

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCIONES
BACTERIANAS EN EL PRIMER MES POSTRASPLANTE
HEPÁTICO EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL**

Jorge Aníbal Daza Buitrago

**Universidad del Rosario
Facultad de Medicina
Especialización Medicina Interna
Bogotá
2015**

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCIONES
BACTERIANAS EN EL PRIMER MES POSTRASPLANTE
HEPÁTICO EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL**

Jorge Aníbal Daza Buitrago

Tesis para para la Especialización de Medicina Interna

Asesores:

Ximena Castañeda Md, Msc, cPhd

Jairo Eduardo Rivera Baquero Md

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Especialización Medicina Interna

Bogotá

2015

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A la Fundación Cardioinfantil por permitirme el desarrollo de este proyecto.

Al grupo de trasplante hepático por su colaboración.

A mis tutores, especialmente a la Dra. Ximena Castañeda por su preocupación y acompañamiento.

A la Dra. Marisol Carreño por ser una guía y compartir su experiencia.

A mi madre, por su confianza y su gran apoyo.

Y finalmente a los pacientes trasplantados que depositan sus temores y esperanzas en manos de sus semejantes.

Tabla de Contenido

1. Introducción	11
2. Marco Teórico	13
2.1. <i>Pregunta de investigación</i>	23
2.2. <i>Justificación</i>	23
3. Objetivos	25
3.1. <i>Objetivo General</i>	25
3.2. <i>Objetivos Específicos</i>	25
4. Métodos.....	26
4.1. <i>Diseño de Investigación</i>	26
4.2. <i>Estrategia de muestreo</i>	26
4.3. <i>Tamaño de la muestra</i>	26
4.4. <i>Criterios de selección</i>	26
4.4.1. Población de estudio	26
4.4.2. Criterios de Inclusión.....	27
4.4.3. Criterios de Exclusión.....	27
4.5. <i>Estrategia de recolección de los datos.</i>	27
4.6. <i>Estrategia de seguimiento</i>	27
4.7. <i>Descripción de los procedimientos del estudio</i>	27
4.8. <i>Definición de Variables</i>	27
4.9. <i>Control de sesgos</i>	27
4.10. <i>Procesamiento de Datos</i>	28
4.11. <i>Plan de Análisis</i>	28
4.12. <i>Prueba Piloto</i>	29
4.13. <i>Consideraciones Éticas</i>	29
4.14. <i>Organigrama</i>	30
4.15. <i>Cronograma del estudio</i>	30
4.16. <i>Presupuesto del estudio</i>	31
5. Resultados	32

6. Discusión.....	42
7. Conclusiones	46
8. Bibliografía.....	47
9. Anexos.....	51

Lista de Tablas

Tabla 1. Presupuesto del estudio.....	31
Tabla 2. Características de los pacientes.....	32
Tabla 3. Indicación de Trasplante.....	33
Tabla 4. Resultados de Laboratorio.....	33
Tabla 5. Características relacionadas con el trasplante.....	35
Tabla 6. Desenlaces Infecciosos.....	36
Tabla 7. Aislamiento Microbiológico.....	36
Tabla 8. Esquema inmunosupresor.....	37
Tabla 9. Análisis bivariado para infección bacteriana.....	38
Tabla 10. Modelo regresión para el desenlace de infección bacteriana.....	41

Lista de Figuras

Figura 1. Organigrama del estudio.....	30
Figura 2. Cronograma de las actividades realizadas	30
Figura 3. Frecuencia relativa y absoluta de casos por año.....	32
Figura 4. Escala MELD.....	34
Figura 5. Grado de encefalopatía.....	34
Figura 6. Severidad de la ascitis.....	35
Figura 7. Tendencia anual de infecciones.....	37

Introducción: El trasplante hepático ortotópico es la colocación de un nuevo hígado en la misma ubicación del explantado. El objetivo es prolongar la duración y la calidad de vida en pacientes con enfermedades hepáticas terminales. Sin embargo, las infecciones bacterianas son una complicación en los pacientes receptores del trasplante, comprometiendo el éxito del procedimiento. El objetivo fue determinar los factores asociados a infecciones bacterianas en el primer mes tras realizada la intervención y describir las características demográficas de esa población. De 332 trasplantes realizados, que 262 cumplieron criterios para el análisis.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles anidado en una cohorte, en mayores de 18 años, receptores de trasplante hepático primario, de la FCI-IC de 2005 a 2014; excluyendo trasplante combinado hígado riñón, retrasplantes o fallecidos por causa diferente a la infecciosa durante el primer mes.

Resultados: Se encontró que la ventilación mecánica por más de 1 día, el catéter venoso central mayor de 3 días son los principales factores de riesgo para infecciones bacterianas. La albúmina mayor de 2,6gr/dl se asoció a menor infección. Los agentes etiológicos predominantes fueron gérmenes gram negativos como *E. coli*, *K. pneumonia* y *E. cloacae*. Mientras que bacteremia, infección urinaria y peritonitis fueron las infecciones más frecuentes. La incidencia de infección bacteriana en esta población fue 24%.

Discusión: Se recomienda por tanto extubación antes de 24 horas, uso de catéter central menor de 3 días y limitar el uso del catéter vesical.

Palabras clave: Trasplante hepático, infecciones bacterianas, complicaciones postoperatorias

Introduction: orthotropic liver transplantation is the placement of a new liver in the same location of the explanted. The goal is to extend the life and quality of life in patients with terminal liver disease. However, bacterial infections are a complication in transplant recipient patients, compromising the success of the procedure. The objective was to determine the factors associated with bacterial infections in the first month after the intervention performed and describe the demographic characteristics of this population. 332 transplants, 262 met the criteria for analysis.

Methods: An analytical observational studies and nested in a cohort, in over 18 years, primary liver transplant recipients, the FCI-IC 2005-2014 controls was performed; excluding combined liver kidney transplantation, retransplantation or death caused by different infectious during the first month.

Results: It was found that mechanical ventilation for more than one day, the largest central venous catheter three days are the main risk factors for bacterial infections. Most 2,6gr albumin / dL was associated with lower infection. The predominant etiologic agents were gram-negative bacteria such as *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae*. While bacteremia, urinary tract infection and peritonitis were the most frequent infections. The incidence of bacterial infection in this population was 24%.

Discussion: In these patients is recommended extubation within 24 hours, less use of central catheter three days and limit the use of bladder catheter.

Keywords: Liver transplantation, bacterial infections, postoperative complications

1. Introducción

En los últimos 50 años, el trasplante hepático se ha convertido en una técnica cuyo objetivo es prolongar tanto la duración como la calidad de vida en un receptor que sufre una enfermedad hepática en fase terminal. Las principales indicaciones de trasplante hepático son insuficiencia hepática aguda e irreversible, descompensación hepática causada por enfermedad crónica del hígado, cáncer hepático primario, y trastornos metabólicos (1).

Sin embargo, uno de los principales riesgos tras la intervención son las infecciones, las cuales representan una importante causa de morbi-mortalidad en esta población, partiendo del hecho que requieren inmunosupresores para evitar rechazo del injerto.

Según datos del Registro Mundial de Trasplante desarrollado por la Organización Nacional de Trasplantes de España en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, cada año se realizan en el mundo más de 21.000 trasplantes hepáticos (2).

El país donde se realizó el mayor número de trasplantes hepáticos en 2013 fue en Estados Unidos 6.455 con una población estimada de 320,1 millón de personas, lo que representa una tasa 20,2 trasplantes hepáticos por millón de habitantes; tasa superada por países como Croacia (26,7), Bélgica (26,3), España (23,3), Portugal (22,7) y Noruega (22). En total en los países de la Unión Europea se realizaron 7.173 trasplantes hepáticos con una población estimada de 508,7 millones de habitantes para 2013, frente a 2.621 en Latinoamérica (población estimada de 562,7 millones) (3).

Colombia para 2013 tuvo una tasa anual de trasplante hepático de 4,0 por millón de habitantes (3), superada en la región por Brasil (8,6), Argentina (8,5), Uruguay (7,4) y Chile (4,3).

Información local proveniente del Informe Anual de la Red de Donación y Trasplantes 2013, del Instituto Nacional de Salud (4), reporta 961 trasplantes de órganos sólidos en el país, lo que representa una tasa de 20,4 por millón de habitantes, con una población estimada en 2013 según el DANE de 47'121.089 habitantes. El mayor número de

trasplantes por órgano fue renal (674) representado el 70,1%, seguido de hígado 18,4% (177), corazón 8,4% (81) y pulmón 0,8% (8).

De las instituciones que realizaron trasplante hepático en el país durante 2013 el mayor porcentaje se realizó en Fundación Valle de Lili 30,5% (54), seguido de la Fundación Cardioinfantil 18% (32), Fundación Santafé de Bogotá 15,3% (27), Hospital Pablo Tobón Uribe 14,2% (25), Hospital San Vicente de Paul 12,4% (22), Centros Especializados Rionegro 5% (9), Fundación Cardiovascular de Colombia 4,5% (8) (4).

Algunas tasas de supervivencia reportadas en los pacientes sometidos al procedimiento para el 1, 3 y 5 año postrasplante son del 87, 78 y 73% respectivamente (5).

A pesar de los avances logrados, y el impacto del trasplante hepático en el mundo, las infecciones son una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en cualquier periodo del postrasplante. Las infecciones reportadas son bacterianas (48%), fúngicas (22%), y virales (12%) (6). Otras series reportan las infecciones hepáticas bacterianas entre 33 – 68%, virales 3 – 44%, micóticas 1 – 26% (7).

Conocer las características tanto de los pacientes como de los agentes etiológicos causales de infecciones, puede ayudar a prevenir, sospechar de forma temprana y orientar el manejo en esta población susceptible y con mayor riesgo de complicaciones.

El único estudio realizado hasta el momento en Colombia de infecciones en pacientes postrasplante hepático (8), mostró que las infecciones bacterianas representan el evento más frecuente (71,1%), seguido por infecciones virales (19,3%) y finalmente las micóticas (8,4%). De esas infecciones bacterianas las más frecuentes se localizaron a nivel pulmonar y abdominal, seguidas de bacteremias, infección del sitio operatorio e infección a nivel hepática y de vías biliares. Identificaron a la E. coli como el principal agente causal, permitiendo comparar la epidemiología local con la reportada en la literatura internacional.

2. Marco Teórico

El trasplante hepático ortotópico se refiere a la colocación de un nuevo hígado en la misma ubicación del explantado. Y aunque en adultos predomina el donante cadavérico, se ha comenzado a realizar también trasplante de donante vivo utilizando el lóbulo hepático izquierdo como ocurre en los paciente pediátricos, sin embargo la posibilidad de un donante vivo sólo deberá contemplarse cuanto el trasplante de donante cadavérico es poco probable en un plazo razonable (9)

El primer intento de trasplante de hígado humano fue realizado en Denver, EE.UU., por Tomás Earl Starzl en 1.963. El receptor fue un niño de 3 años con atresia biliar, que murió durante la operación debido a una hemorragia. Varios intentos se realizaron hasta enero de 1964; cuatro más por Starzl, uno por Francis Moore en Boston, EE.UU., y otro por Demirleau en París, Francia, que fue el primer intento registrado fuera de los EE.UU. Solo hasta el 27 de julio de 1967, Starzl realizó el primer trasplante hepático exitoso a una niña de 19 meses con hepatocarcinoma quien sobrevivió 13 meses, antes de morir de enfermedad metastásica. Otro pionero en el trasplante hepático fue Roy Calne, del Hospital Addenbrookes en Cambridge, Reino Unido, quien realizó un trasplante de hígado, el 2 de mayo de 1968, a una mujer con un cáncer hepático primario, la cual murió 2,5 meses después por un cuadro séptico (10).

