5% de ellas menores), con una mortalidad de 0,09%¹¹. Se debe tener en cuenta sin embargo que la BHTY puede ser un procedimiento complejo después del trasplante hepático, por las posibles variaciones anatómicas asociadas al procedimiento del trasplante^{10, 12}.

8 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las tasa de complicación infecciosa asociada a dichos procedimientos es baja, ocurriendo entre el 0 – 3,15% BHP⁵. Se han descrito casos de bacteriemia transitoria¹³, absceso hepático y colangitis. Disponemos de estudios que documentan una mayor incidencia de infección en pacientes con obstrucción de la vía biliar o portadores de una derivación biliar en Y de Roux (CDJ) en comparación a aquellos pacientes portadores de coledococoledocostomía (CDC)^{8, 14}. Sin embargo no existe evidencia suficiente para apoyar el uso de profilaxis antibiótica en ningún grupo de pacientes, pues los resultados obtenidos en los estudios publicados hasta la fecha son contradictorios.

En 1991 Bubak *et ál.* realizaron un estudio para determinar la incidencia de complicaciones relacionadas con la biopsia hepática en pacientes transplantados e identificar subgrupos de riesgo. Del total de 950 biopsias realizadas en esta población entre marzo de 1985 y septiembre de 1988, 17 de ellas condicionaron complicaciones mayores (1,8% del total) en 13 pacientes, que incluían sangrado (1,3%) o infección (0,6%). Las complicaciones sépticas, todas relacionadas con flora gastrointestinal, incluyeron tres casos de colangitis y bacteriemia y tres hematomas infectados asociados a bacteriemia; 5 de los 6 pacientes tenían una colangitis esclerosante primaria, que había condicionado la necesidad de derivación en Y de Roux. De esta forma, estimaron un riesgo de infección del 12,5% en pacientes con CDJ (total de 40 pacientes; 360 biopsias) en comparación con un 1% en pacientes con CDC, siendo dicho resultado estadísticamente significativo ($p < 0.01$). La conclusión del estudio fue que los pacientes portadores de una derivación en Y de Roux, al presentar

mayor riesgo de complicación infecciosa, serían tributarios de tratamiento antibiótico de forma profiláctica ⁸.

Esta hipótesis sin embargo no fue apoyada por Galati *et ál.* en 1994, quienes llevaron a cabo un estudio similar con la intención estricta de comparar el riesgo de infección en pacientes con CDJ respecto a aquellos portadores de CDC, contando con 192 biopsias en 46 pacientes en el primer grupo y 118 biopsias en el segundo grupo. En este caso sólo se constató un caso de bacteriemia en el grupo CDC del total de las 310 biopsias, no pudiendo recomendar en base a sus resultados el uso de profilaxis de forma sistemática en ningún grupo (en ausencia de obstrucción biliar) ⁴.

Los mismos resultados se repiten en los estudios realizados por Ben-Ari *et ál.* y De Diego Lorenzo *et ál.* con el mismo fin, donde también se compararon los resultados de un grupo de pacientes con Y de Roux con pacientes con CDC, siendo la tasa de complicación séptica en ambos grupos similar y sin significación estadística ^{5, 6}. A pesar de ello, el grupo de De Diego Lorenzo atribuye la ausencia de resultados significativos al hecho de que, en su estudio, la mayor parte de las biopsias fueron realizadas en el primer mes del postrasplante, periodo en que, de acuerdo con sus protocolos, los pacientes estaban recibiendo tratamiento antibiótico profiláctico (ciprofloxacino 500mg/24h), por lo que sí consideran útil el uso de antibióticos antes de la biopsia hepática en pacientes portadores de derivación biliar en Y de Roux ⁶.

Por último, Larson *et ál.* publicó un estudio que contó con datos obtenidos de un total de 1136 biopsias realizadas en 198 pacientes trasplantados en

