



***Infecciones bacterianas y micóticas durante el primer año en pacientes sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá: incidencia, factores asociados y sobrevida a 5 años.***

**Trabajo de grado para optar por el título de especialista en Medicina Interna**

***Autores principales:***

*Sánchez Rincón, Efraín Guillermo  
Landazabal Balaguera, Jorge Alexander*

***Tutor temático:***

*Dra. Ximena Castañeda*

**Bogotá  
Octubre 2017**

## **INFORMACIÓN GENERAL AUTORES**

### **Dr. Efrain Guillermo Sanchez Rincón**

Médico General.

Residente tercer año de Medicina Interna

FCI – IC en convenio con Universidad del Rosario.

Teléfono: 3132772667

### **Dr. Jorge Alexander Landazábal**

Médico General.

Residente tercer año de Medicina Interna

FCI – IC en convenio con Universidad del Rosario.

Teléfono: 3124353598

### **Dra. Ximena Castañeda Luquerna**

Médica Internista.

Especialista del grupo de Infectología FCI – IC, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 316 8760807

### **Dr. Jairo Rivera**

Cirujano hepatobiliar y de trasplante hepático pediátrico.

Unidad de Trasplantes de la FCI - IC, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 317 3725638

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia que siempre me apoyo para lograr este sueño.

A mi esposa que es mi compañera incondicional.

A la doctora Ximena excelente profesional y mejor persona.

A todos los docentes que mediante su ejemplo me han enseñado a ser mejor médico.

## TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN DEL PROYECTO .....	20
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	22
3. JUSTIFICACIÓN.....	24
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	24
5. MARCO TEÓRICO .....	25
6. OBJETIVOS.....	35
6.1. Objetivo General .....	35
6.2. Objetivos Específicos.....	35
7. METODOLOGÍA .....	36
7.1. Diseño del estudio .....	36
7.2. Muestreo .....	36
7.3. Población de estudio.....	37
7.4. Criterios de Inclusión.....	37
7.5. Criterios de Exclusión .....	37
7.6. Estrategia de recolección de los datos.....	37
7.7. Estrategia de seguimiento.....	38
7.8. Definición de Variables .....	38
7.9. Plan de análisis de los datos.....	44
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	45
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	46
10. PRESUPUESTO .....	47
11. RESULTADOS.....	48
12. CONCLUSIONES .....	59
13. REFERENCIAS .....	62

## 1. RESUMEN DEL PROYECTO

**Introducción:** El trasplante hepático ha sufrido cambios considerables durante su tiempo de uso ha pasado a ser un procedimiento realizado en muchos centros a nivel mundial. Es un procedimiento que a pesar de haber mejorado en cuanto a seguridad, uno de los principales inconvenientes es la aparición de infecciones.

Es primordial conocer el comportamiento de estas infecciones con el fin de poder proponer soluciones para su prevención y manejo. Conocer también cómo se comporta la sobrevida en los pacientes a través del tiempo nos ofrece una herramienta útil del impacto de esta intervención. 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 tomar las medidas respectivas.

**Objetivo:** Determinar la incidencia de infecciones bacterianas y micóticas durante el primer año posterior a trasplante hepático en pacientes adultos atendidos de en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, así como factores asociados en el periodo comprendido entre Enero de 2005 y Diciembre de 2014.

**Metodología:** Estudio observacional analítico de tipo cohorte histórica de los pacientes sometidos a trasplante hepático en la fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología entre enero de 2005 y diciembre de 2014.

**Resultados:** 266 pacientes se incluyeron en el análisis. La hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron comorbilidades frecuentes. El año con mayor número de trasplantes fue el 2009. Las bacterias más frecuentes fueron *E coli*, *Klebsiella* y *enterococo faecalis*, mientras que los hongos fueron *Cándida spp* y *aspergillus spp*. La mortalidad fue de 13% en el total de seguimiento y de 10% a un año. Las

variables asociadas a mortalidad con significancia estadística fueron bacteriemia, infección por cualquier hongo o bacteria e infección en cualquier momento del seguimiento. La incidencia de infecciones en el primer año fue de 49% (bacterianas 46% y micóticas 11%). El riesgo de mortalidad fue de 2.3 IC 95% (1.16-4.68) si el paciente tuvo alguna infección. EL HR fue de 2.4 (1,18-5,16) si tuvo alguna infección.

## 2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El trasplante hepático es una medida terapéutica descrita por primera vez en 1955 y realizada en perros en 1958. El primer trasplante en humanos fue realizado en 1963, en paciente pediátrico con atresia biliar, que concluyó con la muerte del paciente en el acto quirúrgico. La evolución de las técnicas quirúrgicas, medicamentos y conocimientos de las enfermedades ha hecho que la sobrevida aumente en este grupo de pacientes. Debido a estas mejoras técnicas y el aumento de la sobrevida han surgido otras complicaciones, dentro de estas las infecciones asociadas a trasplante hepático. (Meirelles Júnior et al., 2015)

En el año 2013 en Colombia se obtuvo una tasa de trasplante hepático de 4 por 1 millón personas. (Salud, 2013)

Según un informe de la Red de Donación y Trasplantes 2013, INS (Salud, 2013), 961 trasplantes se hicieron en Colombia, la mayoría de órgano sólido, para una tasa de 20 trasplantes por 1 millón de personas. La frecuencia de trasplantes por órgano fueron renal (70,1%), hígado (18,4%), corazón (8,4%) y pulmón (0,8%) (A.Vera, F. Contreras, 2011)

Nuestra institución estuvo en segundo lugar en frecuencia de trasplantes luego de la fundación Santafé de Bogotá. (Salud, 2013).

Pese al progreso de la tecnología y la importancia de continuar haciendo trasplantes, la mortalidad y morbilidad son importante causa de complicación.

A pesar que existen estudios en nuestro medio, queremos aportar un número mayor de pacientes y conocer en nuestra institución el comportamiento de estas infecciones.

Identificar que determinantes de los pacientes y de los agentes etiológicos se asocian a mas mortalidad sirve para tener una impresión diagnostica temprana y tratar más eficientemente estas complicaciones.

Como antecesor importante de nuestro trabajo se debe mencionar el trabajo realizado en el año 2015 por el grupo de Infectología en la Fundación Cardioinfantil

con la base de datos del servicio de trasplantes. En este trabajo el enfoque estuvo orientado al primer mes postrasplante y las variables asociadas a la infección.



### **3. JUSTIFICACIÓN**

El trasplante hepático ha permitido aumentar la expectativa de vida de muchos pacientes con enfermedades agudas o crónicas terminales.

Los pacientes trasplantados requieren manejo inmunosupresor, lo que representa riesgo de infecciones por distintos tipos de microorganismos.

Estas infecciones implican aumento en los costos, generan o prolongan hospitalizaciones y favorecen el rechazo del órgano trasplantado.

Se desea conocer la mortalidad a 5 años en pacientes postrasplante hepático: La incidencia cuando es de origen no hepático en un 63.3 %, siendo la patología maligna la más común (29.5%), seguido por infecciones (25.1%).

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la incidencia de infecciones bacterianas y micóticas en el primer año posterior a trasplante hepático en pacientes adultos atendidos en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Diciembre 2014?

¿Cuáles son los factores asociados con la ocurrencia de infecciones bacterianas y micóticas en el primer año posterior a trasplante hepático en pacientes adultos atendidos en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Diciembre 2014?

¿Cuál es la sobrevida en a 5 años en los pacientes adultos sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Diciembre 2014?