El primer trasplante hepático en el país y en Latinoamérica se realizó por el grupo de trasplantes de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente de Paul en Medellín el 14 de agosto de 1979, a un paciente con enfermedad de Wilson (11)

Los intentos iniciales y parcialmente exitosos alrededor del mundo a finales de los años 60, tenían una tasa de supervivencia en el primer año menor de 30%. Cambios radicales se comenzaron a observar en 1979, con la introducción de la ciclosporina un inhibidor de la calcineurina, logrando una inmunosupresión superior a la previamente encontrada con globulina antilinfocítica, azatioprina y prednisolona (10)

Con el tiempo fue también evolucionando la selección de los receptores y mejorando las técnicas quirúrgicas, dando como resultado de tasas de supervivencia al primer año cercanas al 70% a comienzos de los años 80. Para 1983, cuatro centros de todo el mundo

habían acumulado suficiente experiencia en el trasplante hepático. Se basaba en 540 casos de pacientes trasplantados de forma exitosa, permitiendo hacer comparación con una cohorte similar de pacientes no trasplantados. La supervivencia de los pacientes trasplantados fue dramática, marcando el comienzo del trasplante hepático como la mejor intervención terapéutica para todos los tipos de enfermedad hepática terminal (10).

La aceptación mundial y la utilización de este procedimiento se demuestra por el hecho que en 1984 había menos de 20 centros de trasplante de hepáticos activos (10), y en 2012 el número de trasplante de hígado al alrededor del mundo fue 23.986, en centros distribuidos en la mayoría de países del mundo (3).

Dentro de las indicaciones para el trasplante de hígado, se encuentra la enfermedad hepática aguda severa, o avanzada crónica una vez se alcanzan los límites de la terapia médica. La identificación de cirrosis por sí no implica una necesidad de trasplante hepático (9), aunque se conoce claramente que los pacientes con cirrosis tiene disminución en la supervivencia en comparación con la población general (12); ya que etapa avanzada, la cirrosis se asocia con una alta tasa de morbilidad y mortalidad después de experimentar un primer episodio de descompensación, con un pobre pronóstico (13). Tendrían entonces indicación en caso de presentar complicaciones como ascitis refractaria, hemorragia por varices esofágicas, encefalopatía hepática, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, colangitis recurrente o desarrollo de hepatocarcinoma. Ya que incluso en pacientes con marcada descompensación el trasplante hepático podrá aplazarse o incluso evitarse si el tratamiento médico es eficaz (9).

En conclusión un paciente que requiere trasplante hepático, debe presentar una condición clínica irreversible y estar lo suficientemente enfermo, sin embargo también deberá estar lo suficientemente bien como para sobrevivir a un procedimiento quirúrgico complejo (1).

Una puntuación alta en la escala del MELD connota una enfermedad más grave. Antes se había usado la puntuación de Child-Pugh para evaluar el pronóstico de la cirrosis, pero ha sido sustituida por la escala MELD (Model for Endstage Liver Disease) (14), inicialmente creada para evaluar pronóstico a 3 meses en pacientes cirróticos sometidos a derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), un modelo matemático que incluye

creatinina y bilirrubina sérica e índice internacional normalizado (INR) (15); la escala es ahora usada y aceptada para evaluar pronóstico de cirrosis, incluyendo la asignación de órganos en caso de trasplante hepático (9), pues puede predecir con precisión la mortalidad a 3 meses en los que esperan un trasplante. Aquellos cuya mortalidad sin un trasplante supera la mortalidad con un trasplante son los candidatos ideales para el procedimiento (1).

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Sociedad Americana de Trasplantes recomiendan que los pacientes con cirrosis deben ser referidos para evaluación de trasplante cuando desarrollan una descompensación con un MELD score ≥ 15 ; y en caso de que el potencial candidato a trasplante hepático presente deterioro renal o rápida descompensación hepática debe tener una evaluación prioritaria para trasplante (9).

Según la guía de evaluación para el trasplante de hígado en adultos: 2013 de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado y la Sociedad Americana de Trasplante entre las indicaciones de trasplante de hígado se encuentran: las complicaciones de la cirrosis como ascitis, sangrado gastrointestinal crónico por gastropatía debida a hipertensión portal, encefalopatía, hepatocarcinoma, hemorragia variceal refractaria y disfunción en síntesis hepática (9).

Otras indicaciones importantes y frecuentes para trasplante hepático son cirrosis derivadas de: hepatitis virales crónicas por virus C y B; enfermedad hepática autoinmune (hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria); enfermedad hepática relacionada con el alcohol; enfermedades hepáticas metabólicas: hemocromatosis hereditaria, déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, enfermedad del hígado graso no alcohólico, tirosinemia, glucogenosis tipo IV (Enfermedad de Andersen), amiloidosis, hiperoxaluria, defectos del ciclo de la urea, defectos de aminoácidos; enfermedad hepática colestásica: cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, atresia biliar, síndrome de Alagille, colestasis intrahepática familiar progresiva, fibrosis quística, pérdida de las vías biliares; malignidad: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, carcinoma fibrolamelar, hemangioendotelioma epitelioide, hepatoblastoma, tumor neuroendocrino metastásico; enfermedad hepática poliquística; síndrome de Budd-Chiari; fallo hepática fulminante (1)

También se debe considerar como indicación el fracaso del injerto, en casos como disfunción primaria y trombosis de la arteria hepática, y recurrencia de la enfermedad como en los casos de hepatitis por virus C y el rechazo crónico.

El proceso de evaluación para el trasplante hepático busca definir los pacientes que obtendrán el mayor beneficio con el trasplante, quien tendrá la mejor recuperación y sobrevida en el postoperatorio, y quien será mejor administrador con el recurso recibido (16).

La valoración pretrasplante implica una valoración médica completa, psiquiátrica, social, y financiera para identificar aquellos que pudieran tener contraindicaciones como: MELD Score <15, enfermedad cardíaca o pulmonar grave, SIDA, consumo activo de alcohol o abuso de sustancias ilícitas, carcinoma hepatocelular con diseminación metastásica, sepsis no controlada, alteración anatómica que impida el trasplante de hígado, colangiocarcinoma intrahepático, neoplasia extrahepática, falla hepática fulminante con sostenida presión intracraneal > 50 mm Hg o presión de perfusión cerebral < 40 mm Hg, Hemangiosarcoma, incumplimiento persistente, falta de un sistema de apoyo social adecuado (9).

El proceso de evaluación pretrasplante, incluye: Revisión de historia clínica, valoración física por hepatólogo y cirujano de trasplante. Realización de paraclínicos: electrolitos, pruebas de función hepática y renal, hemograma completo, estudios de coagulación, serología de hepatitis virales, marcadores de autoinmunidad y tumorales, estudios para enfermedades hepáticas metabólicas, hemoclasificación, uroanálisis, depuración de creatinina, RPR, serologías para: EBV, CMV, VIH, y función tiroidea. Evaluación cardíaca: electrocardiograma, ecocardiograma, prueba de esfuerzo nuclear (si edad > 45 años o hay presencia de riesgo cardíaco como hiperlipidemia, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, edad > 60 años), cateterismo coronario (si prueba de esfuerzo es anormal o hay alto riesgo de enfermedad cardíaca), cateterismo cardíaco derecho (si hay aumento de presiones pulmonares en estudios no invasivos), valoración por Cardiología. Exámenes de radiología: radiografía de tórax, ecografía abdominal con la evaluación doppler para documentar la permeabilidad de la vena porta, imagen abdominal con contraste, densitometría ósea, tomografía computarizada del tórax (si hepatocarcinoma). Evaluación pulmonar: prueba de PPD, pruebas de función pulmonar, gases arteriales,

estudio de shunt intrapulmonar en caso de evidencia del mismo, valoración por Neumología. Evaluación neurológica: doppler carotídeo (si edad > 60 años), neuroimagen y valoración por Neurología si hay antecedente de alteración neurológica. Detección apropiada para cáncer según edad: citología cervical, mamografía, colonoscopia (si edad > 50 años o colangitis esclerosante primaria), PSA. Evaluación Psicosocial: valoración por Psiquiatría, Trabajo social, valoración financiera, y por Nutricionista. Valoración dental y por Anestesiología si el riesgo quirúrgico es alto (9).

Completada la valoración pretrasplante, un comité multidisciplinario compuesto por hepatólogos, cirujanos de trasplante, psicólogos, psiquiatras y trabajadores sociales, se reúnen para determinar quién es apropiado. Una vez se considere la persona apta para el trasplante, se coloca en la lista nacional de espera.

La intervención quirúrgica consta de hepatectomía total del hígado nativo seguida de la implantación del hígado del donante. La anastomosis entre el hígado del donante y el receptor consta de la anastomosis de la vena cava suprahepática, infrahepática y vena porta, una vez realizada la anastomosis el hígado es perfundido con flujo venoso portal. Una vez que el hígado está arterializado y la arteria hepática muestra un flujo satisfactorio y se consigue la hemostasia, se reconstruye el conducto biliar realizando una coledoco-coledocostomía termino-terminal. Si el conducto biliar del receptor no es apropiado para la reconstrucción termino-terminal, se realiza una coledocoyeyunostomía en Y de Roux de manera estándar, con o sin colocación de stent interno. Dentro de las técnicas alternativas se encuentra la técnica “piggyback” o preservación de la vena cava, ya que la vena cava inferior del donante se anastomosa de lado a lado de la vena cava inferior del donante, de esta forma se evita la derivación venosa durante el trasplante hepático de donante vivo (17).

Posterior a la realización del trasplante, el paciente entra en un período crítico derivado de la complejidad del procedimiento y en relación a su estado previo al procedimiento.

En la etapa pretrasplante se pueden presentar complicaciones hepatobiliares como rechazo agudo y crónico, complicaciones biliares como fugas y estenosis, así como recurrencia de la enfermedad primaria que genere la indicación del trasplante.

La inmunosupresión es de gran importancia para evitar complicaciones como el rechazo, la mayoría de centros de trasplante usan dos o tres agentes inmunosupresores, los cuales son combinados durante los primeros meses. Hacen parte los glucocorticoides inicialmente metilprednisolona, posteriormente prednisolona; un inhibidor de calcineurina como ciclosporina o tacrolimus; y otros agentes como sirolimus, azatioprina o micofenolato mofetil, la tendencia a lo largo del tiempo es llegar a la monoterapia aproximadamente a los 6 meses postrasplante, siempre que se tenga una función hepática óptima y sin evidencia alguna de rechazo.

Desafortunadamente los inmunosupresores tiene efectos no deseados, dentro de los más frecuentes se incluyen diabetes mellitus, hipertensión arterial, disfunción renal, obesidad, dislipidemia, generando un aumento en el riesgo para eventos cardiovasculares a futuro (18).

Otro de los grandes riesgos a largo plazo con la terapia inmunosupresora es el aumento de la incidencia de malignidad reportada en los receptores de trasplante hepático comparada con la población general, una revisión sistemática de nueve estudios encontró mayor incidencia en de cáncer de piel, trastornos linfoproliferativos y cáncer de cabeza y cuello dentro de los 26 a 61 meses postrasplante con uso de inmunosupresores (19).

