



CARACTERIZACIÓN DE INFECCIONES TEMPRANAS E INTERMEDIAS EN
PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO EN LA FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL 2005-2018

Autor:

Adriana Isabel Márquez Niño

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Infectología

Bogotá- Colombia

2020

CARACTERIZACIÓN DE INFECCIONES TEMPRANAS E INTERMEDIAS EN
PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO EN LA FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL 2005-2018

Tutores:

Metodológico: Daniel Alejandro Buitrago Medina, MSc

Temático: Alvaro Ignacio Arango Duque, Md

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Infectología

Bogotá- Colombia

2020

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Caracterización de infecciones tempranas e intermedias en pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la fundación Cardioinfantil 2005-2018

Instituciones participantes: Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil

Tipo de investigación: Estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo

Investigador principal: Adriana Isabel Márquez Niño

Asesor clínico o temático: Alvaro Ignacio Arango Duque, Ivan Noreña

Asesor metodológico: Daniel Buitrago

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

Agradecimientos

A mis tutores, MSc Daniel Buitrago, Dr Alvaro Arango, Dr Ivan Noreña, Dra Maria Juliana Rodriguez por su orientación y apoyo para lograr el desarrollo de este proyecto.

A la Fundación Cardioinfantil y especialmente al personal los departamentos de información hospitalaria y de falla cardiaca por su paciencia y colaboración.

A mi familia, por su gran apoyo.

A todos los pacientes con trasplante cardiaco

Tabla de contenido

1. Introducción:	11
1.1 Planteamiento del problema	11
1.2 Justificación	13
2. Marco teórico:	15
2.1 Falla cardiaca:	15
Tabla1: Criterios falla cardiaca avanzada Sociedad Europea de Cardiología:	15
2.2 El trasplante cardiaco	16
2.3. Tamizaje infeccioso, vacunación y otros estudios pretrasplante	17
2.4 Profilaxis infecciosa y prevención de infecciones postrasplante	19
2.5 Inmunosupresión en el trasplante cardiaco:	21
Tabla 2: mecanismos de acción y principales efectos adversos de los medicamentos supresores de mantenimiento en trasplante cardiaco	23
2.6 Complicaciones infecciosas en pacientes con trasplante cardiaco:	23
Tabla 3: Complicaciones infecciosas según el tiempo después del trasplante de órgano sólido	25
2.7 principales complicaciones infecciosas:	25
Sepsis en paciente con trasplante de órgano sólido:.....	25
Neumonía:.....	26
Infección del sitio operatorio:	27
Citomegalovirus:	27
Infección fúngica invasiva:	28
3. Pregunta de investigación	30
4. Objetivos	30
4.1 Objetivo general	30
4.2 Objetivos específicos	30
5. Metodología	31
5.1 Tipo y diseño de estudio:	31
5.2 Población:	31
5.3 Tamaño de muestra:	31
Marco muestral:	31
Muestra:	31
5.4 Criterios de selección:	31
5.4.1 Criterios de inclusión:.....	31

5.4.2 Criterios de exclusión:	31
5.5 Definición y operacionalización de variables	32
5.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.....	32
5.7 Plan de procesamiento de análisis de datos	32
5.8 Alcances y límites de la investigación.....	33
6. Aspectos éticos.....	33
7. Administración del proyecto:.....	34
7.1 Presupuesto.....	34
7.2 Cronograma	35
8. Resultados:.....	36
8.1 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil 2005 -2018	36
Gráfico 1: Frecuencia de trasplante cardiaco por año	36
Tabla 4: Características cuantitativas basales.....	37
Tabla 5: Características cualitativas basales y comorbilidad	37
Etiología de la falla cardiaca.....	37
Tabla 6: Etiología de la falla cardiaca	38
Estudios pretrasplante	38
Tabla 7: Tamizaje infeccioso basal	38
Perfil infeccioso del donante.....	39
Tabla 8: tamizaje infeccioso del donante.....	39
Profilaxis antimicrobiana.....	39
Tabla 9: Profilaxis antimicrobiana	39
Esquema de inmunosupresión.....	40
Tabla 10: Esquema de inmunosupresión inicial en trasplante cardiaco.....	40
Variables intraoperatorias y de seguimiento:.....	40
Tabla 11: Variables cuantitativas intraoperatorias y de seguimiento:.....	40
Complicaciones no infecciosas en el postoperatorio.....	41
Tabla 12: Complicaciones no infecciosas en el POP.....	41
7.2 Características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018.....	41
Tabla 13: Eventos infecciosos en los primeros 6 meses del postoperatorio	42
Gráfico 2: Agente etiológico de las infecciones bacterianas en los primeros 6 meses.....	43

Tabla 14: Antibiótico terapéutico utilizado.....	44
Tabla 15: Características de pacientes con y sin complicación infecciosa durante el seguimiento.....	44
Tabla 16: Características cuantitativas de pacientes con y sin complicación infecciosa durante el seguimiento.....	46
7.3 <i>Proporción de infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018</i>	47
Gráfico 3: Distribución de procesos infecciosos por mes de ocurrencia	47
Tabla 17: Evento infeccioso según tiempo de aparición.....	48
Gráfico 4: Comparación de las infecciones tempranas e intermedias en receptores de trasplante cardiaco en número de eventos	49
7.4 <i>Análisis de supervivencia tiempo a evento de las infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) presentadas en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018</i>	49
Gráfico 5: supervivencia a 6 meses infectados vs no infectados	50
Gráfico 6: supervivencia a 12 meses infectados vs no infectados	50
9. Discusión:	51
10. Conclusiones.....	58
11. Referencias.....	59
12. Anexos.....	66
Anexo 1. <i>Cuadro operacional de variables</i>	66
Anexo 2 <i>Carta comité de investigaciones</i>	79
Anexo 3 <i>Carta comité de ética</i>	80

Resumen:

Introducción: El perfeccionamiento de las indicaciones, la técnica quirúrgica y la terapia inmunosupresora han permitido una mejoría en la sobrevida de los pacientes con trasplante cardiaco, pero los eventos infecciosos han surgido como una complicación del procedimiento y del estado de inmunosupresión.

Metodología: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo con el objetivo de determinar las características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones tempranas e intermedias en pacientes adultos con trasplante de cardiaco en la Fundación Cardioinfantil años 2005 a 2018.

Resultados: de 87 pacientes trasplantados, con mediana de edad de 48 años, el 78,2% fueron hombres, la principal etiología de falla cardiaca fue la cardiopatía isquémica seguida por la idiopática y la Chagásica. A los 6 meses del trasplante el 54% presentó complicación infecciosa, las infecciones bacterianas fueron habituales en el periodo temprano y en primer lugar se ubicó la neumonía bacteriana con el 34,7%, en el periodo intermedio la principal infección fue la aspergilosis invasiva con el 19%. Las infecciones se presentaron más en los pacientes con disfunción renal y en los tuvieron un mayor requerimiento transfusional de plaquetas y crioprecipitados en cirugía. A los 180 días del trasplante cardiaco el 12,6% de pacientes habían fallecido, no se encontró diferencia en la mortalidad entre el grupo de infectados y los no infectados.

Conclusiones: Las complicaciones infecciosas fueron frecuentes y se presentaron en el 54% de los pacientes trasplantados en el seguimiento a 6 meses, predominaron las infecciones bacterianas seguidas por las fúngicas, las infecciones virales fueron poco habituales.

Abstract:

Introduction: Improvement the indications, surgical technique and immunosuppressive therapy have allowed increase survival of patients after heart transplant, but infectious events have emerged as a complication of the procedure and the patient's immunosuppression condition.

Materials and methods: Observational descriptive and retrospective study with the aim of establish the epidemiological and microbiological characteristics of early and intermediate infections in adult patients undergoing heart transplant at Fundación Cardioinfantil since 2005 to 2018.

Results: of 87 transplant patients, the median age was 48 years, the 78,2% were men and the main etiology of cardiac failure was ischemic heart disease followed by idiopathic and chagasic cardiomyopathy. Six months after heart transplant, 54% of patients had infectious complications, bacterial infections were common in the early period and bacterial pneumonia was first with the 34,7%, during the intermediate period the main infection was invasive aspergillosis with the 19%. Infections were more frequent in patients with kidney dysfunction, and in those with higher transfusion of platelets and cryoprecipitates in surgery. After 180 days of heart transplant, 12,6% of the patients had died, it was not found a difference in mortality between the infected group and the non-infected.

Conclusions: Infectious complications were frequent, and they appeared in the 54% of heart transplant patients at six month follow-up, the bacterial infections prevailed followed by fungal, viral infections were unusual.

1. Introducción:

1.1 Planteamiento del problema

El trasplante de órgano sólido se define como el remplazo quirúrgico de un órgano donado para tratar la insuficiencia orgánica terminal (1), este procedimiento es una importante ayuda terapéutica en incremento en todo el mundo, el riñón es el órgano trasplantado con mayor frecuencia, el trasplante de corazón, hígado, páncreas, pulmón e intestino también vienen en incremento (1,2). En Estados Unidos durante el año 2018 se realizaron 36518 trasplantes de órgano sólido(3), en el 2017 los países pertenecientes a la Unión Europea documentaron 34024 trasplantes de órgano sólido y para el mismo periodo en Latinoamérica se registraron 17169 eventos (2). En Colombia en el 2018 se realizaron 1184 trasplantes de órgano sólido discriminados de la siguiente manera: riñón 847, hígado 245, corazón 55, pulmón 17, riñón-páncreas 9, riñón-hígado 7, páncreas 2 y riñón-corazón 2(4).

Con el perfeccionamiento de las indicaciones, técnica quirúrgica y el desarrollo de agentes inmunosupresores se ha logrado una mejoría en la supervivencia de los pacientes, pero los eventos infecciosos han surgido como una complicación del procedimiento y del estado de inmunosupresión necesario para evitar el rechazo del trasplante (1,5,6).

Las infecciones en pacientes trasplantados de órgano sólido suelen ser de origen bacteriano, viral o fúngico. Un amplio espectro de patógenos pueden potencialmente infectar a pacientes trasplantados y muchos de estos agentes son infrecuentes en individuos normales (7). El riesgo de infección en este grupo de pacientes depende de dos factores: la exposición epidemiológica del paciente y del donante ya sea reciente o remota y por otro lado el estado de inmunosupresión del paciente(5). El tiempo post trasplante es un factor que predice el tipo de infección presentada, las infecciones tempranas definidas como las que ocurren en el primer mes del trasplante están asociadas a complicaciones quirúrgicas, infecciones derivadas del donante, infecciones previas al trasplante e infecciones nosocomiales(7), las infecciones que se predominan luego del primer mes y hasta los 6 meses post trasplante o fase intermedia son con frecuencia virales o por reactivación de infecciones latentes como la tuberculosis, luego de los 6 meses se clasifican como tardías y tienden a ser de tipo comunitario y similares a la población general si se ha logrado una adecuada función del órgano trasplantado y reducción de la inmunosupresión (1).

La epidemiología de las infecciones asociadas a trasplantes ha cambiado, infecciones que previamente eran comunes como las causadas por citomegalovirus o *Pneumocystis jiroveci* han disminuido con el uso de profilaxis antimicrobiana, pero así mismo se han asociado al incremento de infecciones por gérmenes resistentes. (5,8)

En cuanto al trasplante cardiaco datos de Estados Unidos reportan sobrevida a 1 año en cerca del 90% y a 5 años del 70% aunque disminuye a 20% a los 20 años, la mortalidad está asociada principalmente a malignidad y a vasculopatía coronaria. En relación a las complicaciones infecciosas al igual que en otros tipos de trasplantes varían según el tiempo e intensidad de la inmunosupresión, el 80% son causadas por bacterias o virus, predominan las infecciones tempranas asociadas a infección de catéter endovascular o neumonías por gram negativos (9).

