

Identificación y evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias causantes de infección en pacientes con órganos trasplantados

Segundo E. Requelme Lulichac¹, Milciades Chávez Castillo², Emma I. Natividad Javes³, Rafael A. Ramírez Ponce⁴, Elmo A. Saucedo Amaya⁵, José M. Villanueva Carlos⁶

¹Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, edurequelme@hotmail.com; Perú

²Universidad Nacional de Trujillo, m_chavez_castillo@hotmail.com; Perú

³Centro de Análisis e Investigación Renalab, emisnat@hotmail.com; Perú

⁴Hospital Guillermo Almenara Servicio Microbiología, ramirezp27@hotmail.com; Perú

⁵Municipalidad Distrital de La Esperanza: elmo1430@hotmail.com; Perú

⁶Universidad Nacional del Santa: jmvc07@hotmail.com; Perú

Recibido: 11-10-2013

Aceptado: 05-02-2014

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo identificar las bacterias causantes de infección y su susceptibilidad antimicrobiana en pacientes con órganos trasplantados en el Hospital Guillermo Almenara, de la ciudad de Lima, Perú. Se evaluaron muestras de orina, catéter, secreción de herida, sangre, aspirado endotraqueal y absceso intraabdominal. Se utilizó la técnica de aislamiento primario en placa; para hemocultivos se utilizó el sistema Versa TREK y para la identificación el sistema MicroScan Walk Away 96. Para la susceptibilidad antimicrobiana se usó el método Kirby Bauer. Además se detectó bacterias portadoras de BLEE, SARM y con resistencia inducida a la clindamicina. Se encontró un 58,4% de infección bacteriana, la bacteria más frecuente fue *Escherichia coli* con 44,7%. Se encontró que en bacterias gramnegativas se mantiene la sensibilidad a amikacina, imipenem y meropenem, pero resistencia de moderada a alta en el resto de antimicrobianos. Con respecto a las bacterias grampositivas, se encontró buena sensibilidad para los glucopéptidos, tetraciclina, rifampicina, linezolid y quinupristina/dalfopristina, mientras que la eritromicina se mostró ineficaz para los estafilococos, pero con buena acción para el *Enterococcus faecalis*. Asimismo, los betalactámicos se encontraron con marcada resistencia. Se concluye que fue alta la frecuencia de infección bacteriana en trasplantados. *E. coli* fue la bacteria más frecuente, la frecuencia de bacterias portadoras de BLEE, SARM y con resistencia inducida a la clindamicina fue alta y la susceptibilidad antimicrobiana se encontró con marcada tendencia a la resistencia.

Palabras clave: Trasplante de órgano, infección post trasplante, susceptibilidad antimicrobiana.

ABSTRACT

The purpose of this research work was to identify the bacteria that produce infection and their antimicrobial susceptibility into patients with transplant organ at Guillermo Almenara Hospital, in Lima, Peru. We evaluated samples of urine, catheter, wound secretion, blood, endotracheal aspirate and intra-abdominal abscess. We used the technique of primary isolation in plate, and for blood culture system used Versa, TREK, the MicroScan Walk Away 96 system for identification and antimicrobial susceptibility Kirby Bauer method. Also detected ESBL-carrying bacteria, MRSA and induced resistance to clindamycin. We found 58.4% of bacterial infection, the most common bacteria *Escherichia coli* was 44.7%. It was found that gram negative bacteria maintaining sensitivity into amikacin, imipenem and meropenem, but moderate to high resistance in the rest of antimicrobial. With respect to Gram-positive bacteria were found good sensitivity to the glycopeptides, tetracycline, rifampicin, linezolid and quinupristin / dalfopristin, erythromycin was ineffective for staphylococci, but with good action for *Enterococcus faecalis*. Also, beta-lactams were found with marked resistance. It was concluded that frequency of bacterial infection in transplant recipients was high. *E. coli* was the most common bacteria, the frequency of ESBL, MRSA and with induced resistance to clindamycin was high and antimicrobial susceptibility is found with marked tendency into resistance.

Keywords: Organ transplant, post transplant infection, antimicrobial susceptibility.

I. INTRODUCCIÓN

La terapéutica sustitutiva de órganos vitales por otros sanos procedentes de pacientes en estado de muerte encefálica posibilita una expectativa esperanzadora para pacientes con necesidad de salvar o mejorar la calidad de vida con la práctica del trasplante (Carral y Parellada, 2003: 81). El trasplante de órgano sólido permite que órganos, tejidos o células de una persona puedan reemplazar los de otra persona. El primer trasplante con éxito fue de córnea, en 1905. El primer trasplante renal tuvo lugar en Boston en 1947 (Vivas y Marrone, 2005: 58).

Para los casos de trasplante de riñón por insuficiencia renal terminal, las causas más frecuentes de esta patología son las malformaciones congénitas, complicaciones de la hipertensión arterial, diabetes mellitus o diversos tipos de glomerulonefritis (Carral y Parellada, 2003: 82). En el caso de trasplante hepático la enfermedad que con más frecuencia lleva a un trasplante es la atresia de las vías biliares, enfermedades metabólicas, la cirrosis, falla hepática fulminante o algunos tipos de tumores hepáticos (Cuellar-Rodríguez y Sierra-Madero, 2005: 370-372; García-Prado *et al.*, 2009: 22-25).

Cada vez son más frecuentes en la práctica de la medicina los trasplantes de órganos, pero cuando se han superado las dificultades quirúrgicas, los mayores problemas en el paciente trasplantado lo constituyen el rechazo y las infecciones. En forma general, cerca del 75% de los pacientes sufren complicaciones infecciosas que ponen en peligro el trasplante y la vida del paciente (Ayats *et al.*, 2010: 4-5; Pérez y Pumarola, 2007:270: 272; Espejo, 2008: 10-12).

Durante el primer mes tras la cirugía, las infecciones en el paciente trasplantado son producidas, en general, por bacterias de origen hospitalario tales como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp, Enterobacteriaceae y *Enterococcus* sp; cuyo patrón de resistencia a los antibióticos puede presentar variaciones importantes entre los diferentes centros. El inicio de estas infecciones suele provenir de la contaminación microbiana de los catéteres, de la infección de la herida quirúrgica, o aparato respiratorio; y dependiendo del tipo de trasplante, de infecciones urinarias en el trasplante de riñón, y abscesos intraabdominales en el trasplante de hígado (Espejo, 11-13; Calderón, 2008: 17-19).