Pero tal vez, la complicación más frecuente relacionada con los inmunosupresores son las infecciones, causando un gran impacto en la morbi-mortalidad postrasplante. Las causas más comunes de infecciones reportadas son bacterianas (48%), fúngicas (22%), y virales (12%); Algunos reportes de la literatura dejan ver que más de dos tercios de todos los pacientes con trasplante hepático han tenido al menos un episodio de infección en los primeros 3 meses (6). Así mismo la infección es la causa más común de fiebre en los pacientes trasplantados (20).

Identificar los factores de riesgo que puedan propiciar infección antes del trasplante, permite crear estrategias preventivas. Por ejemplo, un factor de riesgo importantes son las infecciones latentes que pueda tener tanto receptor como donante, lo que hace que una adecuado estudio pretrasplante minimice riesgos conocidos, de ahí la importancia de los seguimientos serológicos.

Es más difícil reconocer una infección en los receptores de trasplante que en personas con la función inmune normal, ya que los signos y síntomas de infección a menudo se ven disminuidos. El espectro de patógenos potenciales es amplio, y la infección a menudo progresa rápidamente. Las exposiciones epidemiológicas se pueden dividir en cuatro categorías superpuestas: infecciones derivadas de los donantes, infecciones derivadas del receptor, infecciones nosocomiales e infecciones de la comunidad (21).

Profilaxis antimicrobiana ha alterado dramáticamente la incidencia y la gravedad de las infecciones postrasplante. Tres estrategias preventivas generales son utilizadas: vacunación, profilaxis universal y la terapia preventiva (22). Se debe evaluar la necesidad de inmunización contra sarampión, paperas, rubéola, difteria, tos ferina, tétanos, virus de hepatitis B, poliomielitis, varicela, influenza y neumococo antes del trasplante (23).

La profilaxis quirúrgica de rutina varía, dependiendo de la epidemiológica local y del órgano trasplantado; en el trasplante de hepático, se debe cubrir con agentes antimicrobianos para la flora de la piel y el tracto biliar, especies de *Enterococcus*, anaerobios, y enterobacterias. La profilaxis se pueden ajustar de acuerdo con los patrones de colonización conocidos para *Pseudomonas*, *S. aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina u hongos (21).

El riesgo y tipos de infecciones encontradas difieren en el tiempo después del trasplante, se han dividido en tres períodos caracterizados por (21):

Período postrasplante temprano: comprendido en el primer mes luego de la intervención. Dado que no está aún presente la inmunosupresión máxima, no se observan infecciones oportunistas; infecciones como viremia y candidemia son derivadas del donante, del receptor o asociadas a complicaciones técnicas del procedimiento quirúrgico. La presencia de lesiones tempranas del injerto (isquemia o lesión por reperfusión pulmonar) pueden ser origen para abscesos hepáticos o pulmonares. En este período la presencia de hepatitis, neumonitis, encefalitis, erupción cutánea y leucopenia, puede ser derivada del donante. En este período es frecuente encontrar infección por especies resistentes como *S. aureus* meticilino resistente, enterococos resistentes a vancomicina, *Candida* especies (no albicans). Y se observan infecciones asociadas al cuidado de la salud como neumonías por

aspiración, infección en área de catéter, infección de sitio operatorio, colitis *Clostridium difficile*. Infecciones derivadas del receptor (colonización) por aspergillus, *Pseudomonas*. Las infecciones derivadas del donante son menos frecuentes (infecciones por virus de herpes simplex, virus de la coriomeningitis linfocítica, HVI, *Trypanosoma cruzi* entre otros).

Período intermedio postrasplante: inicia al finalizar el primer mes hasta el sexto mes, tiempo en el cual se logra la mayor inmunosupresión, encontrando infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis*, infección por *L. monocytogenes*, *T. Gondii*, nocardia. Se presentan infecciones endémicas por hongos, como aspergillus, *cryptococcus*; *T. Cruzi*. Y patógenos virales, como poliomavirus BK, adenovirus, y recurrencia por virus de hepatitis C.

Período final postrasplante: inicia luego del sexto mes, en el cual la terapia inmunosupresora ha disminuido, se observan entonces infecciones de gérmenes de la comunidad, también se pueden presentar infecciones virales crónicas y desarrollar infección recurrente. Persiste el riesgo de infección oportunista por Listeria o Nocardia, y hongos patógenos invasivos.

Si bien las tasas de incidencia de infecciones bacterianas en los receptores de trasplante hepático son diferentes según el centro, el tiempo de seguimiento, diseño del estudio y microbiología propia de cada institución que realiza el procedimiento; reportes en la literatura documentan 4.4 episodios de infecciones bacterianas durante el primer mes de realizado el trasplante de hígado. Distintas cohortes han reportado tasas de entre 14.1% y 30.2% de infecciones bacterianas en el primer mes posterior al trasplante (24).

Dentro de los patógenos frecuentemente encontrados, las bacterias gram negativas como *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii* son frecuentemente aislados; llegando a ser causales de infecciones en sitio operatorio, infecciones intraabdominales, bacteremias, neumonías, infecciones de tracto urinario e infecciones relacionadas a catéter (25).

Respecto a las bacterias gram positivas: *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*; son la principal causa de infecciones de sitio operatorio superficial, bacteremias y neumonías durante el primer mes (25).

Las neumonías bacteriana ocurre entre 11% a 28%, de las cuales se consideran nosocomiales (inicio de síntomas respiratorios con cambios radiológicos luego de 48 horas de hospitalización) en 50% - 75%, y neumonía adquirida en comunidad en 25 - 50% de los casos (24). En otras referencias se reportan tasas de incidencia de neumonía en pacientes receptores de trasplante hepático de entre 13,7% a 25,4%, encontrando al *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* como los agentes etiológicos causantes (26).

Como factores de riesgo se ha encontrado diabetes, pérdidas sanguíneas intraoperatorias mayores a 10 litros, ventilación mecánica mayor de 2 o 3 días, estancia prolongada en UCI ≥ 7 días, traqueostomía, disfunción primaria del injerto, lactatemia, soporte vasopresor y necesidad de terapia de reemplazo renal (24). Otros factores de riesgo encontrados en estudios reportan elevación en INR ($>2,3$) antes del trasplante y patrón restrictivo en pruebas de función pulmonar pre-trasplante, así como ventilación mecánica prolongada, alteraciones radiológicas no infecciosas (atelectasias, derrame pleural) y edema pulmonar (26). A su vez se ha encontrado que la técnica quirúrgica también influencia el riesgo de neumonía, ya que la anastomosis en “piggyback” resultó siendo un factor protector comparado con la anastomosis tradicional (26).

Infecciones de sitio operatorio (ISO), según lo definido por CDC son categorizadas como superficiales, profundas y de órgano o cavidad. Las superficiales se limitan a la piel y tejido subcutáneo; las profundas involucran las capas de tejido más profundas; en el caso de infecciones órgano/espacio se deberá haber manipulado el órgano o la cavidad afectada durante el procedimiento, además de la piel, fascia o músculos infectados. El diagnóstico de ISO requiere un cultivo positivo del sitio quirúrgico, o la presencia de exudado purulento por la herida quirúrgica o una incisión quirúrgica que requiere ser reintervenida (27).

Debido a la complejidad del procedimiento y la potencial contaminación, el trasplante hepático se asocia con altas tasas de ISO. Las técnicas quirúrgicas influyen directamente sobre el riesgo de adquirir ISO, con tasas que varían. Los patógenos causales encontrados frecuentemente son *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus spp.*, así como la presencia de bacterias gram negativas. Las ISO en adultos receptores de trasplante hepático varían entre 18% a 37%, y las relacionadas a órgano espacio entre 65% a 91% (26).

Las infecciones de tracto urinario (ITU), se han documentado como la tercera causa de infección en el período temprano (24), son diagnosticadas entre 7,4% y 14,1% en el primer mes posterior al trasplante hepático (26). Dentro de los patógenos más frecuentes están *E. coli*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella spp*, *S. aureus*, *Enterobacter spp*, y *Enterococcus faecalis* (24).

Para hacer el diagnóstico de ITU en adultos se requiere al menos la presencia de un síntoma relacionado (disuria, aumento de frecuencia urinaria, o dolor suprapúbico) con un cultivo positivo, o la presencia de 2 síntomas relacionados a ITU con uroanálisis sugestivo de infección (27). Dentro de los factores de riesgo se encuentra la edad, género femenino, y diabetes (24).

La presencia de bacterias en sangre (bacteremia) se ha asociado a alta morbilidad y mortalidad, en pacientes quirúrgicos y en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. La incidencia de bacteremia en receptores de trasplante hepático varía entre 10% a 39% según lo reportado en la literatura. Y más de la mitad de todas las bacteremias ocurre dentro del primer mes post-trasplante (26). Las bacterias más comúnmente aisladas incluyen *S. aureus*, estafilococos coagulada negativa, sin embargo bacterias gram negativas como *E. coli* y *P. aeruginosa* también han sido reportadas. Las principales fuentes de bacteremia documentadas son asociadas a catéteres (23-31%), origen abdominal o biliar (7-33,6%), pulmonar (6-24%), tracto urinario (1,3-11%), y herida quirúrgica (1,3-10%). Dentro de los factores de riesgo para bacteremia se han reportado el antecedente de diabetes mellitus, y complicaciones en la vía biliar (26).

La infección por *Clostridium difficile* es más prevalente en receptores de trasplante hepático que en población no trasplantada (2.7% vs. 0.9%) y se asocia con una mayor tasa de mortalidad mayor de 5.5% vs. 3.2%, respectivamente (24).

Con la búsqueda de los factores asociados a infecciones bacterianas durante el primer mes luego del trasplante hepático en nuestra institución, se espera identificar cuáles de nuestros pacientes estarían en mayor riesgo de presentar una infección bacteriana, estar atentos a la evolución y ante cualquier signo o síntoma tomar las medidas respectivas dado

que la mortalidad de estos pacientes según lo reportado en la literatura es mayor que para la población general.

Este estudio buscará comparar nuestra población frente a otros centros de trasplante en el mundo en ese periodo del postrasplante, el cual está marcado por el alto riesgo de infecciones derivadas del cuidado de la salud.

Esta información llevará a plantear la revisión de los distintos procesos en el caso de encontrar tasas de incidencia mayores, buscando siempre el mejoramiento en la atención y prestación de servicios.

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia y los factores que se asocian a las infecciones bacterianas presentadas en el primer mes postrasplante hepático de los pacientes receptores de trasplante de hígado en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, en el período de 2005 a 2014?

2.2. Justificación

Las infecciones en los pacientes con trasplante hepático, representan una causa importante de morbi-mortalidad, si bien se trata de una población predispuesta a las mismas por el estado de inmunosupresión que deben tener para evitar rechazo del injerto.

Lograr identificar los factores asociados a la presencia de infecciones bacterianas (las más frecuentes reportadas en la literatura), permitirá oportunamente vigilar cuales pacientes serán más susceptibles, adelantar seguimiento dirigidos, implementar terapias preventivas e iniciar manejo terapéutico temprano en caso de inicio de sintomatología específica.

Actualmente desconocemos no solo las características demográficas de los pacientes trasplantados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, sino también que características microbiológicas tiene los agentes bacterianos que han generado esas infecciones; tales datos permitirán establecer otras comorbilidades de los pacientes, así

como los grupos bacterianos aislados con sus resistencias y eficacia de terapias profilácticas.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Determinar los factores asociados a la presencia de infecciones bacterianas en pacientes que se encuentran en el primer mes postrasplante de hígado en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI – IC) durante el período 2005 a 2014.

