



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Infecciones bacterianas en el paciente trasplantado hepático

Doctoranda

Cristina Pérez Cameo

Directores

Oscar Len Abad

Lluís Castells Fusté

Tutor

Víctor Vargas Blasco

Programa de Doctorado en Medicina. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. 2020

Agradecimientos

Como tantas otras, esta tesis doctoral ha supuesto años de esfuerzo y dedicación. Ha sido fruto de la constancia y el trabajo y no ha estado exenta de altibajos: científicos y emocionales. Esta tesis no habría nacido, crecido, desarrollado y finalizado, sin la ayuda, el apoyo y el optimismo inquebrantable de Oscar Len. Gracias por tu paciencia y disponibilidad. Por la claridad de ideas y la crítica constructiva. Gracias por tu ánimo y por tu esperanza cuando parecía que esta tesis nunca sería una realidad y por creer en mí y en este proyecto, a veces más que yo misma.

También me gustaría agradecer a Lluís Castells y Víctor Vargas su ayuda y disponibilidad. Por sus enseñanzas en el Servicio de Hepatología y su colaboración en la realización de esta tesis.

Una tesis requiere el trabajo de muchos profesionales, y casi siempre supone una integración multidisciplinar. Me gustaría agradecer su apoyo y colaboración a todos los co-autores de los estudios que conforman esta tesis doctoral. En especial, me gustaría agradecer a Nuria Sabé e Isabel Oriol del Hospital Universitari de Bellvitge por su colaboración fundamental para llevar a cabo el estudio prospectivo, así como a Santi Pérez-Hoyos y Miriam Mota-Foix de la Unidad de Estadística y Bioinformática del Hospital Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) por su ayuda con el análisis estadístico. Además quería agradecer a Mayli Lung por su trabajo y ayuda en lo concerniente a la microbiología.

A mis compañeros del Servicio de Urgencias, por sus enseñanzas durante la residencia, por la confianza depositada en mí ya como adjunta y por su amistad y apoyo durante la que, hasta ahora, ha sido la etapa más dura de mi vida. Para mí, el quedarme en Urgencias al finalizar la residencia ha resultado ser una de las

decisiones más influyentes y acertadas que he tomado en mi vida. Y el papel de mis compañeros en el curso de mi vida personal y laboral, ha sido fundamental.

A mis compañeros y amigos de residencia, pero en especial a Irene, Jaume, y Meri por su amistad, por tantos ratos de risas y buenos momentos y por su apoyo en los malos tiempos.

A mi familia y en particular a mis padres, por haberse esforzado todo lo posible en darme una educación y enseñarme a valorarla. Por su apoyo y su amor, y por ser un ejemplo a seguir en casi todas las facetas de la vida. A mi hermana por estar siempre ahí.

En el año 2017 la vida se paró y esta tesis se paró con ella. Tanto, que pareció que nunca echaría a andar de nuevo. Gracias a Juan, por empujarme a continuar, por sacarme del desánimo, por tu apoyo y esperanza, y por creer en mí y en esta tesis, siempre. Por tu inestimable ayuda con la estadística, la escritura y la visión científica. Por la crítica, a veces exasperante. Porque sin ti ya me habría rendido, y porque esta tesis, y otras muchas cosas, no habrían sucedido nunca. Por querer vivir la vida conmigo.

Y a Leyre, por ser un ejemplo de supervivencia y superación, el motivo para levantarse de la cama cada día cuando parece que no hay ninguno más y la razón para luchar contra la adversidad. Por cambiar la perspectiva de mi vida. Siento el coste que ha tenido esta tesis en emociones y tiempo.

Abreviaturas

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

BLEE: betalactamasa de espectro extendido

CHC: carcinoma hepatocelular

IC: intervalo de confianza

MDR: multirresistentes

MELD: Model of End-Stage Liver Disease

OR: "odds ratio"

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

Índice

Resumen	9
1. Introducción	17
1.1. La cirrosis hepática y sus complicaciones	19
1.1.1. Infecciones bacterianas	21
1.1.2. Carcinoma hepatocelular	23
1.2. Trasplante hepático	25
1.2.1. Tratamiento inmunosupresor	25
1.2.2. Estratificación del riesgo y priorización de la lista espera	27
1.2.3. Complicaciones infecciosas en el post-trasplante hepático inmediato.....	29
2. Hipótesis	39
3. Objetivos.....	43
4. Material y Métodos.....	47
Artículo 1	49
Artículo 2.....	69
5. Resumen global de resultados.....	75
6. Resumen global de la discusión.....	83
7. Conclusiones	89
8. Líneas de futuro	93
9. Bibliografía.....	97
10. Anexo	111

Resumen

El objetivo de esta tesis es estudiar las infecciones bacterianas en el paciente trasplantado hepático, concretamente las que aparecen en el post-operatorio inmediato. Los estudios que conforman esta tesis se diseñaron para analizar la utilidad y repercusión de diferentes medidas que se han llevado a cabo en la práctica clínica habitual para disminuir estas infecciones.

De una misma cohorte de 200 trasplantes hepáticos realizados entre 2010 y 2015 en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona), se realizaron dos estudios retrospectivos que analizaron, el primero, la utilidad del cultivo de la bilis del donante y el segundo, la utilidad del cultivo de las puntas de los drenajes abdominales, como predictores de infección durante el primer mes post-trasplante. Ambos cultivos se llevaban realizando desde hacía años como parte de la práctica clínica habitual.

En el primer estudio, se analizó la microbiología de los cultivos de la bilis de los donantes y la incidencia de la transmisión de la infección donante-receptor. De los 200 pacientes incluidos, se realizó el cultivo de la bilis en 157. Solo 8 cultivos resultaron positivos (5,1%). Durante el primer mes post-trasplante 81 receptores desarrollaron 131 episodios de infección. Solo uno de estos pacientes tenía un donante con cultivo de bilis positivo, y ninguna de las infecciones que presentó fue debida al microorganismo aislado en dicho cultivo.

Por tanto, la conclusión es que el cultivo de la bilis del donante no parece ser de utilidad como herramienta de cribado de la infección transmitida por el donante.

El objetivo principal del segundo estudio fue analizar la microbiología del cultivo sistemático de la punta de los drenajes abdominales, y su relación con las infecciones post-operatorias durante el primer mes post-trasplante hepático. Se incluyeron en el estudio 94 receptores asintomáticos o sin evidencia de complicación. El cultivo de la punta de drenaje fue positivo en 78 pacientes (83%). Durante el primer mes post-trasplante 26 pacientes desarrollaron 35 infecciones sin observarse diferencias entre los receptores con cultivo de punta de drenaje positivo y aquellos en los que resultó negativo (22, 8% vs. 25%; $p>0.99$). En dos casos, se aisló *S. aureus* tanto en el cultivo de la punta de drenaje como en los cultivos que confirmaron la infección post-operatoria (una bacteriemia secundaria a catéter y una peritonitis secundaria al drenaje). En otros dos casos, el resultado positivo del cultivo tuvo un impacto en el manejo clínico del receptor. Por tanto, podemos concluir que el cultivo sistemático de punta de catéter abdominal, en receptores asintomáticos o sin evidencia de complicaciones es poco útil como predictor de infecciones post-operatorias.

El tercer estudio consistió en un estudio prospectivo y observacional, llevado a cabo en el Hospital Universitari Vall d'Hebron y el Hospital Universitari Bellvitge. Se incluyeron los pacientes que recibieron un injerto hepático durante los años 2015 y 2016. Se analizó el papel de la profilaxis con norfloxacino para la peritonitis bacteriana espontánea pre-trasplante, como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por bacterias multirresistentes (MDR) durante el post-operatorio inmediato. Se incluyeron 157 pacientes, de los cuales 54 (34,6%) habían recibido norfloxacino profiláctico antes del trasplante. Se registraron 63 infecciones post-operatorias en 47 receptores, de las cuales 16

fueron causadas por bacterias MDR. En el análisis univariante el uso de norfloxacino profiláctico fue más frecuente en los pacientes que desarrollaron infecciones por MDR (68,7% vs. 30,5%; $p=0,002$). También se asociaron a infecciones por MDR, el tratamiento antibiótico previo al trasplante, una mayor puntuación de MELD y una mayor frecuencia de complicaciones de la cirrosis o necesidad de cuidados intensivos previos al trasplante. En el análisis multivariante, sólo el uso de norfloxacino profiláctico (OR 3,25, IC 1,02-11,63; $p=0,05$) y el tratamiento antibiótico los tres meses previos (OR 5,54, IC 1,53-26,51; $p=0,02$) resultaron factores independientes para el desarrollo de infecciones por MDR. Por tanto, podemos concluir, que el norfloxacino profiláctico es un factor de riesgo de infección por bacterias MDR durante el primer mes post-trasplante hepático.

Abstract

The aim of this thesis is to study bacterial infections in liver recipients, specifically those that appear in the immediate post-operative period. The studies included in this thesis were designed to analyze the usefulness and impact of different measures that have been implemented in routine clinical practice to reduce these infections.

From a cohort of 200 liver transplants performed between 2010 and 2015 at the Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona), two retrospective studies were conducted analyzing the usefulness of donor bile culture and drain tip culture, as predictors of infection during the first month after transplant. Both cultures were carried out as part of standard clinical practice.

In the first study, we analyzed the microbiology of donor's bile duct cultures and the incidence of donor-transmitted infection. Of the 200 patients included, donor's bile was cultured in 157. Only 8 cultures were positive (5.1%). During the first month after transplantation, 81 recipients developed 131 infections. Only one of these recipients had a donor with positive bile culture, and none of the infections were due to the microorganism isolated in donor's bile. Therefore, we concluded that donor bile culture did not appear to be useful as a screening of donor-transmitted infections.

The main objective of the second study was to investigate the relationship between microorganisms isolated on routine culture of abdominal drain tips and the infections occurring during the first month after liver transplantation. Ninety-four patients either asymptomatic or with no evidence of complication were included in the study. Drain tip culture was positive in 78 patients (83%). During the first month after transplantation, 26 patients developed 35 infections with no differences between recipients with and without positive drain tip culture (22.8% vs. 25%; $p > 0.99$). In two cases, *S. aureus* was isolated in drain tip culture and in cultures confirming the post-operative infection (a catheter-related bacteremia and a drain-related peritonitis). In two other recipients, the positive drain tip culture had an impact on clinical management. Therefore, we concluded that routine drain tip culture, in asymptomatic liver recipients or without evidence of complication, was slightly useful as a predictor of post-operative infections.

The third study was a prospective and observational study, conducted in Hospital Universitari Vall d'Hebron and Hospital Universitari Bellvitge, including adult liver recipients between 2015 and 2016. The aim was to analyze pre-transplant norfloxacin prophylaxis as a risk factor for the development of multidrug-resistant (MDR) bacterial infections during the immediate postoperative period. We included 157 patients, of whom 54 (34.6%) received prophylactic norfloxacin before transplantation. There were 63 postoperative infections in 47 recipients, of which 16 were caused by MDR bacteria. In the univariate analysis, prophylactic norfloxacin was used significantly more often in patients who developed MDR infections (68.7% vs. 30.5%; $p = 0.002$). Antibiotic

treatment within three months before transplant, higher MELD score, and a larger number of complications of cirrhosis or requirement of intensive care measures prior to transplant were also associated with MDR infections. On multivariate analysis, only prophylactic norfloxacin (OR 3.25, CI 1.02-11.63; $p = 0.05$) and antibiotic treatment within the previous three months (OR 5.54, CI 1.53 26.51; $p = 0.02$) were independent risk factors for MDR infections. Therefore, we concluded that prophylactic norfloxacin was a risk factor for MDR infection during the first month after liver transplant.

1. Introducción

1.1. La cirrosis hepática y sus complicaciones

La cirrosis es el estadio final del daño hepático crónico y se caracteriza por la presencia de fibrosis hepática difusa y la formación de nódulos de regeneración. Aunque sus causas son múltiples y muy diferentes, el resultado final de la fibrogénesis es el mismo (1). Las causas más frecuentes de cirrosis son las hepatitis virales crónicas, el consumo de alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica (2). (Tabla 1)

Causas de cirrosis	
Consumo de alcohol	Cirrosis biliar:
Hepatitis virales crónicas:	Cirrosis biliar primaria
Virus hepatitis C	Colangitis esclerosante primaria
Virus hepatitis B	Colangiopatía autoinmune
Hepatitis autoinmune	Cirrosis biliar secundaria
Esteatohepatitis no-alcohólica	Enfermedades metabólicas:
Cirrosis cardíaca	Hemocromatosis
Cirrosis criptogénica	Enfermedad de Wilson
	Fibrosis quística
	Déficit de alfa-1-antitripsina
	Polineuropatía amiloidótica familiar

Tabla 1. Adaptado de Harrison's Principios de Medicina Interna 19 Edición.