Los estudios sobre infecciones en pacientes trasplantados provienen predominantemente del extranjero, sobre todo de España, potencia mundial en trasplante de órganos sólidos. Cisneros y Cañas (2002: 420) reportan infecciones de trasplantados en un 23% y demuestran una resistencia de 75% de *Escherichia coli* a cefalosporinas. De igual manera, Losada *et al.* (2002: 424-425) en un estudio realizado en un hospital de Madrid, informa una infección de 49,7% en trasplantados y una resistencia de bacilos gramnegativos a quinolonas de 38,8%. Asimismo, Cuellar-Rodríguez y Sierra-Madero (2005: 372) reportan una infección de 35% de trasplantados, siendo *S. aureus* y *P. aeruginosa* las más frecuentes.

En Latinoamérica aún se hacen esfuerzos para lograr un estándar de calidad en trasplantes y para ello las investigaciones en materia de infectología son una de las prioridades (Piazza, 2006: 13). Cepeda *et al.* (2005: 410-411) reportan 24,3% de infecciones en trasplante renal siendo las bacterias más frecuentes *Klebsiella pneumoniae* con 33%, *P. aeruginosa* con 24% y *E. coli* con 9%; y además una multiresistencia de 47,2%. En Cuba, Borroto *et al.* (2008: 165) informan sobre infección bacteriana de trasplante renal en un 30,6% y *E. coli* como la más frecuente. En un estudio de un hospital de Cuba, Vidal (2007:19-20) informa los sitios de infección con mayor frecuencia: drenajes, 34% seguidas por los hemocultivos 29%, las puntas de catéteres 18% y los géneros bacterianos más frecuentes *Enterobacter* 15%, *Acinetobacter* 15%, *Klebsiella* 14%, *Pseudomonas* 12% y *Staphylococcus* 11% además de la resistencia a ciprofloxacina de *Acinetobacter* en 70% y *E. coli* 41%. En México, Calderón (2008:19-21) informa de 44% de infección en trasplantados en un hospital de Juárez, siendo el foco infecciosos más frecuente el urinario y *E. coli* como el patógeno más aislado.

En nuestro país, la problemática radica en que, a pesar de no estar disponible ningún estudio que haya definido la frecuencia en la que se presentan las infecciones en el grupo de pacientes trasplantados, se ha notado una alta incidencia de estas complicaciones (Piazza, 2006:16). El conocimiento de la etiología microbiana causante de infecciones en este grupo de pacientes y la resistencia bacteriana es un tema de suma importancia en el tratamiento y epidemiología ya que por la naturaleza propia del trasplante se debe tomar otro tipo de medidas para llevar al éxito de

sobrevivencia tanto de la persona como del órgano trasplantado (Borroto *et al.*, 2008: 164-166; Aguado *et al.*, 2007: 407-409).

Por estas razones y al no contar con estudios similares en nuestro país, se planteó el problema de saber ¿Cuáles son las bacterias causantes de infección en pacientes con órganos trasplantados del Hospital Guillermo Almenara de Lima, Perú y cual es susceptibilidad antimicrobiana, durante los años 2011 y 2012?

El objetivo fue identificar las bacterias causantes de infección en pacientes trasplantados, así como la evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Objeto de estudio

El objeto de estudio estuvo constituido por pacientes sometidos a operaciones de trasplante de órgano sólido en el Hospital Guillermo Almenara de Lima, Perú, durante los años 2011 y 2012 que presentaron infección bacteriana y las bacterias causantes de la infección.

La muestra estuvo representada por 61 pacientes que recibieron trasplante renal y 33 con trasplante hepático que presentaron infección bacteriana de hasta tres meses post trasplante.

Criterio de inclusión:

Muestras de aspirado endotraqueal, sangre, secreción de herida y abscesos, punta de catéter y orina de pacientes con diagnóstico de infección post trasplante y tres o más días sin tratamiento antibiótico.

Criterio de exclusión:

Muestras de aspirado endotraqueal, sangre, secreción de herida y abscesos, punta de catéter y orina de pacientes con diagnóstico de infección post trasplante y menos de tres días sin tratamiento antibiótico o con tratamiento antibiótico.

2.2 Equipos, instrumentos y reactivos

- Fichas técnicas de recolección de datos de la muestra y tipo de trasplante.
- Equipos y materiales de laboratorio: MicroScan WalkAway 96, Versa TREK, estufas e incubadoras microbiológicas.
- Medios de cultivo: agar Mac Conkey, agar sangre, agar chocolate, agar soya tripticasa, agar Mueller – Hinton.
- Reactivos: Catalasa, oxidasa, coagulasa, discos de antimicrobianos.
- Colorantes: Set de coloración Gram.

2.3 Métodos y técnicas

Toma de muestras:

- Las muestras de aspirado endotraqueal fueron tomadas por personal médico en las áreas correspondientes (Instituto Nacional de Salud, 2005:25-26).
- Las muestras de sangre se tomaron de acuerdo a las técnicas estandarizadas para hemocultivos mediante sistema automatizado Versa TREK. (Trek diagnostic system, 2011:)
- Las muestras de secreción de herida y abscesos, se tomaron por punción y se llevaron inmediatamente al laboratorio de microbiología para su procesamiento (Instituto Nacional de Salud, 2005:23-24).
- Las muestras de punta de catéter fueron tomadas por personal paramédico y estuvieron constituidas por la punta del catéter venoso, haciendo un corte a 5 cm de la punta distal (Instituto Nacional de Salud, 2005:18).
- Las muestras de orina se tomaron del chorro medio de la micción, previa asepsia de los genitales (Instituto Nacional de Salud, 2005:18-20).

Procesamiento de las muestras

Siembra y aislamiento:

Las muestras de aspirado endotraqueal, abscesos y secreción de herida se sembraron en placas con agar sangre, agar chocolate y agar Mac Conkey (Instituto Nacional de Salud, 2005: 23-25) y se diseminaron por la técnica de estría en cuatro cuadrantes. Se incubó a 35 °C por 18 - 24 horas. Las colonias sospechosas de ser patógenas, se aislaron en agar soya tripticasa (TSA) para su posterior identificación (Instituto Nacional de Salud, 2005: 23-25).

Las muestras de sangre se inocularon en frascos del sistema automatizado Versa TREK y se incubaron en el equipo del sistema a la espera de la detección de positividad. Los cultivos que fueron asignados como positivo; se les realizó la coloración de Gram (Instituto Nacional de Salud, 2005: 23-25) (Instituto Nacional de Salud, 2005: 23-25) y se repicaron en placas con agar sangre y agar Mac Conkey. Se incubaron a 35 °C por 18 - 24 horas, las colonias sospechosas de ser bacterias patógenas se aislaron en TSA para su posterior identificación.