3.2. Objetivos Específicos

Describir las características epidemiológicas de los pacientes con trasplante hepático de la FCI – IC, desde 2005 a 2014.

Determinar la incidencia de las infecciones bacterianas presentada por los pacientes de la FCI – IC, durante el primer mes tras el trasplante hepático entre 2005 a 2014.

Establecer los factores asociados a la presencia de infecciones bacterianas en el primer mes postrasplante de hígado, en la FCI – IC durante 2005 a 2014.

Describir los agentes bacterianos causales de las infecciones encontradas en la población objeto del estudio.

4. Métodos

4.1. *Diseño de Investigación*

Estudio observacional analítico de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes sometidos a trasplante hepático en la FCI – IC entre enero de 2005 y diciembre de 2014.

4.2. *Estrategia de muestreo*

Muestreo sistemático por conveniencia de todos los pacientes sometidos a trasplante hepático. La selección de los casos y los controles se realizó mediante la búsqueda en la base de datos del servicio de todos los pacientes operados. Se verificó con registros médicos que se hayan incluido todos los pacientes operados. Los casos fueron definidos como los pacientes sometidos a trasplante hepático en la FCI – IC entre enero de 2005 y diciembre de 2014 que tuvieron evidencia de infección en cualquier órgano o sistema durante el primer mes postrasplante. Los controles fueron definidos como los pacientes sometidos a trasplante hepático en la FCI – IC entre enero de 2005 y diciembre de 2014 que no tuvieron evidencia de infección en cualquier órgano o sistema durante el primer mes postrasplante

4.3. *Tamaño de la muestra*

En el período entre 2005 a 2014 se realizó un total de 332 trasplantes hepáticos. Se consideró realizar un análisis de poder teniendo en cuenta una tasa de infecciones del 47% para el primer mes, un valor alfa del 0,05%, método del arcoseno para el cálculo, obteniendo un poder esperado para encontrar diferencias entre los grupos del 78%.

4.4. *Criterios de selección*

A continuación se presentan las características de la población a estudio.

4.4.1. Población de estudio

Adultos postrasplante hepático primario y con seguimiento no menor a un mes en la FCI-IC, durante el período 2005 a 2014.

4.4.2. Criterios de Inclusión

- Mayores de 18 años.
- Personas a quienes se les realizó trasplante hepático primario y seguimiento en la FCI-IC durante el primer mes.
- Personas en cuya historia clínica se tengan datos suficientes para hacer el análisis.

4.4.3. Criterios de Exclusión

- Adultos con trasplante combinado hígado riñón.
- Muerte por causa no infecciosa dentro del primer mes postrasplante.

4.5. Estrategia de recolección de los datos.

Se realizó una revisión de la información del grupo de trasplante hepático de la FCI-IC, historias clínicas en sistema y en físico.

4.6. Estrategia de seguimiento

No aplica.

4.7. Descripción de los procedimientos del estudio

Se construyó una base de datos en Excel a partir de un formato de recolección prediseñado que contiene las variables a analizar (ver tabla de variables).

4.8. Definición de Variables

La definición operativa de las variables dependientes e independientes del estudio se observa en el anexo 1.

4.9. Control de sesgos

El sesgo de selección se controló anidando el estudio a la cohorte del total de pacientes sometidos a trasplante hepático.

Teniendo en cuenta el protocolo institucional de la unidad de trasplantes, todo paciente que egresa vivo es seguido al mes de forma ambulatoria, con un seguimiento reportado del 100%, lo que aseguró la recolección del desenlace del estudio.

4.10. *Procesamiento de Datos*

Todos los datos fueron auditados por un estadístico para determinar, valores perdidos, erróneos, extremos y no concordantes. Una vez realizada esta auditoría se obtuvo un porcentaje global del error mayor al 5% del total de datos consignados y se realizó verificación del 50% de los datos consignados, comenzando por los pacientes errados y continuando de forma aleatoria con los pacientes sin errores.

4.11. *Plan de Análisis*

Se realizó una descripción de cada una de las variables del estudio. Las variables continuas se describieron en medias o medianas con su respectiva medida de dispersión según la distribución de las variables. Las variables categóricas se describen en frecuencias relativas y absolutas.

Para determinar los factores asociados a infecciones, se realizó un análisis bivariado para seleccionar las variables que se evaluaron en el modelo de regresión logística. La asociación entre las variables y la presencia de infecciones bacterianas fue estimada por un proceso de eliminación hacia atrás (backward) utilizando un modelo de regresión logística multivariada. La medida de asociación fue el Odds Ratio (OR) y un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Una vez se realizó la evaluación de interacción, confusión y los diagnósticos de regresión se procedió con el análisis de la exactitud del modelo, que fue evaluada por calibración. La calibración, mide la capacidad del modelo para asignar el riesgo de manera adecuada, se evaluó mediante la prueba de ajuste de bondad de Hosmer y Lemeshow (H-L). *El Chi cuadrado* (X^2) de la prueba de H-L mide la diferencia entre los factores de riesgo esperado y los observados. Un resultado estadísticamente no significativo H-L (valor de $p > 0.05$) sugiere que el modelo predice con precisión.

4.12. *Prueba Piloto*

No se realizó.

4.13. *Consideraciones Éticas*

Teniendo como marco legal la clasificación del artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en humanos, la presente investigación corresponde a una: “investigación sin riesgo”: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

El presente estudio se basó en la recolección de información a través de historias clínicas, sin ninguna intervención, ni modificación a su tratamiento médico establecido, por lo que se consideró investigación sin riesgo.

El manejo de las historias clínicas y demás datos consultados se manejaron bajo las normas de confidencialidad previo aval del comité de ética e investigación de la FCI-IC.

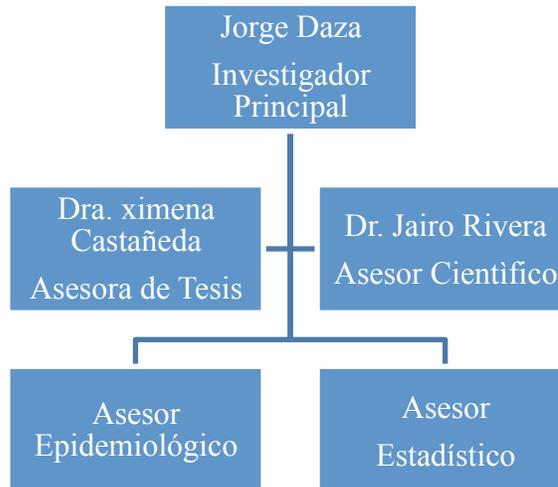
En todas las fases de la investigación prevaleció el criterio del respeto a la dignidad, la protección de los derechos y bienestar de quienes participan en el estudio. El protocolo, el formato de recolección de datos y el trabajo tuvieron la revisión y aprobación del Comité de Investigación y Ética de la Fundación Cardioinfantil - IC.

Los médicos que participaron en el estudio no recibieron compensación en dinero por las actividades propias de la investigación. La investigación fue realizada por profesionales idóneos con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad de los pacientes. La información fue utilizada para fines netamente académicos y se preservó la privacidad y seguridad de los datos de los pacientes.

4.14. Organigrama

A continuación se presenta el organigrama del estudio que refleja la estructura del recurso humano que participó en la realización de este estudio.

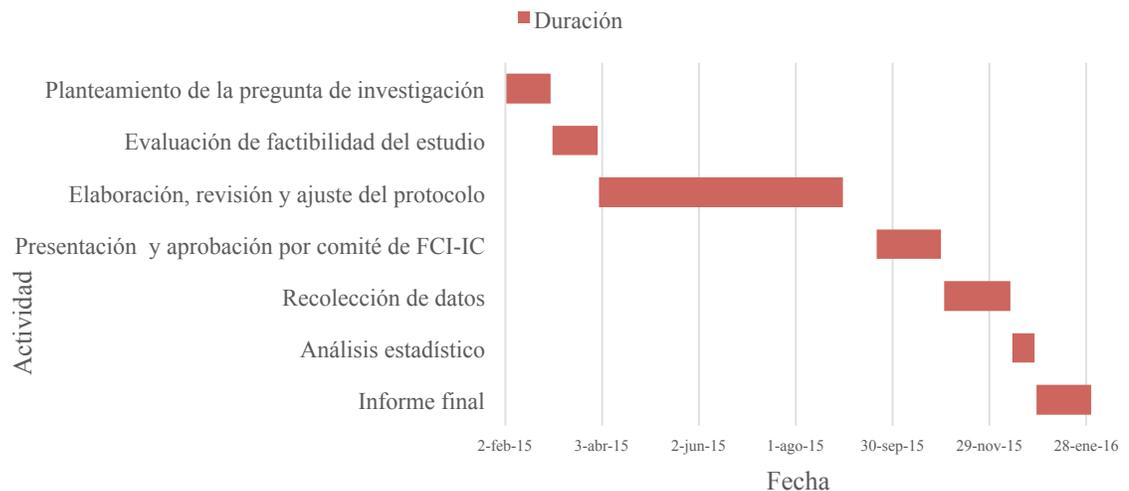
Figura 1. Organigrama del estudio



4.15. Cronograma del estudio

El diagrama de Gantt refleja todas las actividades realizadas para la realización de este documento de tesis, teniendo en cuenta un marco temporal en meses.

Figura 2. Cronograma de las actividades realizadas



4.16. Presupuesto del estudio

La tabla 1. Describe cada uno de los gastos generados desde el inicio del proyecto hasta la realización de este documento, así como los gastos estimados de publicación.

Tabla 1. Presupuesto del estudio

Tipo de requerimiento	Descripción	Valor (Aprox. en pesos Col)	APORTE INVESTIGADOR	APORTE FCI-IC
Recolección de los datos	Creación base de datos y recolección	1.000.000	1.000.000	0
Estadístico	Análisis Datos	2.000.000	2.000.000	0
Publicación	Impresiones, envío, formatos.	2.000.00	2.000.000	0
Total		5.000.000	5.000.000	0

5. Resultados

Durante el periodo de estudio 262 pacientes fueron incluidos para el análisis. En la figura 1 se observan la distribución por año de los pacientes sometidos a trasplante hepático en la FCI – IC, el año 2009 fue el año con mayor proporción de pacientes trasplantados del total seguido del año 2008; desde el año 2010 la frecuencia relativa de casos se mantiene estable alrededor del 11%.