La transición desde la enfermedad crónica hepática a la cirrosis incluye inflamación, fibrogénesis, angiogénesis y destrucción parenquimatosa. Esta desestructuración anatómica junto con la alteración funcional que se produce en este proceso, lleva al incremento de la presión portal y a una vasodilatación esplácnica (producida como respuesta adaptativa), y son las responsables del desarrollo de las complicaciones de la cirrosis (3). (Figura 1)

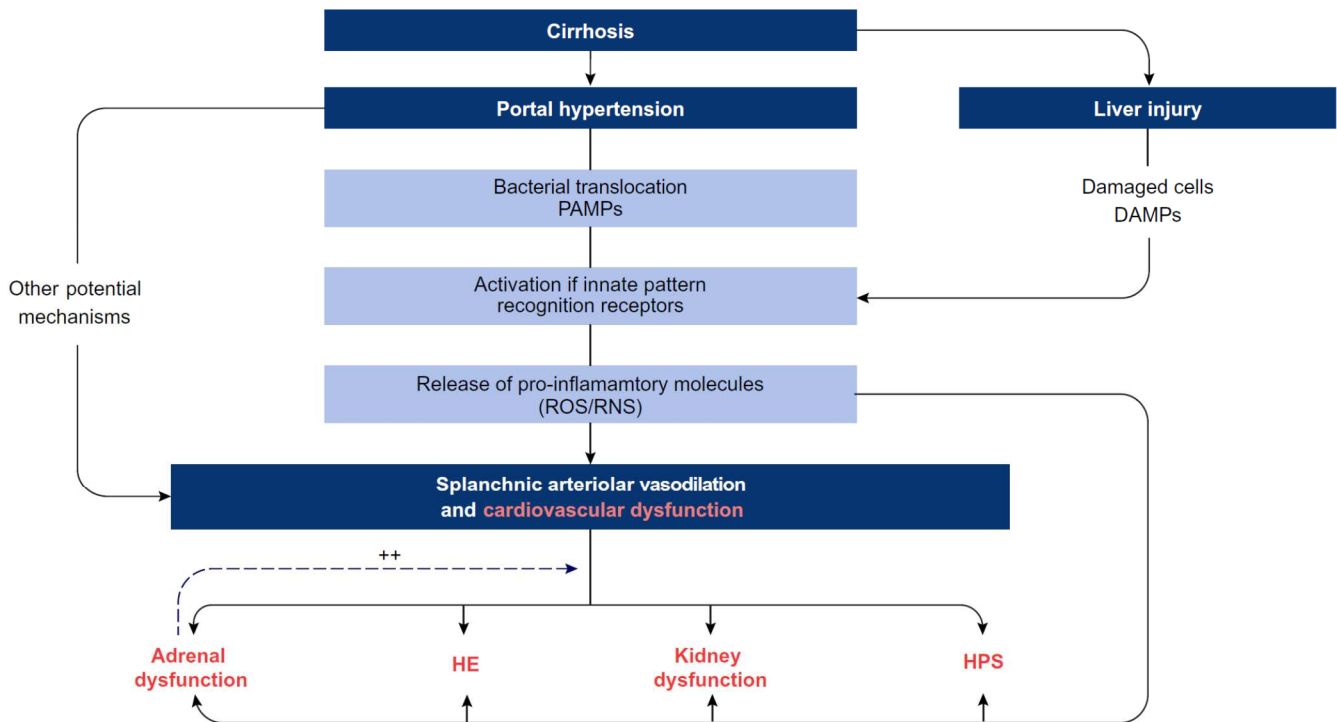


Figura 1. Fuente: Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018; 69:406–460. DAMP, damage-associated molecular pattern; HE, hepatic encephalopathy; HPS, hepatopulmonary syndrome; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species

La historia natural de la cirrosis se caracteriza inicialmente por un curso silencioso y asintomático, conocida como fase de cirrosis compensada, hasta que el aumento de la presión portal y el empeoramiento de la función hepática producen la aparición de manifestaciones clínicas. En esta fase, los pacientes pueden tener una buena calidad de vida, y la enfermedad puede progresar sin ser detectada durante años (2).

La descompensación está marcada por el desarrollo de manifestaciones clínicas. Las más frecuentes son ascitis, hemorragias gastrointestinales, encefalopatía e ictericia. Tras su aparición, la enfermedad progresa más rápidamente hacia un estadio terminal. Esta fase de cirrosis descompensada puede acelerarse aún más por el desarrollo de otras complicaciones como un

síndrome hepatorenal, las infecciones bacterianas y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. De hecho, las infecciones bacterianas y el carcinoma hepatocelular pueden acelerar el curso de la enfermedad en cualquier etapa, pero especialmente en la cirrosis descompensada (4).

1.1.1. Infecciones bacterianas

El riesgo de infección bacteriana en la cirrosis está causado por múltiples factores: disfunción hepática, shunts portosistémicos, alteración de la microbiota intestinal, incremento de la translocación bacteriana, disfunción inmune, y algunos factores genéticos. Esta disfunción inmune facilita la translocación bacteriana, inducida por el aumento de la permeabilidad intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano asociados a la hipertensión portal (4).

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección bacteriana del líquido ascítico sin evidencia de una fuente de infección intra-abdominal (5–7). Es una patología frecuente en pacientes cirróticos con ascitis, con una prevalencia alrededor del 10% en pacientes hospitalizados. Actualmente tiene una mortalidad entorno al 20% (8–10) y un primer episodio de PBE predice un significativo descenso en la supervivencia del paciente, incluso a corto plazo, con una mortalidad que puede oscilar entre el 28,5% y el 93% al año, según las series (6,7,11–14).

La recurrencia de la PBE puede oscilar entre el 24% y el 70% (15). Para evitar esta recurrencia, se ha buscado evitar la translocación bacteriana mediante

una descontaminación intestinal. El norfloxacino ha demostrado disminuir la recurrencia de PBE y mejorar la supervivencia. Además del efecto descontaminante, ha demostrado modular la respuesta inflamatoria en pacientes con cirrosis (6,16,17). Por ello, tras un primer episodio de PBE, se recomienda iniciar y mantener de por vida, tratamiento profiláctico con norfloxacino (4,5,8,16). Además, los pacientes con enfermedad hepática avanzada y recuento bajo de proteínas en ascitis, se consideran en alto riesgo de desarrollar PBE, por lo que se recomienda iniciar profilaxis primaria con norfloxacino, y mantenerla indefinidamente, salvo mejoría de la funcionalidad hepática (5,8,16).

La profilaxis antibiótica de la PBE ha supuesto un cambio en la flora intestinal y un incremento de las infecciones causadas por cocos Gram positivos en los pacientes con cirrosis (9,15,18,19). Esto ha llevado a cuestionar y analizar la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico clásico con cefalosporinas de tercera generación para la PBE, en pacientes cirróticos, y en receptores de trasplante hepático (20). Además, se ha observado un incremento del riesgo de colonización e infección por bacterias multirresistentes (MDR) en pacientes candidatos a trasplante hepático con antecedentes de PBE (21–24).

Por otro lado, los pacientes con cirrosis avanzada presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones por bacterias MDR, relacionadas con el medio hospitalario (debido a ingresos o procedimientos invasivos) y con la exposición antibiótica, tanto como tratamiento como profilaxis (23).

La colonización o infección por microorganismos MDR se ha asociado al desarrollo de descompensaciones de la cirrosis y a una menor supervivencia libre de trasplante (25). Por este motivo, se han sugerido en las guías clínicas internacionales diferentes esquemas de tratamiento antibiótico, en relación a la probabilidad de presentar una infección por un microorganismo MDR, basado en la epidemiología local, y la severidad y tipo de infección (4).

Las infecciones bacterianas diferentes de la PBE, también son frecuentes entre los pacientes afectados de cirrosis, y pueden llegar a presentarse entre el 25% y el 30% de los pacientes, bien al ingreso o bien durante la hospitalización. Como la PBE, suponen un incremento en la mortalidad, a corto y largo plazo, por lo que se recomienda diagnosticarlas y tratarlas precozmente. Las infecciones más frecuentes son las del tracto urinario, las de piel y tejidos blandos, la neumonía y la bacteriemia sin foco (4).

1.1.2. Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) o hepatocarcinoma representa el 90% de los tumores hepáticos primarios y su incidencia está aumentando a nivel mundial. Actualmente es una de las primeras causas de muerte por cáncer. El 90% se asocian a una enfermedad subyacente, especialmente la cirrosis. Todas las formas etiológicas de la cirrosis pueden llevar al desarrollo de CHC, no obstante, el mayor riesgo se da en pacientes afectados de hepatitis crónicas virales. En general, un tercio de los pacientes cirróticos desarrollarán CHC durante su vida. Además, el CHC también puede aparecer sobre un hígado sano (26,27).

Para guiar el manejo y tratamiento del CHC, se han creado sistemas de estadiaje, entre los que destaca el Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC), el cual es recomendado en las actuales guías internacionales como herramienta de estadiaje, predicción pronóstica y elección de tratamiento específico (26).

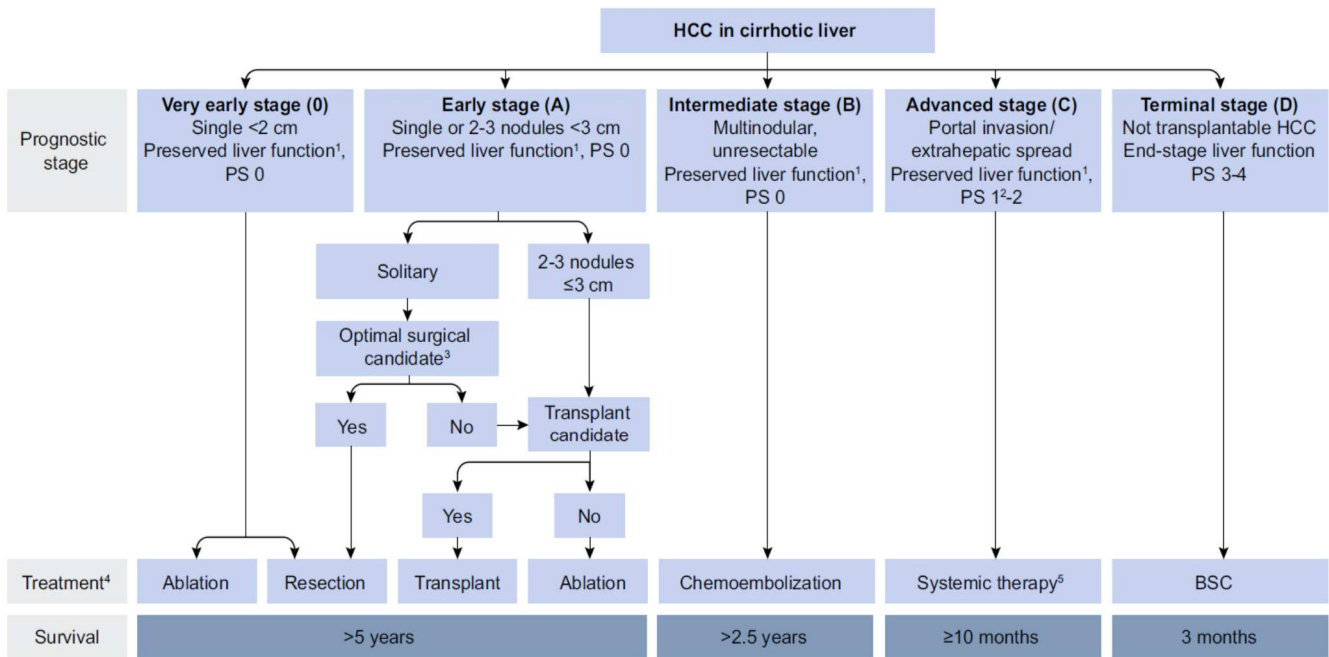


Figura 2. Fuente: Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018; 69:182–236.

En el estadio precoz (A), el trasplante hepático es el tratamiento de primera elección para los CHC que nos sean candidatos adecuados para resección quirúrgica y que cumplen los denominados criterios de Milán: tumor único menor de 5cm o múltiples tumores, menor de 3 en número y menor de 3cm en tamaño, sin invasión vascular (28). Para este grupo de pacientes, la supervivencia a 5 años se encuentra entre 65-80%. No se ha llegado a un consenso sobre una expansión de estos criterios, aunque los pacientes que se encuentran fuera de los criterios de Milán, podrían considerarse candidatos a trasplante hepático si tras un tratamiento dirigido se consigue una reducción tumoral, de modo que cumplen estos criterios (downstaging) (26,27,29,30).

1.2 Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en la enfermedad hepática en estadio terminal. Esto incluye la cirrosis descompensada, los CHC de pequeño tamaño, la insuficiencia hepática aguda, las enfermedades colestásicas, algunas enfermedades metabólicas y otras entidades menos frecuentes como el síndrome de Budd Chiari o algunos tumores benignos (21,31). Teniendo en cuenta el riesgo-beneficio del procedimiento quirúrgico y el pronóstico de la enfermedad hepática se ha establecido un sistema de estratificación y priorización de los pacientes. Además, el trasplante lleva implícita la necesidad de un tratamiento inmunosupresor y la posibilidad de presentar complicaciones posteriores a corto y a largo plazo.

1.2.1. Tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor se comienza a administrar durante el acto quirúrgico del trasplante (inducción) o inmediatamente después, y en la mayoría de los receptores, se mantiene toda la vida para garantizar una adecuada función del injerto hepático. El grado de inmunosupresión suele ser mayor al principio, y posteriormente disminuye, conforme se desarrolla cierta tolerancia al injerto. No existe un único marcador que determine el nivel efectivo de inmunosupresión, si no que se basa en una respuesta clínica, analítica e histológica (31).