Las muestras de catéter endovenoso se sembraron en una placa con agar sangre por el método de Maky (rodamiento); a continuación se incubó a 35 °C por 18 - 24 horas. Las colonias aisladas se repicaron en TSA para su posterior identificación (Instituto Nacional de Salud, 2005: 23-25).

Las muestras de orina se sembraron en placas con agar sangre y agar Mac Conkey por el método de asa calibrada luego; se incubaron a 35 °C por 18 - 24 horas y se consideró como positivas a aquellas que su recuento fue mayor a 10⁵ UFC/mL, las colonias aisladas se repicaron en cultivo puro en TSA para posteriores pruebas de identificación (Instituto Nacional de Salud, 2005: 23-26).

Identificación de las especies bacterianas

Para la identificación de todas las especies bacterianas se utilizó el sistema automatizado MicroScan WalkAway 96 (Siemens Medical, 2010:25-36).

Prueba de Susceptibilidad antimicrobiana

Se usó el método de Kirby Bauer y se siguió los parámetros del Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI. Documento M-100 S21. 2011. Normas de desempeño para test de susceptibilidad antimicrobiana (CLSI, 2011: 40-42; Instituto Nacional de Salud, 2002: 13-20).

Estandarización del inóculo

Se preparó una suspensión de cada cultivo a evaluar en solución salina fisiológica estéril y se ajustó a una turbidez comparada con el equivalente al 0,5 de Mc Farland (CLSI, 2011: 40-42; Instituto Nacional de Salud, 2002:13-20).

Siembra en placas y distribución de los discos de sensibilidad antimicrobiana.

Antes de transcurridos los 15 minutos de haber ajustado la turbidez, se sumergió un hisopo de algodón estéril en la suspensión del inóculo y se extendió sobre toda la superficie de la placa con agar Mueller-Hinton. Luego se dejó secar la placa de 3 - 5 minutos a temperatura ambiente para finalmente colocar los discos de antimicrobianos correspondientes para cada microorganismo y se incubó a 35 °C por 18 - 24 horas (CLSI, 2011: 40-42; Instituto Nacional de Salud, 2002: 13-20).

Lectura e interpretación de resultados

La interpretación de los resultados de estas pruebas se realizaron teniendo en cuenta la guía interpretativa de los diámetros de inhibición en las tres categorías de susceptibilidad publicadas por el CLSI 2011 (Documento M-100 S 21 Normas de desempeño de la susceptibilidad antimicrobiana).

Detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Se realizó por disco de difusión, según las recomendaciones del CLSI, utilizando discos de cefotaxima y ceftazidima con y sin ácido clavulánico. Una diferencia mayor o igual a 5 mm en el diámetro del halo de la cefotaxima y ceftazidima con el correspondiente halo del disco con ácido clavulánico confirma la producción de BLEE (CLSI 2011: 48-49).

Detección de *S. aureus* resistente a meticilina

La determinación preliminar de *S. aureus* resistente a meticilina se realizó mediante la prueba de difusión con discos de oxacilina. En caso de resistencia a oxacilina, la confirmación se realizó con la prueba de "screening" para *S. aureus* en oxacilina agar (CLSI, 2011: 78-79).

Detección de resistencia inducida a la clindamicina (D - test)

Se empleó el D-Test, de acuerdo a las recomendaciones del CLSI. Así, en una placa de agar Mueller-Hinton, previamente inoculada con una suspensión (0,5 McFarland) de *S. aureus*, se colocó un disco de eritromicina y otro de clindamicina separados por una distancia de 15 mm de borde a borde. Después de 18 horas de incubación a 35 °C, la presencia de un halo en forma de letra D en la zona del disco de clindamicina próxima al de eritromicina, se consideró un fenotipo de resistencia inducible a clindamicina (CLSI, 2011: 78-79).

Para el análisis de los datos se utilizó la estadística descriptiva usando el procesador Predictive Analytical Software Statistics (PASW Statistics) versión 18.0 para Windows.

III. RESULTADOS

Se analizaron 94 muestras de pacientes con órganos trasplantados que presentaron episodios de infección bacteriana. De la tabla 1 a la tabla 8, se informa sobre las especies bacterianas aisladas y la susceptibilidad antimicrobiana, especificando el tipo de órgano trasplantado y su distribución numérica y porcentual.

Tabla 1. Distribución numérica y porcentual de pacientes con órganos trasplantados que presentaron infección. Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú. Año 2011 - 2012

Tipo de paciente trasplantado	Trasplante renal		Trasplante hepático		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Con infección post trasplante	61	54	33	68,8	94	58,4
Sin infección post trasplante	52	46	15	31,2	67	41,6
Total	113	100	48	100	161	100

Tabla 2. Distribución numérica y porcentual de bacterias aisladas por tipo de muestra de pacientes con trasplante renal que presentaron infección. Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú. Año 2011 - 2012

Bacteria aislada		Muestra					
		Orina	Catéter	Secreción de herida	Sangre	Aspirado endotraqueal	Absceso intraabdominal
<i>Escherichia coli</i>	Nº	21	1	0	6	1	0
	%	65,6	10	0	54,5	50	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Nº	6	1	0	1	1	0
	%	18,8	10	0	9,1	50	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Nº	0	7	1	4	0	0
	%	0	70	20	36,4	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nº	1	1	0	0	0	0
	%	3,1	10	0	0	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Nº	0	0	0	0	0	0

Continuación tabla 2...

	%	0	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nº	0	0	3	0	0	1
	%	0	0	60	0	0	100
<i>Proteus mirabilis</i>	Nº	2	0	0	0	0	0
	%	6,2	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	Nº	2	0	0	0	0	0
	%	6,2	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Nº	0	0	01	0	0	0
	%	0	0	20,0	0	0	0
Total	Nº	32	10	5	11	2	1
61							

Tabla 3. Distribución numérica y porcentual de bacterias aisladas por tipo de muestra de pacientes con trasplante hepático que presentaron infección. Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú. Año 2011 - 2012

Bacteria aislada		Muestra					
		Orina	Catéter	Secreción de herida	Sangre	Aspirado endotraqueal	Absceso intraabdominal
<i>Escherichia coli</i>	Nº	8	0	0	5	0	0
	%	72,7	0	0	50	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Nº	2	0	0	0	0	0
	%	18,2	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Nº	0	3	0	2	0	0
	%	0	75	0	20	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nº	0	0	0	1	2	1
	%	0	0	0	10	50	33
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Nº	0	0	0	2	2	0
	%	0	0	0	20	50	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nº	0	0	1	0	0	2
	%	0	0	100	0	0	66,7
<i>Proteus mirabilis</i>	Nº	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	Nº	1	0	0	0	0	0
	%	9,1	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Nº	0	1	0	0	0	0
	%	0	25	0	0	0	0
Total	Nº	11	4	1	10	4	3
33							

Tabla 4. Distribución numérica y porcentual de bacterias aisladas de pacientes con órganos trasplantados. Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú. Año 2011 – 2012

Bacteria aislada	Trasplante renal		Trasplante hepático		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Escherichia coli</i>	29	47,5	13	39,4	42	44,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	14,8	2	6,1	11	11,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	19,7	5	15,2	17	18,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3,3	4	12,1	6	6,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	4	12,1	4	4,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	6,6	3	9,1	7	7,4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	3,3	0	0	2	2,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3,3	1	3	3	3,2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1,6	1	3	2	2,1
Total	61	100	33	100	94	100

Tabla 5. Distribución numérica y porcentual de la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de pacientes con órganos trasplantados en el Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú. Año 2011 – 2012.