Figura 3. Frecuencia relativa y absoluta de casos por año

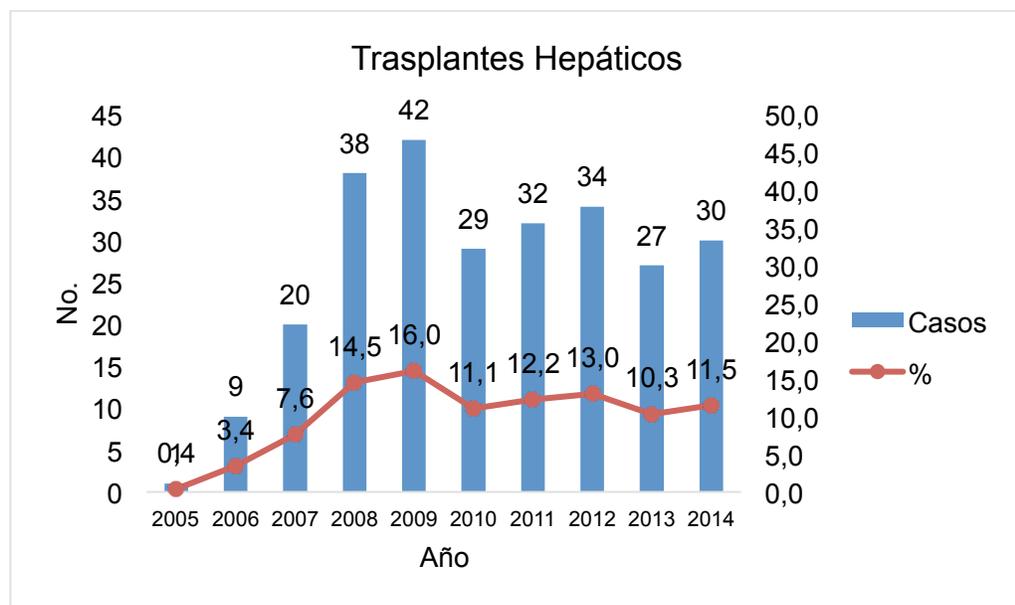


Tabla 2. Características de los pacientes

Variable	Resultado
Edad (años) Mediana RIC	53 (44-61)
Mujeres n (%)	137 (52,3)
Peso (kg) Mediana RIC	65 (58-77)
Talla (m) Media ± De	1,62 ± 0,09
IMC (kg/m ²)	25,1 (22,7-28,1)
HTA n (%)	32 (12,2)
DM n (%)	51 (19,5)

EPOC n (%)	2 (0,8)
HTP n (%)	7 (2,7)
ERC n (%)	7 (2,7)
Cardiopatía isquémica n (%)	6 (2,3)
Valvulopatía n (%)	2 (0,8)
Enf. Autoinmune n (%)	7 (2,7)

Tabla 3. Indicación de Trasplante

Variable	No.	%
Indicación de trasplante: Falla crónica		
Causas autoinmune (cirrosis biliar primar y autoinmune)	65	24,8
Cirrosis alcohólica	49	18,7
Cirrosis por virus C	44	16,8
Cirrosis criptogénica	37	14,1
Otras causas	26	9,9
Cirrosis por virus B	14	5,3
Esteato hepatitis no alcohólica – NASH	7	2,7
Hepatocarcinoma	6	2,3
Enfermedades de depósito	3	1,2
Indicación de trasplante: Falla aguda	24 (9,2)	

Tabla 4. Resultados de Laboratorio

Variable	Resultado
Creatinina mg/dL Mediana RIC	0,8 (0,7-1)
Bilirrubina total mg/dL Mediana RIC	2,8 (1,5-6,9)
PT seg Mediana RIC	14,9 (13-18,4)
INR Mediana RIC	1,4 (1,2-1,7)
Albúmina gr/dL Media ± De	2,5 ± 0,7

Figura 4. Escala MELD

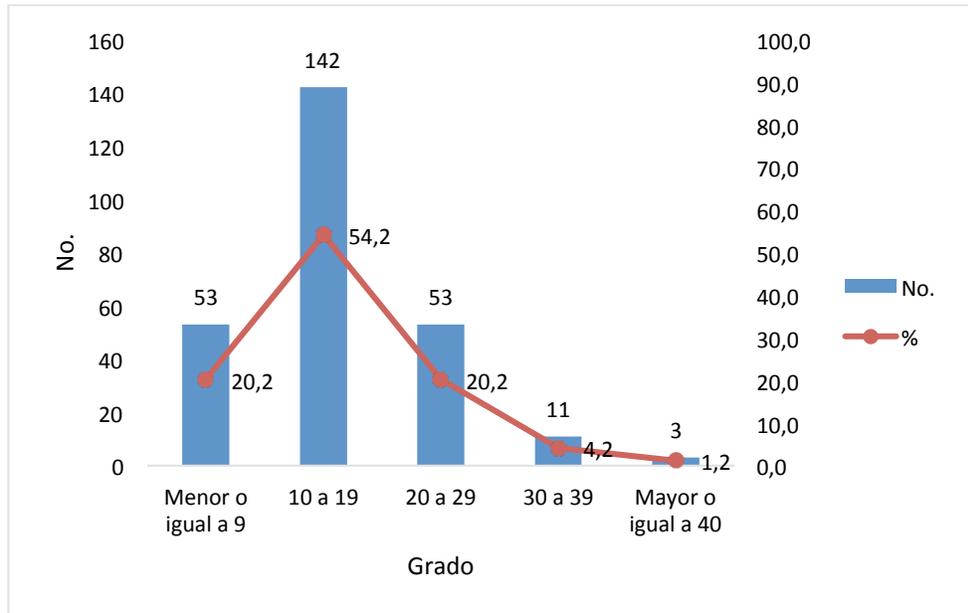


Figura 5. Grado de encefalopatía

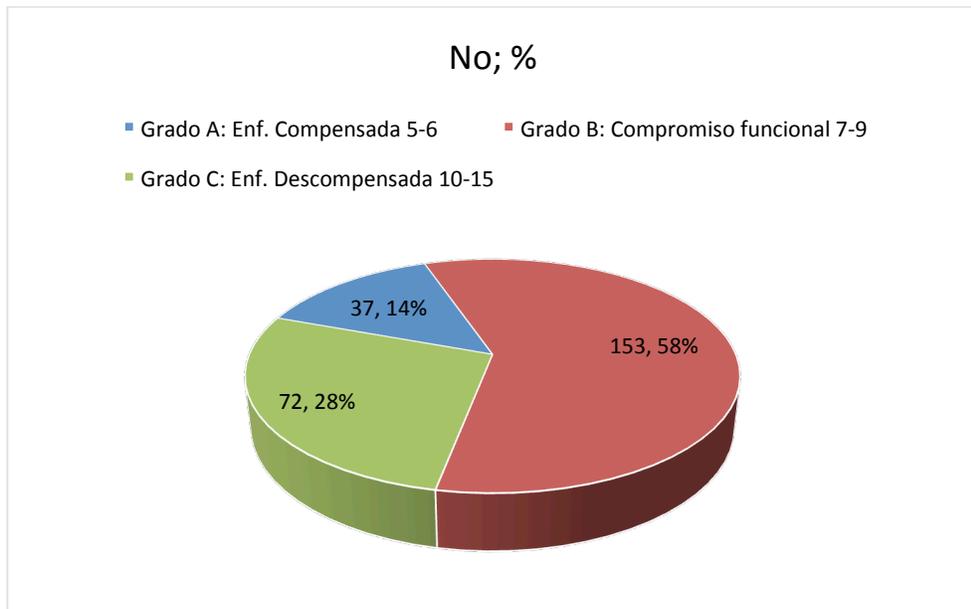
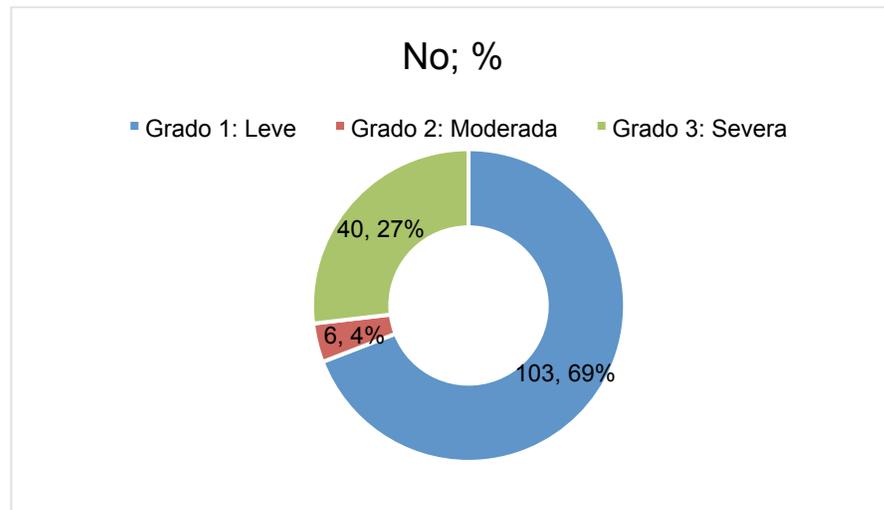


Figura 6. Severidad de la ascitis



El 17,6% (46/262) presentaban infección previa.

Tabla 5. Características relacionadas con el trasplante

Variable	Resultado
Muerte del donante n %	
Accidente cerebrovascular/choque	89 (34,1)
Oras	17 (6,5)
Trauma craneoencefálico	155 (59,4)
Infección del donante	11 (4,2)
Tiempo de isquemia min Mediana RIC	420 (360-540)
Transfusión de Glóbulos Rojos U Mediana RIC	3 (2-4)
Transfusión de plasma U Mediana RIC	5 (4-7)
Transfusión de plaquetas U Mediana RIC	7 (3-12)
Crioprecipitados U Mediana RIC	7 (5-10)
Estancia en UCI días Mediana RIC	2 (2-4)
Días de hospitalización días Mediana RIC	14 (11-19)
Ventilación mecánica días Mediana RIC	1 (1-2)
Catéter venoso central días Mediana RIC	6 (4-8)
Sonda vesical días Mediana RIC	4 (3-5)

Tabla 6. Desenlaces Infecciosos

Variable	Resultado
Infección bacteriana n (%)*	64 (24,0)
Infección respiratoria n	10
Infección abdominal n	14
Infección tracto urinario n	16
Bacteremia n	19
Infección de sitio operatorio n	6
Infección en piel n	0
Neuroinfección n	0
Aislamiento bacteriano n	45

* La descripción de los casos de infección bacteriana no es mutuamente excluyente.

Tabla 7. Aislamiento Microbiológico

Variable	No.
<i>E. coli</i>	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8
<i>Enterococcus spp.</i>	6
<i>S. aureus</i>	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Bacilos gram negativos, no tipificados</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>S. haemolyticus metilino resistente</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Listeria ivanovii</i>	1
<i>S. aureus metilino resistente</i>	1
<i>Staphylococcus simulans</i>	1

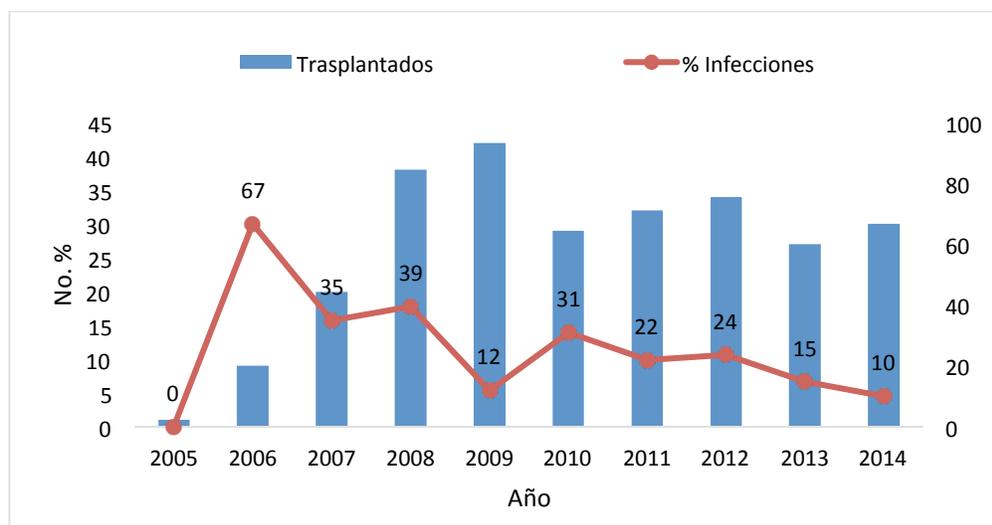
Se presentó rechazo agudo del injerto en 17 pacientes 6,5% y lesión renal aguda en 63 pacientes 24,0%

Tabla 8. Esquema inmunosupresor

Variable	No.	%
Metilprednisolona	1	0,4
Metilprednisolona / Micofenolato / Ciclo	47	17,9
Metilprednisolona / Micofenolato / Tacrolimus	25	9,5
Metilprednisolona / Tacrolimus	4	1,5
Micofenolato / Tacrolimus	4	1,5
Prednisolona / Micofenolato / Ciclosporina	94	35,9
Prednisolona / Micofenolato / Tacrolimus	86	32,8
Prednisolona / Tacrolimus	1	0,4

La figura 5 representa la distribución de los casos de infecciones por año y por número de trasplantes realizados. Se observa que la mayor proporción de infecciones ocurrieron en los primeros años del programa, sin embargo desde el año 2010 se observa una tendencia a la reducción en la proporción de infecciones manteniendo un promedio similar de casos año.