En Colombia existen algunos datos publicados en relación a infecciones tempranas principalmente en referencia a trasplante renal, en un estudio realizado en un hospital de alta complejidad en la ciudad de Medellín basado en 53 procedimientos, se encontró una prevalencia de infecciones tempranas del 24.7%, las infecciones bacterianas predominaron con un 88.6% y los principales organismos implicados fueron *Escherchia coli* con un 60.4%, *Klebsiella pneumoniae* con un 17% y *Staphylococcus aureus* con un 5.7%, no se incluyeron pacientes con trasplante cardiaco(10). Un estudio realizado en 66 pacientes con trasplante cardiaco encontró una incidencia de infecciones al año del trasplante de 45% siendo las más frecuentes las infecciones pulmonares y de piel encontrando una asociación con la presencia de cardiopatía dilatada y enfermedad renal crónica.(11)

Al momento de la revisión se encontraron en Colombia escasos datos respecto a estudios enfocados en la caracterización epidemiológica y microbiológica de las infecciones tempranas e intermedias en pacientes sometidos a trasplante cardiaco. El conocimiento de la incidencia, las características clínicas y microbiológicas de este tipo de infecciones es de importancia para enriquecer las estadísticas locales y evaluar las variaciones respecto a los reportes internacionales que permitan planear nuevos estudios e intervenciones con el propósito de prevenir, sospechar y tratar de manera oportuna y adecuada este tipo de infecciones.

1.2 Justificación

Las infecciones en los pacientes trasplantados representan una complicación con un potencial de mortalidad importante, estos eventos están en relación con el periodo de tiempo del trasplante y con el estado de inmunosupresión. En el primer mes del trasplante o periodo temprano las infecciones se asocian a complicaciones post quirúrgicas, nosocomiales o con relación al donante; entre los 30 días y los 6 meses o periodo intermedio las infecciones oportunistas y la reactivación de infecciones latentes son más frecuentes.

Dentro factores asociados reportados en relación con infecciones en pacientes trasplantados el principal lugar lo ocupa el estado de inmunosupresión al que se debe llevar al paciente con el fin de evitar el rechazo del órgano, en el primer mes luego del procedimiento se ha descrito la presencia de dispositivos como catéter venoso central (CVC) o sondas urinarias y la hospitalización prolongada como factores asociados al desarrollo de infecciones. (12) Luego del primer mes y hasta los seis primeros meses del trasplante se ha descrito el estado de vacunación del paciente, las exposiciones epidemiológicas a virus, micobacterias, hongos como los principales factores asociados (7,13)

En Colombia en el 2017 se realizaron 1.5 trasplantes cardiacos por cada millón de habitantes, ocupando la cuarta posición en frecuencia entre los países de Latinoamérica(2).

Si bien en Colombia hay algunos reportes caracterizando las infecciones relacionadas a trasplantes estas se han enfocado principalmente en el periodo temprano post trasplante, han tenido un número bajo de pacientes y no se han detallado las características epidemiológicas clínicas y microbiológicas.

Basado en el gran impacto que tienen las infecciones tempranas e intermedias en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con trasplante cardiaco, el estudio de la frecuencia y de las características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones tempranas e intermedias en pacientes trasplantados de corazón brinda información importante para aumentar el conocimiento sobre estas complicaciones, enriquecer las estadísticas locales y permitir posteriormente explorar los perfiles de las infecciones presentadas y orientar hacia grupos de mayor riesgo que permitan realizar intervenciones de prevención y vigilancia así como de detección y tratamiento oportuno de este tipo de infecciones con el fin de disminuir

la morbi/mortalidad asociada a infecciones en los pacientes trasplantados de corazón y disminuir los costos hospitalarios en relación a hospitalización prolongada y re hospitalizaciones por causa infecciosa.

Por lo anterior la pregunta de investigación es:

¿Cuáles son las características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones tempranas e intermedias en pacientes sometidos a trasplante de corazón en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005 a 2018?

2. Marco teórico:

2.1 Falla cardiaca:

La falla cardiaca es definida por la American Heart Association (AHA) como un síndrome clínico complejo que aparece como resultado de una alteración funcional o estructural del llenado ventricular o de la eyección sanguínea cardiaca causando un desbalance entre la demanda y el suministro de sangre oxigenada a los diferentes órganos del cuerpo(14,15), esta condición afecta a 23 millones de personas alrededor del mundo y del 1-10% de los pacientes presentan falla cardiaca avanzada(9,16). La falla cardiaca avanzada se presenta cuando el paciente a pesar del tratamiento óptimo sufre síntomas graves y persistentes de falla cardiaca NYHA (New York Heart Association) clase III o IV, disfunción cardiaca grave definida por ecocardiograma o biomarcadores, episodios de congestión o bajo gasto con requerimiento de medicación endovenosa y deterioro grave de la capacidad de ejercicio de origen cardiaco (16). La Sociedad Europea de Cardiología recientemente ha actualizado la definición de esta condición.(16)

Tabla1: Criterios falla cardiaca avanzada Sociedad Europea de Cardiología:

1.	Síntomas graves y persistentes de insuficiencia cardíaca (NYHA III o IV)
2.	Disfunción cardíaca grave definida por una reducción de la FEVI $\leq 30\%$, falla aislada del VD o anomalías valvulares graves no operables o anomalías congénitas o valores de BNP o NT-proBNP persistentemente o en incremento y datos de disfunción diastólica severa o anormalidades estructurales del VI de acuerdo con la definición de ESC de HFpEF (falla cardiaca con fracción de eyección preservada) y HFmrEF (falla cardiaca con fracción de eyección en rango medio)
3.	Episodios de congestión pulmonar o sistémica requiriendo altas dosis de diuréticos endovenosos (o combinación de diuréticos) o episodios de bajo gasto con requerimiento de inotrópicos o vasoactivos o arritmias malignas que ocasionaron >1 visita no planeada u hospitalización en los últimos 12 meses
4.	Deterioro grave de la capacidad de ejercicio con incapacidad para hacer ejercicio o con 6MWTD bajo (<300 m) o pVO ₂ (<12–14 mL / kg / min), que se estima que son de origen cardíaco.
Todos los criterios deben estar presentes a pesar del tratamiento óptimo	
Puede haber disfunción orgánica extra-cardiaca debida a falla cardiaca (caquexia cardiaca, disfunción hepática o renal) o hipertensión pulmonar tipo 2, pero no son requisitos	
FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VD, ventrículo derecho. VI, ventrículo izquierdo. BNP, péptido natriurético tipo B. 6MWTD, distancia test de caminata de 6 minutos. pVO ₂ , consumo pico de oxígeno.	

Adaptado de (16)

2.2 El trasplante cardiaco

El trasplante cardiaco es una opción terapéutica para los pacientes con falla cardiaca avanzada refractaria al tratamiento óptimo, los pacientes que se benefician del procedimiento deben ser adecuadamente seleccionados, esta selección se basa en escalas pronosticas siendo el grupo más beneficiado el de alto riesgo de mortalidad sin trasplante pero con buena sobrevida esperada post procedimiento, se han validado diferentes escalas pronosticas dentro de las más utilizadas se incluyen la Heart Failure Survival Score (HFSS), el Seattle Heart Failure Model (SHFM) y el Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Score, pacientes con una sobrevida estimada a un año calculada con una puntuación $< 80\%$ en la escala SHFM o con una puntuación de HFSS situada en rango de riesgo alto/medio se deben considerar para ingreso a lista de trasplante junto con estudios adicionales como las pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias(17). Usualmente se consideran como pacientes candidatos a trasplante cardiaco pacientes con falla cardiaca terminal con síntomas severos, mal pronóstico y en quienes no hay otras opciones de tratamiento, se requiere que el paciente este motivado, bien informado, sea emocionalmente estable y capaz de cumplir el tratamiento intensivo requerido en el post operatorio. Como contraindicaciones para trasplante cardiaco se consideran la infección activa, la enfermedad arterial o cerebrovascular periférica grave, la hipertensión pulmonar irreversible farmacológicamente, el cáncer, las enfermedades sistémicas con afectación multiorgánica, el abuso de drogas o alcohol, y el índice de masa corporal (IMC) $>35 \text{ kg} / \text{m}^2$. (16) La diabetes con daño en órgano blanco diferente de la retinopatía no proliferativa o la hemoglobina glucosilada $>7.5\%$ así como la disfunción renal irreversible definida como la TFG (tasa de filtración glomerular) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ se consideran contraindicación relativa para trasplante (18).

Según datos publicados por la Sociedad Internacional del Trasplante del Corazón y Pulmón (ISHLT) las etiologías que llevan a indicación de trasplante cardiaco son la cardiomiopatía no isquémica en el 53.3%, la cardiopatía isquémica en el 37.7% y con mucho menor frecuencia la enfermedad cardiaca congénita del adulto con el 2.9%, la enfermedad cardiaca de origen valvular con el 2.7% y retrasplante con el 2.6%(19) . Los registros en Colombia indican que la principal causa de trasplante es la cardiopatía isquémica con el 30%, en segundo lugar la miocardiopatía dilatada con el 28%, enfermedad valvular en el 13%, con menor frecuencia miocarditis, miocardiopatía hipertensiva, cardiopatía congénita (20,21).

El primer trasplante cardiaco se efectuó en diciembre de 1967 por el doctor Christiaan Barnard en la ciudad del Cabo en Sudáfrica en un paciente que falleció 18 días después por una complicación infecciosa(22), en Colombia el primer trasplante cardiaco se realizó en 1985 en la Clínica Cardiovascular Santa María de Medellín. Con el paso de los años el progreso en la estratificación y selección de pacientes, el tratamiento inmunosupresor y en el tratamiento de las complicaciones incluyendo las de origen infeccioso se han visto avances importantes en el éxito del procedimiento asociándose a una sobrevida de 90% a un año y una supervivencia media de 12.2 años convirtiéndose en el tratamiento de elección para la falla cardiaca refractaria (16), la sobrevida en los pacientes se ve limitada principalmente por el desarrollo de vasculopatía del injerto cardiaco y por las complicaciones asociadas a los inmunosupresores lo que incluye los eventos infecciosos, comités expertos han dado recomendaciones en cuanto al cuidado de los pacientes receptores de trasplante cardiaco con el fin de minimizar estos riesgos(23).

El seguimiento de los pacientes luego del trasplante cardiaco se divide en dos etapas: el periodo de post- trasplante inmediato en donde el monitoreo hemodinámico es de vital importancia y apoyado en la ecocardiografía permite la detección temprana de eventos adversos como el taponamiento cardiaco, la insuficiencia cardiaca derecha aguda o la hipovolemia, el seguimiento a largo plazo en cambio generalmente se realiza de manera ambulatoria con seguimiento clínico y de laboratorios incluyendo biopsias del injerto, titulación de inmunosupresores y evaluación de infecciones. (16)

2.3. Tamizaje infeccioso, vacunación y otros estudios pretrasplante

La detección previa al trasplante de enfermedades infecciosas permite clasificar al paciente y en algunos casos disminuir el riesgo de reactivación de la enfermedad luego del trasplante cardiaco(18). Las guías Colombianas de trasplante cardiaco establecen un protocolo pre-trasplante cardiaco que incluye la toma de estudios de laboratorio para agentes infecciosos incluyendo: inmunoglobulina G (IgG) para citomegalovirus, herpes 1 y 2, varicela Zoster, toxoplasma, rubéola, sarampión, paperas y Chagas, detección de anticuerpos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), anticuerpos para el virus de la hepatitis C (VHC), anticuerpos totales para el virus de la hepatitis A (VHA); core total para el virus de hepatitis B, HBsAg (antígeno de superficie virus de hepatitis B), HBsAc (anticuerpos contra el

antígeno de superficie del virus de hepatitis B), anticuerpos IgG para virus de Epstein-Barr, HTLV-1 (virus linfotrópico de células T humano), serología para sífilis, uroanálisis, coprológico, prueba cutánea de derivado proteico purificado para tuberculosis(PPD)(24).

