

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCION EN EL PRIMER AÑO
POSTRAPLANTE CARDIACO**

Pedro Ernesto Sanabria Gutiérrez

**Universidad del Rosario
Facultad de Medicina
Especialización Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2016**

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCION EN EL PRIMER AÑO
POSTRAPLANTE CARDIACO**

Pedro Ernesto Sanabria Gutiérrez

Tesis para para la Especialización de Medicina Interna

Asesores:

Ximena Castañeda Md, MSc, cPhD

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Especialización Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2016

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”.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	10
1.1. Marco Teórico	10
2.0 Objetivos.....	15
2.1. Objetivo General.....	15
2.2. Objetivos Específicos	15
3. Metodología.....	16
3.1. Diseño de Investigación	16
3.2. Estrategia de muestreo	16
3.3. Tamaño de la muestra	16
3.4. Criterios de selección	17
3.4.1. Población de estudio.....	17
3.4.2. Criterios de Inclusión	17
3.4.3. Criterios de Exclusión.....	17
3.5. Estrategia de recolección de los datos.....	18
3.6. Estrategia de seguimiento	18
3.7. Descripción de los procedimientos del estudio	18
3.8. Definición de Variables	18
3.9. Control de sesgos	18
3.10. Procesamiento de Datos	18
3.11. Plan de Análisis.....	19
3.12. Prueba Piloto	19
3.13. Consideraciones Éticas.....	20
3.14. Organigrama	20

3.15.	<i>Cronograma de actividades realizadas</i>	20
3.16.	<i>Presupuesto</i>	21
4.	Resultados	22
5.	Discusión.....	33
6.	Conclusiones	38
7.	Bibliografía.....	39
8.0	Anexos.....	42

Lista de Tablas

Tabla 1. Cronograma.....	20
Tabla 2. Presupuesto ejecutado.....	21
Tabla 3. Características de los pacientes trasplantados.....	23
Tabla 4. Características inmunológicas del receptor y del donante.....	24
Tabla 5. Riesgo de infección a 1,3,6 meses, y 1 año.....	27
Tabla 6. Aislamiento microbiológico.....	28
Tabla 7. Análisis bivariado.....	29
Tabla 8. Comparación del esquema de inmunosupresión de mantenimiento entre pacientes infectados y no infectados.....	31
Tabla 9. Modelo final de regresión para infecciones.....	32

.

Lista de figuras

Figura 1. Causas de Muerte por año de trasplante.....	11
Figura 2. Organigrama del estudio.....	20
Figura 3. Tendencia anual de procedimientos.....	22
Figura 4. Terapia inmunosupresora según el tiempo de evolución del trasplante.....	25
Figura 5. Curva de riesgo de aparición de infecciones.....	26
Figura 6. Sitio de las infecciones por mes.....	27

Objetivo: Determinar la incidencia de las infecciones en el primer año postrasplante cardiaco y los factores asociados a las infecciones en este periodo.

Materiales y métodos: Estudio analítico de casos y controles anidados en una cohorte, con los pacientes trasplantados cardiacos en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de cardiología desde el año 2005 hasta el 2015. Se realizaron análisis univariados, análisis bivariado entre las variables del estudio y el desenlace para la selección de las variables para el modelo de regresión logística.

Resultados: Se presentó una mediana de 54 años de edad en la cohorte, con mayor proporción de hombres (75,8%) y con predominio de la cardiopatía dilatada como indicación de trasplante. La incidencia de infecciones en el primer año postrasplante fue de 45% (30/66). Se encontró mayor riesgo de infección en los primeros tres meses, del 36.3% (IC 95% 23 – 55), mostrando mayor frecuencia de infecciones pulmonares y en piel. Dentro de los organismos aislados más importantes en los primeros tres meses, se encontraron bacilos gram negativos y *Aspergillus* spp.

En el primer año postrasplante la cardiopatía dilatada con un OR 4.7 IC95% (1.3 – 17) y la enfermedad renal crónica con un OR 6.7 IC 95% (1.4 - 32) se asociaron a la presencia de infecciones.

Conclusiones: La frecuencia de infecciones en los pacientes trasplantados cardiacos en la Fundación Cardioinfantil IC es similar a la observada en la literatura. La aparición de infecciones en el primer año postrasplante, se asocia a la presencia de cardiopatía dilatada y enfermedad renal crónica.

Palabras clave: trasplante cardiaco, infección postrasplante, inmunosupresión.

Objective: To determine the incidence of infections in the first year after heart Transplant and the factors associated with infections in this period.

Materials and methods: analytical case-control study nested in a cohort with heart transplant patients in the Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología from 2005 to 2015. Univariate analysis, bivariate analysis between the study variables and the outcome for the selection of variables for the logistic regression model.

Results: A median of 54 years in the cohort, with a higher proportion of men (75.8%) and common occurrence of dilated cardiomyopathy as transplant indication was presented. The incidence of infections in the first year after transplantation was 45% (30/66). Increased risk of infection was found in the first three months, 36.3% (95% CI 23-55), showing higher frequency of lung infections and skin. Among the most important organisms isolated in the first three months, they gram negative bacilli and *Aspergillus* spp were found.

At first year of transplant dilated cardiomyopathy OR 4.7 (CI 95% 1.3 - 17) and chronic kidney disease OR 6.7 (CI 95% 1.4 - 32) were associated with infection.

Conclusions: The frequency of infection in heart transplant patients in the IC Cardioinfantil Foundation is similar to that observed in the literature. The occurrence of infections in the first year after transplantation, is associated with the presence of dilated cardiomyopathy and chronic kidney disease.

Keywords: heart transplantation, transplantation infection, immunosuppression.

1. Introducción

1.1. Marco Teórico

El trasplante cardiaco representa una medida terapéutica de la falla cardiaca estadio D de la clasificación de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC). Debido a su inherente morbilidad y los costos al Sistema de Salud, la selección de los candidatos, así como la valoración del pronóstico y ausencia de contraindicaciones, es de vital importancia para conseguir adecuados resultados en los diferentes programas de trasplante.

El primer trasplante cardiaco fue realizado en 1967, a partir de esta fecha se tienen datos de 108.343 trasplantes cardiacos entre 1982 a Junio de 2012, con una sobrevida al primer año del 81% y a 5 años del 69%. (5), a diferencia de los pacientes en falla cardiaca terminal, con sobrevida a 5 años del 20% (6).

La vida media postrasplante en general es de 11 años y si sobreviven al primer año postrasplante, esta aumenta a 14 años (5). Estos datos no han sido modificados desde el 2002, debido al ingreso de pacientes añosos y el aumento de trasplantes en pacientes inestables. Los anteriores datos son tomados de *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation*, no contamos con registros colombianos actualizados, pero si contamos con datos españoles de supervivencias a 1, 5, 10 y 15 años son del 76%, 65%, 52% y el 37% respectivamente, desde 1995. (7)

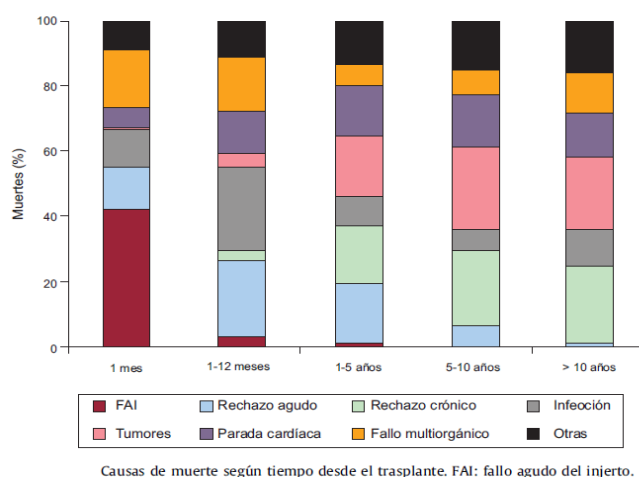
Las características demográficas de los donadores son personas en promedio de 31 a 35 años, siendo la mayoría hombres, con causa de muerte cerebral secundaria a trauma craneoencefálico 45% (5). Mientras los receptores con media de edad de 54 años, predominando la miocardiopatía y la enfermedad coronaria como causas de trasplante, así como 3 de cada 4 trasplantes cardiacos son hechos a hombres. (5)

En España, con un registro de 7.023 trasplantes, se evidencian mayores comorbilidades dentro de los receptores, con mayor discordancia de peso entre receptor – donador, con un porcentaje del 49% de trasplante urgente en el 2013, un aumento del tiempo de isquemia > 240 min y un 25.3% de uso de dispositivos de asistencia circulatoria, con un descenso progresivo del uso del balón de contrapulsación y aumento respectivo de los dispositivos de asistencia ventricular (pulsátil y continuo) y el ECMO (Oxigenador de membrana extracorpóreo). Todas estas características hacen que la supervivencia así como las complicaciones se mantengan en el tiempo.