Figura 7. Tendencia anual de infecciones



A continuación se describen los resultados del análisis bivariado entre infección bacteriana y las características de los pacientes, los resultados de laboratorio, características del trasplante y de la terapia inmunosupresora.

El promedio de edad del grupo de infectados fue similar al de los pacientes que no sufrieron infecciones. Similar hallazgo fue encontrado para las demás variables relacionadas con el paciente donde no se observaron diferencias significativas en la frecuencia relativa de sus características.

Tabla 9. Análisis bivariado para infección bacteriana

Variable	Sin Infección	Con Infección	Valor P
Edad (años) Mediana RIC	52,5 (43-61)	55,5 (46-61)	0,63
Mujeres n (%)	92 (46,5)	33 (51,6)	0,48
Peso (kg) Mediana RIC	64 (58-76)	69 (57,5-80)	0,29
Talla (m) Media ± De	1,62 ± 0,09	1,64 ± 0,09	0,23
IMC (kg/m ²)	24,9 (22,7-28,1)	26,3 (22,8-27,6)	0,58
HTA n (%)	22 (11,1)	10 (15,6)	0,38
DM n (%)	40 (20,2)	11 (17,2)	0,71
EPOC n (%)	2 (1,0)	0	1
HTP n (%)	7 (3,5)	0	0,2
ERC n (%)	5 (2,5)	2 (3,1)	0,68
Cardiopatía isquémica n (%)	5 (2,5)	2 (3,1)	0,68
Valvulopatía n (%)	2 (1,0)	0	1
Enf. Autoinmune n (%)	6 (3,0)	1 (1,6)	1
Indicación de trasplante: Falla crónica n (%)	180 (90,9)	58 (90,6)	1
Indicación de trasplante: Falla aguda n (%)	18 (9,1)	6 (9,4)	1
Creatinina mg/dl Mediana RIC	0,8 (0,7-1)	0,9 (0,7-1,1)	0,01
Bilirrubina total mg/dl Mediana RIC	2,6 (1,5-6,8)	3,2 (1,6-7)	0,42
PT seg Mediana RIC	14,6 (12,8-18,2)	15,4 (13,6-19,3)	0,21
INR Mediana RIC	1,3 (1,2-1,6)	1,4 (1,2-1,8)	0,19

Continuación tabla 9. Análisis bivariado para infección bacteriana

Variable	Sin Infección	Con Infección	Valor P
Albúmina gr/dl Media ± De	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,6	0,12
MELD n (%)			0,27
Menor o igual a 9	42 (21,2)	11 (17,2)	
10 a 19	112 (56,6)	30 (46,9)	
20 a 29	34 (17,2)	19 (29,7)	
30 a 39	8 (4)	3 (4,7)	
Mayor o igual a 40	2 (1,0)	1 (1,6)	
Child-Pugh n (%)			0,21
Grado A: Enf. Compensada 5-6	30 (15,5)	7 (10,9)	
Grado B: Compromiso funcional 7-9	119 (60,1)	34 (53,1)	
Grado C: Enf. Descompensada 10-15	49 (24,7)	23 (35,9)	
Hospitalizado n (%)	28 (14,1)	9 (14,1)	1
Hospitalización previa n (%)	98 (49,5)	37 (57,8)	0,25
Encefalopatía n (%)	13 (6,6)	6 (9,4)	0,42
Grado 1: Cambios de personalidad	5 (2,5)	1 (1,6)	
Grado 2: Confusión-Somnolencia	2 (1,0)	2 (3,1)	
Grado 3: Estupor	1 (0,5)	1 (1,6)	
Grado 4: Coma	5 (2,5)	2 (3,1)	
Ascitis n (%)	115 (58,1)	34 (53,1)	0,48
Grado 1: Leve	84 (42,4)	19 (29,7)	
Grado 2: Moderada	5 (2,5)	1 (1,6)	
Grado 3: Severa	26 (13,1)	14 (21,9)	
Infección previa	34 (17,2)	12 (18,7)	0,77
Muerte del donante n %			0,92
Accidente cerebrovascular/choque	68 (34,3)	21 (32,8)	
Oras	13 (6,6)	5 (7,8)	
Trauma craneoencefálico	117 (59,1)	38 (59,4)	
Infección del donante	9 (4,6)	2 (3,1)	0,62

Continuación tabla 9. Análisis bivariado para infección bacteriana

Variable	Sin Infección	Con Infección	Valor P
Tiempo de isquemia min Mediana RIC	447 (360-540)	452 (342-595)	0,43
Transfusión de Glóbulos Rojos U Mediana RIC	2 (2-4)	3 (2-5)	0,15
Transfusión de plasma U Mediana RIC	5 (4-7)	5 (3-8)	0,68
Transfusión de plaquetas U Mediana RIC	7 (5-12)	7 (2-12)	0,51
Crioprecipitados U Mediana RIC	6 (5-10)	7 (6-10)	0,37
Días de hospitalización días Mediana RIC	13 (10-16)	20 (15-28)	0,000 1
Estancia en UCI días Mediana RIC	2 (2-3)	3,5 (2-7)	0,000 1
Ventilación mecánica días Mediana RIC	1 (1-2)	2 (1-5)	0,000 2
Catéter venoso central días Mediana RIC	5 (4-7)	7 (5-12)	0,000 1
Sonda vesical días Mediana RIC	4 (3-5)	5 (3-9)	0,000 2
Lesión renal aguda n (%)	40 (20,2)	23 (35,9)	0,01
Rechazo del injerto n (%)	13 (6,6)	4 (6,2)	0,92
Esquema inmunosupresor n (%)			0,000 1
Metilprednisolona	47 (24,1)	30 (47,6)	
Prednisolona	148 (75,9)	33 (52,4)	

Las variables en las que hubo diferencias entre los pacientes con infecciones bacterianas durante el primer mes postrasplante hepático y los no infectados fueron: mayor estancia hospitalaria y en UCI, mayor tiempo en días de ventilación mecánica, uso de catéter venoso centra y sonda vesical.

A Continuación se presenta el modelo de regresión logística final para explicar la asociación de las variables del paciente, los laboratorios y del trasplante con el desenlace de infección bacteriana, las cuales fueron seleccionadas para ingresar al modelo completo inicial si obtuvieron un valor de p menor a 0,2 en el análisis bivariado.

Tabla 10. Modelo regresión para el desenlace de infección bacteriana

Variable	Odds Ratio	Valor P	IC 95%	
Creatinina > 0,8 mg/dl, Si	1,53	0,22	0,78	3,01
Albúmina >2,6 gr/dl, Si	0,37	0,01	0,18	0,77
Ventilación mecánica > 1 día, Sí	2,56	0,01	1,30	5,03
Catéter Venoso Central > 3 días, Si,	4,99	0,05	1,00	24,9 0
Uso de Metilprednisolona, Si	0,34	0,00	0,17	0,68

Los diagnósticos de regresión del modelo demuestran una alta coherencia en las variables explicatorias con la variable desenlace R^2 0,8, una discriminación de 0,74 que considera buena, y una bondad de ajuste de 0,6 que indica que el modelo ajusta perfectamente.

La albúmina sérica por encima de 2,6 gr/dl y el uso de una combinación de terapia inmunosupresora que contengan Metilpredinsolona son factores de protección o que disminuyen la aparición de infecciones bacterianas en los pacientes de trasplante hepático.

El tiempo de ventilación mecánica mayor a 1 día y el tiempo de catéter venoso central mayor a 3 días son factores de riesgo para la aparición de infecciones bacterianas en los pacientes de trasplante hepático.

La creatinina preoperatoria mayor a 0,8 mg/dl se asoció de forma independiente a la aparición de infecciones bacterianas en los pacientes de trasplante hepático (OR 2,6 IC 95% 1,2-3,6), sin embargo en el análisis multivariado o ajustado por covariables esta asociación no fue estadísticamente significativa

6. Discusión

Las infecciones bacterianas representan una complicación importante para los pacientes receptores de trasplante hepático, llegando a comprometer el éxito del procedimiento.

Durante los 10 años analizados en nuestro estudio, se han realizado 332 trasplantes hepáticos en la Fundación Cardioinfantil, 70 trasplantes fueron excluidos por tratarse de pacientes menores de 18 años, trasplantes combinados hígado riñón, retrasplantes hepáticos o haber fallecido en el primer mes por causa diferente a una infecciosa.

Encontrando que 262 pacientes trasplantados de hígado cumplieron con nuestros criterios de inclusión los cuales tienen una mediana de 53 años como edad al momento de la realización del procedimiento, dato similar al reportado en otro estudio a nivel nacional (8), aunque a nivel internacional las diversas cohortes registran diferentes medianas en la edad de sus pacientes que van desde 46,8 hasta 56 años (28) (29).

Las comorbilidades más frecuentes en nuestra población, fue en primer lugar diabetes mellitus, seguida por hipertensión arterial, y en tercer lugar con igual porcentaje enfermedad renal crónica, hipertensión pulmonar y enfermedades autoinmunes. No hay datos publicados por otros centros de trasplante hepático a nivel nacional respecto a las comorbilidades de su población. En la literatura internacional describen también entidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad coronaria dentro de las comorbilidades más importantes (28) (29).

Las hepatitis virales, hepatitis alcohólica, hepatocarcinoma y enfermedades de depósito como la Enfermedad de Wilson son frecuentemente reportadas como principal indicación de trasplante hepático (28) (30). En nuestro estudio encontramos que las entidades autoinmunes (cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune), seguidas por cirrosis de etiología alcohólica y tercer lugar la hepatitis por virus C, fueron las causas más frecuentes para realizar trasplante hepático. Hallazgos similares a los reportados en el estudio de Vera y colaboradores en 2011 (8).

Como en otras series internacionales la indicación por falla hepática aguda representó el 9,2% de las causas de trasplante de hígado, la quinta causa en frecuencia para trasplante hepático primario en la Fundación Cardioinfantil.

