

# Infeción de sitio quirúrgico en el Programa de Trasplante Hepático en Uruguay: alta incidencia de bacilos gramnegativos multirresistentes y extremadamente resistentes

Dra. Jimena Prieto\*, Dr. PhD. Julio César Medina Presentado†, Dres. Martín López Cáceres‡, Paola Scalone§, Martín Harguindeguy§, Alejandro Leites§, Alejandro Etlin§, Josemaría Menéndez§, Marcelo Valverde¶, Jorge Castelli§, Karina Rando§, Gustavo Grecco§, Martín Abelleira§, Lic. Sara González§, Dra. Solange Gerona§

## Resumen

**Introducción:** la infección de sitio quirúrgico (ISQ) en trasplante hepático (TH) significa para estos pacientes una importante causa de morbimortalidad.

**Objetivo:** conocer la incidencia de ISQ, identificar microorganismos involucrados y factores favorecedores en vistas de optimizar nuestras estrategias de profilaxis.

**Material y método:** estudio de cohorte en el cual los pacientes con trasplante hepático fueron incluidos prospectivamente en nuestra base de datos nacional, BaDaInTOS. Período de estudio: 14 de julio de 2009 a 31 de mayo 2013. Análisis estadístico: se utilizó chi cuadrado. Si el valor en tabla de contingencia fue menor o igual a 5 se usó el test exacto de Fisher. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** se trasplantaron 65 pacientes en este período. La frecuencia relativa acumulada de ISQ fue de 12 pacientes (18,46%); la distribución temporal muestra un aumento en su incidencia en los últimos 12 meses donde se presentaron siete episodios (58%) de todos los episodios de ISQ. La mediana de presentación fue de 17 días. Del total de pacientes con ISQ, 7 presentaron factores de riesgo para microorganismos multirresistentes en el pretrasplante. Se aislaron 16 microorganismos, 12 correspondieron a bacilos gramnegativos (BGN): (*Klebsiella spp*,  $n = 6$ ), (*Acinetobacter baumannii*,  $n = 2$ ), (*Enterobacter cloacae*,  $n = 1$ ), (*Aeromonas spp*,  $n = 1$ ), (*Pseudomonas aeruginosa*,  $n = 1$ ), (*E. coli*,  $n = 1$ ). En cuanto al perfil de resistencia: diez pacientes presentaron perfil de multirresistencia (MDR) y extrema resistencia (XDR).

**Conclusiones:** uno de cada cinco pacientes presentó ISQ en nuestro centro, con una alta incidencia de BGN, MDR y XDR.

**Palabras clave:** TRASPLANTE DE HÍGADO  
INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA  
PROFILAXIS

**Key words:** LIVER TRANSPLANTATION  
SURGICAL WOUND INFECTION  
PROPHYLAXIS

\* Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Programa de Trasplante Hepático. Profesor Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Programa de Trasplante Hepático. Profesor Agdo. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Programa de Trasplante Hepático. Residente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

§ Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Programa de Trasplante Hepático. Uruguay.

¶ Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Programa de Trasplante Hepático. Profesor Adj. de la Cátedra de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Jimena Prieto Amorín. Equipo Trasplante Hepático. Dirección: Avenida 8 de Octubre 3060, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: jimeprieto78@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 18/11/13

Aceptado: 30/6/14

## Introducción

El trasplante hepático (TH) ha significado para muchos pacientes con enfermedad hepática terminal la única herramienta terapéutica disponible. Sin embargo no se encuentra exento de complicaciones<sup>(1,2)</sup>. La complejidad en su técnica quirúrgica, el hecho de llevarse a cabo en un medio potencialmente infectado como es la cavidad abdominal, sumado al uso de potentes planes inmunosupresores, ha llevado a que en este grupo de pacientes se describan altas tasas de infección de sitio quirúrgico (ISQ). Estas determinan una mayor estadía hospitalaria, número de reingresos hospitalarios y mayores costos en salud<sup>(3)</sup>. La incidencia descrita varía ampliamente según el centro analizado entre 4% a 48%<sup>(4,5)</sup>, presentándose como un desafío para los diferentes programas de trasplante el implementar adecuados planes preventivos con el fin de tener bajas tasas de ISQ.

Particularmente en TH se han descrito factores favorecedores vinculados a su presentación. En el intraoperatorio: ser procedimientos quirúrgicos prolongados (8 a 12 horas), la necesidad de anastomosis hepatobiliar colédoco o hepatoyeyunostomía, transfusión mayor a cuatro unidades de glóbulos rojos (GR); en el preoperatorio: el uso de antimicrobianos en los últimos tres a cuatro meses antes del trasplante (factor de riesgo compartido con la presencia de microorganismos multirresistentes), hipoalbuminemia hiperbilirrubinemia, ascitis, obesidad, diabetes, antecedente de trasplante hepático o renal previo<sup>(4)</sup>. Otra variable a considerar es el valor de Model for End-Stage Liver Disease (MELD) al momento del trasplante<sup>(6)</sup>.

Para el adecuado manejo de las ISQ es fundamental el conocimiento de los microorganismos involucrados así como su perfil de sensibilidad, teniendo presente que cada centro presentará sus variaciones particulares.

Conceptualmente los microorganismos comúnmente involucrados en las ISQ son los derivados de la flora normal del intestino y piel; los bacilos gramnegativos (BGN): *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Acinetobacter baumannii* y *Citrobacter* spp, que representan hasta 65% de todos los patógenos bacterianos; dentro de las cocáceas positivas, *Enterococcus* spp es un patógeno frecuente y puede ser responsables de hasta 20% a 46% de ISQ, *S. aureus* (con frecuencia SAMR-com) y los *Staphylococcus coagulasa* negativos son a su vez frecuentes<sup>(4)</sup>. El aumento creciente de la MDR es un problema emergente que determina un desafío adicional al momento de diseñar nuevas estrategias de profilaxis quirúrgica<sup>(7)</sup>.