Actualmente se utilizan los inhibidores de la interleucina 2 (basiliximab o daclizumab) aproximadamente en el 80% de los pacientes trasplantados cardiacos, como inmunosupresión al momento de la inducción. Así como para mantenimiento de la inmunosupresión, se aumentó el uso de tacrolimus en comparación a la ciclosporina y fue relevada la azatioprina por el mofetil micofenolato como antimetabólico. (7)

La infección es la principal causa de muerte global de la población trasplantada cardiaca con 13.9%, seguido por falla multiorgánica con 12%. (7) Además las infecciones son la principal causa de muerte en el primer año postrasplante en el 20%(8), seguido por el rechazo agudo, como lo muestra el siguiente esquema.

Figura 1. Causas de Muerte por año de trasplante



Datos tomados: F. González-Vílchez et al / Rev Esp Cardiol. 2014;67(12):1039–1051

En la Clínica Mayo en Rochester, por un periodo de 18 años, hasta el 2006, registraron 313 trasplantes cardiacos, reportaron 22% de infecciones tempranas (menos de un mes) en el posoperatorio comprometiendo: infecciones respiratorias bajas 7%, bacteremia 6%, vía respiratoria alta 5% y urinaria 4%. A diferencia de infecciones tardías donde predominó la infección de tejidos blandos, tracto urinario y vía respiratoria. Se concluyó que los factores predictivos de mortalidad fueron infecciones en pulmón ([HR], 3.87; 95% [IC], 2.49-6.02; $P<.001$) y sistema nervioso central (HR, 4.48; 95% ic, 1.75-11.46; $P=.002$). (9) Se ha asociado la presencia de infecciones pulmonares con sirolimus, así como de infecciones de sitio quirúrgico. (10) Por esto es fundamental la asociación de determinados inmunosupresores con las diferentes infecciones según ubicación y etiología.

Para tener un panorama del riesgo infeccioso en pacientes trasplantados, se deben tener en cuenta factores: pretrasplante, quirúrgicos y postrasplante. Además es importante descartar rechazo agudo del injerto, ya que ocurre con mayor frecuencia durante el primer año postrasplante y su presentación puede ser asociada a febrícula, síntomas generales; que pueden llegar a ser factores distractores ante una infección. (11)

Los pacientes postrasplantados tienden a tener respuestas inmunológicas diferentes a un individuo con sistema inmunológico indemne, por lo que su sintomatología puede variar y crear presentaciones atípicas de cada proceso infeccioso, esto sin contar la posibilidad de tener una mayor variedad de microorganismos involucrados. Además la rápida progresión de la infección por la pérdida de inmunidad celular y humoral, hace necesario de un diagnostico precoz, así como un adecuado manejo de antibióticos con cubrimiento antibacteriano, antiviral y antimicótico, entre otros. Por esta razón, es valiosa la vigilancia estrecha en un programa de trasplante. (11)

1.1.1 Fuentes de infección pos trasplante de órgano sólido

a) Infecciones del donante: latentes como CMV, TBC, Chagas; infecciones activas como viremias, fungemias o bacteremias; infecciones del órgano donador con organismos nosocomiales.

b) Infecciones del receptor: latentes se encuentran M. tuberculosis, parásitos, virus y hongos endémicos o infecciones bacterianas no tratadas.

c) Infecciones nosocomiales, sospechar sepsis por microorganismos multiresistentes, en el primer mes.

d) Infecciones de la comunidad, con predominio posterior a los seis meses. (12) Son relacionadas con la exposición a contaminantes en la comida o agua, al trabajo, viajes y a epidemias, así como al estado de inmunosupresión crónica donde las infecciones por micobacterias y las neoplasias deben tenerse en cuenta.

1.1.2 Periodos de la infección pos trasplante de órgano sólido

a) Temprano (menos de un mes): relacionadas con el acto quirúrgico y los efectos de la inmunosupresión de inducción; infecciones nosocomiales

b) Intermedio (entre un mes y seis meses): predominan las infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión, como son *P. jirovecii*, *Citomegalovirus*, *Aspergillus*, *Listeria*, *Nocardia*.

c) Tardío (posterior a los seis meses): infecciones respiratorias de la comunidad, micosis sistémicas, TBC, infecciones gastrointestinales. (12)

1.1.3 Evaluación del receptor y donador

En la evaluación pretrasplante en el receptor se realiza una búsqueda infecciosa con los siguientes paraclínicos fase II, según la Guía colombiana de trasplante cardíaco (13):

- IgG CMV, herpes 1 y 2, varicela Zoster, toxoplasma, rubéola, sarampión, paperas, Chagas, elisa VIH, elisa VHC, anticuerpos totales VHA, core total VHB, HBsAg, HBsAc, serología Epstein-Barr virus, serología HTLV-1, serología VDRL, baciloscopia de esputo, tuberculina.

1.1.4 Prevención de la infección

a) Profilaxis antibiótica.

- Ganciclovir – valganciclovir por tres meses en pacientes con CMV D+/R-, uso de anticuerpos anti-linfocitos, D+/R+ o D-/R+.
- TMP-SMX: (160-800 mg) tres días a la semana por mínimo seis a doce meses, en prevención contra *P. Jirovecii*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, *Listeria*.
- Aciclovir 400mg vo cada 12 h por seis meses, evitando VHS y herpes zoster.
- Nistatina suspensión (500.000 U) cuatro a cinco veces al día por seis meses, evitando candidiasis oroesofágica y sistémica.
- Isoniacida 300mg día por 9 meses, en TBC latente. (13)

1.2 Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia y cuáles son los factores asociados a infecciones en el primer año postrasplante de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología en el periodo 2005 – 2015?

1.3 Justificación

Es necesario conocer la incidencia de infecciones postrasplante cardiaco y definir las variables que pueden ser consideradas asociadas a la presentación de las infecciones. Esta información permitirá establecer cuáles de nuestros pacientes se beneficiarían de un monitoreo más cercano, esquemas profilácticos modificados y otros métodos de prevención específica.

De esta forma fortaleceríamos el programa de trasplante no solo cardiaco, sino de otros órganos sólidos de la Fundación Cardioinfantil, con impacto en los demás programas de nuestro país. Así como, se fortalecería la base de datos en trasplante cardiaco, usando este ejercicio como plataforma en estudios posteriores prospectivos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo General

Determinar la incidencia de infección y factores asociados a esta en el primer año postrasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil - IC.

2.2. Objetivos Específicos

Describir las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes trasplantados cardiacos durante el primer año posterior al trasplante.

Determinar la incidencia de infección en el primer año post trasplante cardiaco

Conocer las características microbiológicas, micológicas, virológicas de los aislamientos obtenidos de cualquier muestra biológica, en los pacientes trasplantados cardiacos infectados.