El diagnóstico de VIH no contraindica el procedimiento si se han descartado infecciones oportunistas activas o previas (antecedente de linfoma primario del sistema nervioso central o de sarcoma de Kaposi contraindican el procedimiento), el paciente se encuentra estable y en tratamiento adecuado durante más de 3 meses con carga viral indetectable y linfocitos T CD4+ > 200 células/ μ l durante > 3 meses(18).

En pacientes con documentación de enfermedad de Chagas activa el ISHLT indica que el trasplante cardiaco es una opción terapéutica, el riesgo de reactivación de la infección es elevado estimando una incidencia de reactivación anual del 18 al 22%, aunque algunas sociedades recomiendan manejo antiparasitario específico en los pacientes candidatos a trasplante el tratamiento no ofrece inmunidad y el paciente puede presentar múltiples reactivaciones (18).

A todos los pacientes candidatos a trasplante cardiaco se les debe descartar infección por tuberculosis, el ISHLT considera como punto de corte 5mm si se realiza prueba de Mantoux y en caso de que al paciente le sea detectada tuberculosis latente se le administra tratamiento con isoniazida por 6 -9 meses sin que esto retrase el momento del trasplante (18), otras pautas que tienen evidencia para el manejo de tuberculosis latente son la administración diaria de rifampicina por 4 meses y la administración semanal de isoniazida y rifapentina por 3 meses que demostraron ser equivalentes a 9 meses de isoniazida con menor toxicidad (25–27).

La evaluación de los antecedentes de vacunación pre trasplante es de importancia puesto que representa una oportunidad para disminuir el riesgo de infecciones inmuno prevenibles en el post trasplante, de especial importancia la inmunización para neumococo e influenza y vacunas con virus vivos, estas últimas no se deben administrar en el post trasplante (18). El ISHLT y las guías Colombianas de trasplante cardiaco recomiendan completar vacunación para Hepatitis A y B, vacunación contra neumococo con vacuna conjugada seguida 8 semanas más tarde por vacuna polisacárida, vacuna antitetánica dT si no hay antecedente de administración de Tdap, MMR (vacuna contra sarampión, paperas rubeola), varicela y la administración anual de la vacuna para la influenza.(18,24). La vacunación no debe retrasar

el momento del trasplante cardiaco, en caso de no completar el esquema en el pretrasplante, a los 3- 6 meses luego del procedimiento se puede realizar la vacunación excluyendo vacunas con virus vivos(13).

Los pacientes en los que el trasplante cardiaco se considera una opción terapéutica una vez completo el análisis inicial incluyendo la elaboración de la historia clínica, la toma y análisis de los estudios complementarios y una valoración multidisciplinaria son evaluados por la junta de trasplante cardiaco con el fin de definir la pertinencia del trasplante cardiaco. El proceso de valoración pretrasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil incluye un manejo multidisciplinario, pruebas de función cardiopulmonar y los siguientes laboratorios: hemoclasificación, hemograma, estudios de coagulación, ferrocinética, perfil hepático, serología para sífilis, PPD, VIH, glicemia, HbA1c, ácido úrico, perfil lipídico, función renal, electrolitos, función tiroidea, PTH (paratohormona), coprológico seriado, uroanálisis, 25 hidroxivitamina D, vitamina B12, serologías para hepatitis virales, IgG para CMV (citomegalovirus), IgG para EBV (virus de E Epstein-Barr), IgG para Herpes virus I, Herpes virus II, toxoplasma, varicela zoster y Chagas. El protocolo de la institución también indica inmunización pretrasplante para Hepatitis A y B, influenza, vacuna antineumocócica 13 y 23 valente, dT/dTpa, Haemophilus influenza tipo B, MMR y varicela.

2.4 Profilaxis infecciosa y prevención de infecciones postrasplante

La Sociedad Internacional del Trasplante del Corazón y Pulmón (ISHLT) indica que en la selección de donantes se permite el uso corazones de donantes con infección severa si este muere dentro de las primeras 96 horas, tiene hemocultivos repetidos negativos, se trata de una infección comunitaria, se administra tratamiento antimicrobiano al donante, su función miocárdica es normal y no hay evidencia de endocarditis y en este caso el receptor debe tener hemocultivos en el postoperatorio (POP) y recibir tratamiento antimicrobiano. Esta misma sociedad recomienda en general que el tiempo de isquemia en trasplante cardiaco sea menor a 4 horas (23).

La profilaxis antimicrobiana se ha consolidado como una estrategia para prevenir la infección en el postoperatorio y se basa en el principio de minimizar la carga bacteriana en el área quirúrgica y optimizar las condiciones para la curación, la evidencia es limitada en cuanto a cuál sería el esquema antibiótico más efectivo y existe controversia en la superioridad de

vancomicina sobre las cefalosporinas de primera generación, la ISHLT indica cubrimiento para especies de *Stafilococcus*, en el 2019 la American Society of Transplantation Infection Diseases Community of Practice publica una guía de infección de sitio operatorio en la que recomienda usar una cefalosporina de primera generación y en casos de colonización previa por *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) uso de vancomicina más una cefalosporina de primera generación y sugiere que la duración de la profilaxis no sea mayor a 48 horas (28). Otros esquemas utilizados con frecuencia son el uso de vancomicina con aminoglucósido, aztreonam, cefepime o ceftriaxona y en cuanto a la duración de la profilaxis antimicrobiana condiciones particulares como la terapia supresora en caso de infección previa de un dispositivo de asistencia ventricular, el uso de ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) o el requerimiento de mediastino abierto el postoperatorio pueden requerir prolongar el tiempo de profilaxis. En la Fundación Cardio-infantil (FCI) el protocolo de profilaxis antimicrobiana incluyó hasta mediados del año 2012 profilaxis con cefazolina 1g (2 gr para el paciente con peso mayor a 60Kg) 60 minutos antes de procedimiento y posteriormente cada 8 horas y en caso de alergia vancomicina 15mg/kg antes del procedimiento y 12 horas después + gentamicina 3mg/kg una dosis (máximo 80mg), desde este año la profilaxis antimicrobiana se implementó con Vancomicina + gentamicina a las dosis descritas y en pacientes con mayor riesgo infeccioso como en el caso de reintervención o mediastino abierto se recomienda el uso de vancomicina + aztreonam, esta último esquema como tratamiento anticipado por el alto riesgo infeccioso .

La profilaxis antiviral y antifúngica al igual que en otros tipos de trasplante de órgano sólido es de indiscutible importancia, la mayor evidencia se centra en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus y de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Sin profilaxis para citomegalovirus (CMV) en casos de donante positivo (D+) receptor negativo (R-) se detecta viremia en el 91,9% de los pacientes e infección sintomática en el 50-65% a los 90 días postrasplante y en caso de receptor positivo (R+) si no se administra profilaxis el 40-60% de los pacientes presentará viremia en el mismo periodo de tiempo (23), la profilaxis a implementar va a depender de la concordancia o discordancia serológica de donante y receptor, en caso D+/R- se recomienda valganciclovir 900mg vo día por 3 a 6 meses y en caso de R+ valganciclovir a igual dosis por 3 meses o se puede optar por la terapia preventiva en la que se monitoriza la carga viral para CMV de forma semanal para definir inicio de

valganciclovir, en caso de D-/R- el riesgo es mucho menor y se podría no dar profilaxis para CMV pero se debe administrar aciclovir u otro fármaco profiláctico para herpes simple y virus varicela zoster, la profilaxis para CMV en caso de requerirse debe ser iniciada en las primeras 24 a 48 horas(23). En cuanto a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* el riesgo de presentar esta complicación infecciosa es significativo y la recomendación de la ISHLT es administrar trimetoprim-sulfametoxazol 80/400mg o 160/800 mg vía oral diario por 3 a 6 meses, como alternativa la administración trisemanal de la presentación 160/800mg y en caso de alergia atovaquona más levofloxacina (29). El protocolo de tratamiento en el POP de trasplante cardiaco en la FCI indica el inicio de valganciclovir y trimetoprim sulfametoxazol en los primeros 3-4 días del procedimiento.

2.5 Inmunosupresión en el trasplante cardiaco:

El uso de inmunosupresores en los pacientes trasplantados busca una adecuada adaptación injerto- huésped evitando el rechazo del órgano trasplantado(23). El esquema inmunosupresor en el trasplante cardiaco está basado en un tratamiento de inducción y un esquema triple con inhibidores de la calcineurina + antriproliferativos (inhibidor de la síntesis de nucleótidos) + esteroides.(30)

En tratamiento de inducción inmunosupresora se han usado fármacos depletos como la globulina antitimocito (derivada de ratón o de caballo) que se trata de anticuerpos policlonales dirigidos contra antígenos expresados en la superficie de células T inhibiendo de esta forma la respuesta proliferativa, otro grupo de fármacos llamados no depletos y que son los más usados actualmente como terapia de inducción son los antagonistas de los receptores de interleucina 2 (IL-2) como el basiliximab o el daclizumab, se trata de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD25 que es un componente del receptor de IL-2 en la célula T, con menor frecuencia se ha descrito el uso de anticuerpos anti CD3 (Muromomab-CD3) y el de anticuerpos anti CD52 (alentuzumab). Aunque el uso de terapia de inducción ha generado controversia los beneficios de su uso son la reducción temprana de la dosis de esteroides y retrasar el inicio de inhibidor de calcineurina.(31)

Los inhibidores de calcineurina son fármacos que inhiben la fase precoz de activación de las células T al inhibir la calcineurina una fosfatasa importante para la transcripción de genes de citocinas principalmente interleucina 2 (IL-2) necesarias para activar linfocitos T, el

tacrolimus es el inhibidor de calcineurina usado actualmente con mayor frecuencia en los centros de trasplante cardíaco del mundo, es un potente inmunosupresor con un mejor perfil respecto a efectos adversos comparado con la ciclofosfamida pero sin diferencias en términos de mortalidad.(31)

Los antimetabolitos o agentes bloqueadores de nucleótidos inhiben el ciclo celular en linfocitos T y B, inicialmente la azatioprina fue el medicamento de este grupo usado, pero progresivamente ha venido remplazándose por micofenolato mofetilo el cual tiene un mejor perfil en cuanto a reducción de la mortalidad y menor pérdida del injerto.(31)

Los corticoesteroides son un importante componente de la terapia inmunosupresora de mantenimiento, tiene múltiples mecanismos de acción y amplio espectro comprometiendo tanto la inmunidad innata como la adaptativa, en los linfocitos los corticoesteroides actúan inhibiendo dos factores de transcripción: la proteína activadora 1 y el factor nuclear kappa beta inhibiendo la producción de interleucina 1 (IL-1) y de interleucina 6 (IL-6) generando un bloqueo tanto humoral como celular(31)

Los inhibidores de m-TOR everolimus y sirolimus actúan previniendo la proliferación y diferenciación de los linfocitos T, B y de las células musculares lisas vasculares, son los fármacos que han llegado de forma más reciente al arsenal terapéutico inmunosupresor del trasplante cardíaco, son usados principalmente en pacientes con vasculopatía por aloinjerto cardíaco (CAV).(31)

El protocolo de trasplante cardíaco la FCI incluye como manejo inmunomodulador:

- manejo temprano con esteroides endovenosos seguidos por prednisona oral,
- uso de un inhibidor de calcineurina: ciclosporina o tacrolimus, siendo este último usado con mayor frecuencia en los últimos años
- uso de un inhibidor de la síntesis de nucleótidos: azatioprina o micofenolato de mofetilo, este último utilizado de elección en los últimos años excepto en el contexto de cardiopatía chagásica donde el uso de azatioprina fue de elección hasta el año 2016

- Terapia de inducción con un antagonista de los receptores de interleucina-2: el daclizumab se utilizó como agente de elección hasta el año 2009 cuando fue remplazado por el basiliximab

Tabla 2: mecanismos de acción y principales efectos adversos de los medicamentos supresores de mantenimiento en trasplante cardiaco

	Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Principales efectos adversos (excluyendo infección y malignidad)
Inhibidores de la calcineurina	Tacrolimus	Inhibición de la enzima calcineurina	Prevención de la proliferación y diferenciación de células T	Interacciones, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión, dislipidemia, diabetes
	Ciclosporina			Interacciones, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión, dislipidemia, hiperplasia gingival, hirsutismo
Antimetabolitos	Micofenolato mofetilo	Inhibición del ciclo celular	Prevención de proliferación y diferenciación de células T y B	Leucopenia, problemas gastrointestinales
	Azatioprina			Pancitopenia, hepatitis, pancreatitis
Inhibidores de la m-TOR	Everolimus	Inhibición de la enzima diana de rapamicina en células de mamífero	Prevención de la proliferación y de la diferenciación de células T y B	Interacciones, dislipidemia, pancitopenia, retardo en la curación de heridas, úlceras orales, derrame pericárdico y pleural
	Sirolimus			Interacciones, dislipidemia, pancitopenia, retardo en la curación de heridas, úlceras orales, derrame pleural y pericárdico

Adaptado de (26)

2.6 Complicaciones infecciosas en pacientes con trasplante cardiaco:

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad, mortalidad, mayor estancia hospitalaria y costos en este grupo de pacientes, en el transcurso de los años el perfil infeccioso ha variado en relación a los cambios de los esquemas de inmunosupresión y a las

técnicas de diagnóstico que han permitido detección más temprana de infecciones, pero a pesar de todo, existen pocos datos recientes respecto al perfil infeccioso y la frecuencia de infecciones en pacientes de trasplante cardiaco, estudios realizados a finales del siglo XX reportan incidencia de infecciones bacterianas en el 20-30% de los pacientes(32,33), un estudio más reciente que incluye un protocolo de profilaxis en el primer mes y terapia anticipada para citomegalovirus registra una incidencia del 7.5% para infección por este agente en el primer año post trasplante(34). Un estudio publicado en el 2008 en el que se realizó seguimiento promedio de 6.3 años a un grupo de 313 pacientes con trasplante cardiaco reportó mortalidad del 30% durante el seguimiento y del grupo de fallecidos el 18% murió por causa infecciosa, en el periodo temprano el 22% de los pacientes presentó complicación infecciosa, lo más común a nivel pulmonar (7%), torrente sanguíneo (6%), tracto respiratorio superior (5%) y tracto urinario (4%) y este hallazgo se asoció a un estado funcional desfavorable al año del trasplante pero sin aumento de la mortalidad, la incidencia acumulada de enfermedad infecciosa en los 18 años post trasplante fue del 93%, siendo más frecuentes durante el primer año, las infecciones más frecuentes reportadas en el seguimiento fueron las infecciones de piel y tejidos blandos (63%) las infecciones del tracto urinario (46%), la infección por citomegalovirus (40%), infección pulmonar (36%), infección del tracto respiratorio superior (23%) y varicela zoster (15%)(32).

La aparición de complicaciones infecciosas en pacientes con trasplante cardiaco depende de diversos factores siendo sobresalientes las exposiciones epidemiológicas del paciente y del donante y el estado de inmunosupresión del paciente. (35) Las complicaciones infecciosas son más frecuentes en los primeros 6 meses del trasplante, en el primer mes o periodo temprano las complicaciones infecciosas se asocian al procedimiento y a la estancia hospitalaria principalmente y entre el primer mes y el sexto o periodo intermedio las complicaciones infecciosas están en relación al estado de inmunosupresión, luego de seis a doce meses del trasplante el riesgo infeccioso disminuye y se considera similar a la población no trasplantada circunstancia que varía si se han presentado complicaciones como rechazos del órgano que obliguen a aumentar el uso de inmunosupresores. Otros factores que condicionan un aumento del riesgo infeccioso del trasplantado son la pérdida de la integridad de la barrera cutánea, las complicaciones técnicas del procedimiento, la presencia de neutropenia, linfopenia o hipogamaglobulinemia, condiciones metabólicas como uremia,

malnutrición o diabetes y las infecciones virales tipo herpes, hepatitis B, hepatitis C, VIH e influenza. (7)

Tabla 3: Complicaciones infecciosas según el tiempo después del trasplante de órgano sólido

Periodo temprano (0-1mes)	Periodo intermedio (1-6 meses)	Periodo tardío (>6 meses)
- Infecciones bacterianas: bacilos gram negativos entéricos, organismos gram positivos	- Infecciones virales: citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus Varicela Zoster	- Infecciones virales: Epstein Barr, virus Varicela Zoster
- Infecciones fúngicas: <i>Candida</i> spp.	- <i>Pneumocystis jirovecii</i>	- Infecciones virales adquiridas en comunidad
- Infecciones virales: virus Herpes simplex	- <i>Toxoplasma gondii</i>	- Infecciones bacterianas
		- Infecciones fúngicas: <i>Aspergillus</i> spp.

Adaptado de (7,36)

2.7 principales complicaciones infecciosas:

Sepsis en paciente con trasplante de órgano sólido:

La mortalidad en los pacientes trasplantados de órgano sólido con sepsis es del 25-30% y si se presenta choque séptico la mortalidad llega hasta el 50% (37), las infecciones pueden cursar con disfunción del órgano trasplantado y de igual forma el rechazo agudo postrasplante puede simular un cuadro de sepsis severa de tal forma que generan en el paciente cuadros de compromiso hemodinámico y con frecuencia multiorgánico en los que con frecuencia en el escenario agudo es difícil definir su etiología. Los métodos diagnósticos son similares a los

utilizados en población no trasplantada, la utilidad de la procalcitonina no tiene mucha evidencia en este grupo de pacientes y aunque algunos estudios consideran que su sensibilidad y especificidad es razonable el médico no puede alejarse de la clínica para tomar las decisiones terapéuticas. (38) El inicio de antimicrobiano debe ser temprano y empírico con ajuste una vez se tenga el resultado de los cultivos y otras muestras microbiológicas, el espectro antimicrobiano inicial va a depender de los factores específicos de cada paciente, las colonizaciones y estado serológico previo, el momento de presentación y la localización del foco infeccioso.

Neumonía:

La neumonía y principalmente la neumonía bacteriana es una infección común en los pacientes con trasplante de órgano sólido reportada principalmente en trasplante de riñón y en trasplante de hígado y se asocia con una mortalidad variable entre el 30 al 80% según reportes previos (37) . Numerosos patógenos pueden causar neumonía en el paciente trasplantado, con frecuencia el cuadro neumónico tiene como etiología a agentes bacterianos como el *Streptococcus pneumoniae* o virus como el de la influenza pero con frecuencia bacterias del ambiente hospitalario pueden causar neumonía, no son de olvidar las causas fúngicas y dentro de esta *Aspergillus* spp. es el agente más frecuente, otras causas de neumonía se nombran a continuación: Herpes virus, micobacterias, *Nocardia* spp, *Actinomyces* spp., hongos endémicos como *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus* spp, *Pneumocystis jirovecii*, otras infecciones por mohos como mucormicosis, fusariosis e infecciones parasitarias por *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, entre otros.

La presentación clínica en este grupo de pacientes es altamente variable, con frecuencia los pacientes no presentan la clásica sintomatología de tos, incremento del esputo y fiebre(39).El enfoque diagnóstico de estos pacientes incluye imagen de tórax usualmente con tomografía de tórax de alta resolución y considerar principalmente en casos de no mejoría, de infiltrados difusos o focales pulmonares, de paciente altamente inmunosuprimido o con duda diagnóstica el estudio de fibrobroncoscopia con lavado bronco alveolar para toma de estudios microbiológicos ya que el rendimiento diagnóstico para *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii* y otros hongos es mayor con esta muestra al comparar con estudio en esputo o

aspirado traqueal, en caso de duda diagnóstica puede llegar a requerirse biopsia pulmonar abierta pero presenta complicaciones en el 28% de los pacientes.

Infección del sitio operatorio:

Representan la principal complicación infecciosa dentro de los primeros treinta días del procedimiento, se estima que entre el 4 y el 19% de los pacientes con trasplante de corazón presentan infección del sitio operatorio y el 1,7 al 7% presenta mediastinitis, los principales agentes etiológicos identificados son los estafilococos coagulasa negativos, el *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp, como factores de riesgo de esta complicación se han reportado: ventilación mecánica prolongada, mayor edad, diabetes mellitus, obesidad, uso previo de dispositivo de asistencia ventricular (VAD), uso de arteria mamaria interna bilateral, tiempo de isquemia prolongado, colonización del donante y uso de inhibidores de la mTOR. (7,28)

Como estrategias en la prevención de la infección del sitio operatorio se recomiendan minimizar el tiempo quirúrgico, normotermia, control glucémico, manejo peri-operatorio de comorbilidades, baño previo con gluconato de clorhexidina, descolonización de portador nasal de *S. aureus* y uso de antibiótico profiláctico. (28)

Citomegalovirus:

El citomegalovirus es un virus muy prevalente que infecta al 30-80% de la población Europea(8), datos en Colombia informan una prevalente mayor al 90% mediante detección de IgG en pacientes candidatos a trasplante renal y sus donantes(40), el CMV es causa de la infección no bacteriana más frecuente en los pacientes con trasplante cardíaco, este virus persiste de forma latente en células del sistema hematopoyético pero en condiciones de alteración de la inmunidad particularmente con el uso de agentes anti células T o fármacos antiproliferativos como el ácido micofenólico puede reactivarse ocasionando enfermedad, otros factores de riesgo implicados en la reactivación del virus en pacientes con trasplante de órgano sólido son la discordancia serológica entre donante y receptor lo que confiere un riesgo de más del 50% para desarrollar enfermedad por CMV si no hay profilaxis (8). En la literatura se han propuesto dos estrategias de prevención la primera corresponde a la administración profiláctica de ganciclovir o valganciclovir por 3 a 6 meses especialmente si

se trata de donante +/-receptor-, la segunda estrategia es la monitorización periódica de la carga viral para CMV e iniciar una terapia anticipada (23), estas aproximaciones fueron comentadas previamente.

Infección fúngica invasiva:

En cuanto a infección fúngica invasiva, se reportan aún menos datos, la incidencia disponible en estudios registra valores entre 0.12 y 0.4 por 100 pacientes años, en Estados Unidos un estudio multicéntrico (TRANSNET) realizado entre los años 2001 y 2006 describió una incidencia acumulada de 3.4% en el primer año, el 50% de las infecciones ocurrieron en los primeros 90 días posteriores al trasplante y en cuanto al agente causal el 49% de las infecciones fueron causadas por especies de *Candida* y el 27% por especies de *Aspergillus*.(41,42). Como factores de riesgo para aspergilosis invasiva en el grupo de pacientes con trasplante cardiaco se reportan la re-operación, la infección por CMV, la hemodiálisis postrasplante y un episodio de aspergilosis invasiva en la unidad de trasplante en los últimos 3 meses. (42) El diagnóstico de aspergilosis invasiva no es fácil, la prueba de galactomanano sérico no tiene un buen desempeño en pacientes no neutropénicos con una sensibilidad reportada solo del 22% en pacientes con trasplante de órgano solido vs un 82% en pacientes hematológicos, la medición del galactomanano en LBA utilizando un punto de corte de 1.0 tiene un mejor desempeño comparado con el valor de 0.5, otros recursos diagnósticos para la aspergilosis invasiva son la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para *Aspergillus* en muestras de LBA que tiene limitaciones como la incapacidad para distinguir entre colonización e infección, también está la prueba de 1-3 β -D-glucan pero no es específica de aspergilosis y se detecta en infecciones invasivas por otro hongos como *Candida* y *Pneumocystis*, los criterios radiológicos que orientan hacia el diagnóstico de aspergilosis invasiva son el signo del halo presente solo en el 8% de los pacientes con trasplante de órgano sólido, macronódulos en el 31% y opacidades en vidrio deslustrado en el 38%. (42)

El estudio de la frecuencia y de las características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones tempranas e intermedias en pacientes trasplantados de corazón en una institución hospitalaria de alta complejidad de Colombia brinda información importante para aumentar el conocimiento sobre estas complicaciones, enriquecer las estadísticas locales y permitir

posteriormente explorar los perfiles de las infecciones presentadas y orientar hacia grupos de mayor riesgo que permitan realizar intervenciones de prevención y vigilancia así como de detección y tratamiento oportuno de este tipo de infecciones con el fin de disminuir la morbi/mortalidad asociada a infecciones en los pacientes trasplantados de corazón y disminuir los costos hospitalarios en relación a hospitalización prolongada y re hospitalizaciones por causa infecciosa.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones tempranas e intermedias en pacientes sometidos a trasplante de corazón en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005 a 2018?