La elección de los fármacos inmunosupresores depende de diversos factores, entre los que se incluyen: la indicación del trasplante (virus hepatitis C,

autoinmune, neoplásica, etc); comorbilidades; efectos secundarios previsibles; posibilidad de embarazo futuro; e historia o riesgo de rechazo, de neoplasia y de infecciones (31).

Los corticoides fueron los primeros fármacos usados como inmunosupresión, pero dada la importancia de sus efectos secundarios, se han buscado combinaciones con otros fármacos para disminuir su dosis al mínimo posible o incluso retirarlos completamente (21,31,32).

Los inhibidores de la calcineurina son los fármacos de elección para la inmunosupresión en el trasplante hepático en Europa y Estados Unidos. Pertenecen a este grupo la ciclosporina y el tacrólimus, el cual es el más utilizado. Su efecto secundario más importante es la nefrotoxicidad y para minimizarla se han diseñado pautas de inmunosupresión que combinan tacrolimus con otros grupos farmacológicos, como anti-metabolitos (micofenolato mofetilo o azatioprina) o los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus).

En los últimos años, se ha incrementado el uso de fármacos de inducción para disminuir la dosis de corticoides y la nefrotoxicidad relacionada con los anti-calcineurínicos, especialmente en los pacientes con mayor puntuación MELD (Model of End-stage Liver Disease) que suelen tener afectación de la función renal. Entre los más usados se encuentran basiliximab (anticuerpo monoclonal del receptor de interleukina 2) y la globulina antitimocítica (21).

1.2.2. Estratificación del riesgo y priorización de la lista espera

Elegir el momento idóneo para someter a un paciente trasplante hepático es crucial. Por un lado, debe ser trasplantado antes de que presente complicaciones sistémicas potencialmente mortales o el estado general y nutricional del paciente hagan inasumible una cirugía de ese calibre; pero por otro, el trasplante supone asumir unos riesgos a corto, medio y largo plazo que deben ser cuidadosamente considerados (riesgo quirúrgico, infecciones, inmunosupresión, etc.) (21).

La prioridad en la lista de espera se basa fundamentalmente en la gravedad y el pronóstico de la enfermedad hepática. Actualmente se utiliza la puntuación MELD para predecir la mortalidad a 3 meses en pacientes con enfermedad hepática terminal. Esta puntuación está basada en los siguientes parámetros analíticos: creatinina, bilirrubina y la relación internacional normalizada o INR (33,34).

Se ha demostrado que con un MELD inferior a 15 puntos la mortalidad tras el trasplante es mayor que la de permanecer en lista de espera, por lo que se ha acordado que para incluir un paciente en lista de espera de trasplante hepático se recomienda una puntuación MELD mínima de 15 puntos (35). Por otra parte, una puntuación MELD superior a 25 puntos está asociada con mayor morbimortalidad y pérdida del injerto después del trasplante (36).

Debido a que el MELD no refleja el impacto de algunas complicaciones en el riesgo de mortalidad sin trasplante, se han determinado excepciones al MELD, para atribuir puntos adicionales a pacientes que presentan algunas patologías o complicaciones de la cirrosis y de este modo darles prioridad al trasplante (37). Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran la encefalopatía hepática crónica o recurrente, la ascitis refractaria y el CHC (Tabla 2) (21). También se han introducido variantes al MELD, como el MELD-Na, en el que se incorpora el nivel de sodio sérico a la puntuación MELD para mejorar la estimación de la gravedad de la enfermedad en pacientes con ascitis e hiponatremia (4,21,37–40).

En el momento de la indicación del trasplante, los pacientes candidatos por CHC, frecuentemente presentan una mejor función hepática y un MELD más bajo que los pacientes candidatos por cirrosis. Por este motivo, y para evitar la progresión tumoral en espera de un trasplante, se ha creado un sistema de asignación de puntos extra para pacientes con CHC en lista de espera (26,27,41,42). Es posible atribuir puntos adicionales al MELD en función del tipo de tumor (tamaño, número de nódulos) niveles de alfa-fetoproteína, tiempo de espera en lista y respuesta al tratamiento (26,27). Aun así, no se ha llegado a un consenso internacional sobre la estrategia de priorización, debido la desigual proporción de pacientes con cirrosis y pacientes con CHC entre unos países y otros (27,43).

Finalmente, además del MELD se deben tener en cuenta otros aspectos, como el grupo sanguíneo, la adecuación antropométrica donante-receptor y otras

particularidades que se someten a debate y consenso en los comités interdisciplinarios de los equipos de trasplante hepático.

Excepciones al MELD	
Manifestaciones de la cirrosis Ascitis refractaria Sangrado gastrointestinal recurrente Encefalopatía recurrente o encefalopatía crónica Síndrome hepatopulmonar Hipertensión portopulmonar Prurito intratable (resistente a tratamiento médico)	Miscelánea Síndrome Budd-Chiari Polineuropatía amiloidótica familiar Fibrosis quística Enfermedad poliquística hepática Colangitis recurrente
Enfermedades malignas Colangiocarcinoma Hepatocarcinoma Tumores hepáticos infrecuentes	Otras

Tabla 2. Fuente: EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. Journal of Hepatology 2016; 64:433–485.

1.2.3. Complicaciones infecciosas en el post-trasplante hepático

inmediato

Las complicaciones, mortalidad y pérdida del injerto hepático varían según el periodo de tiempo post-trasplante. Las infecciones intra y perioperatorias y las complicaciones quirúrgicas representan casi el 60% de las muertes o pérdidas del injerto durante el primer año post-trasplante, mientras que posteriormente, las nuevas neoplasias y las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte (21,31).

Alrededor de 2/3 de los receptores presentarán una infección tras el trasplante. Por ello, la prevención y la estrategia diagnóstico-terapéutica de las infecciones

son de vital importancia. El uso de profilaxis antibiótica ha disminuido la incidencia y severidad de las infecciones post-trasplante, y por tanto, ha aumentado la supervivencia (21).

El riesgo de infección tras el trasplante difiere según el periodo post-trasplante, y está influenciado por el tratamiento inmunosupresor y la exposición epidemiológica (22,31,44). Así, las infecciones se clasifican según la fase post-trasplante en la que aparecen, en tres grupos: infecciones en el post-operatorio inmediato o primer mes post-trasplante; infecciones entre el 2º y el 6º mes post-trasplante (frecuentemente oportunistas y latentes ya que existe un mayor grado de inmunosupresión); e infecciones a partir del 6º mes post-trasplante (21,22). (Figura 3)

Para el objetivo de esta tesis, se describirán más detalladamente las infecciones del post-operatorio inmediato, frecuentemente nosocomiales, y relacionadas con la cirugía y los cuidados post-operatorios. Dentro de estas, las infecciones bacterianas son las más frecuentes y tres cuartas partes ocurren en el primer mes post-trasplante (45,46).

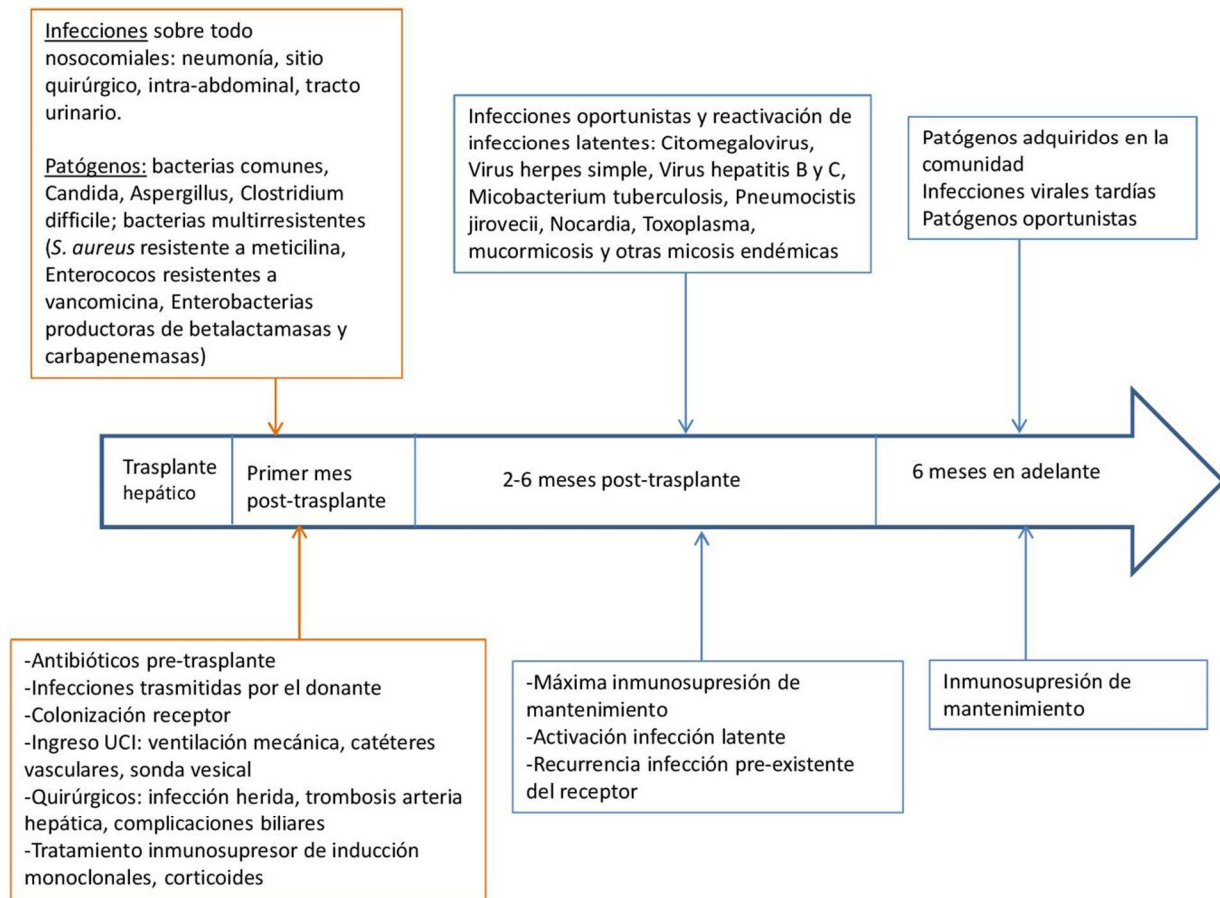


Figura 3. Adaptado de: Pedersen M, Seetharam A. Infections After Orthotopic Liver Transplantation. Journal of Clinical and Experimental Hepatology 2014; 4:347–360.

Desde un punto de vista de exposición epidemiológica las infecciones pueden tener un origen endógeno o exógeno. Las de origen endógeno suelen provenir de la propia flora del tracto digestivo del receptor o ser una reactivación de una infección latente (21,45). Las de origen exógeno pueden ser derivadas del donante o adquiridas del medio externo, muchas de ellas nosocomiales o relacionadas con el medio hospitalario, aunque también comunitarias (22,47).

A) Infecciones derivadas del donante

Se comunica una posible transmisión donante-receptor en menos del 1% de los donantes. La transmisión depende del inóculo, de la virulencia del patógeno, del órgano trasplantado y del régimen de inmunosupresión. La contaminación bacteriana de órganos, las infecciones bacterianas o la colonización del donante, aunque frecuentes, raramente terminan en la transmisión de la infección, y frecuentemente son mitigadas o evitadas por el uso de antibióticos peri-operatorios. Sin embargo, pueden no ser reconocidas o diagnosticadas como tales, cuando aparecen en forma de síndrome febril transitorio, sin claro foco, o son producidas por patógenos comunes o microorganismos comensales. Por lo tanto, frente a una infección en el post-trasplante inmediato, el donante debe considerarse como un posible origen de la misma (44,47–50).

De acuerdo con las últimas guías clínicas europeas, se ha creado una clasificación del riesgo de infección, para evaluar la seguridad y aceptabilidad de los donantes de acuerdo al tipo de infección. Se han establecido protocolos de cribado de los donantes, con el objetivo de identificar la posible transmisión de infecciones donante-receptor (50–52).

Del mismo modo, deberían implementarse mecanismos y protocolos que permitan la rápida detección de cultivos positivos de órganos trasplantados y tratar a los receptores afectados de manera precoz y agresiva (51,53).

Las actuales guías clínicas internacionales recomiendan realizar hemocultivos y urocultivo a los donantes, así como cultivo de secreciones respiratorias (45,52).

Además, en el trasplante hepático, existe riesgo de bacteriemia (54,55) e infecciones causadas por patógenos biliares (56). El conocimiento de los microorganismos presentes en la vía biliar del injerto podría ayudar a prevenir y tratar posibles infecciones en el post-operatorio inmediato.

B) Infecciones derivadas del receptor

En la evaluación de los candidatos a trasplante, hay que tener en cuenta la envergadura de este tipo de procedimientos en pacientes, en muchas ocasiones gravemente enfermos, y que supone una inmunosupresión posterior de por vida. Por ello, en la fase pre-trasplante se deben evaluar, prevenir y tratar las posibles infecciones que pueden condicionar tanto la supervivencia antes como después del trasplante, y la supervivencia del injerto.