Determinar los factores asociados a infecciones en el primer año post trasplante cardiaco

3. Metodología

3.1. Diseño de Investigación

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Este diseño ofreció las 2 ventajas de los estudios analíticos observacionales: 1. Como casos y controles permitió determinar el efecto de varios factores en un desenlace. 2. Anidado en una cohorte, en este caso de todos los trasplantados, permitió determinar la incidencia del evento, respondiendo esto al objetivo general.

Este fue un estudio exploratorio para conocer los factores asociados a infecciones que será base de nuevos estudios e hipótesis de investigación, en esta investigación en particular no se inició con una hipótesis específica sobre un factor asociado a infección.

3.2. Estrategia de muestreo

Muestreo no probabilístico que incluyó todos los pacientes sometidos a trasplante cardiaco desde el inicio del programa hasta junio de 2015. Los casos fueron los pacientes que sufrieron infecciones durante el primer año postrasplante. Los controles fueron los pacientes sin evidencia de infección durante el mismo periodo.

3.3. Tamaño de la muestra

Dado el número finito de pacientes trasplantados se realizó un cálculo del poder del estudio para buscar diferencias entre pacientes infectados o no infectados, cálculo realizado en Tamaño de la Muestra V 1.1, con el total de pacientes trasplantados a la fecha, proporción de infecciones encontradas, error alfa de 0,05 y asumiendo análisis a 2 colas, el poder del estudio es de 64% encontrando diferencias entre los pacientes infectados y los no infectados.

3.4. Criterios de selección

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

3.4.1. Población de estudio

Pacientes trasplantados de corazón en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología en el periodo comprendido entre 2005 al 2015, con seguimiento a un año postrasplante.

Para este estudio, el desenlace o la variable dependiente fue la presencia de infección en el postoperatorio de trasplante cardiaco que se define como: diagnóstico del primer episodio de infección por hallazgos clínicos, serológicos, aislamientos microbiológicos, imagenológicos; que conllevaron al manejo médico o quirúrgico de una enfermedad infecciosa, con datos tomados de la historia clínica en medio físico o por sistema en el primer año postrasplante.

3.4.2. Criterios de Inclusión

Pacientes trasplantados de corazón por cualquier indicación, en la Fundación Cardioinfantil - IC.

Seguimiento por un año posterior al trasplante en la institución o que fallecieron durante este periodo de tiempo.

3.4.3. Criterios de Exclusión

Pacientes con infecciones previas al trasplante cardiaco.

No posibilidad de recolección de datos exactos.

3.5. Estrategia de recolección de los datos.

Todos los datos del estudio fueron recolectados desde la historia clínica a una base de datos en Excel.

3.6. Estrategia de seguimiento

Se revisaron las historias clínicas hasta el primer año posterior a la fecha de la cirugía.

3.7. Descripción de los procedimientos del estudio

No se realizó ningún tipo de intervención por la naturaleza retrospectiva del estudio. Los procedimientos fueron enfocados en la extracción de las variables de la historia clínica, paraclínicos y demás documentados que tuvieran la información del estudio.

3.8. Definición de Variables

En el anexo 1 se observan las variables del estudio.

3.9. Control de sesgos

Selección: Este estudio fue anidado en una cohorte de pacientes trasplantados lo cual permitió que todos los pacientes con posibilidades de entrar en el estudio tuvieran la misma opción.

3.10. Procesamiento de Datos

Una vez ingresados los datos al formato en Excel, se realizó una revisión de los valores extremos, faltantes, erróneos y no concordantes, confrontando la historia clínica.

3.11. Plan de Análisis

Se realizó un análisis univariado teniendo en cuenta la naturaleza de cada variable y así describir la cohorte en la cual se anidó el estudio. Las variables cualitativas se describieron en números absolutos y proporciones, las variables continuas según su distribución (evaluada por prueba de Shapiro Wilk) se describieron con media o mediana y su respectiva medida de dispersión.

Se realizó un análisis de los casos y los controles para determinar las diferencias entre estos dos grupos, las comparaciones se efectuaron así: variables continuas Mann-Whitney y variables categóricas Test de Fisher. Se hizo un análisis bivariado entre las variables del estudio y el desenlace (infección) para seleccionar las variables que se evaluaron en el modelo de regresión logística.

Una vez obtenido el modelo completo, los factores asociados fueron determinados por un proceso de eliminación hacia atrás (backward), utilizando un modelo de regresión logística. Se inició con el modelo más extenso que contenía las variables que en el análisis bivariado obtuvieron un valor de p menor a 0,2. Se ejecutó una evaluación de interacción sin embargo no se consideraron interacciones clínicamente relevantes, la confusión, la colinealidad y diagnósticos de regresión permitieron determinar el modelo más parsimonioso y que presentará el mejor rendimiento para la explicación de la variable desenlace. La asociación entre las variables y la infección fue estimada por el odds ratio (OR) y el 95% intervalo de confianza (IC). Los factores asociados con valor de p menor a 0,05 fueron aceptados como estadísticamente significativos. El análisis se hizo en STATA 13.0.

3.12. Prueba Piloto

No aplica.

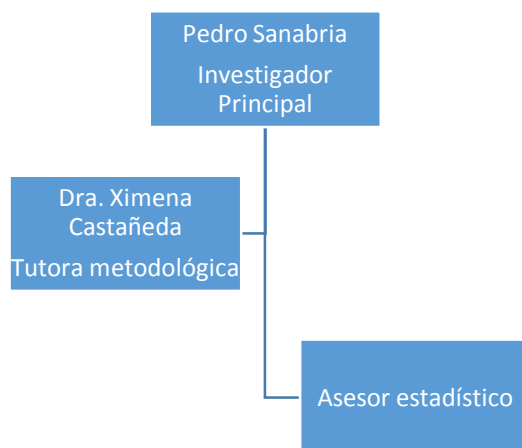
3.13.Consideraciones Éticas

El presente estudio correspondió a una investigación sin riesgo de acuerdo a la clasificación expuesta en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud.

El manejo de la historia clínica y demás datos consultados se realizó bajo normas de confidencialidad, previa autorización del comité de ética e investigación de la Fundación Cardioinfantil.

Organigrama

Figura 2. Organigrama del estudio



3.14. Cronograma de actividades realizadas

Tabla 1. Cronograma

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Preparación Protocolo	X					
Aprobación		X				
Recolección			X	X		
Análisis					X	
Documento final						X

3.15. Presupuesto

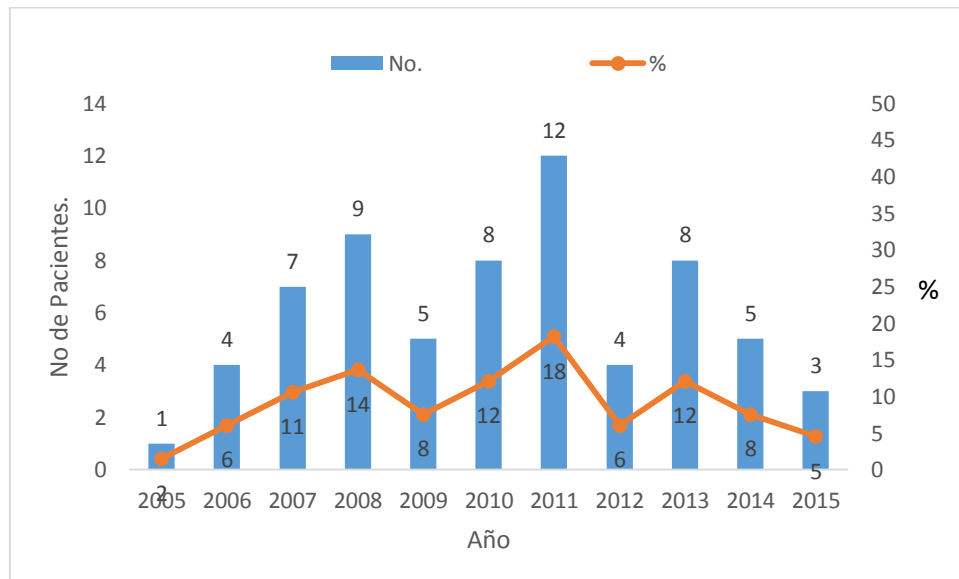
Tabla 2. Presupuesto ejecutado

Tipo de requerimiento.	Descripción	Valor (Aprox. en pesos Col)	APORTE INVESTIGADOR
Búsqueda de artículos	Información relevante para la publicación.	\$300.000	\$300.000
Papelería	impresión de documentos (tesis, artículo, poster)	\$500.000	\$500.000
Revisión de historias y recolección de datos	Digitador y auditor para la consecución de los datos.	\$500.000	\$500.000
Análisis de datos	Estadísticos	\$2.600.000	\$2.600.000
Publicación	Traducción, gastos publicación, presentación en congreso	\$2.400.000	\$2.400.000
Total		\$5.700.000	\$5.700.000