## 5. MARCO TEÓRICO

El trasplante de órgano sólido ha permitido aumentar la expectativa de vida de muchos pacientes con enfermedades agudas o crónicas terminales. Debido a que requiere del uso de medicamentos inmunosupresores con el fin de evitar el rechazo, aparece el riesgo de infecciones por distintos tipos de microorganismos. Estas infecciones implican aumento en los costos, generan o prolongan hospitalizaciones y favorecen el rechazo del injerto. (Alberto Fica, 2007)

Se ha considerado por algunos autores que el trasplante es una cirugía de rutina con una supervivencia a uno y cinco años de 90% y 80% respectivamente. Sin embargo las infecciones afectan considerablemente esta estadística, con una frecuencia de aparición hasta de 80%. Entre las infecciones la más común es la producida por bacterias 70%, virales 20% y fúngicas 8% aunque estos valores de frecuencia pueden variar por autor. (van Hoek, de Rooij, & Verspaget, 2012)

La Universidad de Antioquia en el Hospital San Vicente de Paul en Medellín fue el primer hospital a nivel nacional en realizar un trasplante hepático (Arbeláez Gómez & Velásquez Ospina, 2005)

En 1960 se realizaron trasplantes con éxito pero con las limitaciones propias de la época, la mortalidad era cercana al 70%. El cambio vino asociado al uso de ciclosporina que demostró ser mejor que métodos usados antes como prednisolona o azatioprina. (Zarrinpar & Busuttil, 2013)

Se trasplanta según indicaciones de la literatura a los que tienen enfermedad hepática crónica con compromiso severo evidenciada por escalas de severidad validada, o enfermedad aguda y severa. Si se tiene cirrosis igual debe cumplir criterios para ser llevado a trasplante.

Las complicaciones asociadas a la cirrosis como hemorragia por varices esofágicas, ascitis, hepatocarcinoma, colangitis recurrente, hipertensión portopulmonar, encefalopatía hepática o síndrome hepatopulmonar son las que generalmente precipitan el trasplante. (Martin, DiMartini, Feng, Brown, & Fallon, 2014).

Cuando la fase pretrasplante es superada aun así el paciente debe pasar a un comité multidisciplinario para determinar quién debe entrar a la lista de espera nacional.

Para ingresar a lista de trasplante el paciente de tener ciertos criterios para poder continuar con el procedimiento. (Fox & Brown, 2012).

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 (Martin et al., 2014).

Otras causas son:

- Hepatitis viral secundaria a virus B y C
- Hepatitis autoinmune y (CBP) cirrosis biliar primaria.
- Cirrosis por alcohol
- Enfermedades metabólicas con compromiso hepático como hemocromatosis hereditaria, Wilson, Andersen o amiloidosis.
- Colestasis hepática: CBP, colangitis esclerosante primaria, atresia biliar, fibrosis quística.
- Oncológicas como carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, tumor neuroendocrino que haya hecho metástasis, entre otros.
- Enfermedad poliquística hepática, Budd-Chiari;
- Insuficiencia hepática fulminante (Fox & Brown, 2012)

Se deben escoger los pacientes que obtengan el mayor beneficio de obtener un tratamiento tan valioso, la escogencia implica predecir quien tiene más capacidad de recuperación o quien sea adherente al manejo y seguimiento para no perder el órgano. (O'Leary, Lepe, & Davis, 2008).

El conocimiento de las infecciones en paciente sometidos a trasplante es una parte muy importante del manejo integral de estos pacientes. (Cuellar-Rodríguez & Sierra-Madero, 2005)

La dificultad para detectar o sospechar una infección en paciente con trasplante de órgano sólido es más difícil que en el paciente sano. Esto se ve en la atenuación de los signos y síntomas por el uso de terapia inmunosupresora, además de otras causas de fiebre como el rechazo del injerto. (Alberto Fica, 2007)

### **Línea del tiempo para las infecciones postrasplante.**

Es de gran importancia diferenciar en que momentos de la historia natural del pos trasplante hepático (TH) se presentan las infecciones.

Existen 3 etapas que nos colocan en distintos escenarios para la búsqueda de infecciones pos trasplante. La primera etapa que comprende el primer mes es el periodo de infección nosocomial; la segunda que va desde el segundo mes hasta el sexto mes se asocia a la inmunosupresión intensa y por último después del sexto mes asociada a la inmunosupresión moderada. (Alberto Fica, 2007)

Para los diferentes periodos de inmunosupresión hay diferentes microorganismos responsables de causar infección.

El primer mes luego de la intervención se denomina postrasplante temprano. Se caracteriza por no tener inmunosupresión a dosis altas, se ve asociada a infecciones por el acto quirúrgico, infecciones que derivan del donante y ninguna infección oportunista. Se puede dañar el injerto por isquemia o reperfusión. Como se asocia a enfermedades asociadas al ambiente hospitalario no es infrecuente que tengamos *Estafilococo* resistente a metilina, resistencia a vancomicina (también por enterococo) y especies diferentes a albicans. Buscar las infecciones asociadas a catéter, por cambio en la flora endógena el *Clostridium difficile* se aísla frecuentemente, se infecta el sitio operatorio, ocurre la broncos aspiración que llevan a más tiempo hospitalario y complicaciones. No son frecuentes las infecciones secundarias al donante.

Luego del primer mes y hasta el sexto se denomina postrasplante intermedio. Aquí si tenemos inmunosupresión a dosis altas por lo mismo las infecciones oportunistas son encontradas con frecuencia (*L. monocytogenes*, *cryptococcus*, *toxoplasma*, *Pneumocystis*, *aspergillus*, y *virus como el poliomavirus importante en trasplante renal*). También hay casos de reactivación del virus hepatitis C.

Finalmente luego del sexto mes es el periodo tardío. Se asocia a disminución de las dosis de inmunosupresor.

Período final postrasplante: inicia luego del sexto mes, en el cual la terapia inmunosupresora ha disminuido y los gérmenes de la comunidad de la población general son los más prevalentes. El riesgo por infección de gérmenes oportunistas persiste en el tiempo.

Estos periodos de tiempo demuestran su utilidad en una variedad de formas:

1. En establecer un diagnóstico diferencial en las infecciones de pacientes pos TH.
2. Como pista de que hay una carga excesiva en el ambiente que favorece las infecciones bien sea intrahospitalaria o en la comunidad.
3. Guía para la escogencia de terapia profiláctica. (Alberto Fica, 2007)

Las infecciones del sitio operatorio generalmente se hace diagnostico mediante cultivo, esto es importante en el primer mes postrasplante (Horan, Andrus, & Dudeck, 2008).

Como se ha demostrado en estudios previos (Kim, 2014), casi la mitad de las infecciones en paciente pos TH ocurren los primeros dos meses. La infecciones del sitio quirúrgico están entre las causas más comunes, 11.6% de los pacientes desarrollan este tipo de infección.

Así mismo la neumonía ocurre entre 11%-28% en pos TH, siendo la mayor proporción neumonía nosocomial. Wjg. Los patógenos más comunes fueron los

gérmenes gram negativos (*P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *H. Influenza*, *Serratia marcenisis*). ((Kim, 2014)

La infección derivada del donante se presenta en menos del 1%, aun así es causa importante de mortalidad. Con los avances en terapia antibiótica incluso donantes con cierto tipo de infección pueden ser donantes comparando el riesgo beneficio. La infección de vías urinarias es la tercera causa más frecuente de infección en el periodo temprano y la segunda en periodo tardío. La incidencia se ha calculado en 0.06 episodios por cada 1000 paciente-día trasplante. Los gérmenes más comunes *E. coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *S. Aureus*, *Enterobacterias*. Por último la diarrea también es común, con una incidencia aproximada de 10%-43%, y las causas más frecuentes son por *clostridium difficile* y CMV, adicionalmente la colitis ulcerativa y por medicamentos son frecuentes. (Kim, 2014)

La exposición epidemiológica se pueden dividir en cuatro categorías superpuestas: infecciones derivadas de los donantes, infecciones derivadas del receptor, infecciones nosocomiales e infecciones de la comunidad. (Fishman, 2007)

El termino "estado neto de inmunosupresión" es usado por Fishman, y demuestra un balance entre el grado de inmunosupresión y el aumento del riesgo de infección por un lado, y por el otro el riesgo de rechazo del órgano.