Por ello, se realiza cribado de infecciones de forma rutinaria, algunas de forma universal (virus de la inmunodeficiencia humana, *Micobacterium tuberculosis*, etc.) y otras de acuerdo a la historia clínica del paciente, comorbilidades, enfermedades endémicas y epidemiología local, incluyendo despistaje de colonización por microorganismos MDR.

Así mismo, durante el tiempo en lista de espera, se deben de investigar y tratar posibles infecciones de acuerdo con la epidemiología local de resistencias, y si es necesario suspender temporalmente de la lista de espera hasta su completa resolución (45).

C) Infecciones adquiridas del medio externo

En el post-trasplante hepático inmediato, los lugares de infección más importantes son el lecho quirúrgico, los tractos biliar, respiratorio y urinario, y el torrente sanguíneo; relacionados o no con el uso de catéteres (44).

Las infecciones del lecho quirúrgico son las infecciones bacterianas más frecuentes en el post-trasplante hepático inmediato (57). Pueden clasificarse como superficiales, profundas y de órgano-espacio. Este último grupo está significativamente asociado con la pérdida del injerto y mortalidad del receptor. Estas infecciones ocurren en los primeros 30 días post-trasplante (44,58).

Tradicionalmente, y como parte de una práctica estándar, hacia el final del acto quirúrgico del trasplante hepático, se coloca al menos un drenaje abdominal con la intención de prevenir la acumulación de líquido (subfrénico o subhepático), identificar el sangrado postoperatorio o fuga biliar, y drenar el líquido ascítico (59).

La utilidad de estos drenajes y sus posibles efectos adversos lleva décadas discutiéndose (59–63). Ya en 1993, Belghiti et al, en un estudio aleatorizado,

demonstraron que los pacientes portadores de drenaje abdominal presentaban significativamente más colecciones subfrénicas y fiebre en el post-operatorio, lo que sugería un posible origen ascendente de esos procesos infecciosos (60). Sin embargo, en este estudio los drenajes no fueron cultivados tras su retirada.

En 2018, un estudio realizado en pacientes sometidos a hepatectomía parcial, observó una asociación entre la positividad del cultivo del líquido de drenaje abdominal (aunque no se cultivó la punta del drenaje) y el desarrollo posterior de infecciones de lecho quirúrgico; pero sólo en aquellos pacientes en los que el procedimiento quirúrgico había afectado el tracto gastrointestinal (64).

El conocimiento de los microorganismos presentes en la punta de los drenajes abdominales podría ser de utilidad para anticipar el desarrollo de infecciones en el post-trasplante inmediato. De este modo, sería de interés para el manejo de los receptores de trasplante hepático, realizar estos cultivos de forma rutinaria, incluso en pacientes asintomáticos o sin signos de complicación.

D) Infecciones por microorganismos multirresistentes

En los últimos años, han aumentado las infecciones debidas a bacterias MDR: enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), hiperproductoras de AmpC cromosómico o cefamicinasas plasmídicas, bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina, etc.(22,49,65,66).

Las infecciones causadas por bacterias MDR, suponen un cambio en las pautas de tratamiento antibiótico, al mismo tiempo que influyen en la morbi-mortalidad de los pacientes (44,67,68). Por ello, se han convertido en una preocupación generalizada. Se han propuesto diversos factores de riesgo implicados en su desarrollo, tanto previos al trasplante (como colonización previa o el uso frecuente de antibióticos) como factores post-trasplante (uso de dispositivos invasivos, duración de la hospitalización, complicaciones quirúrgicas, presión antibiótica, transfusiones, etc.) (44,67–69).

La colonización previa por bacterias MDR ha demostrado ser un factor de riesgo para infecciones posteriores por microorganismos multirresistentes, tanto en candidatos como en receptores de trasplante hepático (70,71). Dicha colonización o infección en receptores de trasplante hepático se ha relacionado con una menor supervivencia (25).

Así mismo, y como se ha comentado previamente, las infecciones bacterianas son una complicación frecuente en los pacientes cirróticos, y una importante causa de muerte (18). Por ello, muchos candidatos a trasplante hepático han recibido tratamiento antibiótico, lo que conduce a un incremento de las infecciones causadas por bacterias MDR (23). Concretamente, el uso de norfloxacino como profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea ha supuesto un cambio en la etiología de esta entidad, (9,15,18,19) y el riesgo de colonización por bacterias MDR en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático (23,24).

A pesar de todo, no hay estudios que evalúen específicamente el uso de norfloxacino profiláctico como factor de riesgo de infección por bacterias MDR en receptores de trasplante hepático en el post-operatorio inmediato, ni el impacto de estas infecciones en la morbilidad y mortalidad a corto plazo.

En el caso de que el norfloxacino profiláctico pre-trasplante como un factor de riesgo de infecciones por bacterias MDR podría conllevar un cambio en el manejo de los receptores de trasplante hepático (despistaje precoz, tratamiento antibiótico empírico, manejo de comorbilidades, etc.).

2. Hipótesis

1.- La realización del cultivo de la vía biliar del donante es útil como herramienta de cribado de la infección transmitida por el donante durante el post-trasplante hepático inmediato.

2.- El cultivo sistemático de la punta de los drenajes abdominales implantados durante un trasplante hepático es útil como predictor de infecciones durante el post-trasplante hepático inmediato.

3.- El uso de norfloxacino como profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea es un factor de riesgo para infecciones causadas por microorganismos MDR durante el post-trasplante hepático inmediato.

3. Objetivos

Objetivo principal:

Estudiar las infecciones bacterianas aparecidas durante el post-trasplante hepático inmediato y su relación con las medidas diagnóstico-terapéuticas implementadas para anticipar o disminuir las infecciones antes y después del trasplante hepático.

Objetivos secundarios:

1. Demostrar la transmisión de infección biliar desde el donante al receptor del injerto en el post-trasplante hepático inmediato.
2. Demostrar la relación entre el aislamiento microbiológico de la punta de los catéteres abdominales, realizado de forma sistemática, y el desarrollo de infección en el post-trasplante hepático inmediato.
3. Demostrar el papel de la profilaxis con norfloxacino como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por microorganismos MDR en el post-trasplante hepático inmediato.

4. Material y Métodos

Artículo 1

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Pérez-Cameo C, Bilbao I, Lung M, Caralt M, Vargas V, Pont T, et al. Routine Bile Culture From Liver Donors as Screening of Donor-Transmitted Infections in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 14. DOI: 10.1002/lt.25778 (Online ahead of print).

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25778>

Artículo 2

Pérez-Cameo C, Lung M, Hidalgo E, Gómez-Gavara C, Vargas V, Nuvials X, et al. Does routine abdominal drain tip culture anticipate postoperative infection in liver transplantation? *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 May 20. DOI: 10.1089/sur.2020.031. (Online ahead of print).

https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/sur.2020.031?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=sur

Pérez-Cameo C, Lung M, Hidalgo E, Gómez-Gavara C, Vargas V, Nuvials X, et al. Does routine abdominal drain tip culture anticipate postoperative infection in liver transplantation? *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 May 20. DOI: 10.1089/sur.2020.031. (Online ahead of print).

https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/sur.2020.031?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=sur

Pérez-Cameo C, Lung M, Hidalgo E, Gómez-Gavara C, Vargas V, Nuvials X, et al. Does routine abdominal drain tip culture anticipate postoperative infection in liver transplantation? *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 May 20. DOI: 10.1089/sur.2020.031. (Online ahead of print).

https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/sur.2020.031?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=sur

Pérez-Cameo C, Lung M, Hidalgo E, Gómez-Gavara C, Vargas V, Nuvials X, et al. Does routine abdominal drain tip culture anticipate postoperative infection in liver transplantation? *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 May 20. DOI: 10.1089/sur.2020.031. (Online ahead of print).

https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/sur.2020.031?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=sur

Pérez-Cameo C, Lung M, Hidalgo E, Gómez-Gavara C, Vargas V, Nuvials X, et al. Does routine abdominal drain tip culture anticipate postoperative infection in liver transplantation? *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 May 20. DOI: 10.1089/sur.2020.031. (Online ahead of print).

https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/sur.2020.031?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=sur

5. Resumen global de resultados

La presente tesis se compone de dos estudios que analizan diferentes aspectos de las infecciones bacterianas en el post-trasplante hepático inmediato.

El primero de ellos se titula “Routine bile culture from liver donors as screening of donor-transmitted infections in liver transplantation”. Los autores son Cristina Pérez-Cameo, Itxarone Bilbao, Mayli Lung, Mireia Caralt, Víctor Vargas, Teresa Pont, Xavier Nuvials, Ibai Los-Arcos, Lluís Castells y Oscar Len. Se ha publicado en *Liver Transplantation* (factor de impacto 4,57, primer cuartil) en 2020. DOI: 10.1002/lt.25778

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitari Vall d’Hebron (Barcelona), que incluyó todos los trasplantes hepáticos realizados en población adulta (mayor de 18 años) entre los años 2010 y 2015.

Se describió la microbiología de los cultivos de la bilis de los donantes y se analizó la incidencia de la transmisión de la infección donante-receptor. De los 200 receptores de trasplante hepático incluidos en el estudio, en 157 se recogió una muestra de líquido biliar del donante para su cultivo posterior.

Solo 8 cultivos biliares resultaron positivos (5,1%). Los aislamientos microbiológicos fueron: 2 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Escherichia coli*, 1 *Enterobacter cloacae*, 1 *Streptococcus anginosus*, 1 *Streptococcus sp*, 1 con múltiples bacilos Gram negativo y 1 polimicrobiano. Ninguno resultó ser un

microorganismo multirresistente y todos eran sensibles a la profilaxis antibiótica peri-operatoria recibida.

La mortalidad global a tres meses fue del 89,2%, sin observarse diferencias entre los receptores con cultivo de bilis del donante positivo y aquellos receptores cuyo donante tuvo un cultivo de bilis negativo (87,5% vs. 89,3%; $p>0.99$)

Los donantes con cultivo biliar positivo resultaron tener mayor edad que aquellos cuyo cultivo biliar fue negativo (65,6 años vs. 52,2 años; $p=0.03$). No se observaron otras diferencias relevantes entre los donantes.

Durante el primer mes post-trasplante, 81 receptores presentaron 131 infecciones post-operatorias. La localización más frecuente de las infecciones fue la respiratoria (23,7%) seguida de la urinaria (14,5%) y la intraabdominal (9,2%). La supervivencia a tres meses de los pacientes con infección post-operatoria fue del 86,4%. Solamente un receptor, que desarrolló tres infecciones post-operatorias, tenía un donante cuyo cultivo biliar resultó positivo. Ninguna de las infecciones presentadas por dicho receptor fue debida al microorganismo aislado en el cultivo biliar del respectivo donante.

El segundo artículo se titula “Does routine abdominal drain tip culture anticipate postoperative infection in liver transplantation?”. Los autores son Cristina Pérez-Cameo, Mayli Lung, Ernesto Hidalgo, Concepción Gómez-Gavara, Víctor Vargas, Xavier Nuvials, Ibai Los-Arcos, Lluís Castells y Oscar Len. Se ha publicado en *Surgical Infections* (factor de impacto 2,102, segundo cuartil) en 2020. DOI: 10.1089/sur.2020.031.

De la cohorte retrospectiva del estudio anterior, que incluía los receptores de trasplante hepático del Hospital Universitari Vall d’Hebron entre 2010 y 2015, se diseñó un estudio para analizar la utilidad del cultivo sistemático de la punta de drenaje abdominal. Para ello, se seleccionaron únicamente aquellos receptores que presentaban un curso post-operatorio sin complicaciones hasta el momento de la retirada del drenaje. Aquellos pacientes con complicaciones sistémicas (incluyendo retrasplante, estado crítico o muerte), con complicaciones abdominales o con infecciones (sospechadas o confirmadas) fueron excluidos del estudio. En estos pacientes con un curso post-operatorio complicado, el cultivo de la punta del drenaje podría ser considerado indicado y por tanto, no se consideraría “sistemático”.

De los 200 pacientes iniciales, se excluyeron 14 por presentar complicaciones sistémicas, 27 por complicaciones abdominales y 22 por infección (sospechada o diagnosticada). Además, en 43 casos no se realizó el cultivo de la punta del drenaje. Finalmente se incluyeron 94 receptores de injerto hepático y todos sobrevivieron hasta el final del seguimiento (3 meses tras la cirugía).

El cultivo de la punta de drenaje fue positivo en 78 receptores (83%). El aislamiento microbiológico más frecuente fue estafilococo plasmó-coagulasa negativo (30.9%). Además, se aislaron múltiples cocos Gram positivo en el 13,8% de los cultivos y fue polimicrobiano en el 21,3%. El 17% de los cultivos fueron negativos.

Durante el periodo del estudio 26 pacientes desarrollaron 35 infecciones post-operatorias. La localización más frecuente de las infecciones fue respiratoria (6 episodios, 17,1%), urinaria (4 episodios, 14,3%) y del lecho quirúrgico (4 episodios, 11,4%). Dentro de estas últimas, dos fueron superficiales y dos de órgano-espacio. De estos 26 pacientes, 22 tuvieron el cultivo de la punta de drenaje positivo.