4. Resultados

Entre noviembre de 2005, fecha de inicio del programa de trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil – IC, y junio de 2015 se realizaron 66 trasplantes. En la figura 3 se observa la tendencia anual de procedimientos. En esta figura se observa que el año 2011 cuenta con el mayor número de trasplantes seguido de los años 2008 y 2013 respectivamente. La frecuencia en el número de trasplantes ha disminuido desde el año 2013.

Figura 3. Tendencia anual de procedimientos



En la tabla 3 se describen las características de los pacientes trasplantados. La mayor proporción de los pacientes trasplantados fueron de sexo masculino, con una mediana 45 años de edad. La cardiopatía más frecuente fue la dilatada, los antecedentes más comunes diabetes y enfermedad renal.

Tabla 3. Características de los pacientes trasplantados

Variable	Resultado	
Sexo Masculino n %	50	75,8%
Edad años, Mediana RIC	45	37-54
Índice de masa corporal Kg/m2 Mediana RIC	23,2	20,7 – 24,8
Tiempo en lista meses, Mediana RIC	1,2	0,5-2,8
Indicación del trasplante		
<i>Dilatada n %</i>	26	39,4
<i>Isquémica n %</i>	19	28,8
<i>Chagásica n %</i>	9	13,6
<i>Dilatada toxica n %</i>	4	6,1
<i>Dilatada posparto n %</i>	3	4,6
<i>Congénita n %</i>	2	3,0
<i>Choque cardiogénico n %</i>	1	1,5
<i>Dilatada viral n %</i>	1	1,5
<i>Valvular n %</i>	1	1,5
Creatinina mg/dl, Mediana RIC	1,1	0,9-1,3
Bilirrubina mg/dl Mediana RIC	1,5	0,9-2,0
Hipertensión arterial, n %	8	12,1

Diabetes Mellitus n %	16	21,2
Enfermedad Renal crónica n %	15	22,7
Enfermedad pulmonar obstructiva n %	4	6,1
Inmunosupresión previa n %	1	1,5
Hospitalización previa n %	36	55,4
Cirugía cardíaca previa o Retrasplante n %	20	45,5

RIC: rango intercuartil.

En la tabla 4, se describen las características inmunológicas del receptor y del donante, se evidencia el predominio de serologías positivas para CMV, EBV, varicela zoster en casi todos los pacientes, adicionando trasplantados controlados con VIH, hepatitis B y hepatitis C.

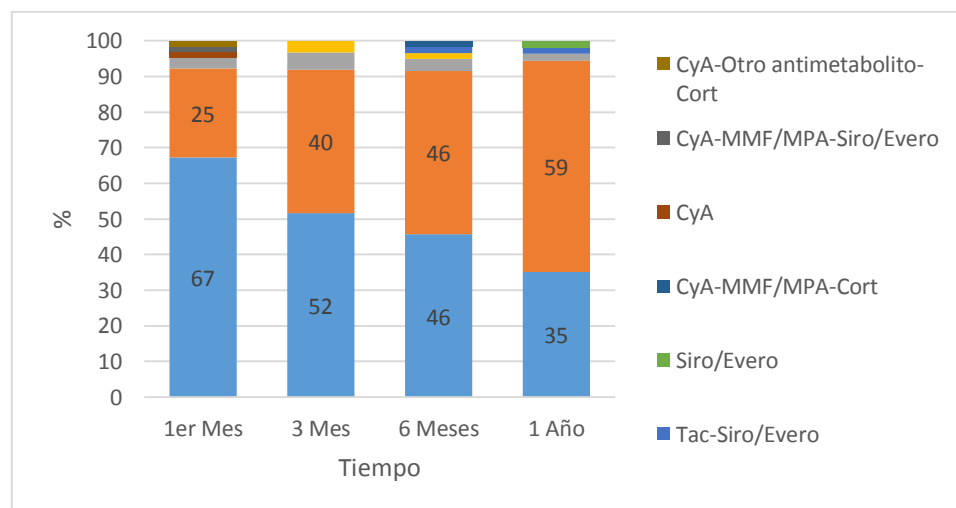
Tabla 4. Características inmunológicas del receptor y del donante

Variable	Receptor N/D (%) Serologías positivas	Donante N/D (%) Serologías positivas
Receptor CMV IgG	59/65 (90,8)	41/47 (87,2)
Receptor EBV IgG	65/66 (98,5)	16/30 (53,3)
Receptor toxoplasma	42/65 (64,6)	11/45 (24,4)
Receptor Herpes 1	47/62 (75,8)	-
Receptor Herpes 2	18/62 (29)	-
Receptor Varicela Zoster	53/59 (89,8)	-

Receptor ELISA VIH	1/66 (1,5)	-
Receptor VHC	1/66 (1,5)	-
Receptor VHB	2/66 (3,0)	-
Receptor VDRL	1/66 (1,5)	0
Receptor PPD.	8/61 (13,1)	-
Infección previa	16/66 (24,2)	3/53 (5,8)

En la figura 4 se observa la distribución de la terapia inmunosupresora recibida teniendo en cuenta el tiempo de evolución del postrasplante. Al primer mes postrasplante la mayoría de pacientes tienen el esquema CyA-MMF/MPA seguido de la terapia Tac-MMF/MPA, en el seguimiento al año esta proporción se invierte con uso mayoritario de Tacrolimus y los otros esquemas mantienen una menor proporción.

Figura 4. Terapia inmunosupresora según el tiempo de evolución del trasplante



La incidencia de infecciones a un año fue de 45% (30/66), a la fecha del último control el 22,7% (15/66) de los pacientes trasplantados habían fallecido, el 33% secundaria a sepsis, dos casos por infección pulmonar, dos casos de infección en piel y un caso de infección de vías urinarias.

En la figura 5 se observa la curva en función de riesgo de aparición de infecciones en los primeros 12 meses, en la tabla 5 se observa el riesgo de infección a 1, 3 6 meses y 1 año. El riesgo en tiempo más importante de la primera infección, es en los primeros tres meses postrasplante, posterior a este hay una menor frecuencia de infección. Por esta razón, en la Curva de Nelson-Aalen Riesgo acumulado de aparición de infecciones, se evidencia una mayor pendiente en los primeros tres meses y posterior hay una estabilización de la misma.