Los factores encontrados incluyen:

- Terapia inmunosupresora
- Uso previo de quimioterapia
- Integridad de las barreras mucocutaneas.
- Neutropenia o linfopenia.
- Inmunodeficiencia de base.
- Condiciones que afectan el metabolismo (diabetes, desnutrición, alcoholismo, etc.) (Fishman, 2007)

El estudio se justifica durante el primer año pos trasplante debido a que después de este periodo la frecuencia de las infecciones se iguala a la población general.

Las infecciones por bacteriemia son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con TH cuyos factores de riesgo son las complicaciones que involucran la vía biliar y el tiempo de hospitalización prolongada en UCI. La mortalidad a los 30 días y al año difiere significativamente entre los pacientes que tienen bacteriemia y los que no. Mortalidad a 30 días 22.9% vs 5.9% y a un año 40% vs 10.5%.(Fishman, 2007)

Se considerara la variable de bacteriemia y de complicaciones de vía biliar dentro del estudio en curso dado su impacto.

En un estudio realizado en Taiwán se encontró que la infección más frecuente era la bacteriemia y esta se relaciona con la estancia en Unidad de cuidado intensivo, complicaciones quirúrgicas y transfusiones de hemoderivados, de manera significativa. En este estudio encontraron que un episodio de rechazo y el uso de pulsos de metilprednisolona también se asociaban mayor número de infecciones. (Chen et al., 2011)

Se tendrá en cuenta para el análisis el uso de estos medicamentos y su impacto en nuestra población.

Dentro de las infecciones asociadas a TH se encuentran las causadas por virus. En nuestro estudio se incluye esta variable solamente para identificación de ciertos microorganismos debido a limitación técnica.

En diferentes estudios se han analizado los factores de riesgo asociados a la aparición de infección en el pos TH. En un estudio publicado en 2013 se encontró que los factores estudiados incluían al donador cadavérico, el modelo para enfermedad hepática terminal (MELD), albumina, transfusión sanguínea y de plasma, anastomosis bilio-enterica, tiempo en UCI, tiempo de estancia hospitalaria.(A. Vera, F. Contreras, 2011)

Estos factores de riesgo se asocian a las infecciones tempranas, sin embargo para las infecciones luego del primer mes se hace necesario incluir otras variables que tengan relevancia en ese periodo.

En la revista de Best practice and research clinical gastroenterology resumen los factores de riesgo asociados al trasplante, al donante y los asociados al receptor. Una larga lista compone los factores de riesgo para ambos grupos y usaremos algunos de estos para nuestro estudio.

Los más importantes referidos en esta revisión son:

- Para el trasplante: Daño isquémico por reperfusión, cantidad de transfusión de hemoderivados, nivel y tiempo de inmunosupresión, rechazo, tiempo en unidad de cuidado intensivo, diálisis o ventilación, tipo de drenaje biliar, retrasplante, antibióticos, régimen antiviral y propio del ambiente.
- Para donante: Infección, tiempo en cuidado intensivo, calidad del órgano, y estado viral.
- Para receptor: Puntaje del *Model for end-stage Liver Disease* mayor a 30, desnutrición, falla renal, falla hepática aguda, presencia de infección o colonización, estatus inmune respecto a infecciones como citomegalovirus (CMV)

Recientemente polimorfismos genéticos que alteran la inmunidad innata han sido tenidos en cuenta para poder aproximarse de manera multifactorial a este problema. (van Hoek et al., 2012)

Los patrones de incidencia de los microorganismos han cambiado debido a la introducción de terapia profiláctica. En el pasado la terapia inmunosupresora estaba estandarizada debido a la poca oferta de medicamentos de este tipo, lo que hacía predecible el tipo de infecciones en el tiempo. Con nuevas terapias, nuevos patrones infecciosos han emergido. Es importante recordar que cada vez que ocurre rechazo o se debe aumentar la dosis de inmunosupresor se reajusta la línea de tiempo del



paciente ya que vuelve a estar en un periodo de alto riesgo de inmunosupresión. (Fishman, 2013)

Como Parte fundamental en el manejo del trasplante de órgano solido se dispone de la terapia inmunosupresora con el objetivo de prevenir la enfermedad de injerto contra huésped tanto aguda ( incidencia de 10-80% ) como crónica ( incidencia 30-80% ) esta variabilidad en la incidencia está asociada a características individuales tanto del huésped como del donante y la mortalidad cuando se presenta alcanza tasas de 15-40 % y 30-50% respectivamente; para evitar este desenlace catastrófico se cuenta una gran variedad de medicamentos como los corticoides, inhibidores de calcineurina, inhibidores de mono fosfato de inosina, depleción de células T e inhibidores de los receptores de interleucina 2 que generaran una modulación de la respuesta inmune tanto celular como humoral ; estos fármacos son administrados con diferente intensidad que pueden ser terapia de inducción o mantenimiento según la fase pos trasplante en la que se encuentre el receptor ya clasificadas en periodo precoz ( primer mes ), intermedio ( 2 a 6 mes ) y tardío ( posterior al 6 mes ), por lo que su uso favorece la aparición de infecciones en orden de frecuencia virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias.(Fishman, 2013)

El riesgo de infecciones oportunistas se relaciona con la naturaleza y la intensidad de terapia inmunosupresora y las exposiciones previas del donante y receptor. Actualmente no hay ensayos clínicos que determinen la terapia contra el rechazo de órgano, óptima y al mismo tiempo evitar la infección. (Fishman, 2013)

LA necesidad de identificar los agentes patológicos y los factores de riesgo se basa en que estos pacientes presentan progresión rápida de la enfermedad infecciosa, haciendo la prevención esencial, y en caso de presentarse, iniciar terapia temprana y efectiva más tempranamente.(Fishman, 2013)

Consideramos adicionar como variables el tipo de terapia inmunosupresora, el uso de terapia profiláctica y por cuanto tiempo, integridad de las membranas mucocutaneas (accesos endovenosos, catéteres), neutropenia y linfopenia,

enfermedades que cursen con deficiencias inmunes de base (lupus, insuficiencia adrenal, deficiencias de complemento), condiciones metabólicas (malnutrición, alcoholismo, diabetes, cirrosis, uremia), complicaciones pos trasplante (diabetes, disfunción cardíaca y pulmonar).

Los pacientes en momentos tardíos del trasplante presentan un comportamiento similar a la población general en el tipo de infecciones que adquieren. No obstante aquellos con función del injerto sub-óptima, alteración de la función renal o diabetes permanecen con inmunosupresión aumentada relativa y riesgo de enfermedad oportunista (Fishman, 2013)

Poder identificar en nuestra población de pacientes trasplantados cuales son las infecciones más comunes tipificando gérmenes y el perfil de sensibilidad de los mismos asociados a cada periodo del pos trasplante, características demográficas y tipo de terapia inmunomoduladora recibida se requiere un seguimiento prolongado a 1 año para poder identificar dichas variables.

En nuestro medio podemos encontrar trabajos previos en los que se analizan los factores de riesgo asociados a la infección pos TH. UN estudio hecho en la Fundación Santa Fe en 2010, donde incluyeron 94 pacientes, encontraron la asociación de las variables; tiempo de estancia en unidad de cuidado intensivo, transfusión de hemoderivados y necesidad de nutrición parenteral, con el riesgo de infección. (A.Vera, F. Contreras, 2011)

Nosotros contamos con un número superior de pacientes lo cual buscamos se exprese en mayor peso estadístico en los resultados. Estudiar los factores de riesgo propios de nuestra región, la cual es diferente en muchos aspectos a la europea o Norte Americana, puede producir una atención más centrada en las necesidades de nuestros pacientes.