4. Objetivos

4.1 *Objetivo general*

Determinar las características epidemiológicas y microbiológicas de las Infecciones tempranas e intermedias en pacientes sometidos a trasplante de cardiaco en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005 a 2018.

4.2 *Objetivos específicos*

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sometidos a trasplante Cardiaco en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005-2018
2. Caracterizar las variables epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018
3. Estimar la proporción de infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018
4. Estimar el tiempo a evento de las infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) presentadas en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018.

5. Metodología

5.1 Tipo y diseño de estudio:

Estudio observacional descriptivo de una población de pacientes con trasplante cardiaco

5.2 Población:

Como población de estudio se consideraron todos los pacientes adultos sometidos a trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005 a 2018 con seguimiento en la institución al menos durante los primeros seis meses post- trasplante.

5.3 Tamaño de muestra:

Marco muestral:

Todos los pacientes incluidos en la base de datos institucional de trasplante cardiaco de la FCI con fecha de trasplante comprendida entre los años 2005 y 2018 y con seguimiento en la institución durante los primeros 6 meses del trasplante.

Muestra:

Muestreo no probabilístico por conveniencia en el que se incluyeron todos los pacientes registrados en la base de datos de trasplante cardiaco de la FCI con fecha de trasplante comprendida entre los años 2005 y 2018 y con seguimiento en la institución durante los primeros 6 meses del trasplante.

5.4 Criterios de selección:

5.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 o más años al momento del trasplante
- Pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI

5.4.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes sin seguimiento a 6 meses por causas diferentes a muerte

5.5 Definición y operacionalización de variables

Definición operativa de infección: diagnóstico clínico registrado en historia clínica con o sin confirmación microbiológica de enfermedad ocasionada por bacteria, virus, hongo o parásito en cualquier localización anatómica. Para cada tipo de infección se amplía la definición en el cuadro de variables.

Se estudiaron variables sociodemográficas, clínicas y microbiológicas, el detalle de las variables estudiadas se puede observar en la tabla operacional de variables en anexo 1.

5.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

Se realizó la toma de datos secundarios a partir de la base de datos institucional de pacientes trasplantados y de las historias clínicas en sistema y en físico.

Los datos se recolectaron en un formato diseñado para el estudio en el programa Excel donde se incluyeron las variables a analizar.

Los datos se recolectaron por los investigadores y solo ellos tuvieron acceso a esta información y al formato de recolección el cual se mantuvo en un servidor institucional de la Universidad del Rosario.

5.7 Plan de procesamiento de análisis de datos

Se realizó un plan de análisis de todas las variables recolectadas en el estudio.

Para variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas mientras que para las variables cuantitativas se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana) y el rango y la desviación estándar para medidas de dispersión, se realizaron pruebas de normalidad con el estadístico Kolmogorov – Smirnov.

Se determinó la frecuencia de infecciones de manera general y estratificada por tipo de infección, sexo, grupo etario y momento de aparición.

Adicionalmente se realizó una exploración buscando posibles relaciones entre variables y el desenlace de infección con las pruebas Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

Se realizó un análisis de supervivencia de tiempo a evento con análisis de Kaplan Meier y Log Rank test.

Se representaron gráficamente algunos análisis.

5.8 Alcances y límites de la investigación

El proyecto es un estudio descriptivo para conocer las características sociodemográficas de los pacientes trasplantados de corazón en una única institución de alta complejidad y de igual forma definir la proporción de infecciones tempranas e intermedias postrasplante y describir las características epidemiológicas y microbiológicas, esto permite comparar los resultados con estudios en otras localizaciones geográficas y otros tipos de trasplante de órgano sólido que para orientar hacia grupos de pacientes de mayor riesgo y para el planteamiento de futuros estudios analíticos.

Como limitación del estudio se tiene que solo es descriptivo y no buscó factores asociados y se analizaron datos de una única institución.

6. Aspectos éticos

La información recolectada se utilizó solamente con fines académicos y se preservó la privacidad y seguridad de los datos recolectados, se obtuvo la lista de pacientes trasplantados de la base de datos institucional de la Fundación Cardio-infantil, entidad que es la responsable del tratamiento de los datos y como encargado de los datos actuó el investigador principal, el instrumento de recolección no incluyó registro de datos personales(43,44). Los datos recolectados se mantuvieron en un servidor institucional de la Universidad del Rosario y solamente los investigadores accedieron a los instrumentos de investigación esto con el fin de mantener las condiciones de seguridad requeridas para evitar la pérdida, modificación o consulta no autorizada de los datos.

Fundamentado en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 el proyecto se consideró en la categoría “investigación sin riesgo” por cuanto no se realizó ninguna intervención y no se entró en contacto con los pacientes, solamente se tomaron los datos de los registros de historia clínica y bases de datos (45), por tratarse de un estudio sin riesgo no se consideró consentimiento informado.

Se mantuvo absoluta reserva de la información contenida en las historias clínicas y bases de datos consultadas para el desarrollo del proyecto.

El desarrollo del proyecto de investigación no implicó contacto con el paciente por lo que se consideró sin riesgo de vulnerabilidad.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de investigaciones y el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil.

Los productos de investigación del proyecto tendrán como autor principal al investigador principal.

Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

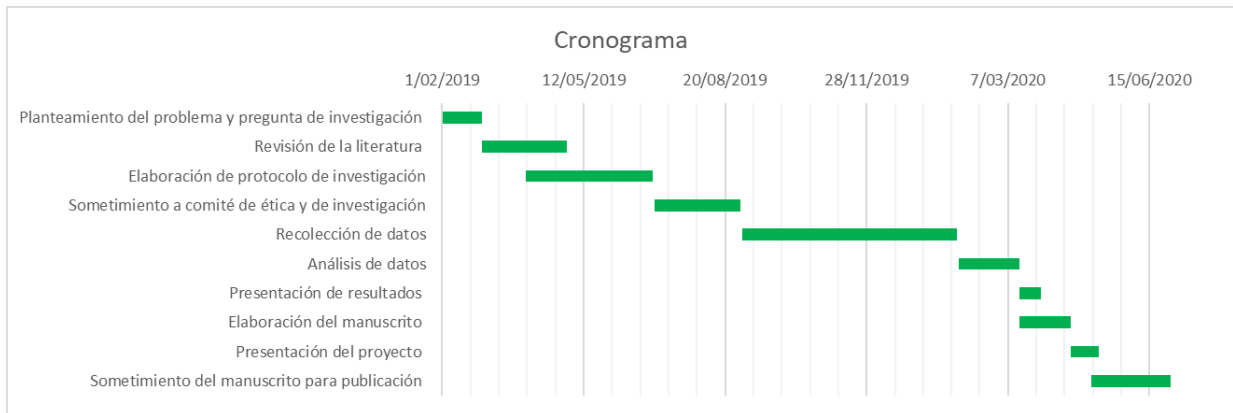
No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Administración del proyecto:

7.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Investigador	investigador	\$ 3600000
Estadístico	investigador	\$ 1000000
Software	investigador	\$ 500000
Materiales y suministros	investigador	\$ 200000
Material Bibliográfico	investigador	\$ 400000
Publicaciones	investigador	\$ 4000000
Servicios técnicos	investigador	\$ 1000000
TOTAL	100%	\$ 10700000

7.2 Cronograma



8. Resultados:

8.1 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en la Fundación Cardioinfantil 2005 -2018

Se realizó el análisis de 87 historias clínicas correspondientes a los pacientes de 18 o más años sometidos a trasplante cardíaco en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005 y 2018 (gráfico 1). Cerca del 80% de los trasplantados fueron hombres, la mediana de edad al trasplante fue de 48 años (rango intercuartílico IQR 16) y la mediana del índice de masa corporal de 23,18 kg/m² (IQR 4,08) (tablas 4 y 5).

Referente a estudios basales, solo el 49,4% de los pacientes tenía en la historia niveles de 25-hidroxi vitamina D, de estos el 30,2% presentó niveles ≤ 20 ng/ml que corresponde a insuficiencia. La mediana de TSH pre-trasplante fue de 3,81mU/L, el 32% de los pacientes presentó niveles mayores a 5mU/L en los estudios pre-trasplante (tabla 4).

La principal comorbilidad fue la diabetes mellitus presente en casi el 25% de los pacientes, seguido cerca por la enfermedad renal crónica y en tercer lugar la hipertensión arterial. Al momento del trasplante más del 50% de los pacientes eran usuarios de marcapasos o resincronizador cardíaco, casi la mitad de los pacientes se encontraban hospitalizados, pero solo el 11,5% de los pacientes antes del trasplante requirieron algún dispositivo de asistencia ventricular (tabla 5).

Gráfico 1: Frecuencia de trasplante cardíaco por año

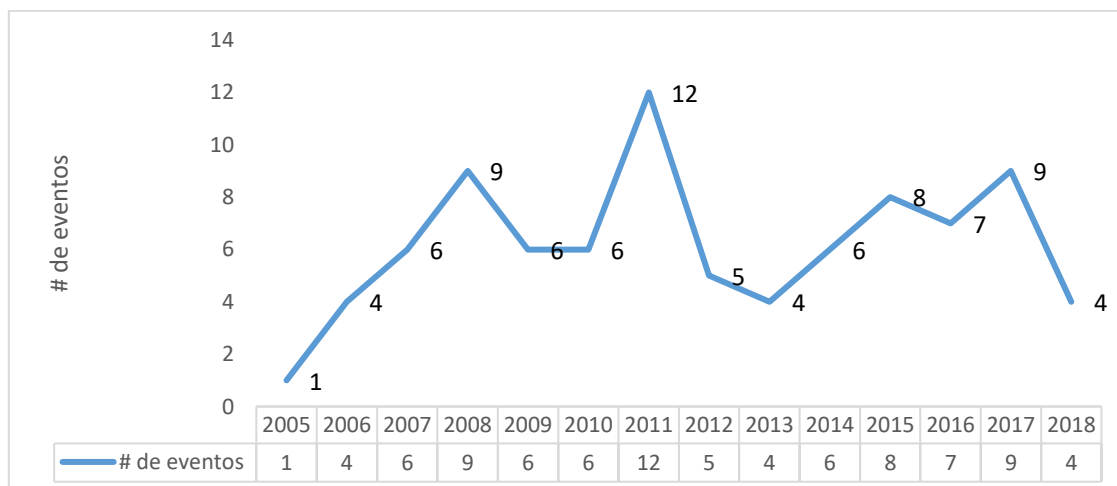


Tabla 4: Características cuantitativas basales

Variable	Q1	Mediana	Q3	RIQ	Media	DE	Min	Max	P
Edad	40,00	48,0	56,00	16	46,01	12,87	18	68	0,011
Peso	58,00	66,00	70,00	12,00	65,01	9,81	43,00	100,00	0,052
IMC	20,90	23,18	24,98	4,08	23,42	3,35	17,24	34,60	0,006
25 H Vit D	20,60	27,70	35,70	15,10	29,00	11,57	11,90	57,70	0,015
HbA1c	5,50	6,00	6,70	1,20	6,14	1,52	3,00	14,70	0,000
Creatinina	1,00	1,10	1,30	0,30	1,13	0,26	0,60	1,80	0,117
TSH	1,70	3,81	6,43	4,73	5,34	5,89	0,01	38,00	0,000
FEVI	12,00	15,00	20,00	8,00	16,62	7,47	10,00	54,00	0,000
MAGGIC score	24,00	26,00	28,00	4	26,00	3,41	14	34	0,010

p= test Kolmogorov-Smirnov

Tabla 5: Características cualitativas basales y comorbilidad

Característica	n	%
Hombre	68	78,2
Mujer	19	21,8
Fumador hasta 6 meses antes del trasplante	21	24,2
Diabetes mellitus	21	24,1
Enfermedad renal crónica	20	23
Hipertensión arterial	12	13,8
Enfermedad cerebrovascular	9	10,3
EPOC	7	8,0
Balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) pretrasplante	8	9,2
Dispositivo de asistencia ventricular (DAV) pretrasplante	2	2,3
Resincronizador cardiaco o marcapasos	55	63,2
Hospitalización al trasplante	37	42,5

Etiología de la falla cardiaca

La falla cardiaca isquémica fue la principal causa de trasplante cardiaco seguida por la falla cardiaca idiopática, estas causas explicaron más del 60% de los trasplantes, el tercer lugar lo ocupó la cardiopatía Chagásica con el 16,1%. El 4% de los pacientes presentó más de una etiología de falla cardiaca con la combinación más frecuente etiología isquémica más Chagásica (tabla 6).