1 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
0 ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

el University of Washington Medical Center entre enero de 1990 y agosto de 1994: 737 biopsias protocolarias (66,7%), 311 con intención diagnóstica (27,3%), incluyendo 204 para la evaluación de elevación de enzimas hepáticas y 107 para evaluar la respuesta al tratamiento inmunosupresor; en 67 de las 1136 biopsias (5,8%) no se documentó el motivo de la misma. La tasa de complicación recogida en el estudio fue de 0,96% (11/1136 biopsias) en 9 de los pacientes: 3 hemorrágicas, 1 hipotensión de origen vasovagal y 7 relacionadas con complicaciones infecciosas (0.6%). Los hemocultivos fueron positivos en 6 de los 7 casos: 3 para agentes de la flora cutánea (*Staphylococcus* spp) y 3 para organismos entéricos que se dieron en pacientes portadores de CDJ. Los 7 casos de infección ocurrieron en 5 pacientes con anormalidades del tracto biliar (estenosis difusa o moderada de la vía biliar), 3 de ellas en pacientes con anormalidades de la vía biliar no conocidas previas a la biopsia y 4 de ellas en pacientes conocidos. En este estudio la tasa de complicación infecciosa en relación a la biopsia hepática en el paciente transplantado fue de 0,6%, siendo las anormalidades biliares el principal factor de riesgo para desarrollarlas (riesgo de infección de 3,7% en pacientes con anormalidades), mientras que no se constató ningún caso en pacientes sin anomalías. Sin embargo en casi la mitad de los casos la ecografía pre-biopsia no fue capaz de demostrar la dilatación del árbol biliar. Constataron además un aumento significativo del riesgo en pacientes portadores de Y de Roux y anormalidades biliares (riesgo 9,8%) en comparación a aquellos portadores de CDC y anormalidades (riesgo 1,4%), siendo en ambos casos la presencia de dichas anomalías un prerequisito para el desarrollo de infección. Así, este grupo apoya el uso de

antibioterapia profiláctica antes de la biopsia hepática en pacientes con anomalías del árbol biliar¹⁴.

Así pues, los resultados de los estudios publicados hasta ahora resultan contradictorios a la hora de establecer la existencia o no de una población de riesgo dentro del total de este grupo de pacientes. Además, no disponemos de estudios actuales en nuestro medio que incluyan de forma global tanto las complicaciones en relación a la BHP como a aquellas en relación a la BTY, cada vez más utilizada en la actualidad. Podemos afirmar por lo tanto que no existe evidencia científica suficiente a día de hoy que permita apoyar o descartar de forma contundente la indicación de profilaxis antibiótica en nuestro medio con el fin de prevenir complicaciones sépticas, haciendo necesaria la realización de estudios con este propósito.

HIPÓTESIS

Existe una población de pacientes trasplantados hepáticos con factores de riesgo identificables predisposta al desarrollo de infección tras la realización de una biopsia hepática.

OBJETIVOS

Principal

Identificar factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas en relación a la biopsia hepática en pacientes trasplantados.

- 1 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
- 2 | ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Secundario

Determinar la incidencia de complicaciones infecciosas relacionadas con la biopsia hepática, independientemente de la técnica utilizada, en pacientes transplantados hepáticos.

MATERIAL Y METODOS

Recogida de datos

Este estudio, realizado en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona, recoge los datos de todas aquellas biopsias registradas en nuestro centro realizadas en pacientes receptores de trasplante hepático, tanto percutáneas como transjugulares, entre los años 2001 y 2011. Dichas biopsias han sido identificadas mediante el registro de Trasplante Hepático del servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de nuestro centro. La recogida de datos se ha realizado a través de la revisión de la historia clínica de cada paciente. Se han excluido las biopsias procedentes de pacientes menores de 18 años y aquellas biopsias realizadas mediante otras técnicas.

Diseño del estudio:

Estudio de cohorte histórica.

Variables:

Las variables recogidas en el estudio incluyen datos demográficos (edad, sexo), clínicos (enfermedad de base, tipo de trasplante, tipo de derivación biliar, trasplante previo, comorbilidad) , de laboratorio (leucocitos

[x10E9/L], plaquetas [x10E9/L], tiempo de Quick [%], creatinina [mg/dL], albúmina [g/dL], bilirrubina directa [mg/dL], histológicos (evidencia de obstrucción biliar en la biopsia), microbiológicos (microorganismo aislado, antibiograma) y aquellos en relación con el procedimiento de la biopsia (tiempo del trasplante a la biopsia, tipo de biopsia, régimen en el que se realiza la biopsia, tratamiento antibiótico) y en relación a la complicación.

Se considerará como complicación el desarrollo de hemorragia grave, complicación infecciosa y otras (pneumotórax, hemobilia). Dentro de las complicaciones infecciosas se incluirán fiebre de 38°C o más no explicada por otras causas, sepsis, colangitis, absceso hepático y/o hemocultivos positivos en las siguientes 2 semanas post-BH. Las definiciones quedan expuestas en el ANEXO 1.