Los objetivos del trabajo fueron conocer la incidencia de ISQ, identificar microorganismos involucrados, perfil de sensibilidad, así como factores de riesgo corre-

gibles en vistas a optimizar nuestras estrategias de profilaxis.

## Material y método

*Tipo de estudio:* se realizó un estudio de cohorte en el cual los pacientes con TH fueron incluidos prospectivamente en nuestra base de datos nacional, BaDaInTOS. El período de estudio estuvo comprendido entre el 14 de julio de 2009 y el 31 de mayo 2013, en la Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Programa de Trasplante Hepático-Uruguay.

*Criterios de inclusión:* todos los pacientes trasplantados hepático y hepatorenal (THR) en el programa trasplante.

*Criterios de exclusión:* no se consideraron.

*Protocolo de recolección de datos:* se diseñó un formulario de recolección de datos realizado para este trabajo, el cual fue ingresado en una base SPSS 19 codificada para el análisis de los mismos. Los datos recolectados para este trabajo en el pretrasplante: edad, sexo, enfermedad que determinó el fallo del órgano, órgano trasplantado, linfocitosis, diabetes mellitus, valor de Score de MELD, estadía hospitalaria, sobrevida al alta, exposición previa a antibióticos (ATB) en los últimos tres meses, colonización del receptor a nivel rectal y nasal, antecedente de trasplante de órgano sólido (TOS) previo. Al momento del trasplante: profilaxis quirúrgica implementada, si presentaron ISQ, tipo de ISQ, microorganismos aislados y perfil de sensibilidad, tiempo quirúrgico, necesidad de anastomosis biliar digestiva y reintervención quirúrgica precoz (menos de dos semanas), cultivos de líquido de preservación del órgano trasplantado.

## Definiciones

ISQ: su definición fue extraída de las recomendaciones de Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>(8,9)</sup>.

Microorganismo Multidrug-resistant (MDR): no susceptibles a  $\geq 1$  agente en  $\geq 3$  categorías antimicrobianas. Microorganismo extensively drug-resistant (XDR): no susceptibles a  $\geq 1$  agente en todos menos  $\leq 2$  categorías. Microorganismo PDR (pandrug-resistant): no susceptibles a todos los agentes antimicrobianos.

En suma, microorganismo MDR se definió como no susceptibilidad al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas; microorganismo XDR se definió como no susceptibilidad al menos a un agente en todos menos dos o menos categorías antimicrobianas (es decir, el aislamiento bacteriano sigue siendo susceptible a solo una o dos categorías) y microorganismo PDR se

**Tabla 1.** Generalidades de la población receptora de trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Uruguay. Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo 2013

Variables	n (%)
Sexo masculino, n (%)	40 (61,5)
Edad, mediana (P25-P75) años	48 (33-58)
Órgano trasplantado	
Hepático, n (%)	63 (96,9)
Hepato-renal, n (%)	2 (3,1)
Linfocitos pretrasplante	
< 1000	30 (46,2)
>1000	35 (53,8)
MELD, mediana (P25-75)	20 (16,5-22)
Fallecidos, n (%)*	9 (13,8)
Estadía hospitalaria, mediana (P25-P75),Días	12 (9-21,5)

\* Un paciente falleció directamente por infección de sitio quirúrgico.  
MELD: Model for End-Stage Liver Disease; n: número

definió como la no susceptibilidad a los agentes antimicrobianos en todas las categorías<sup>(10)</sup>.

La profilaxis quirúrgica estándar pautada en nuestro servicio es en base a ampicilina sulbactam asociada a cefazolina.

En pacientes con factores de riesgo para MDR no contamos en nuestro servicio con una única pauta, optándose por una estrategia individualizada teniendo en cuenta: factores de riesgo para microorganismos MDR y colonización por microorganismos MDR.

*Model for End-Stage Liver Disease (MELD):* calcula la probabilidad de supervivencia de un paciente con enfermedad hepática en fase terminal sobre la base de las siguientes variables objetivas: bilirrubina, International Normalized Ratio (INR), creatinemia. Es un índice pronóstico utilizado que se correlaciona muy bien con la mortalidad a tres meses.

*Ética:* los datos se presentan de forma en que los pacientes individuales no puedan ser identificados.

*Análisis estadístico:* las variables numéricas se expresaron con mediana y desvío estándar. Se utilizó chi cuadrado en los casos en que se dividió la variable intercalar en categorías o para variables nominales. Cuando el valor esperado de alguna casilla en las tablas de contingencia fue menor o igual a 5 se usó el test exacto de Fisher. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Tabla 2.** Cambio de la profilaxis en pacientes con ISQ receptores de trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo 2013

N° trasplante	Factor de riesgo MO MDR	Profilaxis planteada
4	No	AMS + cefazolina
13	No	AMS + cefazolina
31	No	AMS + cefazolina
34	Sí	Meropenem + cefazolina
37	Sí	PTZ + cefazolina
48	Sí	PTZ + cefazolina
49	No	AMS + cefazolina
53	Sí	PTZ + cefazolina
55	No	AMS + cefazolina
56	Sí	PTZ + cefazolina
57	Sí	IMI + COL + VAN
62	Sí	PTZ + GEN