Tabla 6: Etiología de la falla cardiaca

Etiología	n	%
Isquémica	31	35,6
Idiopática	30	34,5
Chagásica	14	16,1
Medicamentosa	4	4,6
Valvular	2	2,3
Congénita	2	2,3
Otra causa	7	8,0
Más de una etiología	4	4,6
- Isquémica + Chagásica	3	3,4
- Isquémica + valvular	1	1,14

Estudios pretrasplante

En estudios de tamizaje infeccioso pretrasplante, la presencia de anticuerpos para virus de Epstein Barr, para citomegalovirus y para varicela zoster fue mayor al 80%, por otro lado, el 2,3% de los pacientes fueron diagnosticados y recibieron tratamiento para hepatitis C antes de ser llevados a trasplante, en menos del 2% de los pacientes se presentó coinfección con hepatitis B y esta fue manejada con entecavir, de igual forma, en menos del 2% se presentó coinfección con VIH, esta enfermedad se encontraba controlada, con supresión viral sostenida y bajo tratamiento. Aproximadamente en el 9% de los pacientes se presentó el diagnóstico de tuberculosis latente, la prueba más utilizada para la detección fue la de tuberculina, todos los pacientes recibieron manejo con isoniazida por 9 meses y ninguno presentó durante el seguimiento cuadro de tuberculosis activa (tabla 7).

Tabla 7: Tamizaje infeccioso basal

Característica	n	%
IgG virus de Epstein Barr positivo	85	97,7
IgG Citomegalovirus positivo	79	90,8
IgG varicela zoster positivo	71	81,6
IgG Herpes I positivo	56	64,4
IgG herpes II positivo	20	23,0
IgG toxoplasma positivo	51	58,6
Tuberculosis latente	8	9,2
Hepatitis C	2	2,3
Hepatitis B	1	1,1
VIH	1	1,1
Serología sífilis reactiva	1	1,1

Perfil infeccioso del donante

En el 5,7% de los casos se presentó discordancia en la serología para citomegalovirus con donante positivo/receptor negativo, este porcentaje fue similar al encontrado para la discordancia en serología toxoplasma donante positivo/receptor positivo, en ningún caso se presentó el evento de donante positivo para virus de Epstein Barr con receptor negativo (tabla 8).

Tabla 8: tamizaje infeccioso del donante

Etiología	%
IgG Citomegalovirus positivo	71,3
IgG virus de Epstein Barr positivo	35,6
IgG toxoplasma positivo	18,4
serología sífilis reactiva	0

Profilaxis antimicrobiana

Todos los pacientes sometidos a trasplante cardíaco recibieron profilaxis antimicrobiana, el esquema más utilizado fue el de cefazolina utilizado como esquema único o en combinación en el 67,8%, cerca del 40% de los pacientes recibieron profilaxis con más de un esquema, adicionalmente, el 75,9% de los pacientes recibieron antimicrobiano profiláctico por más de 48 horas luego del procedimiento quirúrgico (tabla 9).

Tabla 9: Profilaxis antimicrobiana

Medicamento	n	%
cefazolina solamente	40	46,0
vancomicina + gentamicina solamente	8	9,2
vancomicina + aztreonam solamente	3	3,4
cefazolina y vancomicina/gentamicina	19	21,8
cefazolina y vancomicina/aztreonam	8	9,2
vancomicina/aztreonam/gentamicina	8	9,2
otro	1	1,1

Esquema de inmunosupresión

Todos los pacientes recibieron esquema de inmunosupresión con inducción no depletora, hasta el 2009 los pacientes recibieron daclixumab y desde el año 2010 en adelante recibieron basiliximab, el inhibidor de calcineurina más usado fue la ciclosporina con cerca del 70%, el bloqueador de nucleótido más utilizado fue el micofenolato también con cerca del 70% (tabla 10).

Tabla 10: Esquema de inmunosupresión inicial en trasplante cardiaco

Grupo farmacológico	Medicamento	n	%
Bloqueador de nucleótidos	Micofenolato	60	68,9
	Azatioprina	26	29,8
	Ninguno	1	1,14
Inhibidor de calcineurina	Tacrolimus	26	29,9
	Ciclosporina	60	69,0
	Ninguno	1	1,14
Inducción	Basiliximab	61	70,1
	Daclixumab	26	29,9

Variables intraoperatorias y de seguimiento:

La mediana para el tiempo de isquemia del órgano fue de 205 minutos (IQR 90), y para el tiempo de perfusión fue de 129 minutos (IQR 38), cerca del 70% de los pacientes requirieron transfusión de algún hemoderivado siendo plasma el más utilizado (tabla 11).

Tabla 11: Variables cuantitativas intraoperatorias y de seguimiento:

Variable	Q1	Mediana	Q3	RIQ	Media	DE	Min	Max	P
Tiempo de isquemia	170,00	205,00	260,00	90	213,81	63,67	66	377	0,075
Tiempo de perfusión	111,00	129,00	149,25	38	135,09	34,08	84	240	0,000
Glóbulos rojos	0,00	0,00	1,00	1	0,73	1,51	0	6	0,000
Plasma	0,00	3,00	6,00	6	3,88	4,51	0	23	0,000
Plaquetas	0,00	5,50	6,00	6	4,24	4,31	0	18	0,000
Crioprecipitados	0,00	0,00	7,00	7	3,84	5,50	0	30	0,000
días de VMI	0,00	1,00	2,00	2	1,75	3,03	0	14	0,000
días en UCI	5,00	6,00	9,00	4	8,41	7,96	1	55	0,000
días totales de Hx	18,00	24,00	34,00	16	30,32	21,76	1	117	0,000

p= test Kolmogorov-Smirnov

Complicaciones no infecciosas en el postoperatorio

Luego de la cirugía cerca del 40% de los pacientes presentaron disfunción del injerto y aproximadamente el 37% de los pacientes requirió nuevo procedimiento quirúrgico de urgencia. El 22,9% de los pacientes necesitó algún tipo de asistencia ventricular en el postoperatorio, en el 80% (16 pacientes) se usó balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA), en el 30% (6 pacientes) se utilizó ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea) y en 2 pacientes se utilizó BCIA seguido por ECMO. (Tabla 12)

Tabla 12: Complicaciones no infecciosas en el POP

Complicación	n	%
Lesión renal aguda	23	26,4
Hemodiálisis	10	11,5
Reintervención	32	36,8
Disfunción del aloinjerto	34	39,1
Requerimiento de dispositivo de asistencia ventricular	20	22,9

7.2 Características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018

Durante los 6 meses postrasplante se presentaron 65 episodios de infección en 47 pacientes, la mediana al evento infeccioso fue de 50 días (IQR 60) (tablas 13 y 14).

Todos los episodios de bacteriemia documentados fueron ocasionados por bacilos gram negativos y en ningún caso se asoció al uso de catéter venoso central (CVC).

De los eventos de infección fúngica por *Aspergillus* spp, el 100% de los casos correspondió a localización pulmonar, se logró el aislamiento microbiológico en el 75% y en los casos restantes el diagnóstico se estableció con hallazgos tomográficos y antígeno galactomanan, todos los pacientes recibieron manejo con voriconazol.

De los 15 episodios de neumonía bacteriana presentados en el tiempo de análisis, el 13,3% (2 pacientes) correspondió a neumonía asociada a ventilación mecánica, del total de neumonías en el 33,3% (5 pacientes) se obtuvo aislamiento microbiológico siendo enterobacterias en su mayoría.

Se presentaron 6 episodios de infección del sitio operatorio, un caso correspondió a infección superficial y 3 episodios a mediastinitis, 2 pacientes que presentaron infección del sitio operatorio en el seguimiento a 6 meses presentaron osteomielitis, se logró aislamiento microbiológico en el 67% de los casos. Ocurrieron 3 episodios de infección de tejidos blandos, todos tipo celulitis, con aislamiento microbiológico solo en uno de los casos.

De 14 pacientes trasplantados con cardiopatía Chagásica, en los 6 meses de seguimiento se presentó reactivación de la enfermedad en cerca del 35%, el 100% de los casos recibió manejo con benznidazol.

De los episodios de sepsis de foco no claro, en ningún caso se obtuvo aislamiento microbiológico pero completaron ciclo antibiótico por sospecha clínica y paraclínica de proceso infeccioso.

De los episodios de diarrea infecciosa, en ninguno se confirmó el diagnóstico de *Clostridioides difficile*.

Aunque tres pacientes recibieron manejo por sospecha de infección fúngica invasiva por *Candida* spp., en ninguno de los casos se obtuvo aislamiento microbiológico por lo que no se consideraron eventos infecciosos según el protocolo del estudio.

Ningún paciente presentó en el seguimiento enfermedad por citomegalovirus CMV.

Tabla 13: Eventos infecciosos en los primeros 6 meses del postoperatorio

Tipo de infección	n	%
Bacteriemia	3	4,62
Infección fúngica invasiva por <i>Aspergillus</i> spp	8	12,31
Neumonía bacteriana	15	23,08
Traqueobronquítis	2	3,08
Infección de vías urinarias	2	3,08
Infección del sitio operatorio	6	9,23
Infección de tejidos blandos	4	6,15

Reactivación de enfermedad de Chagas	5	7,69
Sepsis de foco no claro	8	12,31
Sinusitis	3	4,62
Herpes zoster	2	3,08
Diarrea infecciosa	3	4,62
Amigdalitis	2	3,08
Poliomavirus	1	1,54
Parvovirus B19	1	1,54

En cuanto al agente etiológico en las infecciones bacterianas con mayor frecuencia se obtuvo aislamiento de gram negativos tipo enterobacterias con el 66,65%, el 41,6% de las enterobacterias aisladas fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación y el 25% presentó resistencia a carbapenémicos (gráfico 2). Respecto al manejo antibiótico de las infecciones bacterianas en cerca del 25% se utilizó esquema con carbapenémico (tabla 14).

Gráfico 2: Agente etiológico de las infecciones bacterianas en los primeros 6 meses.