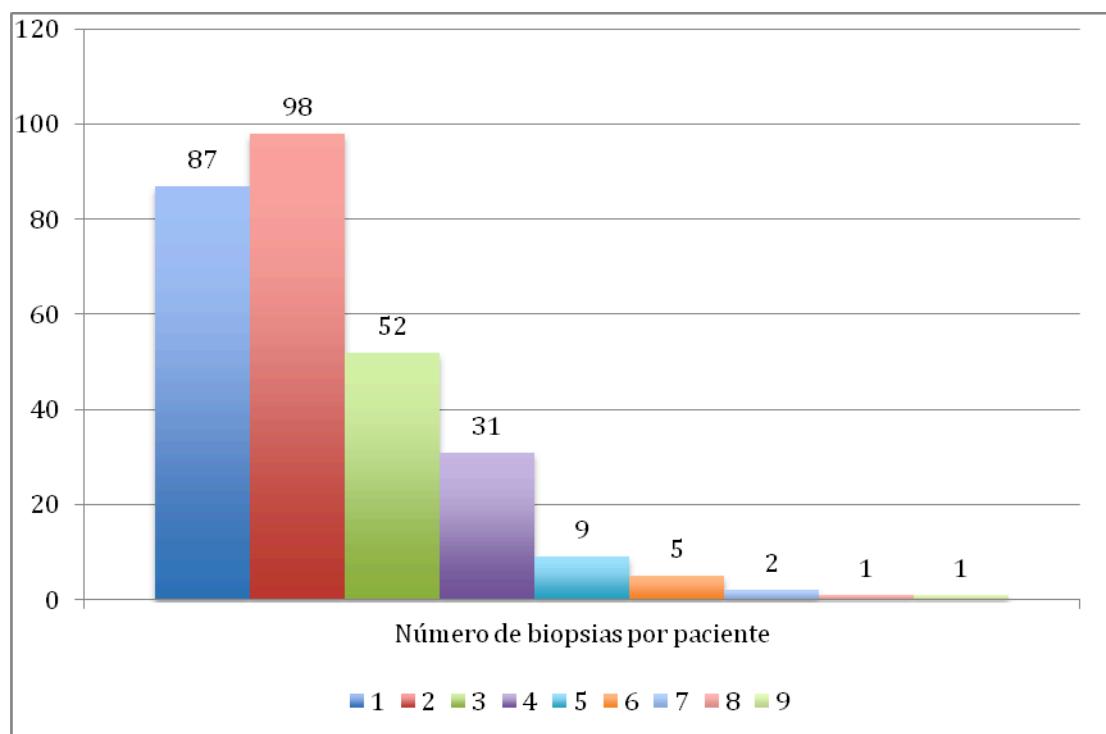
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables incluidas en el estudio serán expresadas como número absoluto y/o porcentajes en el caso de las variables cualitativas y como mediana en el caso de las variables cuantitativas. Las primeras se evaluarán mediante la prueba de Chi-cuadrado y las variables cuantitativas mediante la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significación establecido es de 0.05. Los análisis se realizarán empleando el paquete informático SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Se analizaron un total de 669 biopsias hepáticas (557 percutáneas y 92 transjugulares) realizadas entre los años 2001 y 2011 en 286 pacientes receptores de trasplante hepático.

En un 30,4 % de los pacientes (87 pacientes) se llevó a cabo una única biopsia. En los 199 pacientes restantes (69,5%) se llevaron a cabo entre 2 y 9 biopsias con la distribución mostrada en el siguiente gráfico:



Las características demográficas y clínicas de los casos en global y en función del desarrollo de una complicación infecciosa se exponen en la TABLA 1. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos salvo el hecho de estar ingresado o no en el momento de la biopsia.

TABLA 1: Características demográficas y clínicas de la población global y en relación al desarrollo de complicación infecciosa.