Dentro de las características de nuestros pacientes al momento de la intervención podemos destacar que se realizó el trasplante hepático con una creatinina de 0,8mg/dL, una bilirrubina total de 2,8mg/dL, e INR 1,4, elementos que permiten el cálculo de la escala pronóstica MELD, la cual fue de entre 10 a 19 puntos para un poco más de la mitad de los pacientes (142 pacientes, 54,2%); lo que representa una mortalidad del 11% según la escala a los 3 meses para los pacientes que están en espera del trasplante; cumpliendo con la premisa de estar lo suficientemente enfermo pero también lo suficientemente bien como para sobrevivir un procedimiento quirúrgico complejo (1).

En nuestro estudio encontramos que 58% de los pacientes trasplantados cursaban con encefalopatía grado B, 28% con encefalopatía grado C al momento de la intervención, y un 27% con ascitis severa. Hallazgos que indican descompensación de cirrosis los cuales se asocian a altas tasas de morbilidad y mortalidad tras presentarse del primer episodio de descompensación en caso de no ser trasplantados (13).

La causa más común (59,4%) de muerte relacionada con el donante fue por mecanismo traumático, a diferencia un estudio descriptivo realizado en 2003 y 2005 donde la principal causa de muerte del donante fue por accidente cardiovascular agudo (31).

Durante los diez años de análisis encontramos que la mediana de estancia en UCI fue de 2 días en comparación con los datos reportados por Vera y colaboradores (8) de 5,6 días en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

En el caso de la ventilación mecánica la mediana fue de 1 día, probablemente por ausencia de patologías pulmonares o cardiovasculares crónicas en la mayoría de nuestra población trasplantada. Un estudio en España reporta una mediana de 3,6 días para el soporte ventilatorio (32).

Durante el período de análisis, para los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se encontró que el 24% (64 pacientes) presentó una primera infección bacteriana durante el primer mes post-trasplante.

Luego de revisar y comparar en la literatura los reportes de otros centros de trasplante que también consideraron las infecciones bacterianas dentro del primer mes luego de realizada la intervención, se evidencia que el porcentaje de infecciones bacterianas en nuestro centro es inferior. A nivel nacional según Vera y colaboradores reportan 37% en el mismo período, y reportes internacionales como el trabajo de Kim y colaboradores reporta 39,9%(33), Losada y colaboradores reportaron 56,6% (32), García-Prado y colaboradores reportaron 42,2% (31).

Al desglosar el tipo de infecciones bacterianas en nuestro estudio encontramos en primer lugar bacteremia (19 casos), coincidiendo con otros reportes que también describen la presencia de bacteremia como la infección más frecuente en el primer mes. Seguido de infección de tracto urinario (16 casos), infecciones intraabdominales tipo peritonitis (14 casos) y neumonía (9 casos). Es de notar que en las diferentes series las infecciones pulmonares e intraabdominales ocupan las primeras posiciones solo superado por la bacteremia (28) (30) (31) (32) (33). Es de resaltar que las infecciones en tracto urinario ocupen la segunda posición, cuando en series internacionales son infrecuentes.

La epidemiología de las infecciones bacterianas en receptores de trasplante hepático ha cambiado durante los años. Reportes iniciales finalizando los años sesenta mostraban que los principales patógenos eran las bacterias gram-negativas. En los años ochenta y comienzo de los noventa predominaron las bacterias gram-positivas; luego con la llegada de esquemas de profilaxis antibiótica aumento nuevamente las infecciones por gram-negativos (33).

Los reportes en la literatura no son conclusivos en algunos estudios predominan las infecciones por bacterias gram positivas (30) (32), en otros predominan las bacterias gram negativas como principales agentes causales (8) (31).

En nuestro estudio los principales agentes causales de infecciones en el primer mes son gram negativos, coincidiendo con lo reportado por Vera y colaboradores (8) el principal germen aislado fue *E. coli* (13 casos).

El segundo lugar en nuestro estudio fue para la *K. pneumoniae* (8 casos) que no es un microorganismo frecuentemente reportado; y en tercer lugar aparecen los *enterococcus ssp* (6 casos) como representantes de los gram positivos.

Finalmente dentro de nuestro estudio encontramos como factores de riesgo para infecciones bacterianas durante el primer mes en nuestra población requerir ventilación mecánica por más de un día, y tener unos accesos central venoso por más de 3 días. De mencionar que tener una creatinina mayor de 0,8mg/dL también sería un factor de riesgo para nuestros pacientes, sin embargo ese valor estaría dentro de límites normales y sin un valor estadísticamente significativo.

A su vez tendrán menor riesgo de infectarse los pacientes con albúmina mayor de 2,6gr/dL. Respecto al uso de metilprednisolona se observó que es un factor de riesgo para la aparición de infecciones bacterianas.

Dentro de las limitaciones que encontramos al realizar nuestro estudio es de mencionar el tamaño de muestra, que limita los resultados por el escaso número de pacientes disponible por tratarse de una población especial. Consideramos que otra limitación es el hecho que el estudio sea retrospectivo y aún más en este tipo de población sometida a un procedimiento ya que con el tiempo por curva de aprendizaje del equipo se gana experiencia en su cuidado por lo que los primeros años no tienen el mismo comportamiento que al final del período analizado.

Las recomendaciones de este estudio son: Se sugiere realizar extubación tan pronto como sea posible, en un período inferior a 24 horas. El uso de catéter venoso central deberá limitarse a la estancia en unidad de cuidado intensivo, y por un tiempo máximo de 3 días. Limitar el uso de catéter vesical al postoperatorio inmediato, luego continuar cuantificación de líquidos sin usar métodos invasivos. Revisar los protocolos para indicación, manipulación y retiro de catéter vesical. Continuar estricta profilaxis antibiótica en todos los pacientes, especialmente para gérmenes gram negativos.

7. Conclusiones

La ventilación mecánica por más de un día y el uso de acceso venoso central por más de tres días son factores asociados a infecciones bacterianas durante el primer mes postrasplante hepático en la FCI-IC.

Los pacientes con niveles de albúmina mayores de 2,6gr/dL al momento del trasplante hepático, tiene menor riesgo de infecciones bacterianas durante el primer mes.

La mediana de edad para los adultos a quienes se ha realizado trasplante hepático primario en la FCI-IC es de 53 años, predominando el sexo femenino con 52% de los trasplantes realizados.

Las causas más frecuentes de indicación de trasplante hepático primario en la FCI-IC son causas autoinmunes (cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune), seguidas de cirrosis alcohólica y cirrosis por virus de hepatitis C.

La falla hepática aguda como indicación de trasplante primario representa la quinta causa (9,2%) para realizar la intervención.

La incidencia de las infecciones bacterianas fue de 24% durante el primer mes postrasplante hepático en la FCI-IC durante el 2005 a 2014.

La bacteremia, infección de tracto urinario y la peritonitis son las principales infecciones encontradas en la población en estudio durante 2005 a 2014.

Los agentes etiológicos que priman son bacterias gram negativas las más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*, también en tercer lugar aparecen los *enterococcus spp* como representantes de gram positivos.

8. Bibliografía

1. Fox AN, Brown RS. Is the patient a candidate for liver transplantation? *Clin Liver Dis.* Elsevier Inc; mayo de 2012;16(2):435-48.
2. Matesanz R. Trasplante Iberoamérica Newsletter 2013. *NewsI Transpl* [Internet]. 2013;7(1). Recuperado a partir de: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria trasplante hepatico 2013.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria_trasplante_hepatico_2013.pdf)
3. J MA, Et DG, Jasseron C, Di M, Mtn F, Ricci A, et al. International Figures on Donation and Transplantation - 2013 NEWSLETTER TRANSPLANT. *NewsI Transpl.* 2014;19(1). Recuperado a partir de: [http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER 2014.pdf4](http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER_2014.pdf4).
4. Salud IN de. Informe Anual de la Red de Donación y Trasplantes 2013, del Instituto Nacional de Salud. 2013;3. Recuperado a partir de: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/INFORME ANUAL 2013 RED DE DONACION Y TRASPLANTES. Vol 03.pdf>
5. Alqahtani S a. Update in liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol.* mayo de 2012;28(3):230-8.
6. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in Liver Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 1 de noviembre de 1995;21(5):1077-91.
7. Patel R, Paya C V. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(1):86-124.
8. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transpl Infect Dis.* diciembre de 2011;13(6):608-15.
9. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 25 de marzo de 2014;59(3):1144-65.
10. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev*

- Gastroenterol Hepatol. Nature Publishing Group; julio de 2013;10(7):434-40.
11. Arbeláez Gómez A, Velásquez Ospina M. Cirugía. Trasplantes. En: Olarte Serna F, editor. Primera ed. Medellín, Col.: Editorial Universidad de Antioquia; 2005. p. 8-9.
 12. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int.* enero de 2012;32(1):79-84.
 13. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* enero de 2006;44(1):217-31.
 14. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* junio de 2011;54(6):1297-306.
 15. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* Febrero de 2001;33(2):464-70.
 16. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology.* mayo de 2008;134(6):1764-76.
 17. Koffron A, Stein J a. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. *Med Clin North Am.* julio de 2008;92(4):861-88, ix.
 18. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver.* 2011;15-22.
 19. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int.* octubre de 2010;30(9):1247-58.
 20. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Fever in Liver Transplant Recipients: Changing Spectrum of Etiologic Agents. *Clin Infect Dis.* enero de 1998;26(1):59-65.
 21. Fishman J. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;2601-14.

22. Rubin RH. Preemptive Therapy in Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 1991;324(15):1057-8.
23. Avery RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. agosto de 2004;17(4):353-6.
24. Kim S Il. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6211-20.
25. Varghese J, Gomathy N, Rajashekhar P, Venugopal K, Olithselvan A, Vivekanandan S, et al. Perioperative Bacterial Infections in Deceased Donor and Living Donor Liver Transplant Recipients. *J Clin Exp Hepatol*. INASL; 2012;2 1(1):35-41.
26. Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014;(5):1-17.
27. Horan TC, Andrus M, Dudeck M a. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
28. Mayo Moldes M, Galán Torres J, Moreno Gázquez A, Llacer Borrás F, Moreno Puigdollers I. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la infección en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. *Preval risk factors early Postoper Infect after liver Transplant*. 2005;52 (4):200-7.
29. Hsin-Yun Sun, Thomas V. Cacciarelli NS. Impact of Pretransplant Infections on Clinical Outcomes of Liver Transplant Recipients. *Liver Transplant*. 2010;16(3):222-8.
30. Kawecki D, Chmura a, Pacholczyk M, Łagiewska B, Adadynski L, Wasiak D, et al. Etiological agents of bacteremia in the early period after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(9):2816-21.
31. García-Prado E, Cordero E, María Álamo J, Ángel Gómez M, Manuel Pascasio J, 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.
32. Losada I, Cuervas-mons V, Millán I, Dámaso D. Infección precoz en el paciente con

trasplante hepático : incidencia , gravedad , factores de riesgo y sensibilidad
antibiótica de los aislados bacterianos. 2014;20(9):422-30.

33. Kim Y, Kim S, Wie S. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: A 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2008;10(5):316-24.