Desde el punto de vista del objetivo primario del estudio, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de infección entre aquellos receptores con cultivo de punta de drenaje positivo y aquellos con cultivo negativo (28,2% vs. 25%; $p > 0,99$). En dos casos el aislamiento del cultivo de la punta de drenaje coincidió con el aislamiento del cultivo que confirmó la infección post-operatoria: una bacteriemia por catéter y una peritonitis secundaria al propio drenaje abdominal, ambas infecciones causadas por *S. aureus*.

Desde el punto de vista del manejo del paciente, el resultado positivo del cultivo de la punta del drenaje condicionó el manejo, únicamente en dos receptores. En el primer caso, el paciente fue diagnosticado de un absceso intraabdominal

a los pocos días de la retirada del drenaje y recibió tratamiento antibiótico específico contra *P. aeruginosa*, puesto que este fue el aislamiento del cultivo de la punta del drenaje. No se obtuvo ninguna otra muestra biológica para confirmar la infección. En el segundo caso, el paciente permanecía aún en la unidad de cuidados intensivos en el momento de la retirada del drenaje y al objetivarse un resultado positivo para múltiples cocos Gram positivo en el cultivo de la punta del mismo, se inició tratamiento antibiótico dirigido, aunque el paciente no presentaba signos ni síntomas de infección.

6. Resumen global de la discusión

Los estudios que conforman esta tesis pivotan entorno a la idea de disminuir las infecciones durante el post-trasplante hepático inmediato, mediante el estudio y análisis de la utilidad de diversas medidas implementadas precisamente para esta misma finalidad.

Además de seguir las indicaciones de las actuales guías clínicas internacionales, que recomiendan realizar hemocultivos y urocultivo a los donantes (45,52), y teniendo en cuenta el riesgo de bacteriemia, en algunos centros, entre los que se incluye el Hospital Universitario Vall d'Hebron, se ha realizado durante años, el cultivo sistemático de la bilis de los donantes hepáticos, así como las puntas de los drenajes abdominales colocados al final del implante.

En el primer estudio de esta tesis, mediante el análisis retrospectivo de 200 trasplantes hepáticos recogidos prospectivamente, se evidenció que la incidencia de cultivos positivos de la bilis del donante es muy baja y la transmisión al receptor, en forma de infección post-operatoria (durante los primeros 30 días post-trasplante) es inexistente. Durante el primer mes post-trasplante, ningún receptor presentó una infección post-operatoria por un microorganismo coincidente con el cultivo de la bilis del donante.

Todos los microorganismos identificados en los cultivos de la bilis del donante fueron sensibles a la profilaxis antibiótica peri-operatoria recibida por los receptores y ninguno de ellos cumplía los criterios para ser considerado un microorganismo multirresistente. Cabe resaltar que los esquemas de

antibioterapia deben ajustarse a la microbiología tanto de receptores como de donantes, si es posible. Habitualmente, los donantes no suelen presentar patologías crónicas previas o ingresos prolongados que les hagan susceptibles a un mayor riesgo de infecciones por microorganismos multirresistentes, no obstante provienen de diferentes áreas geográficas y ello puede conllevar una microbiología diferente a la del centro receptor.

De acuerdo con nuestros resultados, el cultivo sistemático de la vía biliar del donante, no parece útil como herramienta de cribado de infecciones post-trasplante y no debe recomendarse. Además, la realización de estos cultivos de forma rutinaria, supone un consumo innecesario de recursos sanitarios.

En el segundo estudio que incluye esta tesis, se analizó la utilidad del cultivo sistemático de la punta de drenajes abdominales como medida anticipatoria de infecciones en el post-trasplante hepático inmediato. De la misma cohorte del estudio previo, se seleccionaron para el análisis únicamente aquellos pacientes con un curso post-operatorio sin complicaciones ni infecciones intra-abdominales hasta el momento de la retirada de dichos drenajes, dado que la finalidad era conocer la influencia de un cultivo sistemático, por oposición a uno guiado por criterios clínicos. Aquellos pacientes con sospecha o evidencia de complicación o infección, fueron excluidos del análisis dado que, en estos pacientes, el cultivo de la punta de los drenajes abdominales tenía una

indicación clara, y el resultado podría influir en su manejo diagnóstico-terapéutico.

Aunque la incidencia de cultivos positivos fue elevada (83%), no se evidenció mayor incidencia de infecciones postoperatorias en los pacientes con cultivo positivo respecto a los pacientes con cultivo negativo. Solamente en un caso de peritonitis por *S. aureus*, se aisló el mismo microorganismo en el cultivo de la punta de drenaje. Al tratarse de un microorganismo habitualmente presente en microbiota cutánea, es posible que la peritonitis sufrida por el receptor fuera de origen ascendente, favorecido por la misma presencia del drenaje.

Así mismo, y desde el punto de vista de la influencia en el manejo de los receptores de trasplante hepático, nuevamente en un solo caso, esta vez de un absceso intra-abdominal, el resultado del cultivo de la punta de drenaje abdominal fue verdaderamente decisivo, ya que fue utilizado para establecer el diagnóstico y guiar el tratamiento antibiótico específico. En este estudio, ningún paciente presentó complicaciones graves secundarias a infecciones postoperatorias y todos sobrevivieron hasta el final del seguimiento.

Como se ha comentado en la introducción, la utilidad de los drenajes abdominales en el trasplante hepático se ha cuestionado desde hace décadas, así como las posibles complicaciones derivadas de su implantación. (60–63) Incluso la Cochrane Library, en una revisión sistemática en 2011, no encontró suficiente evidencia para decidir si el uso de estos drenajes se podía considerar beneficioso o perjudicial en el trasplante hepático (59).

Posteriormente, en 2019, un meta-análisis de 17 estudios analizó la asociación entre el cultivo sistemático de la punta de drenaje y el desarrollo de infecciones de lecho quirúrgico, y objetivó un bajo valor predictivo positivo, por lo que no recomendaban su realización. Ninguno de los estudios incluidos en este meta-análisis se había realizado en pacientes sometidos a cirugía abdominal (72).

A la vista de nuestros resultados, el cultivo sistemático de la punta de los drenajes abdominales en receptores de trasplante hepático, asintomáticos o con curso evolutivo sin complicaciones, no parece resultar útil en el manejo de estos pacientes ni en la anticipación de infecciones. Dado que supone un consumo de recursos sanitarios y económicos, debería reservarse para pacientes con sospecha de infección o complicación postoperatorias, sobre todo intra-abdominales.

La limitación principal de los estos dos estudios radica en que ambos son análisis retrospectivos. Por este motivo, no se pudo disponer de todos los datos para todos los pacientes incluidos. Entre sus fortalezas destaca el elevado de número de pacientes consecutivos incluidos, y un manejo clínico homogéneo (técnicas quirúrgicas, inmunosupresión, esquemas de tratamiento antibiótico, etc.).

7. Conclusiones

1.- La realización del cultivo de la vía biliar del donante no es útil como herramienta de cribado de la infección transmitida por el donante durante el post-trasplante hepático inmediato, y no debe recomendarse.

2.- El cultivo sistemático de la punta de los drenajes abdominales, en pacientes asintomáticos o sin evidencia de complicación, no es útil como predictor de infecciones durante el post-trasplante hepático inmediato. Su uso debería reservarse para pacientes con sospecha de infección o complicación postoperatorias.

3.- El uso de norfloxacino como profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea es un factor de riesgo para infecciones causadas por microorganismos multirresistentes durante el post-trasplante hepático inmediato. Los receptores que hayan recibido norfloxacino pre-trasplante deben ser cuidadosamente evaluados ante un episodio de infección postoperatoria y se debe investigar la presencia de microorganismos multirresistentes de forma precoz.

8. Líneas de futuro

Tras la realización y publicación de los dos estudios retrospectivos, parece indicado dejar de realizar cultivo de la bilis del donante y cultivos de las puntas de los drenajes abdominales. En ambos casos por su poca utilidad en la predicción de la infección en el post-trasplante hepático inmediato. No obstante, su carácter retrospectivo puede ser considerado una limitación y se podrían plantear estudios prospectivos, incluso ensayos clínicos aleatorizados, con un mayor tamaño muestral, sobre todo en el caso del estudio del cultivo de la bilis del donante, para incrementar el nivel de evidencia de nuestros hallazgos. Además, la conducta a seguir respecto a la realización de los cultivos de la bilis y la profilaxis antibiótica más idónea, vendrá condicionada por la epidemiología microbiológica de cada centro, que puede verse modificada con el paso del tiempo.

Con respecto al estudio sobre el papel del norfloxacino como factor de riesgo de infecciones por bacterias MDR durante el post-trasplante hepático inmediato, la mayor limitación del estudio radica en el número de infecciones por microorganismos MDR, por lo que son necesarios estudios con mayor tamaño muestral, a poder ser ensayos aleatorizados multicéntricos, para poder aumentar la proporción de episodios de infección por bacterias MDR y confirmar nuestros hallazgos. Por otra parte, en la actualidad sigue recomendándose el uso de norfloxacino como profilaxis primaria y secundaria de la PBE (4,5), y aunque se han propuesto y analizado otras pautas antibióticas alternativas, según una revisión publicada en 2020 por la Cochrane Library ninguna ha demostrado un mayor beneficio (78). En este sentido, los autores señalaban la necesidad de más ensayos clínicos aleatorizados y

controlados con placebo, focalizados en el uso de norfloxacino, rifaximina o ambos. Con este punto de partida, se podrían plantear ensayos clínicos comparativos de norfloxacino y rifaximina, para la profilaxis de la PBE, y continuar el seguimiento más allá del trasplante, para estudiar su efecto sobre las infecciones por bacterias MDR durante el post-operatorio inmediato.

Por otra parte, los resultados de nuestro estudio suponen la creación de un modelo para identificar a los receptores con alto riesgo de infecciones por microorganismos MDR. Esto abre la puerta a realizar ensayos clínicos aleatorizados para comparar diferentes pautas de antibiótico peri-operatorio, en pacientes con alto riesgo de infecciones por MDR en el post-trasplante hepático inmediato.

9. Bibliografía

1. Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ. *Sherlock's Diseases of the liver and biliary system*. 12th Edition. Hoboken (NJ): Wiley Blackwell; 2011.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of internal medicine* 19th Edition. New York (NY): McGraw-Hill Education; 2015.
3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014; 383(9930):1749–61.
4. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):406–60.
5. Runyon BA. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. *Hepatology* [Internet]. 2013 [cited 2014 Nov 17]; Available from: <http://www.aasld.org/practiceguidelines>
6. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*. 2012;61(2):297–310.
7. Lata J. Spontaneous bacterial peritonitis: A severe complication of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(44):5505.
8. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2010;53(3):397–417.

9. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):825–32.
10. Song JY, Jung SJ, Park CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *Journal of Korean medical science*. 2006;21(4):666–671.
11. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(9):727–38.
12. Alaniz C, Regal RE. Spontaneous bacterial peritonitis: a review of treatment options. *Pharmacy and Therapeutics*. 2009;34(4):204.
13. Koulaouzidis A. Spontaneous bacterial peritonitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(9):1042.
14. Cheong HS, Kang C, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(9):1230–6.
15. Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut and liver*. 2009;3(3):197–204.

16. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau J-M, Thévenot T, Saliba F, et al. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1816-1827.e9.
17. Zapater P, Caño R, Llanos L, Ruiz-Alcaraz AJ, Pascual S, Barquero C, et al. Norfloxacin modulates the inflammatory response and directly affects neutrophils in patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1669-1679.e1.
18. Fernández J. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35(1):140–8.
19. Novovic S, Semb S, Olsen H, Moser C, Knudsen JD, Homann C. First-line treatment with cephalosporins in spontaneous bacterial peritonitis provides poor antibiotic coverage. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012;47(2):212–6.
20. Pérez-Cameo C, Vargas V, Castells L, Bilbao I, Campos-Varela I, Gavaldà J, et al. Etiology and mortality of spontaneous bacterial peritonitis in liver transplant recipients: a cohort study. *Liver Transpl*. 2014;20(7):856–63.
21. EASL Clinical practice guidelines: liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016;64(2):433–85.
22. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601–14.

23. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55(5):1551–1561.
24. Tandon P, DeLisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(11):1291–8.
25. Friedrich K, Kreml J, Schamoni S, Hippchen T, Pfeiffenberger J, Rupp C, et al. Multidrug-resistant bacteria and disease progression in patients with end-stage liver disease and after liver transplantation. *JGLD*. 2019;28(3):303–10.
26. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182–236.
27. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma: Heimbach et al. *Hepatology*. 2018;67(1):358–80.
28. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693–700.
29. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an

- international consensus conference report. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):e11–22.
30. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17(S2):S44–57.
31. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplantation*. 2013;19(1):3–26.
32. Sgourakis G. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: An evidence-based review. *WJG*. 2014;20(31):10703.
33. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91–6.
34. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864–71.
35. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):307–13.