	Casos (n = 699)	Complicación infecciosa		Valor de <i>p</i>
		Sí (n = 14)	No (n = 655)	
Sexo masculino	451 (67,4)	8 (57)	443 (67)	0,407
Edad, años, mediana (IQR)	58 (48 – 64)	61 (57 – 65)	58 (48 – 64)	0,181
Comorbilidad				
DM	166 (24,8)	1 (7)	165 (25)	0,122
VIH	55 (8,2)	0	55 (8,4)	0,258
Motivo trasplante				
VHB	36 (5,4)	0	36 (5,5)	---
VHC	526 (78,6)	11 (78)	515 (78)	0,996
OH	153 (22,9)	4 (28)	149 (22)	0,608
Trasplante completo	651 (97)	13 (92)	638 (97)	---
Trasplante previo	26 (4)	1 (7)	25 (3)	---
Derivación biliar término-terminal	626 (93)	12 (85)	614 (93)	---
Régimen hospitalario	381 (54)	14 (100)	367 (56)	0,001

Resultados expresados como n (%) excepto indicación contraria.

1 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
6 ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Del total de 699 biopsias, la mediana de tiempo transcurrido entre el trasplante y la realización de la biopsia fue de 5 meses (2 - 15 meses). El 86,2% de ellas (557) fueron percutáneas y el 57% (381) se realizaron en pacientes ingresados.

Identificamos un total de 25 complicaciones en 24 pacientes (incidencia global de 3,7%). De ellas, 10 (1,49% del global) correspondieron a complicaciones hemorrágicas (5 hematomas, 3 hemotórax y 2 casos de hemobilia), 14 correspondieron a complicaciones infecciosas (2,09%) y un paciente presentó un cuadro de hipotensión que requirió ingreso en UCI y que se recuperó con sueroterapia, sin evidencia de proceso hemorrágico ni infeccioso subyacente. Sólo en una paciente se identificaron dos complicaciones: una infecciosa (peritonitis bacteriana polimicrobiana) y una hemorrágica (hematoma de psoas que requirió soporte transfusional). La mortalidad en aquellos pacientes con complicación, fue de 12,5% (3 fallecimientos en 24 pacientes) que se dieron en relación a un caso hemotórax masivo, un caso de sepsis con hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* y otro caso de sepsis con hemocultivos positivos para *Bacterioides uniforme*.

Dentro de las complicaciones infecciosas, se identificaron 8 casos de sepsis, 1 caso de colangitis, 3 pacientes que presentaron fiebre sin foco y dos pacientes con infección de líquido ascítico. En 10 de los 14 casos se aisló un microorganismo responsable del caso, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias, que quedan expuestos en la TABLA 2. Cinco de los 14 pacientes llevaban tratamiento antibiótico en el momento de la biopsia.

TABLA 2: Microbiología de las complicaciones infecciosas.

Tipo de complicación	Muestra	Antibiótico previo	Microorganismo o aislado	Antibiograma
Sepsis	Hemocultivo	Amoxicilina-clavulánico	<i>Escherichia coli</i>	---
Sepsis	Hemocultivo	Ninguno	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S a amikacina; SI a cefepima; R al resto de antibióticos.
Sepsis	Hemocultivo	Ninguno	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S
Sepsis	Hemocultivo	Piperacilina-tazobactam	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S
Sepsis	Hemocultivo	Ninguno	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S a amikacina, imipenem, meropenem, fosfomicina.
Sepsis	Hemocultivo	Amoxicilina-clavulánico	<i>Staphylococcus aureus</i>	R a cloxacilina
Sepsis	Hemocultivo	Ampicilina + Ceftriaxona	<i>Bacteroides uniforme</i>	R a penicilina.
Sepsis	Hemocultivo	Ninguno	<i>Bacteroides uniforme</i>	S
Peritonitis bacteriana	Líquido ascítico	Vancomicina + piperacilina-tazobactam	Flora polimicrobiana*	---
Peritonitis bacteriana	Líquido ascítico	Ninguno	<i>Escherichia coli</i>	R a ampicilina, ciprofloxacina, cotrimoxazol.

R = resistente; S = Sensible; SI = sensibilidad intermedia.

1 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
8 | ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

* *Corynebacterium*, *Candida spp*, estafilococo plasmocoagulasa negativo

Identificamos otros dos casos en los que se pudo aislar un microorganismo que no se han incluido en el análisis: el primero de ellos corresponde a un caso de bacteriemia por *Escherichia coli* ocurrido tres semanas después de la biopsia; el segundo caso corresponde a un paciente que presentó un cuadro de meningoencefalitis 2 días tras la biopsia por *Listeria monocytogenes*, aislada tanto en LCR como en los hemocultivos. Decidimos no considerar este último caso como una complicación dada la ausencia de casos de bacteriemia por *Listeria* reportados en la literatura en relación a la biopsia hepática, si bien es cierto que existen casos descritos en relación al postoperatorio precoz de trasplante hepático^{15, 16}.