9. Anexos

Anexo 1. Tabla de operacionalización de variables

Variable	Definición	Clasificación	Medición
Edad	Número de años cumplidos al momento del trasplante	Discreta	Años
Género	Hombre o Mujer	Categórica	Másculino: 0 Femenino: 1
Peso	Valor del peso del paciente al momento del trasplante	Continua	Kilogramos (kg)
Talla	Medida longitudinal del paciente al momento del trasplante	Continua	Centímetros (cm)
IMC	Medida de asociación entre peso y talla al momento del trasplante	Continua	kg/m ²
Hipertensión arterial (HTA)	Antecedente de diagnóstico médico de HTA (TA \geq 140/90) en tratamiento con antihipertensivos	Categórica	Si: 1 No: 0
Diabetes mellitus (DM)	Antecedente de diagnóstico médico de DM (glicemia \geq 126mg% en ayunas; \geq 200mg% al azar o postcarga de glucosa; o HbA1c \geq 6,5%) y/o en tratamiento con insulina o euglicemiantes orales	Categórica	Si: 1 No: 0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	EPOC diagnosticada por espirometría, o en caso de no tener espirometría uso de por lo menos uno o dos de inhaladores (beta2 agonista de acción corta, anticolinérgico) con o sin oxígeno domiciliario	Categórica	Si: 1 No: 0
Hipertensión pulmonar (HTP)	Antecedente de diagnóstico médico de HTP (presión sistólica de arteria	Categórica	Si: 1 No: 0

	pulmonar >50mmHg por ecocardiograma; o confirmado por cateterismo derecho) que se encuentre en tratamiento y seguimiento médico		
Enfermedad renal crónica (ERC)	Antecedente de diagnóstico médico de ERC (CKD-EPI: TFG < 60ml/min/1.73m2) y/o con alteraciones estructurales al menos por 3 meses.	Categórica	Si: 1 No: 0
Cardiopatía isquémica (CI)	Antecedente de diagnóstico médico de CI (infarto agudo al miocardio; angina) que se encuentre en tratamiento y seguimiento médico.	Categórica	Si: 1 No: 0
Valvulopatías	Antecedente de diagnóstico médico de valvulopatía (alteración ecográfica valvular; intervención quirúrgica valvular)	Categórica	Si: 1 No: 0
Enfermedad autoinmune	Antecedente de enfermedad autoinmune, en manejo por reumatología.	Categórica	Si: 1 No: 0
Indicación de trasplante hepático por falla hepática crónica	Diagnóstico médico de falla hepática crónica en manejo y seguimiento por hepatología	Categórica	No: 0 Causa autoinmune (cirrosis biliar primaria y/o hepatitis autoinmune): 1 Cirrosis por virus B: 2

			Cirrosis por virus C: 3 Cirrosis por hepatitis alcohólica: 4 Cirrosis criptogénica: 5 Esteatohepatitis no alcohólica – NASH: 6 Hepatocarcinoma: 7 Enfermedades de depósito: 8 Otras: 9
Indicación de trasplante hepático por falla hepática aguda	Diagnóstico médico de falla hepática aguda de cualquier etiología, en manejo por hepatología	Categorica	Si: 1 No: 0
Creatinina sérica (pretrasplante)	Valor de creatinina sérica al momento del trasplante	Continua	Números (mg/dl)
Bilirrubina sérica total (pretrasplante)	Valor de bilirrubina sérica total al momento del trasplante	Continua	Números (mg/dl)
INR: Intenational Normalized Ratio (pretrasplante)	Valor del INR al momento del trasplante	Continua	Números
PT: Tiempo de protrombina (pretrasplante)	Valor del PT al momento del trasplante	Continua	Números (segundos)

Albúmina sérica (pretrasplante)	Valor de albúmina sérica al momento del trasplante	Continua	Números (g/dL)
Escala de MELD (Model for End-stage Liver Disease)	Valor de la escala basado en bilirrubina sérica, creatinina sérica e INR al momento del trasplante	Ordinal	≤ 9 : 0 10 – 19: 1 20 – 29: 2 30 – 39: 3 ≥ 40 : 4
Escala de Child-Pugh	Valor de la escala basado según la severidad de niveles de bilirrubina sérica, albúmina sérica, INR y PT, ascitis y encefalopatía hepática al momento del trasplante	Ordinal	Grado A: 0 Grado B: 1 Grado C: 2
Hospitalización al momento del trasplante	Si el paciente se encontraba hospitalizado al momento de realizarse el trasplante	Categórica	Si: 1 No: 0
Hospitalización previa	Si el paciente estuvo hospitalizado en los 90 (noventa) días previos al trasplante	Categórica	Si: 1 No: 0
Encefalopatía hepática	Si el paciente presenta encefalopatía hepática y que grado al momento del trasplante	Ordinal:	Grado 1: 1 Grado 2: 2 Grado 3: 3 Grado 4: 4 No: 0
Ascitis	Si el paciente presenta ascitis y que grado al momento del trasplante	Ordinal:	Grado 1: 1 Grado 2: 2 Grado 3: 3 No: 0

Infección previa	Si el paciente presentó una infección requiriendo manejo médico específico en los 90 (noventa) días previos al trasplante	Categórica	Si: 1 No: 0
Causa de muerte del donante	Condición que llevo al deceso del donante (de acuerdo a la clasificación del la Red de trasplantes)	Categórica	Accidente cerebrovascular/choque: 1 Trauma craneoencefálico: 2 Otras: 0
Infección del donante	Si se conoce proceso infeccioso activo del donante al momento del deceso	Categórica	Si: 1 No: 0
Tiempo de isquemia	Tiempo en horas desde el retiro del órgano del donante hasta el momento del implante al receptor	Continua	Números (minutos)
Transfusión de hematíes	Número de unidades de hematíes transfundidas intra operatoriamente	Continua	Números (unidades recibidas)
Transfusión de plasma	Número de unidades de plasma transfundidas intra operatoriamente	Continua	Números (unidades recibidas)
Transfusión de plaquetas	Número de unidades de plaquetas transfundidas intra operatoriamente	Continua	Números (unidades recibidas)
Transfusión de crioprecipitados	Número de unidades de crioprecipitados transfundidas intra operatoriamente	Continua	Números (unidades recibidas)
Estancia en Unidad de	Días de estancia de UCI en el período postoperatorio	Continua	Números (días)

cuidados intensivos (UCI)			
Ventilación mecánica	Horas que requirió ventilación mecánica invasiva o no invasiva	Continua	Números (días)
Catéter venoso central	Días de uso de catéter venoso central	Continua	Números (días)
Sonda vesical	Días de uso de sonda vesical	Continua	Números (días)
Lesión renal aguda	Diagnóstico médico de lesión renal aguda (aumento de creatinina basal $\geq 0,3\text{mg/dL}$ en 48h; disminución de volumen urinario $< 0,5\text{cc/kg/h}$ en 6 horas) en el período postrasplante	Categórica	Si: 1 No: 0
Infección bacteriana	Diagnóstico de infección bacteriana en cualquier órgano o sistema, posterior al trasplante hepático con o sin aislamiento microbiológico, y con necesidad de inicio de terapia antibiótica.	Categórica	Si: 1 No: 0
Infección bacteriana tracto respiratorio	Diagnóstico médico de infección en tracto respiratorio, para el cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Sinusitis: 1 Traqueo-bronquitis: 2 Neumonía: 3 Empiema: 4 Neumonía asociada a la ventilación mecánica: 5

			No: 0
Infección bacteriana abdominal	Diagnóstico médico de infección abdominal, para el cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Absceso intraabdominal: 1 Peritonitis: 2 No: 0
Infección bacteriana en tracto gastrointestinal (TG)	Diagnóstico médico de infección en TG, para el cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Enfermedad diarreica aguda bacteriana: 1 Colitis: 2 No: 0
Infección bacteriana en hígado y/o vía biliar	Diagnóstico médico de infección en hígado y/o vía biliar, para el cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Absceso hepático: 1 Colangitis: 2 No: 0
Infección bacteriana en tracto urinario	Diagnóstico médico de infección en tracto urinario, para el cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Infección de tracto urinario bajo: 1 Pielonefritis: 2 No: 0
Bacteremia	Diagnóstico médico de bacteremia con aislamiento microbiológico, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Si: 1 No: 0
Infección de sitio operatorio (ISO)	Diagnóstico médico de ISO, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Superficial: 1 Profunda: 2 Espacio/órgano: 3

			No: 0
Infección bacteriana en piel	Diagnóstico médico de infección en piel, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Erisipela: 1 Celulitis: 2 Infección en sitio de catéter: 3 No: 0
Neuroinfección por bacterias	Diagnóstico médico de neuroinfección, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Meningitis: 1 Encefalitis: 2 Absceso cerebral: 3 No: 0
Aislamiento bacteriano	Si se logró por medio de cultivos algún aislamiento bacteriano específico	Categórica	Si: 1 No: 0
Tipo de bacteria	Si se identificó por medio de cultivo la bacteria causante de la infección	Categórica	Nombre de la bacteria
Rechazo agudo del injerto	Diagnóstico médico de rechazo agudo del injerto, para lo cual requirió tratamiento médico apropiado	Categórica	Si: 1 No: 0
Esquema de inmuno-supresión	Inmunosupresores usados al momento de la primera infección bacteriana	Categórica	Nombre del inmuno-supresor
Días de hospitalización	Días de estancia hospitalaria posterior a la realización del trasplante	Discreta	Números (días)

DDI-347-2014

Bogotá, 07 de diciembre de 2015

Doctora
XIMENA CASTAÑEDA
Investigadora principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC
Bogotá, D.C.

Estimada doctora Castañeda:

Una vez evaluadas las respuestas a las observaciones hechas por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para el protocolo **“Incidencia y factores asociados a infecciones bacterianas durante el primer mes en los pacientes receptores de trasplante hepático de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, en el período de 2005 a 2014”** - Código IN-850-2015, y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización y se le recomienda considerar las siguientes recomendaciones:

- Insistimos que el trabajo se maneje como una “cohorte retrospectiva”. Dado que ustedes cuentan con todos los pacientes trasplantados en el período referido y con la información del primer mes de la gran mayoría de los pacientes la información de esta cohorte tiene el carácter de un censo. Por lo tanto, tendrán **un grupo con y un grupo sin infección bacteriana durante el primer mes que pueden ser comparados en su totalidad**. Cualquier diferencia entre los grupos es real para esta población y para la determinación de factores de riesgo se contará con una población mayor para el análisis estadístico. Los estudios de casos y controles tienen su mejor aplicación cuando el desenlace es relativamente infrecuente en una población y la población control es muy amplia y heterogénea. Con todos los pacientes con trasplante hepático censados en la institución y seguidos en su gran mayoría en el primer mes, éste no parece el caso.
- En el objetivo relacionado con la descripción de los agentes bacterianos causales, la observación específica es incluir en “material y métodos” los procedimientos de toma de muestras, los procedimientos bacteriológicos y la interpretación de resultados para definir si un germen es causal o no de una infección.

Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance de estricto cumplimiento**. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del

protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Junio 07 del 2016
- Diciembre 07 del 2016

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,



DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc, FACP
Secretario Comité de Investigaciones

Jacqueline R.

CEIC- 2572 - 2015

Bogotá, 09 de diciembre de 2015

Doctor

XIMENA CASTAÑEDA

Investigadora Principal

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

Ref. Incidencia y factores asociados a infección bacteriana durante el primer mes en los pacientes receptores de trasplante hepático de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología en el periodo 2005 a 2014.

Estimada doctora Castañeda:

Se revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda aprobado. Según concepto consignado en el **Acta No. 511** del 02 de diciembre de 2015.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,

fc FUNDACION CARDIO INFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
**COMITE DE ETICA EN
INVESTIGACION CLINICA**

J. SINAY AREVALO LEAL, MD

Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org

IRB00007736

Olga C.

fc FUNDACION
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA



Calle 163A # 13B-60
Teléfono (571) 667 2727

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org