Antimicrobianos evaluados		Bacterias evaluadas														
		<i>Escherichia coli</i> (42)			<i>Klebsiella pneumoniae</i> (11)			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (06)			<i>Acinetobacter baumannii</i> (04)			<i>Proteus mirabilis</i> (02)		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Amikacina	Nº	36	0	6	11	0	0	4	0	2	0	0	4	2	0	0
	%	86	0	14	100	0	0	67	0	33	0	0	100	100	0	0
Gentamicina	Nº	17	0	25	4	0	7	4	0	2	0	0	4	1	0	1
	%	40	0	60	36	0	64	67	0	33	0	0	100	50	0	50
Ceftazidima	Nº	20	4	18	2	0	9	4	0	2	0	0	4	1	0	1
	%	48	10	42	18	0	82	67	0	33	0	0	100	50	0	50
Cefotaxima	Nº	20	4	18	2	0	9	2	1	3	0	0	4	2	0	0
	%	48	10	42	18	0	82	33	17	50	0	0	100	100	0	0
Cefepime	Nº	26	0	16	2	0	9	3	2	1	0	0	4	1	0	1
	%	62	0	38	18	0	82	50	33	17	0	0	100	50	0	50
Ciprofloxacina	Nº	8	3	31	2	0	9	3	0	3	0	0	4	0	0	2
	%	19	7	74	18	0	82	50	0	50	0	0	100	0	0	100
Sulfametoxazol /Trimetoprima	Nº	8	0	34	1	0	10	-	-	-	0	0	4	0	0	2
	%	19	0	81	9	0	91	-	-	-	0	0	100	0	0	100
Amoxicilina/Ac. Clavulánico	Nº	21	13	8	2	6	3	-	-	-	-	-	-	2	0	0
	%	50	31	19	18	55	27	-	-	-	-	-	-	100	0	0
Nitrofurantoina	Nº	37	5	0	7	0	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	88	12	0	64	0	36	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipenem	Nº	42	0	0	11	0	0	5	1	0	0	0	4	2	0	0
	%	100	0	0	100	0	0	83	17	0	0	0	100	100	0	0
Meropenem	Nº	42	0	0	11	0	0	5	0	1	0	0	4	2	0	0
	%	100	0	0	100	0	0	83	0	17	0	0	100	100	0	0

Categorías: S: Sensible I: Intermedio R: Resistente

Nº: Número de bacterias que resultaron clasificadas en la categoría.

%: Porcentaje obtenido por categoría en base al total de bacterias evaluadas

Tabla 6. Distribución numérica y porcentual de cepas de *E. coli* portadoras de BLEE aisladas de pacientes con órganos trasplantados que presentaron infección. Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú. Año 2011 - 2012

Tipo de trasplante	Bacterias evaluadas											
	No BLEE		<i>Escherichia coli</i>				Total		<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
			BLEE		Total				BLEE		Total	
Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Trasplante renal	16	55,2	13	44,8	29	100	6	66,7	3	33,3	9	100
Trasplante hepático	7	53,8	6	46,2	13	100	0	0	2	100	2	100
TOTAL	23	54,8	19	45,2	42	100	6	54,5	5	45,5	11	100

Tabla 7. Distribución numérica y porcentual de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias grampositivas aisladas de pacientes con órganos trasplantados. Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú. Año 2011 - 2012

Antimicrobianos evaluados	Bacterias evaluadas												
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (17)			<i>Staphylococcus aureus</i> (07)			<i>Enterococcus faecalis</i> (03)			<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (02)		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ampicilina	Nº	0	0	17	0	0	7	3	0	0	0	0	2
	%	0	0	100	0	0	100	100	0	0	0	0	100
Oxacilina	Nº	5	0	12	1	0	6	0	0	3	0	0	2
	%	29	0	71	14	0	86	0	0	100	0	0	100
Clindamicina	Nº	15	0	2	6	0	1	0	0	3	2	0	0
	%	88	0	12	86	0	14	0	0	100	100	0	0
Eritromicina	Nº	3	0	14	1	0	6	3	0	0	2	0	0
	%	18	0	82	14	0	86	100	0	0	100	0	0
Ciprofloxacina	Nº	7	0	10	0	0	7	1	0	2	0	0	2
	%	41	0	59	0	0	100	33	0	67	0	0	100
Gentamicina	Nº	3	0	14	0	0	7	3	0	0	0	0	2
	%	18	0	82	0	0	100	100	0	0	0	0	100
Vancomicina	Nº	17	0	0	7	0	0	3	0	0	2	0	0
	%	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Tetraciclina	Nº	17	0	0	7	0	0	1	0	2	2	0	0
	%	100	0	0	100	0	0	33	0	67	100	0	0
Rifampicina	Nº	14	0	3	7	0	0	3	0	0	2	0	0
	%	82	0	18	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Linezolid	Nº	17	0	0	7	0	0	3	0	0	2	0	0
	%	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Quinupristina/ Dalfopristina	Nº	17	0	0	7	0	0	0	0	3	2	0	0
	%	100	0	0	100	0	0	0	0	100	100	0	0

Categorías: S: Sensible I: Intermedio R: Resistente

Nº: Número de bacterias que resultaron clasificadas en la categoría.

%: Porcentaje obtenido por categoría en base al total de bacterias evaluadas

Tabla 8. Distribución numérica y porcentual de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) y con resistencia inducida a clindamicina (D-test) aisladas de pacientes con órganos trasplantados que presentaron infección. Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú. Año 2011 - 2012

Tipo de trasplante	<i>Staphylococcus aureus</i>											
	Resistencia a meticilina						Resistencia inducida a clindamicina					
	No SARM		SARM		Total		D-test Negativo		D-test Positivo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Trasplante renal	1	25	3	75	4	100	4	100	0	0	4	100
Trasplante hepático	0	0	3	100	3	100	2	67	1	33	3	100
TOTAL	1	14	6	86	7	100	6	86	1	14	7	100

IV. DISCUSIÓN

Las infecciones en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos, aún con el desarrollo de las técnicas de diagnóstico, tratamiento y prevención, continúan siendo, directa e indirectamente, la causa más importante de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (Chaman *et al.*, 2011: 37).