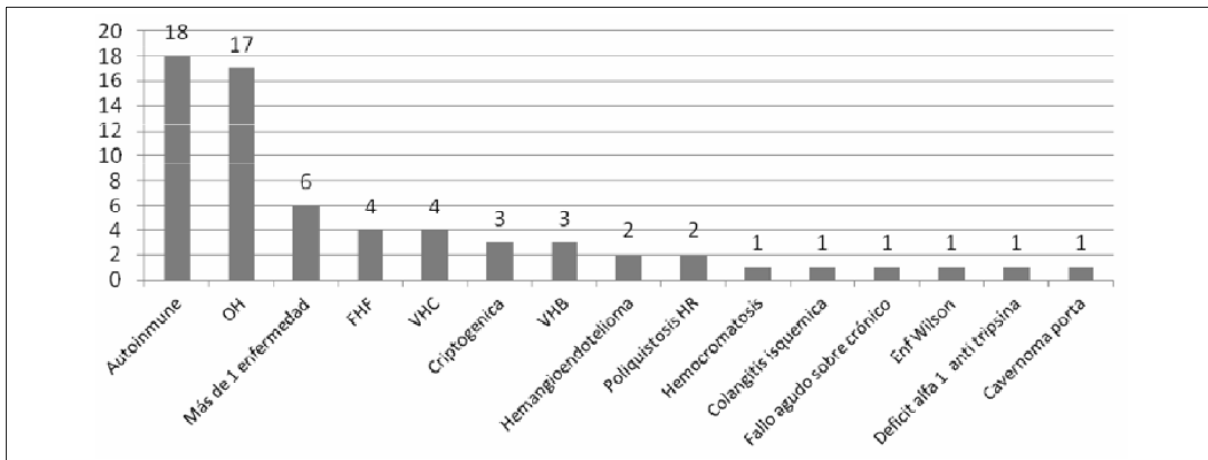
En esta tabla se detalla la presencia o no de factores de riesgo para adquirir una infección por microorganismos multirresistentes y la profilaxis quirúrgica planteada en los 12 pacientes que finalmente desarrollaron una ISQ.

MO MDR: microorganismo multirresistente; n: número; AMS: ampicilina-sulbactam; PTZ: piperacilina-tazobactam; IMI: imipenem; COL: colistina; VAN: vancomicina; GEN: gentamicina.

## Resultados

De un total de 65 pacientes trasplantados en el período de estudio, 40 (61,5%) fueron de sexo masculino, con una mediana de edad de 48 años (tabla 1). Las enfermedades que determinaron fallo del órgano en primer y segundo lugar fueron la enfermedad autoinmune y el alcoholismo (OH) (figura 1). La profilaxis quirúrgica pautada en nuestro centro en pacientes sin factores de riesgo para microorganismos MDR (uso previo de antibióticos y colonización por MDR) es ampicilina sulbactam asociada a cefazolina<sup>(11)</sup>. Esta profilaxis se modificó en 31 pacientes (48%). Los motivos se detallan en la figura 2.

En este período se diagnosticaron 12 casos de ISQ. La incidencia acumulada de ISQ fue de 18,46%. La mediana de presentación en días para ISQ fue de 17 días (P25:10, P75:23.)



**Figura 1.** Enfermedad que determinó el fallo del órgano. Trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo 2013

OH: alcohol; FHF: fallo hepático fulminante; VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; poliquistosis HR: poliquistosis hepatorenal; Enf. Wilson: enfermedad de Wilson.

En los pacientes que presentaron ISQ, la profilaxis estándar con ampicilina sulbactam asociada a cefazolina se modificó en siete de los 12 casos debido a la presencia de factor de riesgo para MDR (tabla 2).

Se aislaron 16 microorganismos, 12 BGN: (*Klebsiella spp*, n = 6), (*Acinetobacter baumannii*, n = 2), (*Enterobacter cloacae*, n = 1), (*Aeromonas spp*, n = 1), (*Pseudomonas aeruginosa*, n = 1), (*E. coli*, n = 1) y 4 co-cáceas positivas: (*Enterococcus spp*, n = 4), (perfil de sensibilidad en tablas 3 y 4).

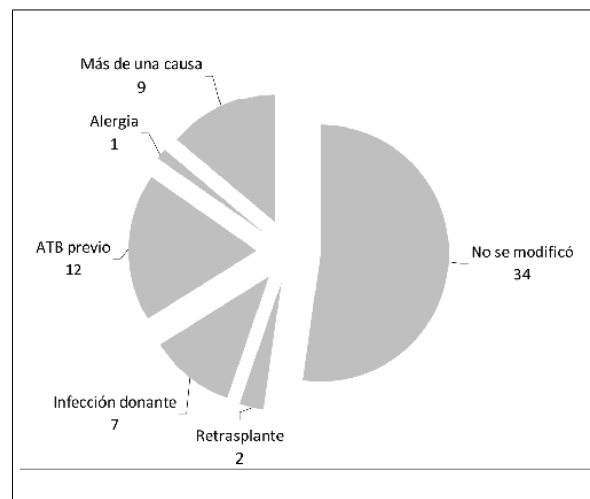
De las infecciones analizadas, 6 fueron ISQ superficial, 5 ISQ profunda y 2 órganos espacio (tabla 5).

La curva evolutiva en cuanto a la incidencia de ISQ mostró una tendencia a aumentar en el último año (segundo semestre 2012-primer semestre 2013), donde se produjeron más de 50% de las ISQ (figura 3).