Dado que todas las complicaciones infecciosas se dieron en pacientes ingresados, decidimos realizar el análisis de los factores de riesgo únicamente en la población nosocomial, incluyendo en el análisis final 381 biopsias en 201 pacientes. No identificamos diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones en cuanto a factores relacionados con el procedimiento (TABLA 3). Respecto a los datos analíticos de los pacientes, pudimos demostrar una diferencia estadísticamente significativa en relación a los niveles de albúmina, siendo más bajos en aquellos pacientes que desarrollaron infección (TABLA 4). Concretamente, los pacientes con una albúmina inferior a 2,4 mg/dL presentaron un riesgo estimado 3,78 veces superior (95% IC 1,36 – 10,53; $p=0,016$) de padecer una complicación infecciosa tras la biopsia hepática.

TABLA 3: Datos del procedimiento en relación al desarrollo de complicación infecciosa.

	Complicación infecciosa		Valor de <i>p</i>
	Sí (n = 14)	No (n = 367)	
Tiempo trasplante – biopsia, meses, mediana (IQR)	1 (1 – 4,25)	2 (1 – 8)	0,099
Biopsia transyugular	5 (36)	82 (22)	0,242
Antibiótico en el momento de la biopsia	5 (36)	91 (25)	0,356
Cotrimoxazol	5 (36)	188 (51)	0,255
Patología del árbol biliar	4 (28)	56 (15)	0,180

Resultados expresados como *n* (%) excepto indicación contraria.

TABLA 4: Características analíticas en relación al desarrollo de complicación infecciosa en la población ingresada.

	Complicación infecciosa		Valor de <i>p</i>
	Sí (n = 14)	No (n = 367)	
Leucocitos (x10E9/L)	6.4 (4.6 – 7.4)	5.3 (3.9 – 8.2)	0,473
Plaquetas (x10E9/L)	131.6 (95.0 – 181.4)	132.0 (83.6 – 179.0)	0,925
Tiempo de Quick (%)	83 (66 – 98)	83 (67 – 95)	0,919

**2 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
0 ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Creatinina (mg/dL)	1,21 (1,03 – 1,58)	1,15 (0,92 – 1,60)	0,478
Bilirrubina directa (mg/dL)	4,75 (1,87 – 13,22)	2,87 (0,70 – 8,12)	0,165
Albúmina (g/dL)	2,42 (2,16 – 3,11)	3,10 (2,58 – 3,64)	0,003

Resultados expresados en mediana (IQR).

Si comparamos los episodios considerados nosocomiales frente a los ambulatorios, dónde no encontramos ningún caso de complicación, pudimos observar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mayores tasa de alcoholismo, menor tiempo desde el trasplante a la biopsia, más patología de vía biliar evidente en la biopsia, más frecuencia de biopsia vía transjugular y mayor frecuencia de tratamiento antibiótico en el momento de la biopsia, tal como se expone en la TABLA 5.

TABLA 5: Características clínicas y epidemiológicas de los casos nosocomiales vs. los ingresados.

	Régimen hospitalario	Valor de <i>p</i>
	Sí (n = 381)	No (n = 288)
Edad, años, mediana (IQR)	57 (47 – 63)	60 (49 – 65)
Comorbilidad DM	94 (25)	72 (25)
		0,928

VIH	24 (6)	31 (10)	0,046
OH	100 (26)	53 (18)	0,020
Trasplante completo	375 (98)	276 (95)	0,052
Trasplante previo	18 (5)	8 (3)	0,229
Derivación biliar término-terminal	354 (93)	272 (94)	0,525
Tiempo trasplante – biopsia, meses, mediana (IQR)	2 (1 – 8)	12 (5 – 24)	<0,001
Transyugular	87 (23)	5 (2)	<0,001
Antibiótico en el momento de la biopsia	97 (25)	3 (1)	<0,001
Cotrimoxazol	193 (51)	137 (48)	0,436
Patología del árbol biliar	60 (16)	13 (4)	<0,001

Resultados expresados como *n* (%) excepto indicación contraria.

Encontramos también diferencias en cuanto cifra de leucocitos, tiempo de quick, creatinina, niveles de bilirrubina directa y niveles de albúmina (TABLA 6).

**2 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
2 | ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

TABLA 6: Características analíticas de los casos nosocomiales vs. los ambulatorios.