En el estudio realizado se encontró que la frecuencia de infecciones en pacientes trasplantados del Hospital Guillermo Almenara se encuentra en 58,4% (Tabla 1), cifra parecida a la reportada en España por Losada *et al.* (2002: 424-425) de 49,7% pero aún alta en comparación a otros estudios realizados también en España por Cisneros y Cañas (2002: 420) que reportan 23%, así como Cuellar-Rodríguez y Sierra-Madero (2005: 372) que informan infecciones en trasplantados en 35%. También se observa en esta tabla una frecuencia de infección en trasplante renal de 54,0% y de trasplante hepático en 68,8%, datos que concuerdan con estudios realizados en España donde se reporta infección en trasplante renal de 47% (Yuste *et al.*, 2006: 175-177) y 60% (García-Prado *et al.*, 2009: 23-25), de igual manera con lo reportado en Cuba por Borroto *et al.* (2008: 165) quienes manifiestan un 30,6 % para trasplante renal y en México, Calderón (2008: 19-21) con 41,4%. En lo referido a trasplante hepático la frecuencia encontrada se aproxima a los datos de España tal como lo muestran Cuellar-Rodríguez y Sierra-Madero (2005: 372) que reporta 70%, Losada *et al.* (2002: 424-425) con 73,1%, y Yuste *et al.* (2006: 175-177) con 68%. El procedimiento del trasplante hepático se presenta con una mayor hemorragia por lo que se debe aplicar terapéutica para controlar este evento, así como mayor énfasis en la inmunosupresión por lo que el paciente queda más expuesto al desarrollo de las infecciones.

En cuanto a los microorganismos causantes de infección urinaria, encontramos a *E. coli* como la más frecuente de los aislamientos con 65,6%, en trasplante renal y 72,7% en hepático, seguida de *K. pneumoniae* con 18,8% y 18,2% respectivamente (Tabla 2 y 3), esto concuerda con lo informado por Cervera *et al.* (2012: 43-44) quienes reportan 68% y García-Prado *et al.* (2009: 23-25) quienes reportan 67%. Estas bacterias también son frecuentes en infecciones urinarias de pacientes no trasplantados, por lo que al parecer la epidemiología de éstas no está relacionada al trasplante en forma directa sino es un coadyuvante para el proceso infeccioso (Calderón, 2008: 20-23).

En infección asociada a catéter, apreciamos que *S. epidermidis* es el microorganismo más frecuente representando el 70,0% de aislamientos en trasplante renal y 75,0% en hepático (Tabla 2 y 3). En lo concerniente a esta bacteria, se considera un tanto dudosa su participación como agente productor de infección a este nivel puesto que es un habitante normal de la piel, zona donde se encuentra delimitado el catéter y puede ser considerado como un contaminante, aún así en pacientes trasplantados se debe tomar muy en cuenta, puesto que estas personas se encuentran con tratamiento inmunosupresor y estas bacterias pasan a convertirse en potenciales agentes infecciosos (Koneman, *et al.* 2006: 189-192; Murray, *et al.* 2008: 221-223). *S. aureus* es la única bacteria aislada

en secreción de herida, éste germen es ampliamente reconocido como causante de infección de herida quirúrgica y su presencia constituye una alerta debido a que se han presentado formas resistentes como las resistentes a meticilina (Alfieri, *et al.* 2004: 72-74).

En hemocultivos *E. coli* es la más frecuente con 54,5% de aislamientos en trasplante renal y 50,0% en hepático (Tabla 2 y 3), asimismo se observa el aislamiento de otras especies conocidas por su actividad patogénica y productoras de infecciones intrahospitalarias como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*, además también aparecen en aspirado endotraqueal causando neumonía nosocomial. Asimismo *P. aeruginosa* y *S. aureus* son aisladas en infecciones intraabdominales de pacientes con trasplante hepático, esto se corrobora con lo aportado por Cervera *et al.* (2012: 43-44) quienes reportan a estos patógenos. Estas infecciones son de curso grave y son adquiridas fundamentalmente por estancia prolongada en hospitalización, sobre todo en pacientes con trasplante hepático. La presencia de estas bacterias, requiere inmediata acción terapéutica y su presencia advierte un alto riesgo a la salud y fracaso del trasplante (García-Hernández *et al.*, 2011: 59-62; Torres-Cisneros *et al.*, 2002: 385-387).

Del total de bacterias aisladas, con mayor frecuencia se encuentra *E. coli* con un 44,7% seguido de *S. epidemidis* con 18,1% y *K. pneumoniae* con 11,7% (Tabla 4), conocidas por su rol patógeno en infecciones intrahospitalarias. Estas bacterias colonizan diferentes sitios anatómicos sobre todo cuando las defensas del huésped están comprometidas y pueden causar infecciones graves, así como presentar elevada resistencia a los antimicrobianos y como observamos en este estudio se aíslan estas bacterias principalmente en muestras de orina, catéteres y sangre, lo que demuestra su importante presencia en los ambientes hospitalarios tal como lo reporta Echeverri y Cataño (2010: 73-75). Estos hallazgos de *E. coli* coinciden con los estudios de Méndez (2012: 7-11) que encontró esta bacteria en 40,4% pero difiere con Gadano (2007:614) quien informa a *S. aureus* como primer microorganismo causante de infecciones en trasplantados así como con Vidal y Fernández (2007: 19-20) que reportan los géneros *Enterobacter* y *Acinetobacter* como los más frecuentes. Como podemos ver la dinámica de la epidemiología bacteriana es variable dependiendo del tipo de centro hospitalario donde se evalúe y además debemos tener en cuenta que en el presente estudio se han evaluado pacientes desde su intervención quirúrgica hasta un periodo de tres meses post trasplante y en los estudios comparados no especifican el tiempo post trasplante, por lo que este parámetro puede modificar la epidemiología hospitalaria. De otro lado, la naturaleza de la intervención quirúrgica también es de relevancia al momento de la evaluación de los resultados obtenidos, ya que los pacientes con trasplante hepático necesitan de una mayor estancia hospitalaria; asimismo, el tratamiento inmunosupresor es mayor. En cuanto a los pacientes con trasplante renal, el sitio de infección primigenio es por naturaleza las vías urinarias y en éstas, la bacteria más frecuente es *E. coli* (Espejo, 2008: 14-16).