36. Habib S, Berk B, Chang C-CH, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl.* 2006;12(3):440–7.
37. Freeman RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl.* 2006;12(S3):S128–36.
38. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1652–60.
39. Kim WR, Wiesner RH, Edwards E. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med.* 2008;359:1018-26.
40. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Todd Stravitz R, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology.* 2004;40(4):802–10.
41. Vitale A, Volk ML, De Feo TM, Burra P, Frigo AC, Ramirez Morales R, et al. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Journal of Hepatology.* 2014;60(2):290–7.

42. Marvin MR, Ferguson N, Cannon RM, Jones CM, Brock GN. MELD_{EQ}: An alternative Model for End-Stage Liver Disease score for patients with hepatocellular carcinoma: HCC-MELD-AFP Interaction. *Liver Transpl.* 2015;21(5):612–22.
43. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica.* 2016;146(11):511.e1-511.e22.
44. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6211–20.
45. Faggioli S, Colli A, Bruno R, Craxì A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *Journal of Hepatology.* 2014;60(5):1075–89.
46. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant.* 2007;7(4):964–71.
47. Greenwald MA, Kuehnert MJ, Fishman JA. Infectious disease transmission during organ and tissue transplantation. *Emerging Infectious Diseases.* 2012;18(8):e1.
48. Ison MG, Hager J, Blumberg E, Burdick J, Carney K, Cutler J, et al. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by

- the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(8):1929–35.
49. Grossi PA, Costa AN, Fehily D, Blumberg EA, Kuehnert MJ, Fishman JA, et al. Infections and organ transplantation: new challenges for prevention and treatment—a colloquium. *Transplantation*. 2012;93:S4–S39.
50. Fishman JA, Greenwald MA, Grossi PA. Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(5):720–7.
51. Len O, Garzoni C, Lumbreras C, Molina I, Meije Y, Pahissa A, et al. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20:10–8.
52. Len O, Los-Arcos I, Aguado JM, Blanes M, Bodro M, Carratalà J, et al. Selection criteria of solid organ donors in relation to infectious diseases: A Spanish consensus. *Transplantation Reviews*. 2020;34(2):100528.
53. Len O, Gavaldà J, Blanes M, Montejo M, San Juan R, Moreno A, et al. Donor infection and transmission to the recipient of a solid allograft. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2420–5.
54. Negm AA, Schott A, Vonberg R-P, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(2):284–91.

55. Sganga G, Bianco G, Fiori B, Nure E, Spanu T, Lirosi MC, et al. Surveillance of bacterial and fungal infections in the postoperative period following liver transplantation: a series from 2005–2011. *Transplantation Proceedings*. 2013;45(7):2718–21.
56. Schukfeh N, Doerner JM, Heintschel von Heinegg E, Steinmann J, Metzelder ML, Kathemann S, et al. Spectrum of pathogens in native liver, bile, and blood during pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2014;18(3):266–71.
57. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surgery*. 2017;152(8):784.
58. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008;36(5):309–32.
59. Gurusamy KS, Naik P, Davidson BR. Routine drainage for orthotopic liver transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;15(6):CD008399.
60. Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, Vilgrain V, Panis Y, Fekete F. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial: *Annals of Surgery*. 1993;218(6):748–53.
61. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CHC, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: Enhanced Recovery

- After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World Journal of Surgery*. 2016;40(10):2425–40.
62. Fernandez-Aguilar JL, Suarez-Muñoz MA, Sanchez-Perez B, Gamez Cordoba E, Pulido Roa Y, Aranda Narvaez J, et al. Liver transplantation without abdominal drainage. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(9):2542–4.
63. Schwarz C, Soliman T, Györi G, Silberhumer G, Schoppmann SF, Mühlbacher F, et al. Abdominal drainage after liver transplantation from deceased donors. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015;400(7):813–9.
64. Ishioka K, Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Matsuo Y, et al. Significance of bacterial culturing of prophylactic drainage fluid in the early postoperative period after liver resection for predicting the development of surgical site infections. *Surg Today*. 2018;48(6):625–31.
65. Singh N, Gayowski T, Rihs JD, Wagener MM, Marino IR. Evolving trends in multiple-antibiotic-resistant bacteria in liver transplant recipients: a longitudinal study of antimicrobial susceptibility patterns. *Liver Transpl*. 2001;7(1):22–6.
66. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2579–86.
67. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence*. 2016;7(3):329–40.

68. Aguado JM, Silva JT, 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. *Transplantation Reviews*. 2018;32(1):36–57.
69. Pedersen M, Seetharam A. Infections after orthotopic liver transplantation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4(4):347–60.
70. Freire MP, Oshiro ICVS, Pierrotti LC, Bonazzi PR, de Oliveira LM, Song ATW, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae acquired before liver transplantation: impact on recipient outcomes. *Transplantation*. 2017 Apr;101(4):811–20.
71. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MMS, Busuttill RW, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(8):1737–43.
72. Macaigne H, Ruggieri VG, L.Vallet-Tadeusz, Vernet-Garnier V, Aho-Glélé LS, Bajolet O, et al. Are systematic drain tip or drainage fluid cultures predictive of surgical site infections? *Journal of Hospital Infection*. 2019;102(3):245–55.
73. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M, et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1204–9.

74. Sun H-Y, Wagener M, Cacciarelli TV, Singh N. Impact of rifaximin use for hepatic encephalopathy on the risk of early post-transplant infections in liver transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2012;26(6):849–52.
75. Salehi S, Tranah TH, Lim S, Heaton N, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):435–41.
76. Zhong L, Men T-Y, Li H, Peng Z-H, Gu Y, Ding X, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation – Spectrum and risk factors. *Journal of Infection*. 2012;64(3):299–310.
77. Chueiri Neto F, Emídio LA, Perales SR, Stucchi RSB, Dragosavac D, Falcao ALE, et al. Bloodstream infections in early postsurgery liver transplant: an analysis of 401 patients over 10 years. *Transplantation Proceedings*. 2019;51(6):1972–7.
78. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Wilson P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Hepato-Biliary Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 Jan 16 [cited 2020 Jun 23]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013125.pub2>

10. Anexo

El último objetivo de la tesis era demostrar el papel de la profilaxis con norfloxacino como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por microorganismos MDR en el post-trasplante hepático inmediato.

Para dar respuesta a este objetivo se diseñó un estudio prospectivo y observacional, de factores de riesgo, en el que se incluyeron pacientes 157 trasplantados hepáticos del Hospital Universtari Vall d'Hebron y del Hospital Universitari Bellvitge entre los años 2015 y 2016.

Durante el seguimiento, 47 receptores (29,9%) desarrollaron 63 infecciones postoperatorias, de las que 16 (25.4%) fueron infecciones por MDR. Las infecciones urinarias fueron las más frecuentes (9 episodios, 56,2%) y *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (8, 50%). En el análisis univariado, los pacientes con infecciones por MDR habían recibido más frecuentemente norfloxacino profiláctico que aquellos pacientes sin infección por MDR (68.7% vs. 30.5%; $p = 0.002$). El tratamiento antibiótico en los tres meses previos al trasplante (75% frente a 31.5%; $p < 0.001$), una mayor puntuación de MELD y un mayor número de complicaciones debidas a la cirrosis o la necesidad de cuidados intensivos en los 30 días previos al trasplante, se asociaron también a la infección por MDR. En el análisis multivariado, solo el norfloxacino profiláctico (OR 3.25, IC 1.02-11.63; $p = 0.05$) y el tratamiento antibiótico en los últimos tres meses (OR 5.54, IC 1.53 26.51; $p = 0.02$) fueron factores de riesgo independientes para la infección por MDR.

Basándonos en estos resultados, podemos concluir que el norfloxacino profiláctico es un factor de riesgo para la infección por MDR durante el primer mes después del trasplante hepático.

A continuación se describen los antecedentes, la metodología y los resultados del estudio.

ANTECEDENTES

Las infecciones y las complicaciones intra y peri-operatorias son las responsables de alrededor del 60% de las muertes y pérdidas del injerto durante el primer año después del trasplante hepático [1]. El riesgo de infección está influenciado por el intervalo de tiempo desde el trasplante, el tratamiento inmunosupresor recibido y la exposición a ciertos patógenos [2,3]. La mayoría de las infecciones que ocurren durante el primer mes después del trasplante están asociadas al medio hospitalario y están relacionadas con la técnica quirúrgica utilizada y los cuidados post-operatorios [4]. El grupo RESITRA registró una incidencia en nuestro entorno, de 11.52 infecciones por cada 1000 trasplantes y día, en el primer mes después del trasplante de hígado [5].

Las infecciones bacterianas son las más comunes después del trasplante y afectan principalmente al abdomen, el torrente sanguíneo, el tracto urinario y los pulmones [2,3,6,7]. En los últimos años se ha observado un aumento de infecciones por bacterias MDR, como Enterobacterales productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), hiperproductores de AmpC cromosómico o cefamicinasas plasmídicas, bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas, Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina (MRSA) y enterococos resistentes a la vancomicina [3,8,9]. Las infecciones MDR requieren cambios en el tratamiento antibiótico habitual y tienen un impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes [4,10,11], lo que las convierte en una creciente preocupación a nivel mundial. Por ello, se han investigado los factores de riesgo asociados al desarrollo de estas infecciones, incluidos los previos al trasplante (como la colonización previa o el

uso frecuente de antibióticos) y los posteriores al trasplante (como manipulaciones invasivas, hospitalización prolongada, complicaciones quirúrgicas, exposición a antibióticos y transfusiones) [2,4,10,11].

Por otra parte, las infecciones bacterianas son un problema clínico importante en los pacientes con cirrosis, por su frecuencia y letalidad [12], y muchos candidatos a trasplante hepático reciben tratamiento antibiótico, lo que aumenta el riesgo de infección por bacterias MDR [13]. La PBE tiene una notable mortalidad [14-16], y supone una disminución significativa en la supervivencia [17] con altas tasas de recurrencia [18]. El norfloxacino se recomienda como profilaxis secundaria y primaria en pacientes con enfermedad hepática grave y ascitis baja en proteínas [14,19,20]. Esta práctica ha llevado a un cambio en la microbiología de la PBE, con un aumento de las infecciones causadas por cocos Gram positivos [12,15,18,21] y un mayor riesgo de colonización o infección por bacterias MDR en candidatos a trasplante hepático [13 22]. Por ello, se han realizado estudios sobre la etiología de la PBE en pacientes con cirrosis y en receptores de trasplante hepático para determinar si el tratamiento antibiótico clásico con cefalosporinas de tercera generación debe cambiar. [23] No obstante, no hay estudios que evalúen específicamente el uso profiláctico del norfloxacino como factor de riesgo de infección bacteriana por MDR. Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar el norfloxacino profiláctico como un factor de riesgo para el desarrollo de infección bacteriana MDR en receptores de trasplante hepático en el post-operatorio inmediato, y el impacto de estas infecciones en la morbilidad y mortalidad a corto plazo

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a todos los pacientes adultos consecutivos (> 18 años) sometidos a trasplante hepático en dos centros en Barcelona (España), el Hospital Universitari Vall d'Hebron y el Hospital Universitari Bellvitge, desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016. Post-trasplante Se excluyeron los pacientes que fallecieron dentro de las primeras 48 horas. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética para la Investigación Clínica de ambos hospitales (PR (AG) 191/2015)

Recogida de datos

Se recogieron los datos demográficos, clínicos y microbiológicos de donantes y receptores. Los datos clínicos incluyeron características basales (pre-trasplante) e información peri y post-operatoria. Para el objetivo del estudio, solo se tuvo en cuenta el MELD calculado según parámetros analíticos y no los puntos otorgados para el CHC. Los pacientes con CHC se consideran una excepción al MELD, ya que reciben puntos adicionales para obtener prioridad para el trasplante [6].

La detección sistemática de colonización por bacterias MDR previa al trasplante se realiza como parte de la práctica clínica estándar en el Hospital Universitari Bellvitge, pero no en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, donde se realiza según criterios clínicos. La colonización bacteriana por MDR fue

etiquetada como desconocida si no se había realizado el cribado previo al trasplante

Con respecto a la profilaxis antibiótica peri-operatoria, la profilaxis antibiótica estándar es amoxicilina-clavulánico durante 48 horas en el Hospital Vall d'Hebron; y teicoplanina, generalmente asociada con aztreonam o ceftazidima, durante 24 horas en el Hospital Universitari Bellvitge. La información microbiológica incluía cualquier muestra relacionada con las infecciones postoperatorias. Se registraron también la supervivencia y el retransplante a los tres meses del procedimiento.

Para cada receptor, se registraron todas las infecciones postoperatorias desarrolladas hasta el momento en que se observó una infección bacteriana pro MDR o hasta el final del primer mes después del trasplante. Los datos de infección post-operatoria incluyeron el sitio de infección, información microbiológica, infección asociada al medio hospitalario vs. infección adquirida en la comunidad, tratamiento antimicrobiano, resolución de la infección y supervivencia. Los datos clínicos y de laboratorio relacionados con la infección se recopilaron adicionalmente solo en pacientes con infección bacteriana por MDR.