Los factores predisponentes analizados para ISQ fueron: en el preoperatorio valor de MELD, linfopenia, diabetes mellitus del receptor, trasplante previo, exposición a ATB en los últimos tres meses, colonización del receptor; en el acto quirúrgico, anastomosis biliodigestiva, mediana de tiempo quirúrgico, reintervención quirúrgica precoz (menos de dos semanas), cultivos de líquido de preservación del órgano trasplantado, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron ISQ y los que no la presentaron (tabla 6).

### Discusión

Nuestro trabajo es el primero en Uruguay que reporta la incidencia de ISQ en TH. Documentó una incidencia de ISQ de 18,46%, con una tendencia al aumento en los úl-



**Figura 2.** Motivos del cambio de profilaxis quirúrgica. Trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo 2013

ATB: antibiótico.

timos 12 meses, presentando como problema adicional el predominio de BGN MDR y XDR entre los microorganismos involucrados.

Para los pacientes portadores de enfermedad hepática con severo grado de disfunción, el TH significó un drástico cambio en su expectativa de vida. El TH tiene una alta complejidad técnica y las ISQ alcanzan 48%<sup>(4)</sup>, determinando esto un constante trabajo por parte de los

**Tabla 3.** BGN aislados y su perfil de sensibilidad. Trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo 2013

ATB MO	AMK	GEN	AMS	CXM	CRO	CAZ	CIP	PTZ	TMP-SMX	CEF	Erta	MER	IMI	COL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R 8	R>16	NT	NT	R16	R 64	NT	R>128	R >320	R 16	NT	R>16	R>16	S<0,5
<i>Klebsiella spp</i>	S 4	R>16	R>32	R>64	R>64	R 16	R>2	S<6	R >320	R 2	S<0,5	S 0,25	S 0,25	NT
<i>E. coli</i>	S<2	S<1	R>32	R>16	R>64	R 16	R>4	S	R>320	S<1	NT	S 0,25	S 0,25	NT
<i>A. baumannii</i>	R	R>16	R 16	NT	R>64	NT	R>4	R>128	NT	R >64	NT	R>16	R>16	S<0,5
<i>Klebsiella spp</i>	S<2	S<1	R>32	R>64	R>64	R 8	R>2	S 16	R >320	R 2	S<0,5	S 0,25	S 0,25	NT
<i>Aeromonas spp</i>	S	NT	NT	NT	S	S	NT	S	NT	S	NT	R	R	NT
<i>Enterobacter cloacae</i>	R>64	R>16	NT	R>64	R>64	R 16	R>4	R>128	S <20	S 2	R 2	S 0,25	S 0,25	NT
<i>Klebsiella spp</i>	S 4	R>16	R>32	R>64	R>64	R 64	R>2	NT	R >320	R >64	S<0,5	S 0,25	S 0,25	NT
<i>Klebsiella spp</i>	S< 2	S<1	S 4	S <1	S<1	S 1	S<1	S< 4	S<20	S <1	S<0,5	S 0,25	S 0,25	NT
<i>A. baumannii</i>	R 16	R16	NT	NT	R>64	R 64	NT	R>128	R >320	R>64	NT	R>16	R>16	S<0,5
<i>Klebsiella spp</i>	S	S	R	R	R	R	NT	NT	R	NT	NT	S 0,25	S 0,25	NT
<i>Klebsiella spp</i>	R	S	R	R	R	R	NT	NT	R	NT	S	S	S	NT

BGN: bacilos gramnegativos; MO: microorganismos; R: resistente; I: intermedio; S: sensible; NT: no testeado; ATB: antibiótico; AMK: amikacina; GEN: gentamicina; AMS: ampicilina-sulbactam; CXM: cefuroxime; CRO: ceftriaxona; CAZ: ceftazidime; TMP-SMX: trimetoprim sulfametoxazol; PTZ: piperacilina-tazobactam; CIP: ciprofloxacina; CEF: cefepime; Erta: ertapenem; MER: meropenem; IMI: imipenem; COL: colistina.

programas de trasplante orientados a elaborar estrategias que disminuyan las tasas de ISQ reportadas.

A diferencia de otros tipos de cirugía, donde la pauta antimicrobiana está estandarizada, en el trasplante hepático existe una amplia variedad de planes adaptados por los diferentes centros<sup>(11-16)</sup>. Esto traduce claramente las dificultades que se han tenido en obtener una respuesta óptima con las estrategias implementadas.

En vistas a optimizar la profilaxis quirúrgica se deben evaluar factores individuales de cada centro.

En nuestro servicio se trasplantaron 65 pacientes en el período analizado, 63 (96,9%) fueron TH, y 2 (2,1%) THR. Nuestra población trasplantada presenta una mediana de edad de 48 años, con una mediana de estadía hospitalaria de 12 días. La mortalidad global fue de 9 pacientes (13,8%), 5 por causa infecciosa (uno como complicación directa de la ISQ).

La incidencia acumulada de ISQ fue de 12 casos, lo que corresponde a 18,46%. Dato coincidente con lo reportado por De Oliveira y colaboradores<sup>(17)</sup> en un centro de Minas de Gerais, Brasil, donde informa una incidencia para ISQ de 20,7%. Pero difiere con datos publicados por los autores españoles Asensio A y colaboradores<sup>(1)</sup>, donde la incidencia de ISQ en TH es de 8,8%. Estos datos apoyan las diferencias que se pueden encontrar en los diferentes centros.

Concordante con lo descrito en otros centros, el tipo más frecuente es la superficial con seis casos (50%)<sup>(1)</sup>, con una mediana de presentación de 17 días.