S. epidemidis es la principal bacteria patógena de los denominados estafilococos coagulasa negativos residiendo en la piel y mucosas sanas del ser humano. La mayoría de las infecciones por *S. epidemidis* son intrahospitalarias y es frecuentemente multiresistente, reflejando la presión antibiótica en el mismo. Frecuentemente produce bacteriemias, particularmente asociada a catéteres vasculares, esto corrobora los hallazgos del presente estudio (Tabla 2 y 3) en donde se encontró *S. epidemidis* en hemocultivos y catéter, tanto en pacientes con trasplante renal y hepático (Losada *et al.*, 2002: 424-426).

P. aeruginosa, *A. baumannii* y *S. aureus*, son conocidos patógenos causantes de infección intrahospitalaria, así, en el presente estudio son aisladas con mayor frecuencia en pacientes con trasplante hepático (Tabla 4). Esto se sustenta en que este tipo de pacientes tienen prolongada estancia hospitalaria y están con mayor exposición a estas bacterias, suelen ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y las encontramos predominantemente en pacientes con trasplante hepático causando cuadros de bacteriemia, infección intraabdominal y neumonía tal como informa Cervera (2012: 43-44) y Aguado (2007: 407-409). Asimismo en paciente con trasplante renal causando infección urinaria; esto nos demuestra el dinamismo epidemiológico y la contundente presencia del microorganismo dentro del área hospitalaria (Caballero, 2006: 174-175).

En lo relacionado a los hallazgos de la susceptibilidad antimicrobiana en bacterias gramnegativas, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* muestran una buena sensibilidad a amikacina, pero está disminuida frente a gentamicina, sobre todo en *E. coli* y *K. pneumoniae* donde sólo alcanza el 46% y 40% respectivamente (Tabla 5), esto nos muestra la tendencia de la resistencia a gentamicina debido a que es muy usada en tratamientos empíricos, por lo que debe usarse únicamente cuando se haya comprobado un nivel de resistencia bajo, el cual no es el caso que exponemos (Cervera *et al.*, 2012: 43-46).

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación presentan un nivel de resistencia similar (Tabla 5). Se ha reportado en investigaciones anteriores que estos antimicrobianos presentan elevada tendencia a la resistencia, tal como lo informa Gonzales *et al.* (2008: 86-89) que relaciona el tiempo de uso de las de tercera generación, sobre las de cuarta generación como factor de resistencia.

Las fluoroquinolonas como ciprofloxacina y otros antimicrobianos como la combinación sulfametoxazol/trimetoprima muestran una elevada tendencia a la resistencia en las bacterias gramnegativas (Tabla 5), estos antimicrobianos experimentan ya desde algún tiempo una importante resistencia por parte de los microorganismos, sobre todo sulfametoxazol/trimetoprima por lo que su uso debe adecuarse a condiciones de probada sensibilidad; la ciprofloxacina ha sido y sigue siendo usada indiscriminadamente en tratamiento empírico y como profilaxis para muchas infecciones y ha llevado consigo a un incremento de la resistencia, ésta se debe principalmente a mutaciones en la ADN girasa para gramnegativos y topoisomerasas IV en grampositivos, así también es importante resaltar las alteraciones de la membrana produciendo flujo activo de antimicrobiano de la célula al exterior, este proceso es importante porque permite vivir a la bacteria por corto tiempo y desarrollar mutaciones en los sitios diana de la célula (Alvarado, 2006: 26-27).

La nitrofurantoina pertenece al grupo de los nitrofuranos y encontramos en este estudio una aceptable sensibilidad para *E. coli* y algo disminuida en *K. pneumoniae* (Tabla 5), tal como lo reportan los estudios de Calderón (2008: 19-23). Asimismo, es conocida la resistencia natural de *Proteus* a este antimicrobiano. Nitrofurantoina es usado específicamente para infecciones del tracto urinario y se presenta como una buena alternativa para el tratamiento de ésta (Alvarado, 2006: 42-45). Los carbapenemos son betalactámicos de mayor espectro, su uso debe ser regulado únicamente a infecciones graves y no usado como profilaxis. En este estudio se observa una sensibilidad de 100% en todas las bacterias estudiadas a excepción de *P. aeruginosa* que muestra una resistencia de 17% (Alvarado, 2006: 58-60).

En la Tabla 6 se muestran el porcentaje de aislamientos de cepas de *E. coli* productoras de BLEE, encontrándose en 45,2%. Asimismo se muestra que las cepas de *K. pneumoniae* se aislaron en 45,5% del total de aislamientos de esta bacteria. Estos datos se aproximan con los obtenidos por Cervera (2012: 43-44) que reporta 32% de BLEE en *E. coli* y 53% para *K. pneumoniae*. Según lo informado en este estudio la presencia de bacteria productoras de BLEE es alta en este tipo de pacientes, debido a que la naturaleza de su patología exige un prolongado periodo de internamiento hospitalario y los expone al contacto con este tipo de bacterias multiresistentes, esto aunado a su estado de inmunosupresión agrava su condición, supone un mal pronóstico y supervivencia en al menos dos años después de la intervención. Las bacterias productoras de BLEE son resistentes a todas las cefalosporinas, penicilinas de amplio espectro y al aztreonam. En general, la resistencia a la sulfametoxazol /trimetoprima y aminoglucósidos se transfiere en el mismo plásmido, por lo que las opciones terapéuticas son limitadas.

En lo relacionado a la susceptibilidad para bacterias grampositivas (Tabla 7), los betalactámicos como ampicilina y oxacilina experimentan una resistencia considerable, sobre todo en lo que respecta a oxacilina que es un indicador de la resistencia a meticilina y esta condición hace que presente resistencia a otro tipo de antimicrobianos. Esta característica de resistencia en estafilococos es propia del ámbito hospitalario y explica los hallazgos presentados por la condición de pacientes trasplantados. Por contraparte observamos una sensibilidad al 100% para los glucopéptidos como vancomicina, antimicrobiano de elección ante la presencia de los meticilino resistentes, tal como se describe en estudios relacionados (Alfieri *et al.*, 2004: 72-74; Losada *et al.*, 2002: 424-426; Vidal y Fernández, 2007: 19-20). Las especies de grampositivos evaluados presentan buena sensibilidad

para clindamicina a excepción de *E. faecalis* conocido por su resistencia natural a este antimicrobiano, si bien se presenta buena sensibilidad a clindamicina, debemos tener en cuenta la presencia de resistencia inducida antes del inicio del tratamiento (Montoya *et al.*, 2009: 126-130; Tamariz *et al.*, 2009: 12-13).