Calculado sobre los 18 aislamientos obtenidos

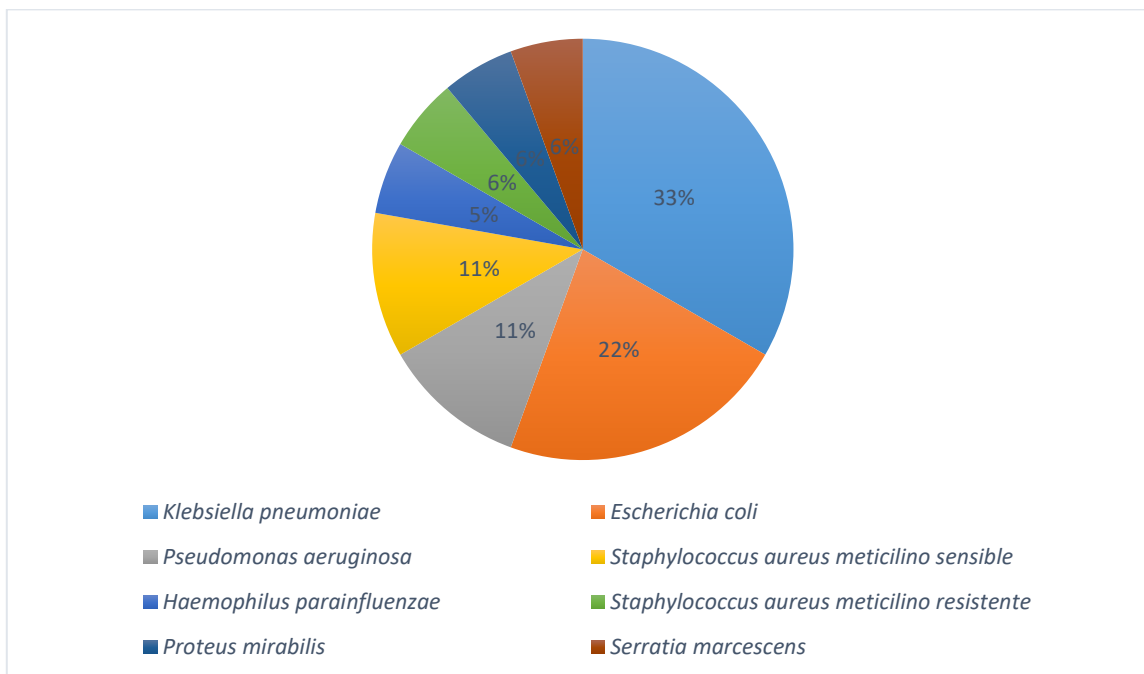


Tabla 14: Antibiótico terapéutico utilizado

Antibiótico	n	%
Meropenem	15	24,59
Vancomicina	8	13,11
Cefepime	6	9,83
Linezolid	6	9,83
Piperacilina tazobactam	6	9,83
Ampicilina sulbactam	3	4,91
Amoxicilina	2	3,27
Metronidazol	2	3,27
Daptomicina	2	3,27
Amikacina	2	3,27
Nitrofurantoina	1	1,63
Azitromicina	1	1,63
Cefuroxima	1	1,63
Clindamicina	1	1,63
Colistina	1	1,63
Dicloxacilina	1	1,63
Ertapenem	1	1,63
Rifaximina	1	1,63
Trimetoprim sulfametoxazol	1	1,63

Al realizar la comparación de las características clínicas y la presencia de cualquier evento infeccioso, se observaron diferencias en la creatinina basal, en la presencia de lesión renal aguda en el postoperatorio, el requerimiento transfusional de plaquetas y de crioprecipitados (tablas 15 y 16). De forma consecuente en los pacientes con proceso infeccioso se observaron diferencias en cuanto a estancia en cuidado intensivo y en hospitalización (tabla 16).

Tabla 15: Características de pacientes con y sin complicación infecciosa durante el seguimiento

Característica		Infección				p
		No	%	Si	%	
Género	Hombre	33	82,5%	35	74,5%	0,37
	Mujer	7	17,5%	12	25,5%	*
Diabetes mellitus	No	31	77,5%	35	74,5%	0,74
	Si	9	22,5%	12	25,5%	*

Enfermedad renal crónica	No	33	82,5%	34	72,3%	0,26
	Si	7	17,5%	13	27,7%	*
Hipertensión arterial	No	34	85,0%	41	87,2%	0,76
	Si	6	15,0%	6	12,8%	*
Enfermedad cerebrovascular	No	34	85,0%	44	93,6%	0,29
	Si	6	15,0%	3	6,4%	*
Enfermedad autoinmune	No	39	97,5%	47	100,0%	*
	Si	1	2,5%	0	0,0%	*
EPOC	No	35	87,5%	45	95,7%	*
	Si	5	12,5%	2	4,3%	*
VIH	No reactivo	40	100,0%	46	97,9%	*
	Reactivo	0	0,0%	1	2,1%	*
RPR	No reactivo	40	100,0%	46	97,9%	*
	Reactivo	0	0,0%	1	2,1%	*
Chagas IgG	No reactivo	30	83,3%	38	80,9%	0,77
	Reactivo	6	16,7%	9	19,1%	*
CMV IgG/IgM	No reactivo	3	7,5%	4	8,7%	*
	Reactivo	37	92,5%	42	91,3%	*
EBV IgG/IgM	No reactivo	1	2,6%	0	0,0%	*
	Reactivo	38	97,4%	47	100,0%	*
VHC Ac	No reactivo	39	97,5%	46	97,9%	*
	Reactivo	1	2,5%	1	2,1%	*
HBSAg	No reactivo	39	100,0%	46	97,9%	*
	Reactivo	0	0,0%	1	2,1%	*
anti-HBc	No reactivo	38	95,0%	44	93,6%	*
	Reactivo	2	5,0%	3	6,4%	*
anti-HBs	No reactivo	30	81,1%	35	76,1%	0,58
	Reactivo	7	18,9%	11	23,9%	*
Hepatitis A IgG	No reactivo	3	7,5%	8	17,0%	0,18
	Reactivo	37	92,5%	39	83,0%	*
Herpes virus I IgG	No reactivo	12	31,6%	16	34,8%	0,76
	Reactivo	26	68,4%	30	65,2%	*
Herpes virus II IgG	No reactivo	28	73,7%	36	78,3%	0,62
	Reactivo	10	26,3%	10	21,7%	*
Toxoplasma IgG	No reactivo	13	33,3%	21	45,7%	0,25
	Reactivo	26	66,7%	25	54,3%	*
Vareicela zoster IgG	No reactivo	4	11,4%	2	4,8%	*
	Reactivo	31	88,6%	40	95,2%	*
SOP CIRC previo	No	35	87,5%	42	89,4%	*
	Si	5	12,5%	5	10,6%	*
TRC o marcapasos previo	No	16	40,0%	16	34,0%	0,57
	Si	24	60,0%	31	66,0%	*
Etiología isquémica	No	22	55,0%	34	72,3%	0,09
	Si	18	45,0%	13	27,7%	*
Etiología valvular	No	38	95,0%	47	100,0%	*
	Si	2	5,0%	0	0,0%	*
Etiología hipertrófica	No	39	97,5%	47	100,0%	*
	Si	1	2,5%	0	0,0%	*
Etiología medicamentosa	No	38	95,0%	45	95,7%	*
	Si	2	5,0%	2	4,3%	*
Etiología chagásica	No	35	87,5%	38	80,9%	0,40
	Si	5	12,5%	9	19,1%	*
Etiología idiopática	No	29	72,5%	28	59,6%	0,21
	Si	11	27,5%	19	40,4%	*
Etiología congénita	No	38	95,0%	47	100,0%	*
	Si	2	5,0%	0	0,0%	*
otra etiología	No	38	95,0%	42	89,4%	*
	Si	2	5,0%	5	10,6%	*
Hospitalización al trasplante	No	25	62,5%	25	53,2%	0,38
	Si	15	37,5%	22	46,8%	*
CMV IgG donante	No reactivo	1	3,2%	6	15,8%	*
	Reactivo	30	96,8%	32	84,2%	*
EBV IgG donante	No reactivo	5	27,8%	10	35,7%	0,58
	Reactivo	13	72,2%	18	64,3%	*
Toxoplasma IgG donante	No reactivo	20	69,0%	26	78,8%	0,38
	Reactivo	9	31,0%	7	21,2%	*

Esquema de profilaxis antimicrobiana	Cefazolina sola	22	55,0%	18	38,3%	*
	vancomicina + gentamicina solamente	3	7,5%	5	10,6%	*
	vancomicina + aztreonam solamente	2	5,0%	1	2,1%	*
	cefazolina, y vancomicina/gentamicina	9	22,5%	10	21,3%	*
	cefazolina y vancomicina/aztreonam	3	7,5%	5	10,6%	*
	vancomicina/aztreonam/gentamicina	1	2,5%	7	14,9%	*
	otro esquema	0	0,0%	1	2,1%	*
Profilaxis antimicrobiana por más de 48 horas	No	12	30,0%	9	19,1%	0,24
	Si	28	70,0%	38	80,9%	*
Asistencia ventricular post trasplante	No	30	75,0%	37	78,7%	0,68
	Si	10	25,0%	10	21,3%	*
Lesión renal aguda en POP	No	34	85,0%	30	63,8%	0,03
	Si	6	15,0%	17	36,2%	*
Hemodiálisis en el POP	No	38	95,0%	39	83,0%	*
	Si	2	5,0%	8	17,0%	*
Reintervención	No	28	70,0%	27	57,4%	0,23
	Si	12	30,0%	20	42,6%	*
Disfunción del aloinjerto	No	27	67,5%	26	55,3%	0,25
	Si	13	32,5%	21	44,7%	*
Antimetabolito	Micofenolato	28	71,8%	32	68,1%	0,71
	Azatioprina	11	28,2%	15	31,9%	*
Inhibidor de calcineurina	Tacrolimus	11	28,2%	15	31,9%	0,71
	Ciclosporina	28	71,8%	32	68,1%	*
Inducción	Basiliximab	27	67,5%	34	72,3%	0,62
	Daclixumab	13	32,5%	13	27,7%	*

*= no calculado

Tabla 16: Características cuantitativas de pacientes con y sin complicación infecciosa durante el seguimiento