### **Medidas profilácticas preventivas.**

Las medidas de prevención se dividen en vacunación, profilaxis universal y anticipación. Dentro de estos existen recomendaciones para la profilaxis antibiótica y la vacunación; para las medidas anticipatorias es imperativo recomendar los cambios en el estilo de vida que lleven a prevenir infecciones como: Lavado de manos en varios momentos del día, la higiene en la alimentación, consejería respecto a viajes, lo referente al uso y manejo de mascotas y el peligro que representan los familiares enfermos. (Fishman, 2013)

En un estudio publicado por Nutrition en 2012 encontraron asociación entre la administración de suplementos con aminoácidos ramificados previo a la cirugía y la probabilidad de ocurrencia de infección como complicación postrasplante. Algo que podría ser de gran ayuda para protocolos institucionales. Las dosis fueron ajustadas por peso y según recomendaciones de la sociedad europea de nutrición parenteral y enteral. (Kaido et al., 2012)

Otro tema de interés para nosotros en esta investigación es la sobrevida de los pacientes luego del trasplante hepático y como se ve afectada por las infecciones durante el primer año.

Un estudio publicado en 2010 en Transplantation proceedings, encontraron que la infección del sitio operatorio o de tórax tuvieron peor desenlace, aunque es interesante que no encontraron diferencia en el desenlace de mortalidad con las infecciones del tracto urinario, bacteriemia, u orina. (Cockbain et al., 2010)

Sería interesante descubrir cómo se comportan estas variables en nuestra población a estudio.

Nuestro estudio quiere también comparar estos resultados con lo reportado en otros estudios realizados. Comparar los dos últimos periodos postrasplante con otros centros nos ayuda a ubicarnos en la estadística mundial.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo General**

Determinar la incidencia de infecciones bacterianas y micóticas durante el primer año posterior a trasplante hepático en pacientes adultos atendidos en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, así como factores asociados en el periodo comprendido entre Enero de 2005 y Diciembre de 2014.

### **6.2. Objetivos Específicos**

- Describir las características demográficas de la población de pacientes adultos con trasplante hepático atendidos en la Fundación Cardioinfantil.
- Determinar la incidencia de infecciones bacterianas durante el primer año posterior a trasplante hepático en pacientes adultos en la Fundación Cardioinfantil.
- Tipificar los agentes bacterianos y micóticos aislados en la población objeto de estudio.
- Identificar los factores asociados a la ocurrencia de infecciones.
- Documentar la sobrevida a 5 años de la población a estudio.
- Proponer medidas de prevención secundaria en la población de pacientes adultos con antecedente de trasplante hepático atendidos en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1. Diseño del estudio**

- Estudio observacional analítico de tipo cohorte prospectiva de los pacientes sometidos a trasplante hepático en la fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología.
- Tiempo de incidencia: Momento desde el trasplante hasta el desenlace de infección y mortalidad.
- Recolección de los datos: Todos los datos serán tomados de las historias clínicas de las FCI – IC tanto en físico como en medio digital según corresponda. Adicionalmente nos basaremos en la base de datos recolectada en un trabajo previo de la FCI (investigador principal: Jorge Daza) Tiempo estimado de 1 año para recolección de datos.
- Los datos se empezara a recoger inmediatamente sea aprobado el protocolo de investigación. Se envía copia al comité de ética de la fundación Cardioinfantil.

### **7.2. Muestreo**

El muestreo se realizó por conveniencia ya que contamos con los pacientes de la fundación Cardioinfantil, por lo que los resultados no pueden ser generalizados ya que es un método de muestreo no probabilístico y la precisión de los estimadores es indeterminada.

### **7.3. Población de estudio**

- Población diana: Pacientes adultos sometidos a trasplante hepático.
- Población a estudio: Pacientes adultos sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil en los entre 2005 y 2014. (n= 332 pacientes)

### **7.4. 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.

### **7.5. Criterios de Exclusión**

- Adultos con trasplante combinado hígado riñón.

### **7.6. Estrategia de recolección de los datos.**

- Dos investigadores por separado revisaron la base de datos del grupo de trasplante hepático de la FCI-IC, historias clínicas en sistema y en físico.
- El tiempo de recolección de los datos fue de 6 meses, se tabularon las variables explicadas en el punto 3.3.7 en un documento de Microsoft office Excel, ninguna persona diferente a los investigadores tuvo acceso a la base de datos en ningún momento, no hubo contacto adicional con los pacientes para fines del presente estudio.

## 7.7. Estrategia de seguimiento

No se realizó seguimiento a los pacientes

## 7.8. Definición de Variables

**Tabla 1.** Definición de las variables

Nombre	Tipo de variable	Definición	Unidad de medida
Edad	Discreta	Número de años cumplidos al momento del trasplante	Años
Género	Categórica	Género del paciente	Masculino: 1 Femenino: 0
Peso	Continua	Valor del peso del paciente al momento del trasplante	Kilogramos (kg)
Talla	Continua	Medida longitudinal del paciente al momento del trasplante	Centímetros (cm)
IMC	Continua	Medida de asociación entre peso y talla al momento del trasplante	kg/m <sup>2</sup>
Hipertensión arterial (HTA)	Categórica	Antecedente de diagnóstico médico de HTA (TA $\geq$ 140/90) en tratamiento con antihipertensivos	Si: 1 No: 0
Diabetes mellitus (DM)	Categórica	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	Si: 1 No: 0

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Categoría	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	Si: 1 No: 0
Hipertensión pulmonar (HTP)	Categoría	Antecedente de diagnóstico médico de HTP (presión sistólica de arteria pulmonar >50mmHg por ecocardiograma; o confirmado por cateterismo derecho) que se encuentre en tratamiento y seguimiento médico	Si: 1 No: 0
Enfermedad renal crónica (ERC)	Categoría	Antecedente de diagnóstico médico de ERC (CKD-EPI: TFG < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) y/o con alteraciones estructurales al menos por 3 meses.	Si: 1 No: 0
Cardiopatía isquémica (CI)	Categoría	Antecedente de diagnóstico médico de CI (infarto agudo al miocardio; angina) que se encuentre en tratamiento y seguimiento médico.	Si: 1 No: 0
Valvulopatía	Categoría	Antecedente de diagnóstico médico de valvulopatía (alteración ecográfica valvular; intervención quirúrgica valvular)	Si: 1 No: 0



Enfermedad autoinmune	Categórica	Antecedente de enfermedad autoinmune, en manejo por reumatología.	Si: 1 No: 0
Indicación de trasplante hepático por falla hepática crónica	Categórica	Indicación de trasplante hepático por falla hepática crónica	0= alcohol 1= virus B 2= virus C 3= NASH 4= Criptogenica 5= autoinmune 6= Hepatocarcinoma 7= otras causas 9= deposito
Indicación de trasplante hepático por hepatitis aguda fulminante	Categórica	Diagnóstico médico de cirrosis por hepatitis aguda fulminante, en manejo por hepatología	Si: 1 No: 0
Escala de MELD (Model for End-stage Liver Disease)	Ordinal	Valor de la escala basado en bilirrubina sérica, creatinina sérica e INR al momento del trasplante	0= $\leq 9$ 1= 0 – 19 2= 20 – 29 3= 30 – 39 4= $\geq 40$
Escala de Child-Pugh	Ordinal	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	1= A 2= B 3= C