La eritromicina es usada básicamente para infecciones por grampositivos, pero se ha ido revelando cierto grado de resistencia a este antimicrobiano tal es así que encontramos en este estudio un alto grado de resistencia sobre todo en estafilococos, pero se muestra activo contra *E. faecalis* con 100% de sensibilidad al igual que la gentamicina, presentándose como buenas alternativas para los enterococos resistentes a vancomicina (Alvarado, 2006: 35).

La tetraciclina se presenta como una buena alternativa contra los estafilococos, pues encontramos sensibilidad al 100% para este antimicrobiano y aunque hay estudios que reportan una tendencia a la resistencia de este antimicrobiano, en el presente estudio lo encontramos con una buena sensibilidad, mas no sería recomendable en procesos infecciosos producidos por enterococos donde sí se aprecia resistencia (Eliecer *et al.*, 2007: 7-14). En las últimas décadas se han venido reportando casos de cepas resistentes a los antimicrobianos, sobre todo en el caso de estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina y una alarmante existencia de contados casos de estafilococos resistentes a vancomicina. Ante esta situación se empezaron a utilizar otros antimicrobianos como alternativa, así tenemos el linezolid y quinupristina/dalfopristina (synercid), como presentamos en la Tabla 7 linezolid se presenta teniendo una elevada actividad contra estos microorganismos, siendo sensibles al 100% en las cepas estudiadas. En contraparte synercid se muestra activo contra estafilococos, pero vemos en este estudio que su acción es nula frente a *E. faecalis* tal como los reportan estudios similares (Machado, 2007: 87-90).

SARM se encuentra en 86% de todos los aislamientos de *S. aureus* (Tabla 8), siendo la presencia más alarmante en los pacientes con trasplante hepático donde el porcentaje es de 100% del total de aislamientos de *S. aureus*, estos resultados concuerdan con los datos reportados por Montoya, *et al.* (2009: 126-130) quienes encontraron SARM en 83,7% de pacientes infectados intrahospitalarios, pero difiere con lo reportado por Tamariz, *et al.* (2009:14-15), quienes encontraron esta bacteria en 57,4%. Ante estos datos mostrados debemos tener en cuenta que por tratarse de un estudio de pacientes trasplantados y que estos procedimientos son realizados con poca frecuencia, la cantidad de cepas de *S. aureus* aisladas son en número reducido y por este motivo es que los porcentajes pueden presentarse elevados, por lo tanto se debe continuar con los estudios para lograr una mayor cantidad de cepas estudiadas y obtener datos aún más exactos.

La clindamicina es el antimicrobiano de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por estafilococos, en especial SARM. Esta bacteria tiende a desarrollar mecanismos de resistencia que constituyen serios problemas en pacientes hospitalizados. En el presente estudio se reportó *S. aureus* con resistencia inducida a clindamicina en 14% (Tabla 8), datos que difieren con lo encontrado por Tamariz, *et al.* (2009: 14-15) en hospitales de Lima, donde se menciona a *S. aureus* con resistencia inducida a clindamicina en 4,8% y también se encuentra diferencia con estudios realizados en Chile por Montoya, *et al.* (2009: 15-16) quienes informaron este fenómeno en 43,8 %. Como podemos ver existen diferencias entre los estudios informados, en nuestro caso el número de cepas estudiadas es pequeño, aun así nos indican la presencia de estas cepas que pueden generar fracasos terapéuticos en los pacientes trasplantados.

Las bacterias experimentan cambios en su comportamiento relacionados a diferentes factores tanto externos como internos, sobre todo dentro del ámbito hospitalario, lugar donde pasan bastante tiempo los pacientes sometidos a trasplante de órganos, esto asociado a la naturaleza de su patología y su tratamiento los convierte en un blanco importante para el desarrollo de infecciones que pueden llevar al fracaso de la intervención y sobre todo ponen en riesgo la salud y la vida del paciente (García-Hernandez *et al.*, 2011: 57-58). No se conoce a la fecha estudios relacionados a la infección bacteriana en este tipo de pacientes en el Perú, por tal motivo consideramos importante este estudio para ser tomado en cuenta dentro del conocimiento del mapa microbiológico de los centros hospitalarios donde se realizan este tipo de intervenciones médico quirúrgicas. Además a través del conocimiento de la etiología infecciosa se pueden tomar medidas específicas para este tipo de

pacientes y disminuir el riesgo de infección post trasplante, lo cual tendrá repercusión para lograr el éxito del trasplante, así como dotar de confianza a los pacientes para someterse a este tipo de tratamiento quirúrgico y lograr un mayor compromiso de la población para convertirse en donante de órganos, con la certeza de que el porcentaje de éxito es alto al someterse a esta intervención.

V. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que:

- *Escherichia coli* fue la bacteria con el más alto porcentaje de aislamiento en infecciones de pacientes con órganos trasplantados.
- Las bacterias gramnegativas presentaron mayor sensibilidad a imipenem, meropenem, amikacina y nitrofurantoina.
- Las bacterias grampositivas presentaron mayor sensibilidad a vancomicina, linezolid, quinupristina/dalfopristina y clindamicina.
- La frecuencia de aislamiento de bacterias portadoras de BLEE, SARM y con resistencia inducida a la clindamicina fue alta.

AGRADECIMIENTO

Nuestro más profundo agradecimiento a todo el personal del Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara de Lima, Perú, por su valiosa colaboración en la realización del presente estudio.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUADO, J., GARCÍA-REYNE, A., LUMBRERAS, C. 2007. **Infecciones en Pacientes Trasplantados**. Rev. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. Vol. 25 (6):401-410.
- ALFIERI, A., RAMÍREZ, L., MENNITI, L., PÉREZ, A. 2004. **Infecciones bacterianas y fúngicas en pacientes trasplantados de médula ósea, que acudieron al laboratorio clínico "Cesar Sánchez Font". Valencia, estado de Carabobo, Venezuela**. Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 24 (1-2):71-75.
- ALVARADO, J. 2006. **Antibióticos y quimioterápicos**. 2da ed. Edit. AMP ediciones. Lima.
- AYATS, J., FORTÚN, J., NAVARRO, M., PÉREZ, J., PUMAROLA, T. 2010. **Procedimientos en Microbiología Clínica**. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Microbiología del trasplante.
- BORROTO, G., BARCELÓ, M., GUERRERO, C., PONCE, P. 2008. **Infecciones en el trasplante renal**. Rev Cubana Med. Vol. 41 (3):162-166.
- CABALLERO, E. 2006. **Estudio Microbiológico del Paciente Inmunocomprometido**. Rev. Alergia e Inmunol. Pediatr. Vol.5 (5): 171-176.
- CALDERÓN, J. 2008. **Infecciones en Pacientes con Trasplante Renal. Frecuencia y etología**. Rev. Hosp. Jua. Mex. Vol. 75 (1):16-23.
- CARRAL, J., PARELLADA, J. 2003. **Aspectos históricos y bioéticos sobre los trasplantes de órganos**. Rev Cub Med Int Emerg, Vol. 2:80-83.
- CEPEDA, P., BALDERRAMO, D., ARTEAGA, J., DOUTHAT, W., MASSARI, P. 2005. **Infección urinaria temprana en trasplante renal. Factores de riesgo y efecto en la sobrevida del injerto**. Rev. Medicina. Vol. 65: 409-414.