Figura 5. Curva de riesgo de aparición de infecciones

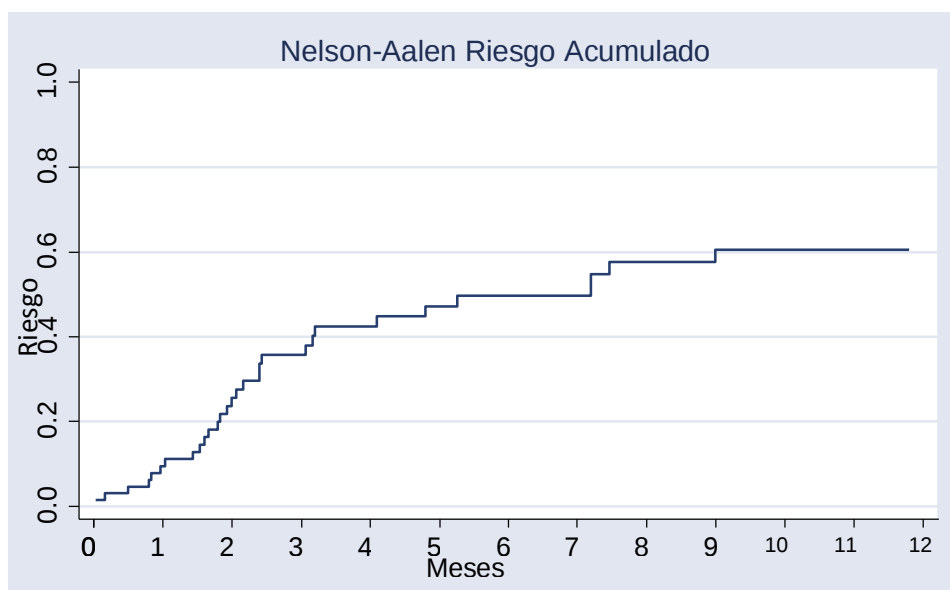


Tabla 5. Riesgo de infección a 1, 3, 6 meses, y 1 año.

Tiempo en meses	Total Pacientes	Infectados	Riesgo Acumulado	IC 95%
1	61	6	9,5	4,2 - 21
3	47	14	36,3	23 - 55
6	41	6	49,5	33 - 73
12	30	4	60,5	42 - 87

Según la figura 6, durante los primeros tres meses postrasplante tuvo mayor relevancia la infección pulmonar y piel, posterior a este periodo, se hace más frecuente la infección de tejidos blandos. En la Tabla 6, se observan los aislamientos de la infecciones con un predominio de los bacilos gram negativos, seguido de Aspergillus y Herpes.

Figura 6. Sitio de las infecciones por mes

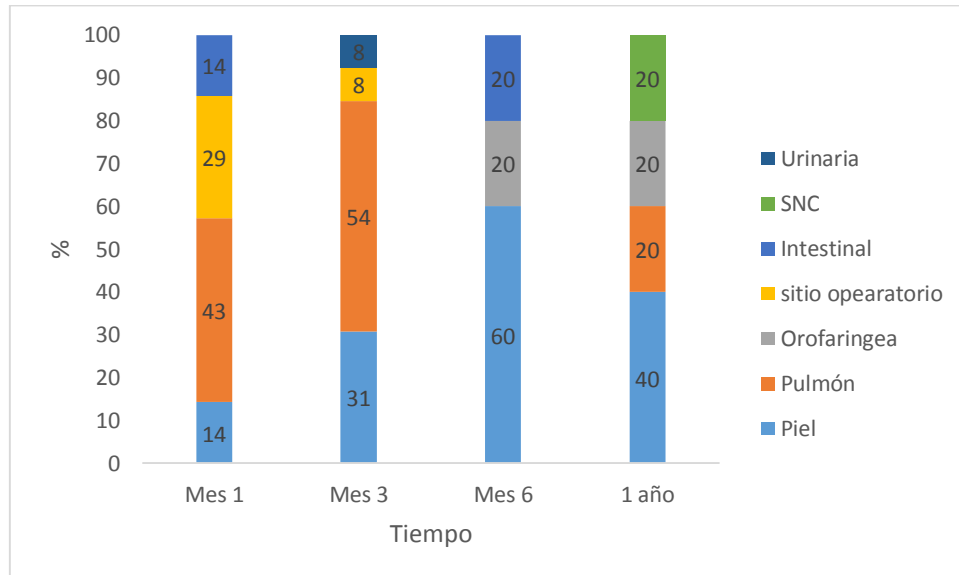


Tabla 6. Aislamiento microbiológico

Microorganismo Aislado	No.	%
<i>Aspergillus spp</i>	7	21,9
Sin aislamiento	6	18,8
<i>Herpes simple</i>	4	12,5
<i>Escherichia coli</i>	3	9,4
<i>Entamoeba histolytica</i>	2	6,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	6,3
<i>Serratia marcescens</i>	2	6,3
<i>Citomegalovirus</i>	1	3,1
<i>Criptococcus spp</i>	1	3,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3,1
<i>Varicela zoster</i>	1	3,1
Total Microorganismos*	32	100,0

*El denominador para el análisis de microorganismo fue el total del resultado de los aislamientos

A continuación se presentan los resultados del análisis bivariado con el cual se obtuvieron las variables que ingresaran al modelo de regresión logística. Este análisis permitió determinar las diferencias entre los pacientes que presentaron infección y los que no durante el primer año post trasplante. Los pacientes del grupo con infección tuvieron una mayor proporción de mujeres y una mayor estancia en UCI posoperatoria, diferencia que fue estadísticamente significativa.

Tabla 7 Análisis bivariado

Variable	Sin infección	con infección	Valor p
Sexo Femenino n (%)	4 (11,1)	12 (40)	0,006
Edad, años mediana (RIC)	47 (36,5-55,5)	43,5 (37-53)	0,49
IMC kg/m ² mediana (RIC)	22,8 (20,7-24,6)	23,5 (20,7-25,5)	0,71
Tiempo en lista, meses mediana (RIC)	1,8 (0,5-2,9)	0,7 (0,3-2,6)	0,32
Indicación del trasplante			0,11
Chagásica n (%)	5 (13,9)	4 (13,3)	
Otras n (%)	3 (8,3)	1 (3,3)	
Dilatada n (%)	14 (38,9)	20 (66,7)	
Isquémica n (%)	14 (38,9)	5 (16,7)	
Creatinina mediana (RIC)	1,1 (1-1,2)	1,1 (0,9-1,3)	0,41
Bilirrubina mediana (RIC)	1,3 (0,8-1,8)	1,6 (1,1-2,3)	0,29
Hipertensión Arterial n (%)	5 (13,9)	3 (10)	0,63
Diabetes mellitus n (%)	9 (25)	7 (23,3)	0,88
Enfermedad renal crónica n (%)	5 (13,9)	3 (10)	0,06
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica n (%)	2 (5,6)	2 (6,7)	0,85
Inmunosupresión previa o enfermedad autoinmune n (%)	0	1 (3,3)	0,27
Hospitalización inmediatamente antes del trasplante n (%)	20 (55,6)	16 (55,2)	0,97
Cirugía previa o retrasplante n (%)	10 (41,)	10 (50)	0,58
Receptor IgG Citomegalovirus n (%)	33 (91,7)	26 (89,7)	0,78
Receptor IgG Ebstein Barr n (%)	35 (97,2)	30 (100)	0,36
Receptor toxoplasma n (%)	24 (66,7)	18 (62,1)	0,7
Receptor herpes tipo 1 n (%)	24 (66,7)	23 (76,7)	0,88