Infección previa	Categorica	Si el paciente presentó una infección requiriendo manejo médico específico en los 90 (noventa) días previos al trasplante	Si: 1 No: 0
Infección del donante	Categorica	Si se conoce proceso infeccioso activo del donante al momento del deceso	Si: 1 No: 0
Infección bacteriana tracto respiratorio	Categorica	Diagnóstico médico de infección en tracto respiratorio, para el cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Infección bacteriana abdominal	Categorica	Diagnóstico médico de infección abdominal, para el cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Infección bacteriana en tracto gastrointestinal (TG)	Categorica	Diagnóstico médico de infección en TG, para el cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Infección bacteriana en hígado y/o vía biliar	Categorica	Diagnóstico médico de infección en hígado y/o vía biliar, para el cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Infección bacteriana en tracto urinario	Categorica	Diagnóstico médico de infección en tracto urinario, para el cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si

Bacteriemia	Categorica	Diagnóstico médico de bacteriemia con aislamiento microbiológico, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	Si: 1 No: 0
Infección bacteriana en piel	Categorica	Diagnóstico médico de infección en piel, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Neuroinfección por bacterias	Categorica	Diagnóstico médico de neuroinfección, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Aislamiento bacteriano	Categorica	Si se logró por medio de cultivos algún aislamiento bacteriano específico	Si: 1 No: 0
Tipo de bacteria	Categorica	Si se identificó por medio de cultivo la bacteria causante de la infección	0= no 1= e coli 2= Klebsiella 3= E faecalis 4= E cloacae 5= Pseudomona 6= MRSA 7= S epidermidis 9= A baumani 10= MSSA 11= M tuberculosis 12= proteus 13= moraxella 14= H influenza 15= salmonella

Infección micótica	Categorica	Identificación por medio de cultivos, galactomanano, antígeno urinario, biopsias	Si: 1 No: 0
Tipo de hongo	Categorica	Se identificó el tipo de hongo por tcnica molecular o cultivo	0= no 1= candida 2= histoplasma 3= aspergillus 4= criptococo 5= pneumocystis 6= mucor
Esquema de inmunosupresión	Categorica	Inmunosupresores usados al momento de la primera infección bacteriana	0= no 1= Metilprednisolona / Micofenolato / Tacrolimus 2=Prednisolona / Micofenolato / Ciclosporina 3= Prednisolona / Tacrolimus 4= Micofenolato / Tacrolimus 5= Metilprednisolona
Infección bacteriana intermedia	Categorica	Desde 1 a 6 meses postrasplante	Si: 1 No: 0
Infección micótica intermedia	Categorica	Desde 1 a 6 meses postrasplante	Si: 1 No: 0

Infección bacteriana tardía	Categórica	Después de los 6 meses	Si: 1 No: 0
Infección micótica tardía	Categórica	Después de los 6 meses	Si: 1 No: 0
Mortalidad	Categórica	Mortalidad reportada en la historia clínica	Si: 1 No: 0
Fecha de la muerte	Categórica	Fecha registrada de la muerte	Fecha registrada de la muerte
Días de sobrevida	Cualitativa	Días de sobrevida que aporta cada paciente	Días de sobrevida
Infección en el primer año	Categórica	Infección micótica o bacteriana en el primer año postrasplante	Si: 1 No: 0
Fecha de la primer infección	Categórica	Fecha de la primer infección	Fecha de la primer infección
Cualquier infección	Categórica	Cualquier infección reportada bacteriana o fúngica durante el seguimiento	Si: 1 No: 0

### 7.9. Plan de análisis de los datos

- Para las variables cuantitativas continuas que se distribuyan de forma aproximadamente normal se utilizará la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión.
- Para aquellas variables cuantitativas cuya distribución no sea normal se utilizarán la mediana y los rangos intercuartílicos, respectivamente.

- Se hará la transformación de las variables cuando sea necesario. Las variables categóricas se presentarán en forma de tablas de frecuencias. Para el análisis estadístico de los datos
- Se utilizaron medidas de asociación bivariadas empleando el programa estadístico SPSS® versión 23.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

- El presente estudio se rige bajo las normas éticas de Helsinki y según las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud resolución N° 008430 de 1993.
- Al no contemplar ninguna intervención distinta a la realización de una encuesta, este estudio se clasifica como una investigación sin riesgo.
- Se tendrán en cuenta los principios éticos de respeto por las personas, de beneficencia, de justicia y de protección de la dignidad humana.
- El presente protocolo fue sometido al comité de ética de la Fundación Cardioinfantil.
- En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales serán utilizados sólo para fines científicos o de divulgación científica.

## 9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**Tabla 2.** Cronograma

	Desarrollo del Protocolo de Investigación	Revisión de historias clínicas	Construcción de base de datos	Análisis y Resultados	Producción de documento para publicación
Diciembre 2015	X				
Enero 2016	X				
Febrero 2016	X				
Marzo 2016		X			
Abril 2016		X			
Mayo 2016		X			
Junio 2016		X			
Julio 2016		X			
Agosto 2016		X			
Septiembre 2016			X		
Octubre 2016			X		
Noviembre 2016			X		
Diciembre 2016			X		
Enero 2017			X		
Febrero 2017			X		
Marzo 017				X	
Abril 2017				X	
Mayo 2017				X	
Junio 2017				X	
Julio 2017				X	
Agosto 2017				X	
Septiembre 2017					X
Octubre 2017					X

Noviembre 2017					X
Diciembre 2017					X

## 10. PRESUPUESTO

**Tabla 3. Presupuesto**

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



## 11. RESULTADOS Y DISCUSION

266 pacientes cumplieron criterios de inclusión para participar en el estudio.

La distribución de sexos fue de 47% hombres y 53% mujeres, los sujetos presentaron rangos de edad entre 18 y 75 años, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las comorbilidades más frecuentes. El año con mayor número de trasplantes fue el 2009 (43 pacientes) y la principal causa de trasplante fue autoinmunidad, lo que se correlaciona con la literatura mundial. (Alberto Fica. 2007)

Los esquemas inmunosupresores más frecuentes fueron: Corticoide + micofenolato + ciclosporina o Corticoide + micofenolato + tacrolimus, siendo este último más prevalente en los últimos años evaluados (2013 y 2014). (Tabla 5).



La incidencia global de infecciones en el primer año fue de 49%. La incidencia de infecciones bacterianas en el primer año fue de 46% y de micóticas de 15%.



Las infecciones causadas por bacterias fueron las más frecuentes (78%), de estos eventos las bacterias Gram negativas fueron las principales (*E coli* y *Klebsiella pneumoniae*), seguida de *enterococo faecalis* y *cloacae*. En cuanto a hongos que representaron el 22%, lo que más se presentó fue infección por *cándida spp*, seguida de *criptococo spp*.

El sitio más frecuente de aislamiento fue el tracto respiratorio seguido de orina y tracto gastrointestinal; además la mayoría de pacientes estuvo en el grupo de infecciones bacterianas tardías (77%), es decir luego de los seis meses postrasplante. (Tabla 6 y 8)

Los gérmenes más frecuentemente aislados en tracto respiratorio fueron *E coli*, *Enterobacter cloacae* y *M. tuberculosis*. Los gérmenes más frecuentemente

aislados en infección urinaria fueron *E coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *enterobacter cloacae*.

Al analizar los factores posibles de riesgo encontramos que estratificando los valores de albumina, cuando esta es menor a 3.5 gramos/litro se asoció a mas aislamiento bacteriano. (Tabla 12). De manera llamativa no encontramos asociación entre el esquema inmunosupresor con los desenlaces de interés de mortalidad o infección bacteriana o micótica. Factores asociados a la mortalidad fueron el haber presentado bacteriemia, o cualquier infección en algún momento del seguimiento. (Tabla 9).