- CERVERA, C., LINARES, L., BOU, G., MORENO, A. 2012. **Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients.** Rev. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. Vol. 30 (2):40-48.
- CHAMAN, J., PADILLA, M., RONDON, C., MOLINA, C., GONZALES, L., MURILLO, S. 2011. **Problemática del trasplante de órganos y tejidos en el Perú.** Rev. Diagnóstico. Vol. 50 (4):36-42.
- CISNEROS, J., CAÑAS, E. 2002. **Las infecciones en el trasplante hepático del siglo veintiuno.** Rev. Enferm Infecc Microbiol Clin. Vol. 20 (9):419-421.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE CLSI. 2011 **Documento M-100 S21 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement.** Vol. 31 (1).
- CUELLAR-RODRÍGUEZ, J., SIERRA-MADERO, J. 2005. **Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido.** Revista de investigación clínica Vol. 57 (2):368 – 380.
- ECHEVERRI, L., CATAÑO, J. 2010. ***Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario, epidemiología y resistencia.** Rev. IATREIA, Vol. 23 (3):69-78.
- ELIECER, M., DOMÍNGUEZ, A., ESPELETA, C., MARTÍNEZ, L., PADILLA, B., RAMÍREZ, E. 2007. **Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial.** Madrid.
- ESPEJO, R. 2008. **Microbiología del Trasplante.** Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. Madrid.
- GADANO, A. 2007. **Complicaciones infecciosas del trasplante hepático: Cómo prevenirlos y tratarlos.** Rev. Medwave, Vol. 7 (10):610-618.
- GARCÍA-HERNÁNDEZ, A., GARCÍA-VÁSQUEZ, E., HERNÁNDEZ-TORRES, A., RUÍZ, J., YAGÜE, G., HERRERO, J. 2011. **Bacteremias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Significación clínica y perspectivas actuales.** Rev. Esp. Quimioter., Vol. 24 (2):57-66.
- GARCÍA-PRADO, M., CORDERO, E., CABELLO, V., PEREIRA, P., TORRUBIA, F., RUÍZ, M. 2009. **Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos.** Rev. Enferm Infecc Microbiol Clin. Vol. 27 (1):22-27.
- GONZÁLES, M., MENDÓZA, A., PAVÓN, S., BECERRIL, R., VILCHIS, A. 2008. **Resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en enterobacterias productoras de infecciones nosocomiales y caracterización preliminar de los plásmidos involucrados.** Rev. Ciencia ergo sum. Vol. 14 (1):83-90.
- INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. 2005. **Manual de Procedimientos Bacteriológicos en Infecciones Intrahospitalarias.** Lima.
- INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. 2002. **Manual de Procedimientos para la Prueba de Sensibilidad Antimicrobiana por el Método de Disco Difusión.** Lima.
- KONEMAN, E., ALLEN, S., JANDA, W., WINN, W. 2006. **Diagnóstico Microbiológico.** 6 ed. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires.

- LOSADA, I., CUERVAS-MON, V., MILLÁN I, D. 2002. **Infección precoz en el trasplante hepático: incidencia, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos.** Rev. Enferm Infecc Microbiol Clin Vol. 20:422-430.
- MACHADO, M. 2007. **Synercid: Una combinación de estreptograminas A y B para el tratamiento de patógenos grampositivos multirresistentes.** Rev. Cubana Farm. Vol. 41 (1):85-91.
- MENDEZ, D. 2012. **Infecciones bacterianas en el postoperatorio del receptor de trasplante renal. Servicio de nefrología CIMEQ.** Disponible en <http://www.sld.cu> (dmendez@infomed.sld.cu). Consultado el 29 de Octubre del 2012.
- MONTOYA, I., MIRA, M., ÁLVAREZ, I., COFRE, J., COHEN, J., DONOSO, G. 2009. **Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.** Rev. chil. Pediatr. Vol. 80 (1):124-138.
- MURRAY, P., ROSENTHAL, K., PFALLER, M. 2008. **Microbiología Médica.** 5 ed. Edit. Elsevier. Madrid.
- PÉREZ, J., PUMAROLA, T. 2007. **El laboratorio de microbiología en el trasplante.** Rev. Enferm Infecc Microbiol Clin. Vol. 25 (04):270-284.
- PIAZZA, A. 2006. **Trasplante de órganos en el Perú. Anales de la Academia Nacional de Medicina.** Lima – Perú.
- SIEMENS MEDICAL. 2010. **Solutions Diagnostics Introduces MicroScan Walk Away Plus. Microbiology System. Operation Guide.** Siemens Healthcare Diagnostic. INC. USA
- TAMARIZ, J., CRUZ, J., ATENCIA, A., FIGUEROA, J., HORNA, G., GUERRA, H. 2009. **Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú.** Rev. Acta Méd. Peruana. Vol. 26 (1):12-16.
- TORRES-CISNEROS, J., HERRERO, C., CANAS, E., REGUERA, J., DE LA MATA, M., GÓMEZ-BRAVO, M. 2002. **High mortality related with *Staphylococcus aureus* bacteremia after liver transplantation.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis Vol.21:385-390.
- TREK DIAGNOSTIC SYSTEM. 2011. **User's operation manual Versa TREK Redox 2.** Trek diagnostic system. Magellan Biosciences. Ohio - USA.
- VIDAL, D., FERNÁNDEZ, N. 2007. **Infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de hígado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) entre los años 2002-2005.** Rev. Investigaciones Medicoquirúrgicas. Vol. 1 (9):17-21.
- VIVAS, I., MARRONE, P. 2005. **Ética en Trasplante de Órganos.** Rev. Medicrit. Vol.2 (3):57-61.
- YUSTE, J., DEL POZO, J., QUETGLAS, E. AZANZA, J. 2006. **Infecciones más comunes en el paciente trasplantado.** Rev. An. Sist. Sanit. Navar. Vol. 29 (2):175-205.