En nuestro centro cabe destacar el aumento en la incidencia en el último año, donde ocurrieron más de 50% de la totalidad de los episodios de ISQ.

Del análisis de los factores de riesgo analizados, tanto en el preoperatorio como en el intraoperatorio, no pudimos objetivar en las variables analizadas diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron ISQ y los que no las presentaron, esto puede explicarse por el *n* pequeño de la muestra, por lo que deberemos continuar con su evaluación.

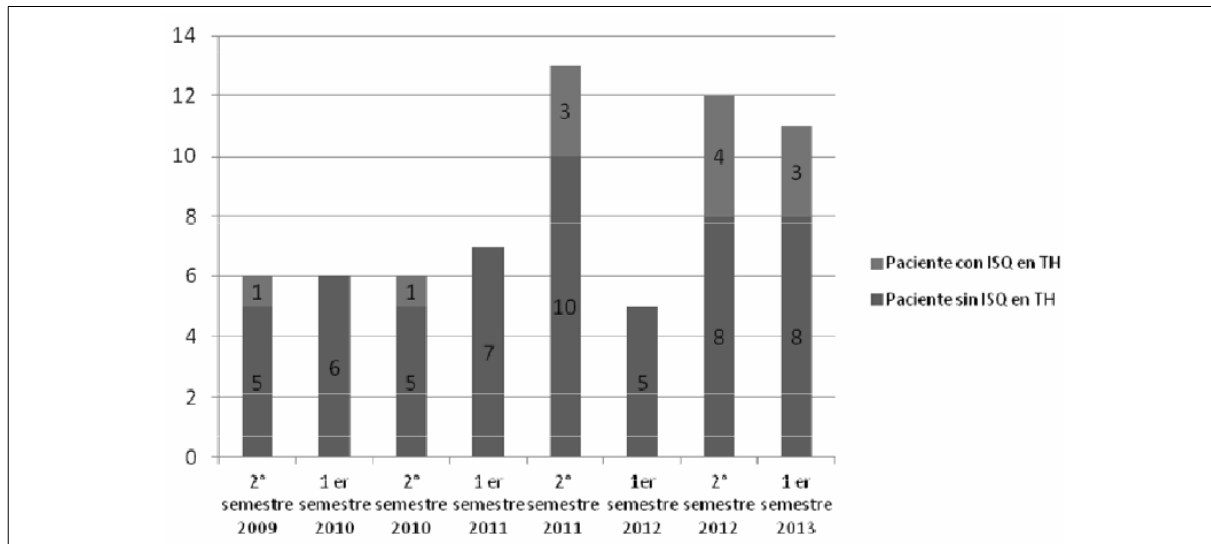
La profilaxis antimicrobiana pautada en nuestro centro en base a ampicilina sulbactam asociada a cefazolina presenta excelente acción frente a cocáceas positivas y algunos BGN. El principal motivo por el que esta debió modificarse en nuestra muestra fue por exposición previa a ATB (factor de riesgo para microorganismos MDR).

De los 12 pacientes que desarrollaron ISQ, siete presentaron factores de riesgo para microorganismos MDR, que determinó que se adaptara la profilaxis y que de todas maneras presentaron ISQ. En cinco no se objetivaron factores de riesgo para microorganismo MDR, implementándose la profilaxis estándar. De estos cinco

**Tabla 4.** Cocáceas aisladas y su perfil de sensibilidad. Trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo 2013

MO / ATB	AMP	GEN	VAN	CIP
<i>Enterococcus faecium</i>	R	NT	S	NT
<i>Enterococcus spp</i>	R	NT	S	R
<i>Enterococcus faecium</i>	R >32	NT	S < 0,5	R 4
<i>Enterococcus faecalis</i>	S < 1	R	S 1	R >8

MO: microorganismo; AMP: ampicilina; GEN: gentamicina; VAN: vancomicina; CIP: cirpofloxacina; R: resistente; I: intermedio; S: sensible.



**Figura 3.** Curva evolutiva de ISQ. Trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo 2013. ISQ: infección sitio quirúrgico; TH: trasplante hepático.

pacientes, cuatro (80%) presentaron ISQ por microorganismos MDR.

Este hecho nos hace plantear en esta instancia la necesidad de revisar nuestra estrategia de profilaxis quirúrgica estándar, adecuándola a la ecología de nuestra unidad, teniendo en cuenta que existen otros múltiples factores que inciden en la presencia de ISQ y sobre los que también deberemos de trabajar.

Al analizar los hallazgos microbiológicos, estos muestran un franco predominio a favor de BGN, 12 de 16 aislamientos (75%), con un predominio de microorganismos MDR y XDR, dato coincidente con lo publicado por García Prado y colaboradores<sup>(18)</sup>.

No se evidenció relación entre el tipo de ISQ y el perfil de sensibilidad de los microorganismos involucra-

dos, predominando los microorganismos MDR en todos los tipos de ISQ.

Dentro de los BGN aislados, *Klebsiella spp* fue el agente predominante con  $n = 6$  aislamientos (50%),  $n = 2$  *Acinetobacter baumannii* (16,7%),  $n = 1$  *Enterobacter cloacae* (8,3%),  $n = 1$  *E. coli* (8,3%),  $n = 1$  *Aeromona spp* (8,3%) y  $n = 1$  *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%).

Las cocáceas positivas correspondieron a 25% de los aislamientos ( $n = 4$  de 16), su totalidad correspondieron a *Enterococcus spp*.