Receptor herpes tipo 2 n (%)	9 (28,1)	9 (30)	0,87
Receptor varicela zoster n (%)	29 (90,6)	24 (88,9)	0,83
Receptor ELISA VIH n (%)	1 (2,8)	0	0,36
Receptor Virus Hepatitis C n (%)	1 (2,8)	0	0,36
Receptor Virus Hepatitis B n (%)	2 (5,6)	0	0,19
Receptor Serología sífilis n (%)	0	1 (3,3)	0,27
Receptor tuberculina n (%)	5 (15,6)	3 (10,3)	0,54
Donante IgG citomegalovirus n (%)	25 (86,2)	16 (88,9)	0,79
Donante IgG Epstein Barr n (%)	11 (61,1)	5 (41,7)	0,29
Donante toxoplasma n (%)	6 (21,4)	5 (29,4)	0,55
Infección previa receptor n (%)	12 (33,3)	4 (13,3)	0,06
Infección previa donante n (%)	2 (6,7)	1 (4,5)	0,75
Uso de soporte circulatorio n (%)	3 (8,3)	1 (3,3)	0,39
Uso de ventilación mecánica previa n (%)	2 (5,6)	0	0,19
Uso de inotropia n (%)	7 (19,4)	4 (13,3)	0,51
Tiempo de isquemia min mediana (RIC)	225 (190-280)	225 (190-300)	0,49
Tiempo clampeo min mediana (RIC)	82 (64-92)	71 (62-87)	0,22
tiempo de circulación extracorpórea min mediana (RIC)	124 (108-143)	116 (108-140)	0,38
Estancia hospitalaria días mediana (RIC)	32,5 (21-86,5)	56 (23-92)	0,4
Estancia en uci días mediana (RIC)	6 (4,5-7)	7 (6-11)	0,002
Esquema de inducción			0,27
Metilprednisolona n (%)	4 (11,1)	3 (10)	
Metilprednisolona/Basiliximab n (%)	22 (61,1)	13 (43,3)	
Metilprednisolona/Daclizumab n (%)	10 (27,8)	14 (46,7)	

La mediana de edad fue similar entre los 2 grupos y es importante ver la no asociación del riesgo de infección con un esquema de inmunosupresión de inducción, ni de mantenimiento en particular. (Tabla 7 y 8)

Tabla 8. Comparación del esquema de inmunosupresión de mantenimiento entre pacientes infectados y no infectados

Inmunosupresión de Mantenimiento (%)	Sin infección	con infección	Valor P
1 mes %			0,53
CyA	0,0	3,3	
CyA-MMF/MPA	73,5	60,0	
CyA-MMF/MPA-Sirolimus/Everolimus	0,0	3,3	
CyA-Otro antimetabolito	5,8	3,3	
Tac-MMF/MPA	20,6	30,0	
3 Mes %			0,97
CyA-MMF/MPA	51,5	51,7	
CyA-Otro antimetabolito	6,1	3,5	
Tac-MMF/MPA	39,4	41,4	
Tac-Otro antimetabolito	3,0	3,5	
6 Mes %			0,42
CyA-MMF/MPA	46,9	44,4	
CyA-MMF/MPA-Corticoide	0,0	3,7	
CyA-Otro antimetabolito	6,3	0,0	
Tac-MMF/MPA	43,8	48,2	
Tac-Otro antimetabolito	3,1	0,0	
Tac-Sirolimus/Everolimus	0,0	3,7	
1 año %			0,51
CyA-MMF/MPA	37,9	32,0	
CyA-Otro antimetabolito	3,5	0,0	
Sirolimus/Everolimus	3,5	0,0	

Tac-MMF/MPA	51,7	68,0	
Tac-Sirolimus/Everolimus	3,5	0,0	

CyA: ciclosporina; MMF/MPA: micofenolato mofetil/Acido micofenólico; Tac: tacrolimus

Al modelo se ingresaron las variables según lo determinado en el plan de análisis, ajustando por covariables, la presencia de enfermedad renal crónica antes del trasplante y pacientes con diagnóstico de cardiopatía dilatada como indicación del trasplante se asociaron a la presencia de infecciones. (Tabla 9)

Tabla 9. Modelo final de regresión para infecciones

Infección 12 meses	Odds Ratio	P>z	Intervalo de Confianza 95%	
Enfermedad renal crónica, SI	6.7	0.017	1.4	32
Cardiopatía dilatada, SI	4.7	0.018	1.3	17

La prueba de bondad de ajuste arrojó un valor de p de 0.49 lo que indica que el modelo ajusta adecuadamente, el área bajo la curva fue de 0.7 lo que indica un moderado poder de predicción, el R^2 fue del 0.60 lo que indica que en un 60% la presencia de infecciones a 12 meses puede ser explicada por estas dos variables.

5. Discusión

El trasplante cardiaco es la alternativa de tratamiento para personas con falla cardiaca refractaria, dado que mejora la supervivencia y calidad de vida en este grupo de pacientes; ellos deben cumplir con la indicación, para entrar en un estudio exhaustivo pretrasplante, en donde se demuestra el mal pronóstico a corto plazo de su enfermedad y se confirma que no existe ninguna otra medida terapéutica alterna tanto médica, como quirúrgica, que pueda proporcionarle mayor bienestar que el trasplante, además de demostrar la ausencia de contraindicaciones y acordar el momento preciso para ingresarlo en la lista de espera.

Este procedimiento no está exento de complicaciones, siendo la causa de muerte postrasplante más frecuente alrededor del 13,9%, debido a infecciones, seguido de la enfermedad vascular del injerto, la falla multiorgánica y los tumores, según Registro Español de Trasplante Cardiaco, en su XXV Informe Oficial. (7)

En este estudio, se tomaron pacientes desde noviembre de 2005 al inicio del programa de trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cancerología, hasta junio de 2015, encontrando una cohorte de pacientes trasplantados jóvenes con mediana de edad de 45 años, a diferencia del Registro Internacional de la Sociedad de Trasplante de Corazón y Pulmón, una cohorte que comprende desde 2006 hasta junio de 2013, en donde se evidencia una mediana de 54 años. (5) Se demuestra una proporción de hombres del 75,8%, igual a la mostrada en el registro español y en el registro internacional. (5,7)

Dentro de las indicaciones de trasplante cardiaco la más frecuente en este estudio fue la cardiopatía dilatada, similar a lo observa en el registro español y una menor proporción de pacientes con cardiopatía isquémica 28.8% frente al 35.9% del estudio de González – Vélchez. (7) Dado que nos encontramos en una región tropical endémica de *Tripanosoma cruzi* encontramos en tercer lugar la cardiopatía chagásica en nuestro estudio, como indicación importante de trasplante a diferencia de la cardiopatía valvular con solo 1.5%.

La Enfermedad Renal Crónica con tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73m², fue el antecedente más frecuente en la cohorte de la Fundación Cardioinfantil, seguido de la diabetes mellitus y mostrando una proporción menor de hipertensión arterial a diferencia del Registro Internacional de la Sociedad de Trasplante de Corazón y Pulmón, en donde fue el antecedente más relevante en 46% de los pacientes trasplantados cardiacos. (5)

En este estudio se encontró una proporción mayor, alrededor del 24% de los pacientes presentaron una infección previa al trasplante, a diferencia del estudio de González – Vélchez con 14.4% que podría modificar la incidencia posterior de infecciones, en el periodo postrasplante (7), aunque dentro del análisis de datos no se encontró asociación con esta variable.

Al momento del estudio, el 6.1% de los trasplantados habían recibido soporte circulatorio a diferencia del registro hecho en varias naciones como Norteamérica, Europa y otras, en donde el 36% de los pacientes reciben soporte circulatorio ventricular previo al trasplante, sin contar los pacientes con BCIA (Balón de contrapulsación intraaórtico). (5)

Respecto a los laboratorios y exámenes prequirúrgicos, fue llamativo la positividad en el 13,1% de tuberculina. Posterior al trasplante no se demostró tuberculosis activa al primer año de seguimiento, lo que puede ser explicado por la efectividad de la profilaxis con isoniacida en pacientes con tuberculosis latente, así como una mayor activación de la micobacteria después del primer año postrasplante, como lo reportado en un estudio en Arabia Saudí. (20)

En el grupo de pacientes trasplantados en la Fundación Cardioinfantil se dio como inducción en la mayoría de los casos un antagonista IL-2 más metilprednisolona en bolos; Al inicio del programa con Daclizumab hasta finales de 2009 y posterior con Basiliximab, solo el 10.9% recibió metilprednisolona como inmunosupresión de inducción, parecido a lo visto en la serie española en donde se evidencia el uso de antagonistas de IL-2 en el 80%, con una diferencia sustancial dado la no utilización de Antitimoglobulina en la cohorte, ya que este medicamento es más utilizado en pacientes con retrasplante, como puede suceder

más frecuente en los programas de trasplante en Norteamérica y Europa. (5) En este estudio no se vio ninguna asociación entre paciente infectados y no infectados con un valor de $p=0,27$.