Para pruebas independientes cualitativas el análisis de T de student nos hizo ver que a más edad y a más altos niveles de bilirrubina los pacientes fallecían más lo cual es acorde a lo esperado. Tener un INR anormal ( $>1.7$ ) se asoció a mas infecciones en el primer año. (Tabla 13)

En el análisis de correlación de coeficiente de Pearson encontramos que el INR y la edad se correlacionan con menos días de sobrevida con  $p= 0.0$ . (Tabla 14). Mientras que en el análisis de correlación de Kendall no encontramos variaciones significativas entre la mortalidad con alguna otra de las variables cualitativas. La creatinina anormal se asoció con menos días de sobrevida demostrado por ANOVA con una  $p=0.01$ , así mismo el INR con los días libres de infección,  $p=0.000$ . (Tabla 15-16)

Cuando analizamos mortalidad encontramos un RR de 2.3 IC 95% (1.16-4.68) para infección en el primer año versus no infección y un RR de 1,75 IC95%(0.9-3.3) para infección en cualquier momento vs no infección.

### **Análisis de sobrevida:**

Todos los pacientes se siguieron a 5 años y se calcularon los días de sobrevida que cada paciente aportó. Encontramos una sobrevida a 5 años de 87.2% (media de seguimiento: 121.2 meses). Cuando vemos la sobrevida global y la ajustamos por el factor de si el paciente tuvo infección encontramos una diferencia significativa estadísticamente en sobrevida entre los infectados en cualquier momento versus los no infectados.  $P=0.022$ . Cuando lo hicimos por infección en el primer año hubo una tendencia es clara en más sobrevida en favor de no tener infección el primer año. (Figuras 2, 3, 4 y 5).

En la comparación de curvas de sobrevida a 5 años encontramos un Hazard Ratio de 2.4 (1,18-5,16) para mortalidad por infección en cualquier momento siendo significativo con  $p= 0.016$ .

Hasta nuestro conocimiento no hay otro estudio con mayor número de pacientes y enfocado a la sobrevida, en nuestro país.

### **Anexos**

**Tabla 3: Características de los pacientes.**

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	
<b>Edad en años</b>	51	18-75
<b>Género masculino</b>	126	47.4 %
<b>Peso en kilos</b>	68	47 %
<b>Talla en cm</b>	162	155-169
<b>IMC</b>	26	25-26
<b>HTA</b>	33	12
<b>DM</b>	51	19
<b>EPOC</b>	2	1

Hipertensión pulmonar	8	3
Enfermedad renal crónica	6	2
Cardiopatía isquémica	6	2
Enfermedad valvular cardiaca	2	1
Enfermedad autoinmune	7	3

Figura 1: Frecuencia de trasplantes por año.

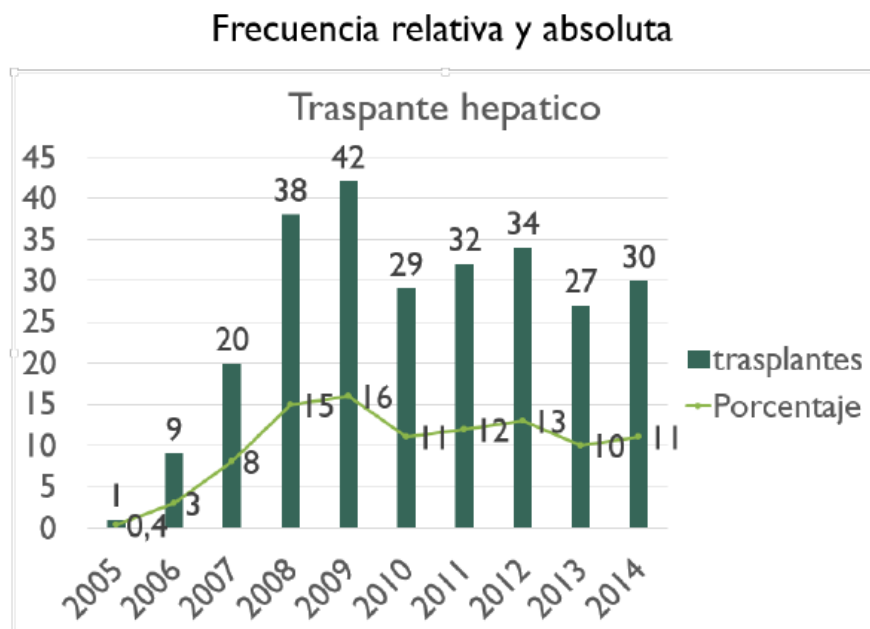


Tabla 4: Indicación del trasplante.

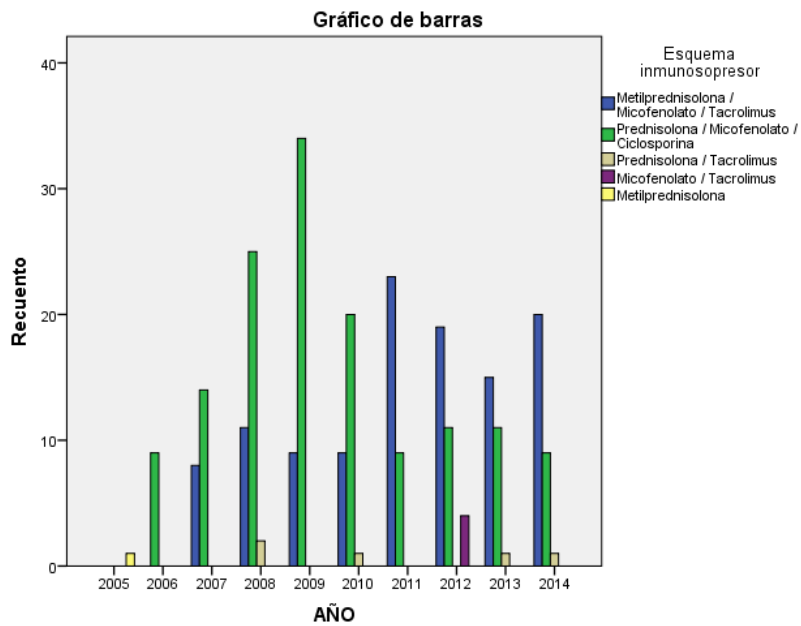
Variable	Valor	Porcentaje
<b>Autoinmune</b>	<b>67</b>	<b>25</b>
Alcohólica	49	18
Hepatitis C	44	17

Otras causas	38	14
Criptogenica	37	14
Falla hepática aguda	27	10
Hepatitis B	15	6
NASH	7	3
Hepatocarcinoma	6	2
Enfermedad de deposito	3	1

Tabla 5: Esquema inmunosupresor

Variable	Valor	Porcentaje
<b>Prednisolona/micofenolato/ciclosporina</b>	<b>94</b>	<b>36</b>
<b>Prednisolona/micofenolato/tacrolimus</b>	<b>86</b>	<b>33</b>
Metilprednisolona/micofenolato/ciclosporina	47	18
Metilprednisolona/micofenolato/Tacrolimus	25	10
Metilprednisolona/tacrolimus	4	1
Micofenolato/Tacrolimus	4	1
Metilprednisolona	1	1

**Figura 2: Esquema inmunosupresor por año**



**Tabla 6: Frecuencia de infecciones en total.**

Variable	Valor y Porcentaje
<b>Aislamiento de hongos</b>	23 (8)
<b><i>Cándida spp.</i></b>	13 (5)
<b><i>Criptococo</i></b>	4 (2)
<b><i>Aspergillus</i></b>	4 (2)
<b><i>Histoplasma</i></b>	2 (1)
<b><i>Pneumocystitis</i></b>	1 (<1)
<b>Aislamiento de bacterias</b>	51 (19)
<b><i>E coli</i></b>	25 (9)