Presentaron perfil de MDR y XDR, 83,3% de los BGN. Las cocáceas positivas no es posible categorizarlas claramente en MDR o XDR debido a que no contamos con el perfil de sensibilidad para más de una categoría de antimicrobianos como muestra la tabla 4; sí podemos afirmar que 75% son resistentes a ampicilina y en

**Tabla 5.** Microorganismos recuperados según tipo de ISQ. Trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo de 2013

Microorganismo	ISQ superficial (n)	ISQ profunda (n)	ISQ órgano espacio (n)
<i>Klebsiella spp</i>	3	2	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1
<i>E.coli</i>	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0
<i>Aeromonas spp</i>	0	1	0
<i>Enterococcus spp</i>	1	1	2

Aclaración: son 16 microorganismos aislados en 12 ISQ.  
ISQ: infección sitio quirúrgico; n: número.

100% son sensibles a vancomicina. Los BGN que presentan mayor porcentaje de MDR y XDR fueron *Klebsiella spp*, cinco de seis aislamientos (83,3%) y *Acinetobacter baumannii*, dos de dos aislamientos (100%), hecho concordante con lo reportado por Medina y colaboradores en el año 2012 en otro centro de trasplante reno-páncreas en Uruguay<sup>(19)</sup>. A nivel internacional, Freire MP y colaboradores, en el año 2013, publicaron “Surgical Site Infection in Liver Transplant Recipients in the MELD era: Analysis of the Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes”, donde se enrolaron 597 TH, y los BGN predominaron sobre las cocáceas positivas, siendo *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* los microorganismos predominantes con 18% y 15%, respectivamente. Presentaron un perfil de MDR y XDR en 94% de los *Acinetobacter baumannii* y 85% de la *Klebsiella spp*<sup>(6)</sup>.

La presencia de *Acinetobacter baumannii* con perfil de XDR es un problema emergente. Su incidencia oscila entre 6% a 10% de las infecciones totales y hasta 13% en agente de ISQ<sup>(20,21)</sup>.

El hallazgo de *Klebsiella spp* con perfil de XDR productoras de carbapenemasa es otra problemática emergente. *K. pneumoniae*, productora de carbapenemasa (KPC), es un problema creciente en varios países. Patel y colaboradores identificaron el TOS como un factor de riesgo para presentar infecciones por este microorganismo<sup>(22)</sup>. En un estudio de las infecciones en los receptores de trasplante de órganos sólidos, las ISQ representaron el 17% de todas las infecciones postrasplante por KPC<sup>(23)</sup>.

Luego del análisis minucioso de la incidencia de ISQ, su curva evolutiva, los factores de riesgo para ISQ,

microorganismos involucrados y la profilaxis quirúrgica implementada en nuestro servicio vemos la necesidad de realizar ajustes en esta.

Haciendo énfasis en lograr optimizar nuestra profilaxis quirúrgica para disminuir infecciones por enterobacterias MDR y XDR, pensamos que una opción aceptable es implementar en nuestra profilaxis estándar piperacilina tazobactam (PTZ) asociado a aminoglucósidos (AMG).

La PTZ es una de las dos pautas recomendadas por las guías de The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) 2013<sup>(4)</sup>, nivel de recomendación 1 B en TH. Grupos de trabajo como el publicado por Wiesmayr S y colaboradores en 2007<sup>(24)</sup>, la han utilizado en TH presentando buenos resultados. Con este antimicrobiano logramos adecuada cobertura frente a BGN MDR, cocáceas positivas y anaerobios, presentando un aceptable impacto en la ecología del paciente. Debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, con una vida media de dos horas<sup>(25,26)</sup>, la necesidad de repiques intraoperatorios cada dos horas debe implementarse<sup>(25)</sup>. Por este motivo una opción para tener un adecuado manejo de sus características farmacocinéticas es administrar una dosis carga previo a inducción anestésica de 4,5 gr intravenosa y continuar con infusión continua de este antimicrobiano durante la cirugía, como ya se ha implementado en el paciente crítico<sup>(27-29)</sup>. En vistas a nuestros aislamientos microbiológicos y la necesidad de profundizar la cobertura de BGN MDR, así como frente a cocáceas positivas (especialmente en nuestra población donde 100% son *Enterococcus spp*) planteamos la asociación de un aminoglucósido; esta asociación se ha implementado con éxito en poblaciones

**Tabla 6.** Riesgo de infección del sitio quirúrgico por potenciales factores de riesgo: análisis univariante. Trasplante hepático. Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar, Hospital de Clínicas). Período 14 de julio de 2009 al 31 de mayo 2013

Variable	Con ISQ, n=12	Sin ISQ, n=53	p	OR	Intervalo de confianza 95%
<b>Pretrasplante</b>					
MELD (mediana 20) >20					
Sí	6	27	1		0,27-3,37
No	6	26		0,963	
DM					
Sí	3	4	0,111	4,083	0,779-21,4
No	9	49			
Exposición ATB (tres meses)					
Sí	8	22	0,199	0,355	0,095-1,327
No	4	31			
Colonización pretrasplante receptor					
Sí	9	24	0,108	3,625	0,881-14,9
No	3	29			
Linfopenia					
Sí	9	21	0,051	4,571	1,107-18,872
No	3	32			
Trasplante previo					
Sí	1	3	0,567	1,5	0,144-15,9
No	11	50			
<b>Trasplante</b>					
Tiempo quirúrgico (mediana 480 min) >480 min					
Sí	7	25	0,537	1,568	0,441-5,572
No	5	28			
Reintervención					
Sí	3	5	0,158	3,2	0,647-15,82
No	9	48			
Anastomosis biliodigestiva: solo un paciente con ISQ presentó este tipo de anastomosis. Los restantes 11 no la presentaron.					
Cultivo del líquido de preservación: no hubo ningún cultivo + vinculado a los microorganismos involucrados en las ISQ.					
n: número; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; DM: diabetes mellitus; exposición ATB: exposición a antibióticos; ISQ: infección sitio quirúrgico.					