En la inmunosupresión de mantenimiento la tendencia hacia el uso del tacrolimus es evidente al finalizar el año postrasplante, en comparación del uso inicial con ciclosporina en el postrasplante inmediato; también es apreciable el uso del micofenolato mofetil como antiproliferativo, en conjunto con el uso del corticoide en casi todos los pacientes y el uso escaso de azatioprina, así como uso moderado de los inhibidores mTOR. Figura 4. Estos datos son similares al Registro Internacional de trasplante cardíaco (5). No se evidenció asociación con valor estadístico significativo para los diferentes tipos de esquemas inmunosupresores al primer, tercer, sexto mes o a un año postrasplante.

La incidencia de infección al primer año postrasplante fue del 45%, cifra parecida al estudio realizado por Sánchez-Lázaro, en 2007 (14) y más alta incidencia que la Clínica Mayo donde fue el 22%, en el 2006. (9) Con un 31% de infecciones bacterianas en su mayoría por bacilos gram negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, entre otros), a diferencia del predominio de *Staphylococcus aureus* del estudio de Sánchez-Lázaro, que podría ser explicado por el alto porcentaje de no aislamiento en las infecciones de piel en este estudio.

Se demuestra un aumento de casos con Aspergilosis pulmonar, 21.8% en comparación de las diferentes series. (18) Y es importante la poca aparición de citomegalovirus en esta cohorte, con solo un caso, a pesar de la búsqueda tan importante de este agente en el paciente con sospecha de infección postrasplante, debido a las múltiples publicaciones que hacen ver la importancia de este microorganismo en el primer año postrasplante como agente infectante y como factor asociado a rechazo de órgano, en algunos grupos se asociaba a 50% de infección latente o activa, y en la era de la profilaxis con valganciclovir dependiendo de la serología donante – receptor, puede reducirse hasta el 3% de incidencia, que fue también lo esperado en esta cohorte(15 -16).

Respecto a la localización de la infección, comparado con la Clínica Mayo en Rochester, por un periodo de 18 años, hasta el 2006 (9), en la cohorte de la Fundación Cardioinfantil en

Colombia, se presentaron también más infecciones pulmonares en los primeros tres meses, siendo esta localización asociada a mortalidad; seguido de infección en piel y sitio operatorio. Posterior al tercer mes, la infección de tejidos blandos fue frecuente, parecido al grupo de la Clínica Mayo. (9)

Se encontró un mayor riesgo de infección en los primeros tres meses, visto en la Curva de riesgo de aparición de infección (figura 5), con un riesgo del 36.3 (IC 95% 23 – 55), estos datos son afines con lo encontrado en el estudio de Sánchez, en un hospital de Valencia, España, en donde más del 75% de las infecciones fueron en estos primeros meses. (14) Esto es explicable por la utilización de la inmunosupresión de inducción, en la mayoría de los pacientes con metilprednisolona más inhibidor de IL 2, además con el inicio de la inmunosupresión de mantenimiento con altas dosis de corticoide, ciclosporina o tacrolimus y micofenolato mofetil.

Las dos variables más importantes en el modelo final de regresión para infecciones fueron la enfermedad renal crónica y la cardiopatía dilatada, explicando más del 60% de los casos de infección. En la bibliografía no se encuentra una relación directa entre la indicación del trasplante y un aumento del riesgo de infección, por lo que se considera un hallazgo novedoso en este estudio, que posibilita en el futuro la utilización de profilaxis en este grupo de pacientes.

La mortalidad global del grupo trasplantado fue del 22%, de estas la causa más importante fue sepsis con el 33% y estuvo presente en todos los casos en los primeros tres meses postrasplante, encontrando aislamientos de Bacilos gram negativos y aspergilosis pulmonar. La incidencia de tasas de infección por bacilos gram negativos se ha observado en el primer mes postrasplante de órgano sólido, con una mortalidad aproximada al 5% de los pacientes (17).

Fue alta la proporción de infecciones pulmonares en los pacientes con cardiopatía dilatada, con $p = 0.03$, un grupo de estos pacientes fueron hombres con aspergilosis pulmonar y esto podría aumentar la mortalidad según el estudio Nina Nigh, (18) Por esta razón, es importante

tener en cuenta la posibilidad de brindar profilaxis antifúngica, en pacientes con alto riesgo de infección fúngica invasora (19).

Entre las limitaciones de este estudio se cuenta con la cantidad reducida de pacientes trasplantados de corazón en la cohorte. También se trata de un estudio retrospectivo, pudiendo escaparse variables no mediadas en el presente trabajo, que podrían ser un factor asociado a la infección en el primer año postrasplante cardíaco.

6. Conclusiones

La frecuencia de infecciones en los pacientes trasplantados cardiacos en la Fundación Cardioinfantil IC es similar a la observada en la literatura.

Mayor riesgo de aparición de la primera infección del 36.3% (IC 95% 23 – 55) en los primeros tres meses, con un predominio por infección pulmonar y piel en este periodo.

Dentro de los organismos aislados más importantes en los primeros tres meses, se encuentran bacilos gram negativos y *Aspergillus* spp.

La mayoría de estos pacientes infectados tuvieron cardiopatía dilatada como indicación de trasplante, esta cardiopatía se relacionó con infecciones pulmonares.

La aparición de infecciones en el primer año postrasplante, puede ser explicada por la presencia de cardiopatía dilatada y por enfermedad renal crónica.

Dado el mayor riesgo en pacientes con cardiopatía dilatada y enfermedad renal crónica se recomienda la realización de un seguimiento más estrecho en estos pacientes, así como la posibilidad de realizar un estudio de colonización bacteriano y fúngico previo, para realizar profilaxis durante el postrasplante.

7. Bibliografía

1. Taylor D, Edwards L, Boucek M, Trulock E, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2007 Aug; 26(8):769-81
2. Taylor D, Edwards L, Boucek M, Trulock E, Deng M, Keck B, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Heart Transplant Report—2005. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2005 Aug; 24(8): 945 - 55.
3. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, et al. Epidemiology and risk factores for late infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2011 Dic; 13(6): 598-607.
4. Avery k, Fishman J. Infectious diseases in transplantation. The Cleveland Clinic - American Society of Transplantation, Boston, USA. 2011.
5. Lund L, Edwards L, Kucheryavaya A, Benden C, Christie J, Dipchand A, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Official Adult Heart Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014 Oct; 33(10): 996 – 1008.
6. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: are port of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15; 128(16): 1810 – 52.