<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>	10 (4)
<b><i>E. cloacae</i></b>	5 (2)
<b><i>E. faecalis</i></b>	2 (1)
<b><i>M tuberculosis</i></b>	4 (2)
<b><i>Moraxella C.</i></b>	2 (<1)
<b>SAMR</b>	1 (<1)
<b>SAMS</b>	1 (<1)
<b><i>S epidermidis</i></b>	1 (<1)
<b><i>A baumannii</i></b>	1 (<1)
<b><i>Proteus mirabilis</i></b>	1 (<1)
<b><i>H influenza</i></b>	1 (<1)

**Tabla 7: Localización de la infección.**

Localización de la infección	Valor	Porcentaje
<b>Respiratoria</b>	48	18
<b>Orina</b>	43	16
<b>Tracto gastrointestinal</b>	27	10
<b>Hepática</b>	21	8
<b>Bacteriemia</b>	18	7
<b>Piel</b>	16	6
<b>Neuroinfeccion</b>	7	3
<b>Abdominal</b>	5	2
<b>Sitio operatorio</b>	1	<1



**Tabla 8: Aislamientos por periodos postrasplante**

Periodo	Valor	Porcentaje
<b>Bacteriana intermedio</b>	104	40
<b>Bacteriana tardío</b>	5	2
<b>Fúngica intermedio</b>	9	3
<b>Fúngica tardía</b>	21	8

**Chi cuadrado Tabla 9: Variables asociadas a mortalidad.**

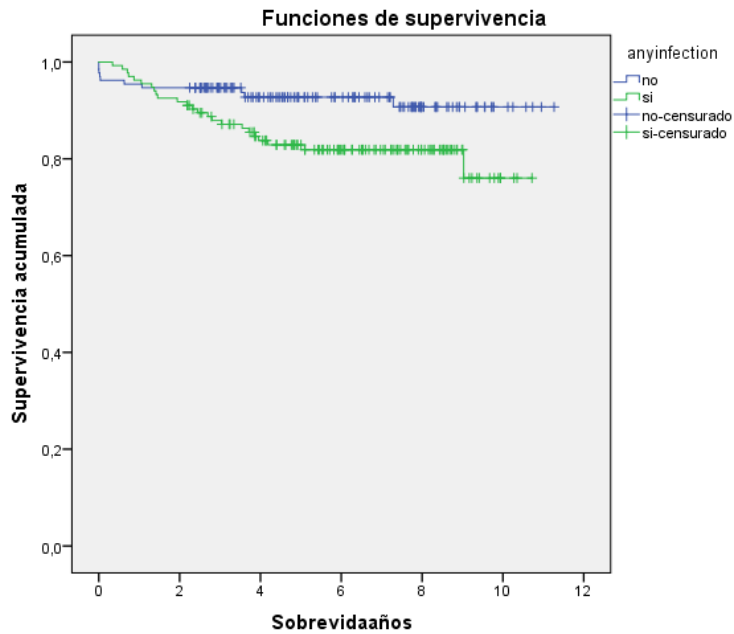
Variable	Significancia
Infección cualquier momento	0,012
Infección intrabdominal	0,016
Bacteriemia	0,017
Aislamiento de hongo	0,019
Aislamiento bacteriano	0,18
Infección hepática	0,013

**Tabla 10-11: Análisis de t de student para mortalidad e infección en cualquier momento.**

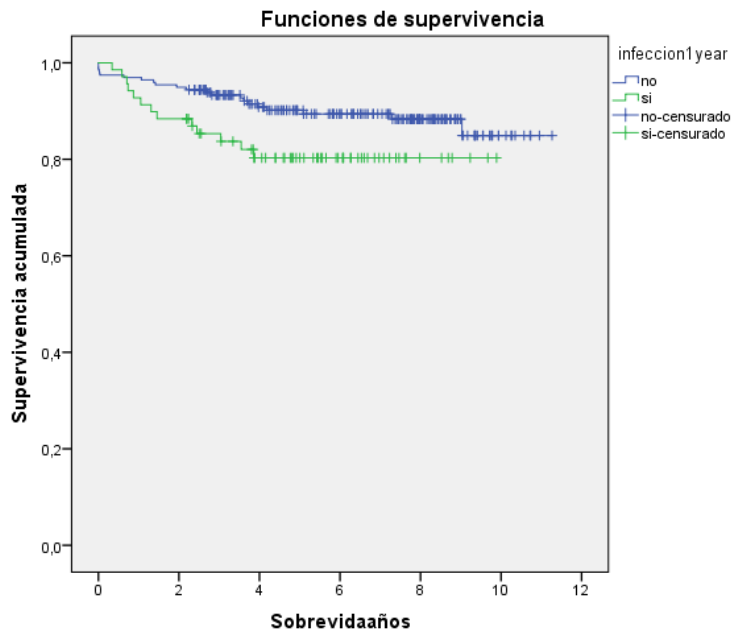
Variables	p	Variables	p
		IMC	0,44
Bilirrubina	0,029	PT	0,006
Edad	0,017	INR	0,012



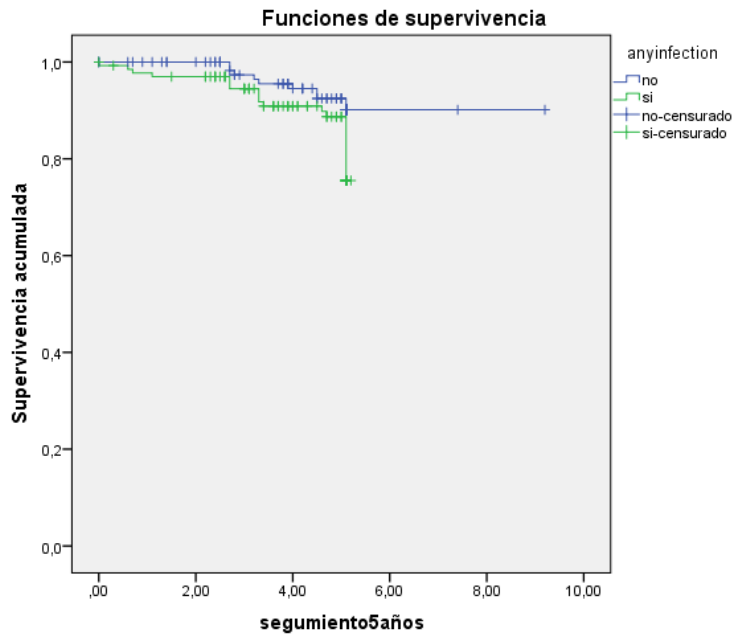
**Figura 2. Sobrevida desde el trasplante con cualquier infección hasta la revisión de historias.**



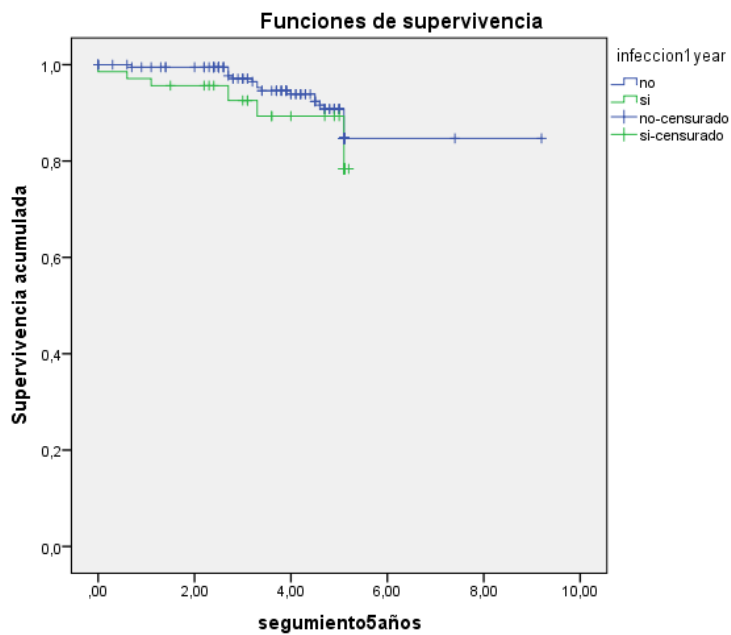
**Figura 3. Sobrevida desde el trasplante con infección en el primer año hasta la revisión de historias.**