El objetivo principal del estudio fue analizar el uso profiláctico de norfloxacino como factor de riesgo para el desarrollo de infección bacteriana por MDR en el post-trasplante hepático inmediato. Los objetivos secundarios fueron

determinar la incidencia global de infecciones bacterianas y mortalidad a los 90 días después del trasplante

Definiciones

Las infecciones se definieron de acuerdo con los criterios del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [24]. Para el análisis del estudio, los microorganismos aislados en un paciente sin signos clínicos de infección y los episodios febriles en los que no se aisló ningún microorganismo no se consideraron verdaderas infecciones. La infección postoperatoria se definió como una infección que se desarrolló dentro del primer mes después del procedimiento.

La infección asociada al medio hospitalario se definió de acuerdo con los criterios del CDC como una infección sin evidencia de estar presente o en incubación en el momento del ingreso [24]. En este estudio, las infecciones asociadas al medio hospitalario se limitaron a infecciones que se desarrollaron dentro de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario o dentro de los 8 días posteriores al alta.

Las bacterias MDR se definieron como bacterias con ausencia de susceptibilidad, adquirida, a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas [25].

El síndrome hepatorenal se estableció como la aparición de insuficiencia renal en un paciente con enfermedad hepática avanzada, en ausencia de otras

causas de daño renal. Los criterios diagnósticos fueron los siguientes: paciente con ascitis, creatinina sérica > 1.5 mg/dL, ausencia de shock, ausencia de hipovolemia (sin mejoría en la función renal después de la retirada de diuréticos y expansión de volumen), ausencia de fármacos nefrotóxicos y ausencia de enfermedad renal parenquimatosa [14].

La muerte relacionada con la infección postoperatoria se estableció cuando la sepsis, el shock o la falla multi-orgánica fueron la causa fundamental de muerte durante el ingreso o durante el reingreso dentro de los 8 días posteriores al alta.

Procesamiento microbiológico

Las muestras clínicas relacionadas con infecciones postoperatorias se cultivaron en medios enriquecidos y selectivos, algunos de los cuales eran específicos para microorganismos resistentes. La identificación de los aislamientos generalmente se realizó por espectrometría de masas (VITEK MS, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) y la susceptibilidad a los antimicrobianos por microdilución y difusión con tiras de gradiente de concentración (VITEK2 y E-test, respectivamente; ambos de bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) siguiendo las directrices de EUCAST. La detección de los mecanismos de resistencia también se realizó de acuerdo con las recomendaciones de EUCAST. [26]

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se estimó en base a datos previos, que describen una tasa de incidencia de microorganismos MDR de alrededor del 10% en nuestro entorno [9] y alrededor del 20% en pacientes con profilaxis con norfloxacino antes del trasplante hepático. En base a estos valores, se necesitarían 184 pacientes para lograr una potencia estimada del 80%, permitiendo una pérdida del 15% de los pacientes potenciales, por diferentes razones.

Para las variables categóricas, se calcularon las frecuencias (total y porcentajes) y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%); y para las variables continuas, la media y la desviación estándar con el IC del 95% y la mediana y el rango intercuartílico (IQR). Se realizó un análisis bivariado para comparar receptores con y sin infección por MDR, utilizando la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas. Cuando las frecuencias absolutas en cualquier celda de la tabla eran inferiores a 5, se calculó la prueba exacta de Fisher. Para las variables numéricas continuas, se realizó la prueba U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis multivariado para identificar predictores independientes de infección bacteriana por MDR entre las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado. El análisis de regresión logística se realizó utilizando un método progresivo, manteniendo el norfloxacino profiláctico como variable fija en el modelo inicial. Se incluyeron otras variables si su valor de p multivariado era <0.1 y su inclusión disminuía el Criterio de información de Akaike (AIC) del modelo. Los resultados se expresaron como odds ratio (OR) e IC del 95%. El nivel de significación estadística fue $p \leq 0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron con "R" (R 3.6.1, 2019-07-05, The R Foundation for Statistical Computing)

RESULTADOS

Descripción de los pacientes incluidos

En total, se incluyeron prospectivamente 157 receptores injerto hepático consecutivos: 60 del Hospital Universitari Vall d'Hebron y 97 del Hospital Universitari Bellvitge. La mediana de edad fue de 57.7 años (IQR 52.1-64.3), y 121 (77.1%) eran hombres. La cirrosis fue la indicación más frecuente de trasplante, y las causas más comunes de cirrosis fueron el consumo de alcohol y la infección crónica por hepatitis C. Del total, 69 pacientes (43,9%) tenían CHC. La puntuación media de MELD antes del trasplante fue de 14 (IQR 10-22), y 54 (34,6%) receptores habían recibido norfloxacino profiláctico durante los tres meses anteriores al trasplante. La colonización bacteriana MDR antes del trasplante se investigó en 91 receptores (58%) y fue positiva en 10 (6,4%). Otras características de los receptores se resumen en la Tabla 1.

La teicoplanina fue la profilaxis antibiótica peri-operatoria más utilizada (98 receptores, 62.4%), generalmente administrada en asociación con aztreonam (80 receptores, 51%) o con una cefalosporina anti-ipseudomónica; y la segunda más frecuente fue la amoxicilina-clavulánico. La terapia inmunosupresora de inducción principal fue basiliximab + metilprednisolona + micofenolato, con posterior introducción de tacrolimus alrededor del quinto día después del procedimiento (52,9%).

Tres pacientes fallecieron durante los tres meses de seguimiento: uno debido a un fallo multiorgánico, uno debido a un shock séptico y uno debido a una embolia cerebral. Por lo tanto, la supervivencia general fue del 98%. Solo un

receptor requirió re-trasplante dentro de los tres meses, como resultado de la disfunción primaria del injerto. La mediana de edad de los donantes fue de 58 años (IQR 46.5-70.5), y las principales causas de muerte fueron accidente cerebrovascular (65.3%) y trauma (20%).

Tabla 1: Características basales de los receptores con y sin norfloxacino profiláctico.

Características	Norfloxacino N=54	No norfloxacino N=103	Total N=157
Sexo, hombre	40 (74.1)	81 (78.6)	121 (77.1)
Edad, años, mediana (IQR)	56.6 (51.2-63.1)	58.9 (53.1-64.4)	57.7 (52.1-64.3)
Causa de la cirrosis			
Alcohol	26 (48.1)	31 (30.9)	57 (36.3)
HCV	12 (22.2)	29 (28.4)	41 (26.1)
HCV + Alcohol	2 (3.7)	8 (7.8)	10 (6.4)
Autoimmune	4 (7.4)	3 (2.9)	7 (4.5)
Idiopática	2 (3.7)	4 (3.9)	6 (3.8)
Otras causas	8 (14.8)	28 (28.1)	36 (22.9)
MELD, mediana (IQR)	20 (14-24)	11 (8-19)	14 (10-22)
Carcinoma hepatocelular	8 (14.8)	61 (59.8)	69 (43.9)
Diabetes mellitus	20 (37)	28 (27.5)	48 (30.6)
Infección HIV	1 (1.9)	2 (2)	3 (1.9)
Insuficiencia renal crónica	14 (25.9)	9 (8.8)	23 (14.6)

Antibiótico peri-operatorio*

Teicoplanina	35 (64.8)	63 (61.1)	98 (62.4)
Aztreonam	30 (55.6)	50 (48.5)	80 (51)
Amoxicilina-clavulánico	15 (27.8)	30 (29.4)	45 (28.7)
Cefalosporina anti-pseudomónica	7 (13)	15 (14.7)	22 (14)
Carbapenem	2 (3.7)	9 (8.8)	11 (7)
Piperacilina- tazobactam	3 (5.6)	7 (6.9)	10 (6.4)
Terapia inmunosupresora de inducción			
MP + tacrolimus + MMF + basiliximab	28 (51.9)	55 (53.3)	83 (52.9)
MP + tacrolimus + MMF	4 (7.3)	20 (19.6)	24 (15.3)
MP + tacrolimus	5 (9.3)	12 (11.8)	17 (10.8)
Tacrolimus + MMF+ basiliximab	3 (5.6)	6 (5.9)	9 (5.7)
MP + tacrolimus + basiliximab	3 (5.6)	4 (3.9)	7 (4.5)
MP + tacrolimus + MMF + ATG	5 (9.3)	0	5 (3.2)
Otros	6 (11.1)	6 (5.8)	12 (7.6)
Supervivencia a 3 meses	52 (96.3)	102 (99)	154 (98)

ATG, globulina anti-timocítica; HCV, virus hepatitis C; HIV, virus de la inmunodeficiencia humana; IQR, rango intercuartílico; MELD, Model for End-stage Liver Disease; MMF, micofenolato; MP, metilprednisolona. Los datos están expresados en números y porcentajes salvo indicación expresa. * Algunos receptores recibieron más de un antibiótico.

Infecciones post-operatorias

Durante el período de estudio, 47 receptores desarrollaron 63 infecciones post-operatorias, en una mediana de ocho días (IQR 3.5-13) desde el trasplante hasta la primera infección. Todos menos uno estaban asociados al medio hospitalario. Las infecciones del tracto urinario fueron las más frecuentes con 14 episodios (22,2%), seguidas de infecciones respiratorias (11 episodios, 17,5%), infecciones abdominales (10, 15,8%) y bacteriemia (9, 14,3%). Además, se registraron ocho episodios (12.7%) de viremia por citomegalovirus durante el primer mes después del trasplante, y en siete de ellos, los pacientes recibieron tratamiento antiviral con ganciclovir o valganciclovir.

Se registraron 16 infecciones bacterianas por MDR: seis en el Hospital Universitari Vall d'Hebron y diez en el Hospital Universitari Bellvitge. La incidencia de infecciones bacterianas por MDR fue similar en los dos hospitales (10% vs. 10.3%, respectivamente; $p = 1$). La infección bacteriana por MDR se produjo a una mediana de 11 días (IQR 5-17) desde el trasplante. En todos los casos, la infección estuvo asociada al medio hospitalario y la supervivencia a tres meses fue del 100%. Once de los 16 (68,7%) receptores con infección bacteriana por MDR habían recibido norfloxacino profiláctico antes del trasplante. En general, las infecciones del tracto urinario fueron las más comunes, con nueve episodios (56,2%), seguidas de bacteriemia con tres episodios (18,7%). *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE fue la bacteria más frecuentemente aislada, estando presente en ocho infecciones (50%). Cuatro receptores con infección bacteriana MDR habían sido colonizados por bacterias MDR antes del trasplante, y la bacteria colonizadora coincidía con la

que causaba la infección post-operatoria en todos los casos. Los microorganismos aislados y otras características de las infecciones bacterianas MDR se resumen en la Tabla 2

Tabla 2: Características clínicas de las infecciones postoperatorias causadas por la bacteria MDR

Caso número	Días Desde THO	Infección previa, número	Sitio infección	Muestras	Microbiología/mecanismo resistencia	Ingreso UCI	Norfloxacino profiláctico previo THO	Colonización bacterias MDR previa THO
1	13	0	Tracto urinario	Orina	<i>E. coli</i> / ESBL	Útimos 8 días	No	Desconocida
2	14	1	CVC-bacteriemia	CVC-Sangre	<i>E. cloacae</i> / ESBL	No	No	Desconocida
3	25	2	Bacteriemia	Sangre	<i>E. cloacae</i> / CR	Sí	Sí	Desconocida
4	15	0	Bacteriemia	Sangre	<i>E. aerogenes</i> / AmpC	No	Sí	Desconocida
5	2	0	Bacteriemia	Sangre	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL	Sí	No	Desconocida
6	15	0	Tracto urinario	Orina	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL	No	Sí	Desconocida
7	8	0	Tracto urinario	Orina	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL	Sí	No	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL
8	8	0	Tracto urinario	Orina - Sangre	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL	Útimos 8 días	Sí	No
9	13	1	Tracto urinario	Orina	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL	No	Sí	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL
10	11	0	Tracto urinario	Sangre	<i>P. aeruginosa</i> / MDR	Sí	Sí	No
11	3	0	Respiratoria	Respiratoriay	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL	Sí	Sí	No
12	5	0	Lecho quirúrgico (superficial)	Exudado lecho quirúrgico	<i>K. pneumoniae</i> / New Delhi	Sí	No	No
13	8	0	Tracto urinario	Orina	<i>Citrobacter freundii</i> / CR	Útimos 8 días	Sí	<i>Citrobacter freundii</i> / CR
14	21	0	Tracto urinario	Orina	<i>P. aeruginosa</i> / MDR	No	Sí	No
15	27	0	Tracto urinario	Orina	<i>K. pneumoniae</i> / ESBL	Sí	Sí	No
16	11	0	Respiratoria	Respiratoria	<i>E. coli</i> / ESBL	Sí	Sí	<i>E. coli</i> / ESBL <i>K. pneumoniae</i> / OXA48

CVC, cateter venoso central; CR, carbapenem-resistant; ESBL, extended-spectrum beta lactamase; UCI, unidad de cuidados intensivos; MDR,

multirresistente; THO, trasplante hepático ortotópico

Análisis de factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias MDR

Con respecto al objetivo principal del estudio, el uso de norfloxacino profiláctico fue significativamente mayor en los receptores que desarrollaron infección bacteriana por MDR que en aquellos que no lo hicieron (68.7% vs. 30.5%; $p = 0.002$). Además, los receptores con infección por MDR habían recibido tratamiento antibiótico con más frecuencia en los últimos tres meses antes del trasplante (75% vs. 30.5%; $p < 0.001$). Los episodios infecciosos causados por MDR fueron significativamente más comunes en pacientes que habían recibido previamente carbapenem (58.8% vs. 10.7%; $p < 0.001$), teicoplanina (41.2% vs. 5.7%; $p < 0.001$), cefalosporinas de tercera generación (31.2% vs. 10.6%; $p = 0.01$), o tigeciclina (11.8% vs. 0%; $p = 0.01$).