de pacientes, por ejemplo los hematoncológicos, como muestra lo publicado por Fleischhack G y colaboradores<sup>(30)</sup>. El efecto sinérgico entre betalactámicos y aminoglucósidos ha sido previamente descrito. La gentamicina a dosis de 5 mg/kg permitirá mantener niveles adecuados de gentaminemia sin necesidad de repique intraoperatorio hasta el cierre de la incisión quirúrgica,

como demuestra lo publicado por Zelentsky S y colaboradores en 2002<sup>(31,32)</sup>. Esto permite minimizar los efectos adversos de los aminoglucósidos.

Esta estrategia podría ser discutida según lo observado en la tabla 3, ya que no siempre nuestros aislamientos fueron sensibles a estos antimicrobianos. Sin embargo, pensamos que su asociación con dosis y repiques ade-



cuados puede ser una opción válida, obteniendo el beneficio secundario de evitar el uso de carbapenems como antimicrobianos de primera línea.

Sin lugar a dudas, luego de implementar nuestra estrategia se deberá evaluar su eficacia y necesidad de eventuales cambios.

En pacientes colonizados con microorganismos MDR, como enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, teniendo en cuenta su perfil de resistencia, un carbapenem puede ser una opción adecuada.

En cualquier escenario hay BGN no fermentadores que no estarán cubiertos en un 100%.

En cuanto a los *Enterococcus spp*, si bien la asociación con un AMG puede ser una opción válida, también deberemos estar atentos a la evolución de los resultados que obtengamos.

### Conclusiones

El aumento de las ISQ en el último año puede estar condicionado a la presencia de BGN XDR, un fenómeno bastante reciente en los últimos años.

Uno de cada cinco pacientes presentó ISQ en nuestro centro, con una alta incidencia de BGN MDR y XDR. Esto justificó plantear ajustes en la estrategia de profilaxis quirúrgica.

### Abstract

**Introduction:** surgical site infection in liver transplant results in high morbimortality for these patients.

**Objective:** to learn about the incidence of surgical site infection, identify the microorganisms involved and the factors that favor it with the purpose of optimizing our prophylactic strategies.

**Method:** cohort study where patients with liver transplant were prospectively included in our national database. Period of study: July 14, 2009 through May 31, 2013. Statistical analysis: we used chi squared test. If the value in the contingency table was lower than or equal to 5 we used the exact Fisher test. Values  $p < 0,05$  were considered significant.

**Results:** sixty-five patients underwent transplant during this period. Relative frequency accumulated for surgical site infection was 12 patients (18.46%); temporal distribution evidences incidence grew in the last 12 months during which seven episodes took place (58%) out of all surgical site infection episodes. Median time for episodes to appear was 17 days. Out of all patients with surgical site infection, 7 evidenced risk factors for multiresistant micro-organisms before transplant. Sixteen micro-organisms were isolated, 12 of them corresponded to gram-negative bacilli: (*Klebsiella spp*,  $n = 6$ ), (*Acinetobacter baumannii*,  $n = 2$ ), (*Enterobacter cloacae*,  $n = 1$ ), (*Aeromonas spp*,  $n = 1$ ), (*Pseudomonas aeruginosa*,  $n = 1$ ), (*E. coli*,  $n = 1$ ). In terms of their resistance profile: ten patients showed a multiresistant and extremely resistant profile.

**Conclusions:** one out of five patients presented surgical site infection in our center, and the incidence of gram-negative, multiresistant and extremely resistant bacilli was high.

### Resumo

**Introdução:** a infecção do sitio cirúrgico (ISC) no transplante hepático (TH) é uma causa importante de morbimortalidade.

**Objetivo:** conhecer a incidência de ISQ, identificar os micro-organismos relacionados e os fatores favorecedores buscando a otimização das estratégias de profilaxia.

**Material e método:** estudo de coorte de pacientes com transplante hepático incluídos prospectivamente na base de dados nacional, BaDaInTOS. Período de estudo: 14 de julho de 2009 a 31 de maio de 2013. Análise estatística: foi utilizado o método de qui quadrado. Quando o valor na tabela de contingência era menor ou igual a 5 foi utilizado o teste exato de Fisher. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** durante o período estudado foram transplantados 65 pacientes. A frequência relativa acumulada de ISC foi de 12 pacientes (18,46%); a distribuição temporal mostrou um aumento da incidência nos últimos 12 meses do período estudado quando foram registrados sete episódios (58%). La mediana de apresentação foi de 17 dias. Do total de pacientes com ISC, 7 apresentaram fatores de risco para micro-organismos multirresistentes no período pré-transplante. Foram isolados 16 micro-organismos, sendo 12 bacilos gram-negativos (BGN): (*Klebsiella spp*,  $n = 6$ ), (*Acinetobacter baumannii*,  $n = 2$ ), (*Enterobacter cloacae*,  $n = 1$ ), (*Aeromonas spp*,  $n = 1$ ), (*Pseudomonas aeruginosa*,  $n = 1$ ), (*E. coli*,  $n = 1$ ). Com relação ao perfil de resistência: dez pacientes apresentaram perfil de multirresistência (MDR) e resistência extrema (XDR)