**Figura 4. Sobrevida desde el trasplante con infección en cualquier momento hasta 5 años de seguimiento.**



**Figura 5. Sobrevida desde el trasplante con infección en el primer año hasta 5 años de seguimiento.**



**Tabla 12.****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,130 <sup>a</sup>	1	,024		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3,879	1	,049		
Razón de verosimilitud	8,892	1	,003		
Prueba exacta de Fisher				,017	,012
Asociación lineal por lineal	5,111	1	,024		
N de casos válidos	266				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,83.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**Tabla 13.****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,301 <sup>a</sup>	1	,012		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	5,463	1	,019		
Razón de verosimilitud	7,059	1	,008		
Prueba exacta de Fisher				,015	,007
Asociación lineal por lineal	6,277	1	,012		
N de casos válidos	266				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 14,27.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**Tabla 14.****Correlaciones**

		INR	Dias	EDAD
INR	Correlación de Pearson	1	,259**	-,224**
	Sig. (bilateral)		,000	,000
	N	266	266	266
Dias	Correlación de Pearson	,259**	1	-,227**
	Sig. (bilateral)	,000		,000
	N	266	266	266
EDAD	Correlación de Pearson	-,224**	-,227**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	
	N	266	266	266

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 15.****ANOVA**

INR

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	129,139	113	1,143	3,966	,000
Dentro de grupos	43,803	152	,288		
Total	172,942	265			

**Tabla 16.****ANOVA**

CR

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	37,060	260	,143	8,909	,010
Dentro de grupos	,080	5	,016		
Total	37,140	265			

## CONCLUSIONES

El trasplante hepático aumenta la expectativa de vida de los pacientes con enfermedad agudas severas o crónicas terminales. De las complicaciones más temidas y por desgracia más frecuentes son las infecciones. En este estudio nos preguntamos cómo era el comportamiento de los pacientes trasplantados en nuestra institución.

Este estudio confirma datos encontrados en otras localizaciones geográficas y demuestra cual es el real impacto de las infecciones en el periodo postrasplante intermedio y tardío. La distribución de sexos fue de 47% hombres y 53% mujeres, los sujetos presentaron rangos de edad entre 18 y 75 años donde la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las comorbilidades más frecuentes

Las infecciones fueron principalmente de origen bacteriano (78%) y en nuestro estudio ocurrió más en el periodo tardío. Las infecciones en tracto respiratorio, orina y tracto gastrointestinal fueron los sitios más frecuentes.

La incidencia global de infecciones en el primer año fue de 49%. La incidencia de infecciones bacterianas en el primer año fue de 46% y de micóticas de 15%.

Los factores asociados más importantes para mortalidad fueron las infecciones en cualquier momento de la evolución y la infección en el primer año. La sobrevida se ve también disminuye por presentar alguna infección.

La detección temprana y el tratamiento óptimo es esencial para mantener a nuestros pacientes libres de infección y mejorar el pronóstico postrasplante. Se deben seguir los lineamientos del grupo de control de infecciones institucional para lograr disminuir la incidencia de infecciones, el manejo del ambiente del paciente y todas las medidas que propone el comité de infecciones para el uso de equipo de

protección, aislamientos y uso adecuado de antibióticos son las medidas más importantes.

## 12. REFERENCIAS

- A.Vera, F. Contreras, F. G. (2011). Incidence and risk factors for infections after liver transplant: Single-center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota, Colombia. *Transplant Infectious Disease*, 13, 608–615. <http://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00640.x>
- Alberto Fica. (2007). De Órganos Sólidos. *Revista Clínica Hospital Universitario de Chile*, 18, 346–362.
- Arbeláez Gómez, A., & Velásquez Ospina, M. (2005). Cirugía. Trasplantes. In F. Olarte Serna (Ed.), (Primera ed, pp. 8–9). Medellín, Col.: Editorial Universidad de Antioquia.
- Chen, T. C., Lin, P. C., Chi, C. Y., Ho, C. M., Chou, C. H., Ho, M. W., ... Jeng, L. B. (2011). Infection in liver transplant recipients-Analysis of 68 cases at teaching hospital in Taiwan. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*, 44(4), 303–309. <http://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.030>
- Cockbain, a J., Goldsmith, P. J., Gouda, M., Attia, M., Pollard, S. G., Lodge, J. P. a, ... Toogood, G. J. (2010). The impact of postoperative infection on long-term outcomes in liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 42(10), 4181–3. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.026>
- Cuellar-Rodríguez, J., & Sierra-Madero, J. G. (2005). Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. *Revista de Investigación Clínica*, 57(2), 368–380.
- Fishman, J. a. (2007). Infection in solid-organ transplant recipients. *The New England Journal of Medicine*, 357, 2601–14. <http://doi.org/10.1056/NEJMra064928>
- Fishman, J. a. (2013). Opportunistic infections--coming to the limits of immunosuppression? *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(10), a015669. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a015669>
- Fox, A. N., & Brown, R. S. (2012). Is the patient a candidate for liver transplantation? *Clinics in Liver Disease*, 16(2), 435–48. <http://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.014>

- Horan, T. C., Andrus, M., & Dudeck, M. a. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*, 36(5), 309–332. <http://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
- Kaido, T., Mori, A., Ogura, Y., Ogawa, K., Hata, K., Yoshizawa, A., ... Uemoto, S. (2012). Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 28(11-12), 1104–8. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2012.02.007>
- Kim, S. Il. (2014). Bacterial infection after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(20), 6211–20. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6211>
- Lamba, S., Nagurka, R., Desai, K. K., Chun, S. J., Holland, B., & Koneru, B. Self-reported non-adherence to immune-suppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clinical Transplantation*, 26(2), 328–35. <http://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01489.x>
- Martin, P., DiMartini, A., Feng, S., Brown, R., & Fallon, M. (2014). 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*, 59(3), 1144–1165. <http://doi.org/10.1002/hep.26972>
- Meirelles Júnior, R. F., Salvalaggio, P., Rezende, M. B. De, Evangelista, A. S., Guardia, B. Della, Matielo, C. E. L., ... Meira Filho, S. P. (2015). Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, 13(1), 149–52. <http://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3164>
- O’Leary, J. G., Lepe, R., & Davis, G. L. (2008). Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*, 134(6), 1764–76. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.028>
- Salud, I. N. de. (2013). Informe Anual de la Red de Donación y Trasplantes 2013, del Instituto Nacional de Salud, 3.
- van Hoek, B., de Rooij, B.-J., & Verspaget, H. W. (2012). Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 26(1), 61–72. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.01.004>



Zarrinpar, A., & Busuttil, R. W. (2013). Liver transplantation: past, present and future. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 10(7), 434–40. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.88>

CEIC – 3020 - 2016

Bogotá, 09 de noviembre de 2016

Doctor

**XIMENA CASTAÑEDA**

Investigadora Principal

**FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA**

Bogotá, D.C.

Ref: Infección bacterianas y nicóticas en pacientes sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá: Incidencia, factores asociados y sobrevida a 5 años

Estimada doctora Castañeda:

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. 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. 39-2016 del 02 de noviembre de 2016

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.

Deséandole 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,

**VIVIANA FAJARDO, MD**

Presidente (e) Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: [eticainvestigacion@cardioinfantil.org](mailto:eticainvestigacion@cardioinfantil.org)

**IRB00007736**

Olga C.