	Régimen hospitalario		Valor de <i>p</i>
	Sí (n = 381)	No (n = 288)	
Leucocitos (x10E9/L)	5.4 (3.9 – 8.1)	4.5 (3.3 – 6.2)	<0,001
Plaquetas (x10E9/L)	132.0 (86.3 – 179.0)	138.0 (101.0 – 174.0)	0,295
Tiempo de Quick (%)	83 (67 – 95)	94 (85 – 104)	<0,001
Creatinina (mg/dL)	1,15 (0,93 – 1,59)	1,06 (0,9 – 1,25)	<0,001
Bilirrubina directa (mg/dL)	2,87 (0,71 – 8,25)	0,5 (0,3 – 0,9)	<0,001
Albúmina (g/dL)	3,1 (2,52 – 3,62)	3,9 (3,6 – 4,15)	<0,001

Resultados expresados en mediana (IQR) o *n* (%).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio analizamos un total de 669 biopsias hepáticas (557 percutáneas y 92 transjugulares) realizadas en pacientes receptores de un injerto hepático en los últimos 10 años. Identificamos 25 complicaciones en 24 pacientes, correspondiente a una incidencia global del 3,7% superior a aquella descrita en estudios previos⁸, y una mortalidad global en relación al procedimiento del 0,44%. Diez de las complicaciones correspondieron a complicaciones hemorrágicas y 14 de ellas a infecciosas. La tasa de complicación infecciosa en nuestro estudio fue del

2,09%, superior a la descrita por Bubak *et ál.* y Larson *et ál.*, situada en el 0.6%^{8, 14}. El hecho de que todos nuestros eventos de nuestro estudio se hayan dado en la población nosocomial, que en comparación con la población ambulatoria presenta peores parámetros analíticos (menor tiempo de Quick y niveles de albúmina y valores más altos de creatinina y bilirrubina directa) y clínicos (mayor tasa de alcoholismo, menor tiempo desde el trasplante a la biopsia, más patología de vía biliar evidente en la biopsia, más frecuencia de biopsia vía transjugular y mayor frecuencia de tratamiento antibiótico en el momento de la biopsia) refleja en nuestra opinión una mayor gravedad y complejidad de los pacientes, que podría justificar este aumento de la incidencia en nuestra serie en comparación con las otras.

La complicación más frecuente dentro de las infecciosas fue la sepsis (8 de los 14 casos), con el aislamiento un microorganismo responsable en todos ellos. El resto de casos correspondieron a un caso de colangitis, 2 casos de infección de líquido ascítico y tres casos de fiebre sin foco. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa* en 4 de los casos, seguido de *Bacteroides uniforme* en otros 2. La naturaleza nosocomial de nuestros episodios podría justificar que los resultados de nuestra serie difieran de la serie de Larson¹⁴, donde la en la mitad de los casos se aisló flora cutánea del género *Staphylococcus* spp., y de las series de Bubak y Ben Ari, dónde todos los microorganismos correspondieron a flora gastrointestinal^{5, 8}.

Haciendo referencia a la sensibilidad de los microorganismos en la serie de nuestro centro, éstos eran multirresistentes en 2 de los 8 casos, uno de ellos por *Pseudomonas aeruginosa* sensible únicamente a amikacina y el

2 | ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS
4 | ASOCIADAS A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

segundo por SARM. Un dato interesante es el hecho de que cinco de los 14 pacientes que desarrollaron una complicación infecciosa llevaban tratamiento antibiótico en el momento de la biopsia, y que los microorganismos aislados en tres de estos 5 pacientes, eran sensibles al antibiótico indicado.

El objetivo principal de nuestro estudio era el de identificar factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas en relación a la biopsia hepática en pacientes transplantados. El principal factor de riesgo en nuestro estudio fue el hecho de estar hospitalizado en el momento del procedimiento, habiendo identificado todas las complicaciones infecciosas en la población nosocomial. Debido a éste hecho, sólo tuvimos en cuenta a esta población para el análisis, que incluye un total de 381 biopsias. A diferencia de las series de Bubak y Larson^{8,14}, no encontramos diferencias respecto al desarrollo de complicación infecciosa en aquellos pacientes con derivación CDJ respecto a aquellos con derivación CDC (3,4% vs 7,4%), coincidiendo con los resultados de Galati, Ben-Ari y De Diego Lorenzo^{4,5,6}. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en la población nosocomial en relación al hecho de presentar signos de obstrucción de la vía biliar en la biopsia hepática (28% en el grupo infección vs. 15%, $p=0,18$) como en la serie descrita por Larson.