7. González-Vílchez F, Gómez M, Almenar L, Crespo M, Arizón J, Palomo J, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2013). *Revista Española de Cardiología*. 2014;67(12):1039–1051
8. Birati E, Rame E. Post-Heart Transplant Complications. *Critical Care Clinics*. 2014 Jul; 30(3): 629 – 37.
9. Van de Beek D, Kremers WK, Del Pozo J, Daly R, Edwards B, et al. Effect of Infectious Diseases on Outcome After Heart Transplant. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008 Mar;83(3):304-8
10. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs*. 2007;67(3):369-391.
11. Prada, O. Crespo, M. Manual de trasplante cardíaco para residentes. *Libro del Hospital Universitario A Coruña*. 2012: 1-26.
12. Fishman, J.A. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England journal of medicine*. 2007 Dec 20; 357(25):2601-14
13. Beltrán J, Franco C, Echeverría L, Gómez E, Fernández D, Gómez JE, et al. Guías colombianas de cardiología Trasplante Cardíaco. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2009 Feb; 16(2): 29-66
14. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Blanes M, Martínez-Dolz L, Portolés M, Roselló E, et al. Timing, etiology, and location of first infection in first year after heart transplantation. *Transplantation proceedings*. 2010 Oct; 42(8):3017-9

15. Mendez E, Paniagua M, Marzoa R, Barge E, Grille Z, Cañizares A, et al. Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade: effect of preemptive therapy. *Transplantation proceedings*. 2012 Nov; 44(9): 2660-2
16. Muñoz P, Cresp M. Prophylaxis of cytomegalovirus infection in heart transplantation. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2011 Dec;29 Suppl 6:52 - 5.
17. Al-Hasan M, Razonable R, Eckel-Passow J, Baddour L. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation*. 2009 Apr; 9(4): 835 – 43
18. Singh N, Limaye A, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Late-onset invasive aspergillosis in organ transplant recipients in the current era. *Medical mycology*. 2006 Aug; 44(5): 445-9.
19. Chou NK, Chi N, Wu I, Huang S, Chen Y, Yu HY, et al. Fungal infection in heart transplant recipients with severe sepsis: single- center experience. *Transplantation proceedings*. 2010 Apr; 42(3):952-4.
20. Tabarsi P, Farshidpour M, Marjani M, Baghaei P, Yousefzadeh A, Najafizadeh k, et al. Mycobacterial infection and the impact of rifabutin treatment in organ transplant recipients: a single - center study. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. 2015 Jan; 26(1):6-11

8.0 Anexos

VARIABLE	CLASIFICACION	DEFINICION	MEDICION
Sexo	Nominal	Género del paciente	1.Mujer 2.hombre
Edad	Discreta	Edad del paciente	Número
IMC	Continua	kg/m ²	kg/m ²
Fecha Ingreso a lista	nominal	Fecha	DD/MM/AAA
Tiempo en lista (meses)	Continua	Meses desde el ingreso a lista hasta trasplante	Número de Meses
Fecha de trasplante	nominal	Fecha	DD/MM/AAAA
Indicación del trasplante	nominal	Razón por la cual tiene indicado el trasplante	1 dilatado 2 isquémico 3 congénito
Creatinina	Continua	Medición mg/dl	Números
Bilirrubina	Continua	Medición mg/dl	Números
HTA	Nominal	Recibió manejo antihipertensivo	Si: 1 No: 2
DM2	Nominal	Recibió manejo con antidiabéticos orales o insulina	Si: 1 No: 2

ERC	Nominal	Tasa de filtración glomerular menor de 60ml/min/1.73m2	Si: 1 No: 2
EPOC	nominal	Recibió manejo con broncodilatadores y manejo de EPOC	Si: 1 No: 2
INMUNOSUPRESION PREVIA O ENF AUTOINMUNE	Nominal	Inmunosupresión previa medicamentosa o enfermedad autoinmune	Si: 1 No: 2
HEPATOPATIA	Nominal	Diagnóstico de Cirrosis u otra enfermedad hepática	Si: 1 No: 2
Hospitalización	Nominal	Hospitalización inmediatamente antes del trasplante	Si: 1 No: 2
Cirugía cardíaca previa o Retrasplante	Nominal	Toda cirugía a corazón abierta o dispositivo de electrofisiología o trasplante cardíaco, previa al trasplante	Si: 1 No: 2
Receptor CMV IgG	Nominal	Igg cmv	Positivo 1 Negativo 2
Receptor EBV igG	Nominal	Igg EBV	Positivo 1 Negativo 2
Receptor toxoplasma	Nominal	Igg toxoplasma	Positivo 1 Negativo 2

Receptor Herpes 1	Nominal	Igg HSV 1	Positivo 1 Negativo 2
Receptor Herpes 2	Nominal	Igg HSV 2	Positivo 1 Negativo 2
Receptor Varicela Zoster	Nominal	Igg VZ	Positivo 1 Negativo 2
Receptor ELISA VIH	Nominal	ELISA VIH	Positivo 1 Negativo 2
Receptor VHC	Nominal	Acs totales HVC	Positivo 1 Negativo 2
Receptor VHB	Nominal	Ags hep B, Acs hep B	Positivo 1 Negativo 2
Receptor VDRL	Nominal	Serología RPR VDRL	Positivo 1 Negativo 2
Receptor PPD.	intervalo	Prueba de tuberculina	Positivo 1 Negativo 2
Donante CMV igG	Nominal	Igg cmv	Positivo 1 Negativo 2
Donante EBV igG	Nominal	Igg EBV	Positivo 1 Negativo 2
Donante toxoplasma	Nominal	Igg toxoplasma	Positivo 1 Negativo 2

Donante otras serologías positivas	Nominal	Otras serologías Igg positivas del donante	Positivo 1 Negativo 2
Donante VDRL	Nominal	Serología RPR VDRL	Positivo 1 Negativo 2
Infección previa del receptor.	Nominal	Infección previa del donante	Si 1 No 2
infección previa del donante	Nominal	Infección previa del donante	Si 1 No 2
Uso de soporte circulatorio: DAV – ECMO – balón de contra pulsación	nominal	DAV – ECMO – balón de contra pulsación	DAV 1 ECMO 2 BALON 3 NO 4
Uso de ventilación mecánica.	Nominal	VMI	Si 1 No 2
Uso de inotropia	nominal	Inotrópicos	Si 1 No 2
VARIABLES QUIRURGICAS			
Tiempo de isquemia	Continuo	Horas, minutos, segundos	H,m,s
Tiempo CLAMP	Continuo	Horas, minutos, segundos	H,m,s

tiempo de circulación extracorpórea	Continuo	Horas, minutos, segundos	H,m,s
Estancia Hospitalaria	discontinua	Días	Numero de días
Estancia en UCI	discontinua	Días	Número de días
VARIABLES POSTRASPLANTE			
Esquema de inducción	nominal	Inducción inmunosupresora	1 Metilprednisolona /Daclizumab 2 Metilprednisolona / basiliximab
Esquema de mantenimiento al primer mes, tercer mes, sexto mes y un año	nominal	Mantenimiento inmunosupresor CyA ciclosporina MMF micofenolato mofetil Tac tacrolimus Siro Sirolimus Evero Everolimus Otro antimetabolito: azatioprina, micofenolato sódico	1 CyA-MMF/MPA 2 Tac-MMF/MPA 3 CyA 4 CyA-Otro antimetabolito 5 CyA-MMF/MPA-Siro/Evero 6 CyA-Otro antimetabolito-Cort 7 Tac-Siro/Evero

			8 Tac-Otro antimetabolito 9 Siro/Evero
infección a 1 año de seguimiento	nominal	Infección desde el trasplante cardiaco hasta un año de seguimiento	Si 1 No 2
Sitio de infección.	nominal	Sitio de infección	1 pulmonar 2 piel herpes 3 piel celulitis 4 piel iso 5 mediastinitis 6 SNC 7 osteomielitis 8 vias urinarias 9 faringoamigdaliti s 10 colitis 11 mononucleosis
Microorganismo aislado	Nominal	Microorganismo aislado.	Genus/Species Code
Patrón de resistencia microbiana	Nominal	Resistencia	1. BLEE 2. VMRS 3. SAMR 4. AMPc

			5. KPC
Mortalidad	Nominal	Vivo o fallece	1. Vivo 2. fallece
Causa Muerte	Nominal	Causa que conllevó a la muerte postrasplante	1. sepsis 2. no sepsis
Fecha infección al primer, tercer, sexto mes y un año de seguimiento	Nominal	Fecha	DD/MM/AAAA
Microorganismo infectante	Nominal	Microorganismo infectante	1. Bacteria 2. Hongo 3. Viral 4. Protozoario