**Conclusões:** no nosso centro um de cada cinco pacientes apresentou ISC, com uma alta incidência de BGN, MDR e XDR.

### Bibliografía

1. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V, Cordero E, Sánchez-Turrión V, Blanes M, et al; Red de Estudio de la Infección en el Trasplante - Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. Liver Transpl 2008; 14(6):799-805.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic

- prophylaxis in surgery: a national clinical guideline. SIGN 2008; 104. Disponible en: [www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf). [Consulta: octubre de 2013].
3. **Bratzler DW, Houck PM.** Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38(12):1706-15.
  4. **Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America.** Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(3):195-283.
  5. **Romanelli RM de Castro, Clemente W Trindade, Lima SS Soares, Martinho GH, Furtado S Rodrigues, Menezes TC de Oliveira, et al.** Notificação de infecções hospitalares de pacientes submetidos a transplante hepático: casuística de cinco anos do Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev Méd Minas Gerais* 2008; 18(4):243-51.
  6. **Freire MP, Soares Oshiro IC, Bonazzi PR, Guimarães T, Ramos Figueira ER, Bacchella T, et al.** Surgical site infections in liver transplant recipients in the model for end-stage liver disease era: an analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes. *Liver Transpl* 2013; 19(9):1011-9.
  7. **Cervera C, Linares L, Bou G, Moreno A.** Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(Suppl 2):40-8.
  8. **Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR.** Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(4):250-78.
  9. **Centers for Disease Control and Prevention.** Surgical Site Infection (SSI) Event: 2014. Atlanta, GA: CDC, 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9psc-ssicurrent.pdf>. [Consulta: febrero 2014].
  10. **Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al.** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(3):268-81.
  11. **Uruguay. Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Servicio de Trasplante Hepático.** Prevención en el período perioperatorio de trasplante hepático. Montevideo: DNSFFAA, 2009.
  12. **Sociedad Argentina de Infectología.** Evaluación infectológica para receptores de trasplante de órganos sólidos: seguimiento inicial post-trasplante. Guía de recomendaciones 2011. Buenos Aires: SADI, 2012. Disponible en: <https://www.dropbox.com/s/ysm3er1tkx975sf/Documento%20Receptor%202011%20V3.pdf>. [Consulta: octubre de 2013].
  13. **Kibbler CC.** Infections in liver transplantation: risk factors and strategies for prevention. *J Hosp Infect* 1995;30 Suppl:209-17.
  14. **España. Hospital Universitario 12 de Octubre.** Prevención de la infección en los programas de Trasplante de órgano sólido. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre, 2010.
  15. **Soave R.** Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl 1):S26-31.
  16. **García-Prado E, Cordero E, Álamo JM, Gómez MA, Pascasio JM, Sánchez M, et al.** Estudio descriptivo de las complicaciones infecciosas en 109 receptores de trasplantes hepáticos consecutivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(4):199-205.
  17. **de Oliveira AC, Braz NJ, Ribeiro MM.** Incidência da infecção do sítio cirúrgico em um hospital universitário. *Cienc Cuid Saude* 2007; 6(4):486-93.
  18. **García Prado ME, Matia EC, Ciuro FP, Díez-Canedo JS, Sousa Martín JM, Porrás López FM, et al.** Surgical site infection in liver transplant recipients: impact of the type of perioperative prophylaxis. *Transplantation* 2008; 85(12):1849-54.
  19. **Medina JC, Antelo V, Nin M, Arteta Z, González F, Bazet C, et al.** Infecciones bacterianas en pacientes receptores de trasplante renal y reno-páncreas: alta incidencia de microorganismos multirresistentes. *Rev Méd Urug* 2012; 28(3):190-8.
  20. **Kim YJ, Yoon JH, Kim SI, Hong KW, Kim JI, Choi JY, et al.** High mortality associated with *Acinetobacter* species infection in liver transplant patients. *Transplant Proc* 2011; 43(6):2397-9.
  21. **Shi SH, Kong HS, Xu J, Zhang WJ, Jia CK, Wang WL, et al.** Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11(5):405-12.
  22. **Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP.** Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(12):1099-106.
  23. **Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, et al.** Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012; 14(2):198-205.
  24. **Wiesmayr S, Stelzmueller I, Mark W, Muehlmann G, Tabarelli W, Tabarelli D, et al.** Experience with the use of piperacillin-tazobactam in pediatric non-renal solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11(1):38-48.
  25. **Tanaka K, Arakawa S, Miura T, Shigemura K, Nakano Y, Takahashi S, et al.** Analysis of isolated bacteria and short-term antimicrobial prophylaxis with tazobactam-piperacillin (1:4 ratio) for prevention of postoperative infections after radical cystectomy. *J Infect Chemother* 2012; 18(2):175-9.
  26. **Bulitta JB, Duffull SB, Kinzig-Schippers M, Holzgrabe U, Stephan U, Drusano GL, et al.** Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(7):2497-507.

27. **Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J.** Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009; 37(3):926-33.
28. **Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al.** Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56(2):236-44.
29. **Acosta García H, Gil-Navarro MV, Cotrina Luque J, Cisneros Herreros JM, Lepe Jiménez JA, Paloma JB.** Piperacilina-tazobactam en perfusión continua o expandida frente a perfusión intermitente. *Farm Hosp* 2012; 36(5):424-9.
30. **Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B, Havers W, Marklein G, Hasan C, et al.** Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9(5):372-9.
31. **Zelenitsky SA, Silverman RE, Duckworth H, Harding GK.** A prospective, randomized, double-blind study of single high dose versus multiple standard dose gentamicin both in combination with metronidazole for colorectal surgical prophylaxis. *J Hosp Infect* 2000; 46(2):135-40.
32. **Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE.** Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9):3026-30.