En nuestro estudio, pudimos demostrar diferencias significativas respecto a los niveles de albúmina, siendo más bajos en el grupo que desarrolló una complicación infecciosa. Así, pudimos determinar así riesgo estimado 3,7 veces mayor de desarrollar una infección en aquellos pacientes que presentaban unos niveles de albúmina inferiores a 2,4 mg/dL. Estos resultados concuerdan con estudios similares de publicados por Tapping

et al. y Shin Ahn et al., donde determinan niveles bajos de albúmina (< 3g/dL) como factor de riesgo para el desarrollo de colangitis precoz tras la realización de un drenaje percutáneo transhepáticos en pacientes con obstrucción de la vía biliar^{17, 18}. Estos resultados reflejan en nuestra opinión un mayor riesgo de complicación en aquellos pacientes más graves o que afrontan el procedimiento en peores condiciones.

Las limitaciones de nuestro estudio son aquellas inherentes al diseño retrospectivo del mismo. Sin embargo, el interés de nuestra serie radica en el hecho de que proporciona información reciente y actual sobre la tasa de complicaciones en relación a la biopsia hepática en población transplantada incluyendo, a diferencia de los estudios publicados hasta la fecha, tanto procedimientos percutáneos como transjugulares.

En conclusión, aquellos pacientes a los que se le realiza una biopsia durante un ingreso hospitalario y que presentan unos niveles de albúmina más bajos presentan mayor riesgo de desarrollar una complicación infecciosa. Sin embargo, nuestros resultados no apoyan el uso de profilaxis antibiótica en los pacientes sometidos a biopsia hepática, ya que el uso de los mismos no ha demostrado un efecto protector frente al desarrollo de infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bravo, Arturo A., Sheth, Sunil G., Chopra, Sanjiv. Liver Biopsy. *New England Journal of Medicine*, 344; 7: 495-500, 2001.
2. Myers. R., Fong, A., Shaheen, A. Utilitzation rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver international*. 705-712, 2008.
3. Van Ha, Thuong G. Liver Biopsy in liver transplant patients. *Seminars in interventional radiology*. 21, 4: 271-274, 2004
4. Galati, J., Monsour, H., Donovan, J., Zetterman, R., Schafer, D., Langnas, A. Shaw, B., Sorrell, M. The nature of complications following liver biopsy in transplant patients with Roux-en-Y choledochojejunostomy. *Hepatology*. 20; 3: 651-653, 1994.
5. Ben-Ari, Z., Neville, L., Rolles, K., Davidson, B., Burroughs, A. Liver biopsy in liver transplantation: no additional risk of infections in patients with choledochojejunostomy. *Journal of hepatology*. 24: 324-327, 1996.
6. De Diego Lorenzo, A. Romero, M., G. Durán, F., Piqueras, B., Asanza, C., Salcedo, M., Santos, L., Roldán, F., Valdecantos, E., Calleja, J., Cos, E., Clemente, G. Bacteriemia postbiopsia hepática en pacientes trasplantados portadores de coledocoyeyunostomía en Y de Roux. *Revista española de enfermedades digestivas*. 89; 4: 289-291, 1997.
7. Rockey, Don C., Caldwell, Stephen H., Goodman, Zachary D., Nelson, Rendon C., Smith, Alastair D. Liver biopsy. *Hepatology* 49; 3: 1017-1044, 2009.
8. Bubak, M., Porayko, M., Krom, R., Wiesner, R. Complications of liver biopsy in transplant patients: increased sepsis associated wih choledochojejunostomy. *Hepatology*. 14; 6: 1063-1065, 1991.
9. Weigand, K., Weigand, K. Percutaneous liver biopsy: restrospective study over 15 years comparing 287 inpatients with 428 outpatients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 24: 792-799, 2009.