En cuanto a los datos clínicos relacionados con la enfermedad hepática en etapa terminal o la función hepática, los receptores con infección por MDR tuvieron puntuaciones MELD antes del trasplante más altas (media 22.5 vs. a 15.7; $p = 0.02$), y más frecuentemente historia de PBE y antecedentes de síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o descompensación ascítica en el año anterior. Además, la infección bacteriana por MDR fue estadísticamente más frecuente en pacientes con síndrome hepatorenal dentro de los 30 días previos al trasplante, en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos en los últimos 30 días y aquellos que requirieron soporte vasoactivo, ventilación mecánica o terapia de reemplazo renal en el mes anterior trasplante. (Tabla 3). Por el contrario, la presencia de CHC fue estadísticamente menos frecuente en receptores con infección bacteriana por MDR (18.7% vs. 46.8%; $p = 0.02$).

En el análisis multivariado, el uso de norfloxacino antes del trasplante (OR 3.25; IC del 95%: 1.02-11.63; $p = 0.05$) y el tratamiento antibiótico en los últimos tres meses (OR 5.54, IC 1.53-26.51; $p = 0.02$) fueron factores de riesgo independientes para desarrollo de infección bacteriana MDR.

Tabla 3. Análisis bivariado

Características antes del trasplante	MDR N=16	No MDR N=141	p
MELD, mediana (IQR)	23 (18-27)	13 (9.21)	0.02
Encefalopatía hepática	11 (68.7)	51 (36.2)	0.012
Descompensación ascítica	13 (81.2)	62 (44)	0.004
Síndrome hepatorenal	7 (43.7)	21 (15)	0.02
Peritonitis bacteriana espontánea	8 (50)	31 (22)	0.011
Norfloxacino profiláctico	11 (68.7)	43 (30.5)	0.002
Tratamiento antibiótico	12 (75)	45 (31.9)	<0.001
Ingreso unidad cuidados intensivos	6 (37.5)	12 (8.5)	0.004
Ventilación mecánica	5 (31.2)	9 (6.4)	0.007
Soporte vasoactivo	9 (56.2)	17 (12)	<0.001
Terapia sustitutiva renal	5 (31.2)	8 (5.7)	0.004
Colonización MDR	4 (25)	6 (4.2)	0.024
Carcinoma hepatocelular	3 (18.7)	66 (46.8)	0.022

MDR, multirresistente MELD, Model for End-stage Liver Disease; IQR, rango intercuartílico. Los datos están expresados en número y porcentaje, salvo indicación expresa.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio identifican el uso profiláctico de norfloxacino para PBE como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección bacteriana MDR en el primer mes tras el trasplante hepático.

La profilaxis con norfloxacino se recomienda ampliamente para la PBE y ha sido respaldada por revisiones sistemáticas [14,19,27,28]. Sin embargo, desde que esta terapia se introdujo hace 30 años, la incidencia de colonización bacteriana e infección por MDR ha aumentado en pacientes con cirrosis hepática, y se han sugerido cambios en los esquemas de antibióticos para tratar la infección en esta población [13,29].

La colonización por bacterias MDR es un factor de riesgo comprobado para la infección por estos microorganismos tanto en candidatos como receptores de trasplante hepático [30,31]. Nuestros datos respaldan esta afirmación, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos, quizás porque el uso de norfloxacino antes del trasplante es la variable verdaderamente asociada. Las infecciones y la colonización por bacterias MDR están relacionadas con el desarrollo de cirrosis descompensada y una menor supervivencia sin trasplante en pacientes con enfermedad hepática. En los receptores de trasplante hepático, la participación de estos microorganismos se asocia con malos resultados, como largas estancias en la unidad de cuidados intensivos y disminución de la supervivencia [32]. No obstante, hasta donde sabemos, no hay estudios que evalúen específicamente el uso del norfloxacino profiláctico como factor de riesgo de infecciones bacterianas por MDR en el post-trasplante hepático inmediato en esta población.

En un estudio prospectivo multi-céntrico (2003-2005), utilizando la base de datos on-line de la Red Española de Infección en Trasplantes, se analizó el uso de norfloxacino para la descontaminación intestinal selectiva en la prevención de la infección bacteriana temprana después del trasplante hepático. No se observó un efecto protector. Además, los pacientes que recibieron norfloxacino tuvieron una incidencia estadísticamente más alta de infecciones del tracto respiratorio y una incidencia más alta, pero no significativa, de infecciones intra-abdominales, que los pacientes que no recibieron este medicamento. La presencia de bacterias MDR no se evaluó en el estudio, pero los autores informaron un mayor porcentaje de infecciones debido a bacilos Gram negativos no fermentados en receptores que recibieron norfloxacino antes del trasplante [33]. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en los Países Bajos en 2002 mostró resultados similares: la infección temprana tras el trasplante hepático no se evitó en pacientes que recibieron norfloxacino como descontaminación selectiva antes del procedimiento. Además, estos autores informaron una tasa más alta de infecciones debido a cocos Gram positivos en el grupo de intervención que en el grupo de placebo. [34]

En 2012, Sun et al. publicaron un estudio que investigaba el impacto del uso de rifaximina para la encefalopatía hepática en el riesgo de infección temprana en el post-trasplante hepático. Los autores informaron que la rifaximina parecía tener un efecto protector en pacientes con enfermedad hepática más grave (MELD > 30), sin aumentar el riesgo de infección bacteriana por MDR. [35] A diferencia del norfloxacino, la rifaximina se absorbe mal y esta característica

puede explicar parcialmente por qué su uso no se asoció con la infección bacteriana por MDR, aunque la rifaximina, como el norfloxacin, generalmente se administra a pacientes con enfermedad hepática más grave.

Algunos estudios recientes en receptores de trasplante hepático se han centrado en el uso profiláctico de norfloxacin en relación con el transporte fecal pre-operatorio de bacterias MDR. Bert et al encontraron que la profilaxis con norfloxacin se asoció significativamente con el transporte fecal de Enterobacteriales productores de BLEE en el análisis univariado, pero no fue un predictor independiente en el modelo de regresión logística final [36].

En nuestro estudio, el tratamiento antibiótico en los tres meses anteriores al trasplante también fue un factor de riesgo independiente para las infecciones bacterianas por MDR. Estudios anteriores han encontrado que la terapia antibiótica previa es significativamente más frecuente en los receptores de trasplantes de órganos sólidos, incluidos los receptores hepáticos, con infección bacteriana MDR postoperatoria [37,38].

Una puntuación MELD más alta y otras variables clínicas relacionadas con una enfermedad hepática más grave antes del trasplante fueron significativamente más frecuentes en los receptores que desarrollaron infecciones bacterianas por MDR, aunque no fueron factores asociados de forma independiente. Estos hallazgos concuerdan con los resultados de estudios previos [30,31,38,39] y con los hallazgos que muestran cómo la enfermedad hepática avanzada se relaciona con complicaciones infecciosas antes del trasplante [22,32].

Contrariamente, la mayoría de los pacientes con CHC no experimentaron infecciones por MDR. Esto puede deberse a que los pacientes con CHC como indicación para el trasplante generalmente no se encuentran en una etapa de cirrosis descompensada. Por lo tanto, es probable que tengan una mejor función hepática en el momento del trasplante, menos complicaciones relacionadas con la cirrosis y reciban norfloxacino profiláctico con menos frecuencia. Además, estos pacientes tienen una menor exposición al ambiente hospitalario y menor presión antibiótica. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con CHC (88.4%) no recibieron norfloxacino profiláctico antes del trasplante.

La principal limitación de nuestro estudio es el número relativamente pequeño de infecciones bacterianas por MDR. Estimamos una tasa de infecciones del 25% debido a bacterias MDR, y sobre esa base incluimos todos los trasplantes de hígado realizados en dos hospitales durante dos años, pero registramos sólo 16 infecciones por MDR, lo que representa sólo el 10% de la cohorte del estudio. Se necesitan estudios de mayor tamaño para confirmar nuestros hallazgos. Entre los puntos fuertes del estudio, los resultados provienen de un estudio prospectivo de pacientes consecutivos en dos hospitales, sin diferencias en el manejo del trasplante de hígado y una frecuencia similar de infecciones bacterianas por MDR.

En conclusión, nuestros resultados indican que el norfloxacino profiláctico administrado antes del trasplante es un factor de riesgo independiente de infección bacteriana por MDR en receptores de injerto hepático. Los profesionales que evalúan a pacientes con infección post-operatoria que han recibido norfloxacino deben ser conscientes del riesgo de infección bacteriana por MDR, especialmente durante el primer mes después del trasplante

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* **2013**; 19:3–26.
2. Pedersen M, Seetharam A. Infections after orthotopic liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol* **2014**; 4:347–360.
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* **2007**;357:2601-14.
4. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* **2014**; 20:6211–6220.
5. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant* **2007**; 7:964–971.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* **2016**; 64:433–485.
7. Fagiuoli S, Colli A, Bruno R, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. *J Hepatol* **2014**; 60:1075–1089.
8. Singh N, Gayowski T, Rihs JD, Wagener MM, Marino IR. Evolving trends in multiple-antibiotic-resistant bacteria in liver transplant recipients: a

- longitudinal study of antimicrobial susceptibility patterns. *Liver Transplant* **2001**; 7:22–26.
9. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* **2007**; 7:2579–2586.
 10. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence* **2016**; 7:329–340.
 11. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev* **2018**; 32:36–57.
 12. Fernández J. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* **2002**; 35:140–148.
 13. Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* **2012**; 55:1551–1561.
 14. Ginès P, Angeli P, Lenz K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* **2010**; 53:397–417.

15. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* **2012**; 56:825–832.
16. Song JY, Jung SJ, Park CW, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci* **2006**; 21:666–671.
17. Cheong HS, Kang C, Lee JA, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:1230–1236.
18. Heo J, Seo YS, Yim HJ, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* **2009**; 3:197–204.
19. Runyon BA. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: Update 2012. *Hepatology* **2013**; Available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines>. Accessed 17 November 2014.
20. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, et al. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* **2018**; 155:1816-1827
21. Novovic S, Semb S, Olsen H, Moser C, Knudsen JD, Homann C. First-line treatment with cephalosporins in spontaneous bacterial peritonitis provides poor antibiotic coverage. *Scand J Gastroenterol* **2012**; 47:212–216.

22. Tandon P, DeLisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2012**; 10:1291–1298.
23. Pérez-Cameo C, Vargas V, Castells L, et al. Etiology and mortality of spontaneous bacterial peritonitis in liver transplant recipients: A cohort study: SBP in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* **2014**; 20:856–863.
24. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 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**; 36:309–332.
25. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, 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**; 18:268–281.
26. Giske CG, Martinez-Martinez L, Cantón R, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0 July 2017. Available at: https://www.eucast.org/resistance_mechanisms. Accessed 21 April 2020.
27. Cohen MJ, Sahar T, Benenson S, Elinav E, Brezis M, Soares-Weiser K. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. Available at:

<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004791.pub2>. Accessed 13 November 2014.

28. Loomba R, Wesley R, Bain A, Csako G, Pucino F. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2009**; 7:487–493.
29. Piroth L, Pechinot A, Di Martino V, et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infect Dis* **2014**; 14:287.
30. Freire MP, Oshiro ICVS, Pierrotti LC, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae acquired before liver transplantation: impact on recipient outcomes. *Transplantation* **2017**; 101:811–820.
31. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* **2008**; 8:1737–1743.
32. Friedrich K, Krempf J, Schamoni S, et al. Multidrug-resistant bacteria and disease progression in patients with end-stage liver disease and after liver transplantation. *J Gastrointest Liver Dis* **2019**; 28:303–310.
33. San-Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *Liver Transplant* **2011**; 17:896–904.
34. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaaker IJ, et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized

- placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med* **2002**; 30:1204–1209.
35. Sun H-Y, Wagener M, Cacciarelli TV, Singh N. Impact of rifaximin use for hepatic encephalopathy on the risk of early post-transplant infections in liver transplant recipients. *Clin Transplant* **2012**; 26:849–852.
36. Bert F, Larroque B, Dondero F, et al. Risk factors associated with preoperative fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* **2014**; 16:84–89.
37. Bodro M, Sabé N, Tubau F, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplant J* **2013**; 96:843–849.
38. Zhong L, Men T-Y, Li H, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation – Spectrum and risk factors. *J Infect* **2012**; 64:299–310.
39. Chueiri Neto F, Emídio LA, Perales SR, et al. Bloodstream Infections in Early Postsurgery Liver Transplant: An Analysis of 401 Patients Over 10 Years. *Transplant Proc* **2019**; 51:1972–1977.