10. Kim, Kyung R., Ko, Gi-Young, Sung, Kyu-bo, Yoon, Hyung-Ki, Shin, Ji Hoon, Song, Ho-Young, Ryu, Je-Ho, Hwang, Shin, Lee, Sung-Gyu, and Yu, Eunsil. Transjugular liver biopsy in patients with living donor liver transplantation: comparison with percutaneous biopsy. *Liver Transplantation* 14:971-979, 2008.
11. Kalambokis, G., Manousou, P., Vibhakorn, S., Marelli, L., Cholongitas, E., Senzolo, M., Patch, D., Burroughs, A. Transjugular liver biopsy – Indications, adequacy, quality of specimens, and complications - A systematic review. *Journal of hepatology* 47: 284-294, 2007.
12. Miraglia R., Maruzzelli, L., Minervini, M., Volpes, R., Vizzini, G., Grattaduria, S., Caruso, S., Luca, A., Gridelli, B. Transjugular liver biopsy in liver transplant patients using an 18-gauge automated core biopsy needle. *European Journal of Radiology*. 10.1016/j.ejrad.2010.12.016, 2011.
13. Le Frock, J., Ellis, C., Turchik, J., Zawacki, J., Weinstein, L. Transient bacteremia Associated with percutaneous liver biopsy. *The Journal of Infectious diseases*. 131; S104-S107, 1975.
14. Larson, A., Chan, G., Wartelle, C., McVicar, C., Carithers, R., Hamill, G., Kowdley, K. Infection complicating percutaneous liver biopsy in liver transplant recipients. *Hepatology* 26; 6: 1406-1409, 1997.
15. Limaye AP, Perkins JD, Kowdley KV. Listeria infection after liver transplantation: report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1998 Oct;93(10):1942-4.
16. Kruszyna T, Walsh M, Peltekian K, Molinari M. Early invasive *Listeria monocytogenes* infection after orthotopic liver transplantation: case report and review of the literature. *Liver Transpl*. 2008 Jan;14(1):88-91.
17. Shin Ahn, Yoon-Seon Lee, Kyung Soo Lim, Jae-Lyun Lee. Malignant biliary obstructions: can we predict immediate postprocedural cholangitis after percutaneous biliary drainage? *Support Care Cancer DOI* 10.1007/s00520-013-1796-5
18. Tapping CR, Byass OR, Cast JE. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting-complications, re-stent rate and a new risk stratification score. *Eur Radiol* (2011) 21:1948–1955

ANEXO 1: DEFINICIONES

Tipo de biopsia:

Biopsia diagnóstica: aquella realizada con la intención de determinar la causa de síntomas o alteraciones analíticas presentadas por el paciente o bien para valorar la necesidad o eficacia de un tratamiento.

Biopsia por protocolo: aquella realizada como control del injerto, sin una alteración clínica o analítica que la justifique.

Régimen en el que se realiza la biopsia:

Ingresado: todo aquel paciente al que se le realiza una biopsia hepática durante un ingreso por otro motivo o bien aquel paciente que ingresa para realización una biopsia hepática con un tiempo de estancia superior a 24h.

Ambulatorio: todos aquellos pacientes a los que se les realiza una biopsia hepática con un tiempo de estancia hospitalario inferior a 24h.

Antibiótico en el momento de la biopsia: se incluyen en este grupo todos aquellos pacientes bajo tratamiento antibiótico por una infección demostrada o no en el momento de la biopsia. La profilaxis con trimetroprim-sulfametoxazol no se incluye en este grupo.

Hemorragia grave: signos clínicos compatibles apoyados por un cambio en las cifras de tensión arterial (TAM <70mmHg o descenso de >40mmHg),

evidencia radiológica de sangrado intraperitoneal y/o caída en >4% del hematocrito, con necesidad de soporte transfusional y/o intervención angiográfica o quirúrgica.

Sepsis: sospecha o infección demostrada acompañada de una respuesta sistémica inflamatoria en forma de temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36.0^{\circ}\text{C}$, taquicardia ($>90\text{lpm}$), taquipnea ($>20\text{rpm}$), recuento leucocitario $>12 \times 10^9/\text{L}$ o $<4 \times 10^9/\text{L}$, o recuento normal con $>10\%$ de formas inmaduras, y oliguria ($< 40\text{mL/h}$).

Colangitis: definida clínicamente como la presencia de dolor en hipocondrio derecho, fiebre ($T^{\circ} >38^{\circ}\text{C}$) con o sin ictericia.

Alteración del drenaje biliar: cualquier situación que implique una alteración en la eliminación de la bilis, tal como estenosis de la papila de Vater o disfunción del esfínter de Oddi, la presencia de barro o litiasis biliares en el árbol biliar, estenosis de vía biliar o evidencia de colestasis hepática sugestiva de patología biliar obstructiva en la biopsia.