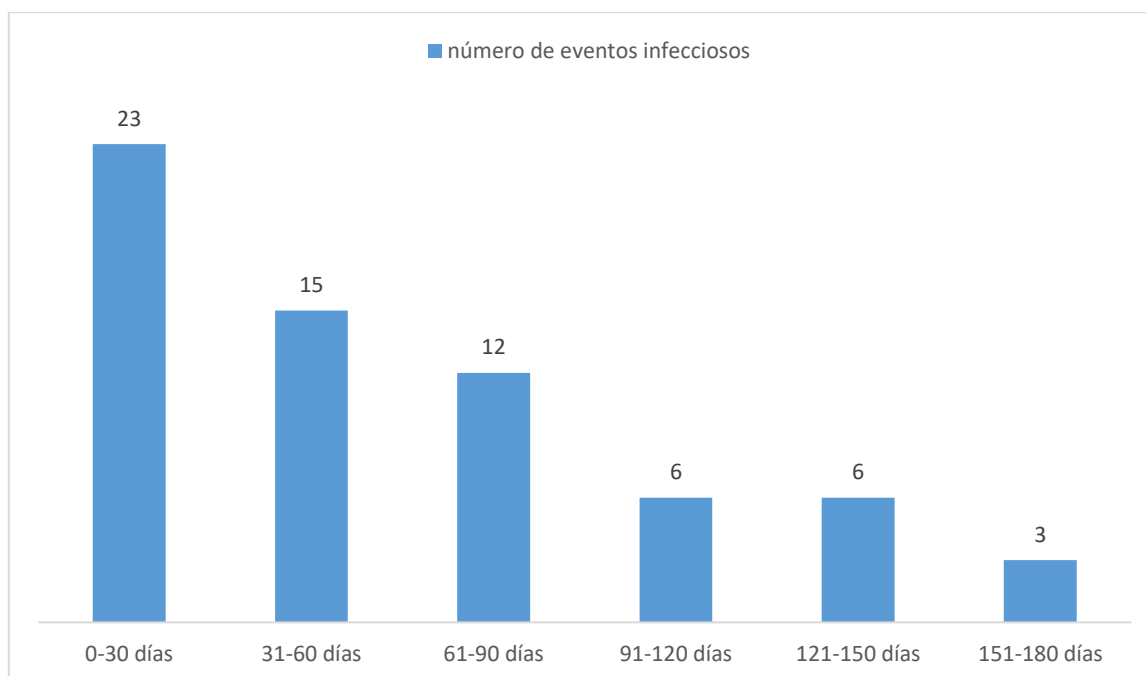
Variable	Infección	Q1	Mediana	Q3	RIQ	Media	DE	Min	Max	Sig	P
Edad (años)	No	40,5	49,5	56,5	16,5	47,2	12,4	19,0	65,0	0,07	0,426
	Si	38,5	46,0	56,0	19,0	45,0	13,3	18,0	68,0	0,19	
Peso (kg)	No	59,0	68,0	72,0	13,5	66,2	9,2	51,0	90,0	0,51	0,257
	Si	58,5	66,0	68,9	11,0	64,0	10,3	43,0	100,0	0,02	
IMC	No	20,9	23,8	25,5	4,8	23,8	3,3	17,2	31,1	0,27	0,297
	Si	20,8	23,1	24,5	4,2	23,1	3,4	18,1	34,6	0,00	
25 hidroxivitamina D (ng/ml)	No	21,0	29,5	39,3	19,5	30,3	11,2	11,9	50,4	0,56	0,381
	Si	20,1	26,0	30,6	12,5	27,9	12,1	14,1	57,7	0,00	
HbA1c (%)	No	5,4	6,1	6,8	1,4	6,0	1,5	3,0	11,2	0,00	0,743
	Si	5,5	5,9	6,6	1,1	6,2	1,6	3,0	14,7	0,00	
Creatinina sérica (mg/dl)	No	0,9	1,1	1,2	0,3	1,1	0,2	0,6	1,6	0,59	0,014
	Si	1,0	1,1	1,4	0,4	1,2	0,3	0,6	1,8	0,44	
TSH (mU/L)	No	1,9	4,1	8,4	6,6	6,4	7,3	0,1	38,0	0,00	0,274
	Si	1,6	3,6	5,9	4,3	4,4	4,2	0,0	23,8	0,00	
MAGGIC score	No	23,5	25,0	27,0	3,8	25,2	3,8	14,0	34,0	0,13	0,052
	Si	25,0	26,0	28,0	3,0	26,7	2,9	21,0	34,0	0,12	
Tiempo de isquemia (minutos)	No	168,5	210,0	240,0	73,0	209,0	61,4	66,0	320,0	0,59	0,914
	Si	174,5	195,0	260,0	85,8	217,7	65,8	92,0	377,0	0,01	
Tiempo de perfusión (minutos)	No	107,5	128,5	147,5	41,0	132,4	33,6	84,0	236,0	0,01	0,497
	Si	114,0	129,0	151,0	38,5	137,5	34,7	84,0	240,0	0,00	
Unidades de glóbulos rojos	No	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,2	0,0	6,0	3,95	0,067
	Si	0,0	0,0	1,0	1,3	1,0	1,7	0,0	6,0	5,00	
Unidades de plasma	No	0,0	3,5	6,0	6,0	4,2	5,0	0,0	23,0	0,00	0,792
	Si	0,0	2,5	6,0	6,0	3,6	4,0	0,0	15,0	0,00	
Unidades de plaquetas	No	0,0	0,5	6,0	6,0	3,3	4,2	0,0	18,0	0,00	0,018
	Si	0,0	6,0	7,0	7,0	5,1	4,3	0,0	12,0	0,00	
Unidades de crioprecipitados	No	0,0	0,0	4,5	4,8	3,0	6,3	0,0	30,0	0,00	0,010
	Si	0,0	5,0	7,0	7,0	4,6	4,7	0,0	15,0	0,00	
Días de ventilación mecánica	No	0,0	1,0	1,0	1,0	1,3	2,7	0,0	13,0	0,00	0,150
	Si	0,0	1,0	2,0	2,0	2,1	3,3	0,0	14,0	0,00	
Días en cuidado intensivo	No	4,0	6,0	7,0	3,0	6,1	2,8	1,0	13,0	0,00	0,021

	Si	5,0	7,0	11,5	7,0	10,4	10,2	3,0	55,0	0,00	
	No	17,0	22,5	28,0	11,0	22,8	9,5	1,0	44,0	0,96	
Días de hospitalización	Si	20,0	27,0	44,5	25,0	36,8	26,7	4,0	117,0	0,00	0,016

7.3 Proporción de infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018

Durante los primeros 6 meses del POP del trasplante cardiaco cerca del 55% de los pacientes presentaron algún tipo de infección, aproximadamente el 38% del total presentó un evento infeccioso en los primeros 6 meses luego del trasplante mientras que el 11,49% presento 2 o más episodios infecciosos en el mismo periodo de tiempo. Al analizar por meses, en el primer mes se presentaron cerca del 25% de los casos de infección, posteriormente se presentó una disminución progresiva mes a mes hasta llegar a cerca del 5% en el sexto mes (gráfico 3).

Gráfico 3: Distribución de procesos infecciosos por mes de ocurrencia

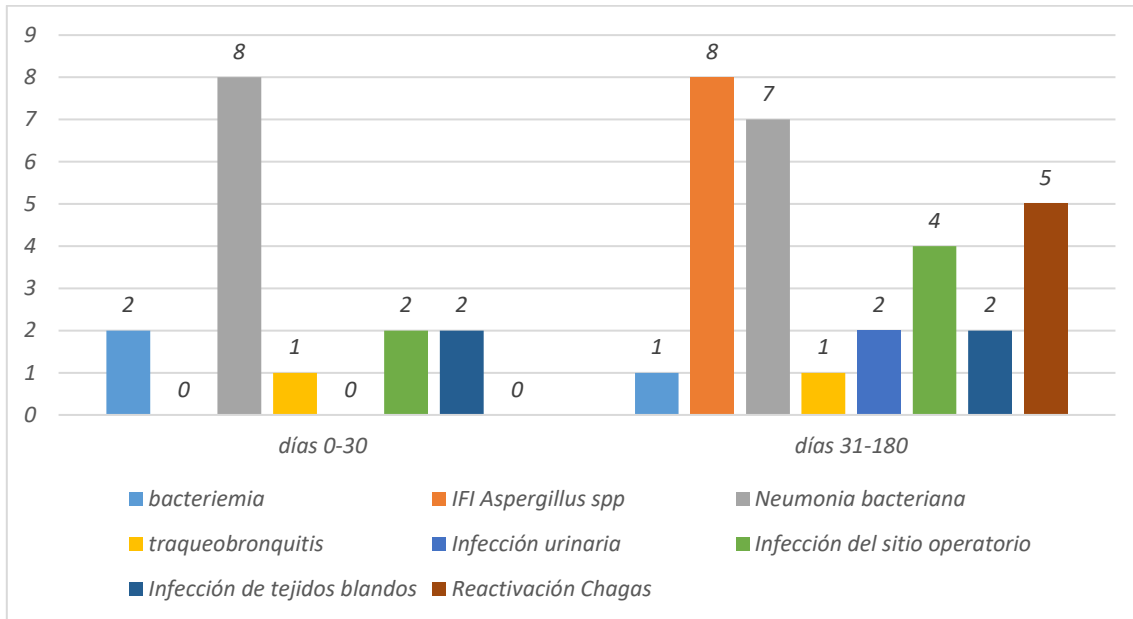


En el primer mes del trasplante cardiaco la infección más frecuente fue la neumonía seguida por la sepsis de foco no claro, en el segundo y tercer mes postrasplante la infección fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. ocupó el primer lugar (tabla 17, gráfico 4).

Tabla 17: Evento infeccioso según tiempo de aparición

Variable	Q1	Mediana	Q3	RIQ	Media	DE	Min	Max	P
Tiempo en días a cualquier evento infeccioso	19,00	50,00	79,50	61	57,03	45,20	0	180	0,001
Tiempo en días a bacteriemia	3,00	8,00			27,33	37,90	3	71	0,126
Tiempo en días a IFI por <i>Aspergillus</i>	37,25	62,50	71,50	34	56,75	17,12	31	73	0,095
Tiempo en días a Neumonía bacteriana	11,00	28,00	67,00	56	46,13	43,57	3	132	0,021
Tiempo en días a traqueítis	7,00	33,50			33,5	37,47	7	60	
Tiempo en días a infección urinaria	43,00	61,00			61,00	25,46	43	79	
Tiempo en días a infección del sitio operatorio	22,50	47,00	65,00	43	43,33	21,55	15	68	0,566
Tiempo en días a infección de tejidos blandos	24,25	39,00	73,25	49	45,50	26,64	24	80	0,315
Tiempo en días a Chagas	48,50	92,00	174,50	126	107,60	64,53	34	180	0,424
Tiempo en días a sepsis de foco no claro	2,50	8,50	11,50	10	19,88	37,87	0	113	0,000
Tiempo en días sinusitis	30,00	50,00			68,67	50,64	30	126	0,380
Tiempo en días a Herpes zoster	123,00	140,05			140,50	24,74	123	158	
Tiempo en días diarrea infecciosa	49,00	97,00			85,33	32,59	49	112	0,504
Tiempo en días a amigdalitis	52,00	87,50			87,50	50,20	52	123	

Gráfico 4: Comparación de las infecciones tempranas e intermedias en receptores de trasplante cardiaco en número de eventos



7.4 Análisis de supervivencia tiempo a evento de las infecciones tempranas (primer mes) e intermedias (2-6 meses) presentadas en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la FCI entre los años 2005-2018

En el seguimiento a 6 meses del postrasplante el 12,6% de los pacientes trasplantados habían fallecido, el 36,3% de las muertes se produjo por un evento infeccioso, igual proporción ocupó la disfunción aguda del injerto y el tercer lugar fue para las complicaciones hemorrágicas.

Se realizó análisis de supervivencia aplicando el método de Kaplan- Meier y prueba de Log Rank encontrando que la mortalidad no fue diferente a los 6 meses para el grupo de pacientes con infección comparado con el grupo sin infección ($p= 0,97$), a los 12 meses del trasplante cardiaco tampoco se encontró diferencia para estos grupos ($p = 0,47$), (gráficos 5 y 6).

Gráfico 5: supervivencia a 6 meses infectados vs no infectados

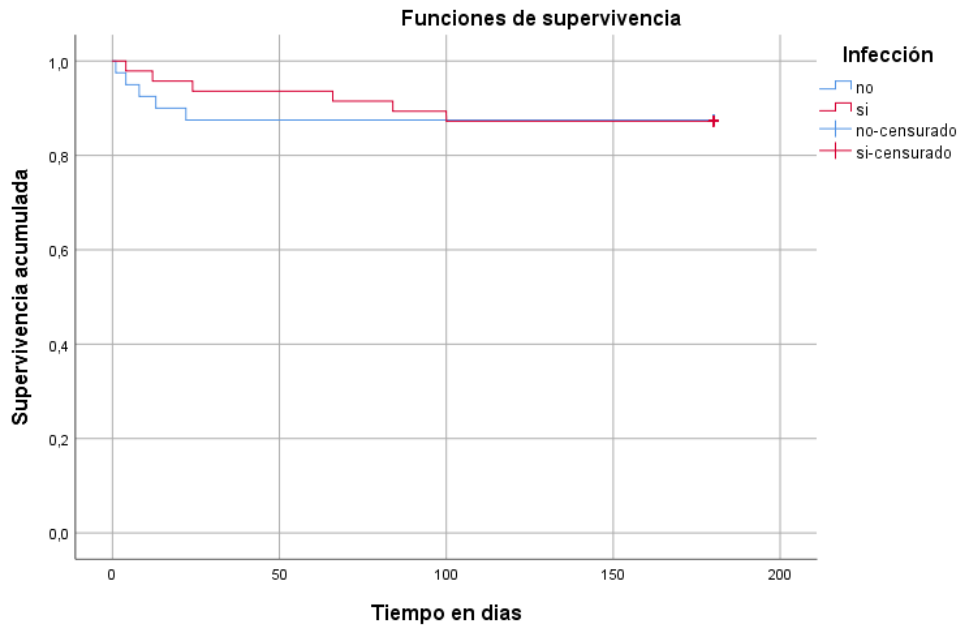
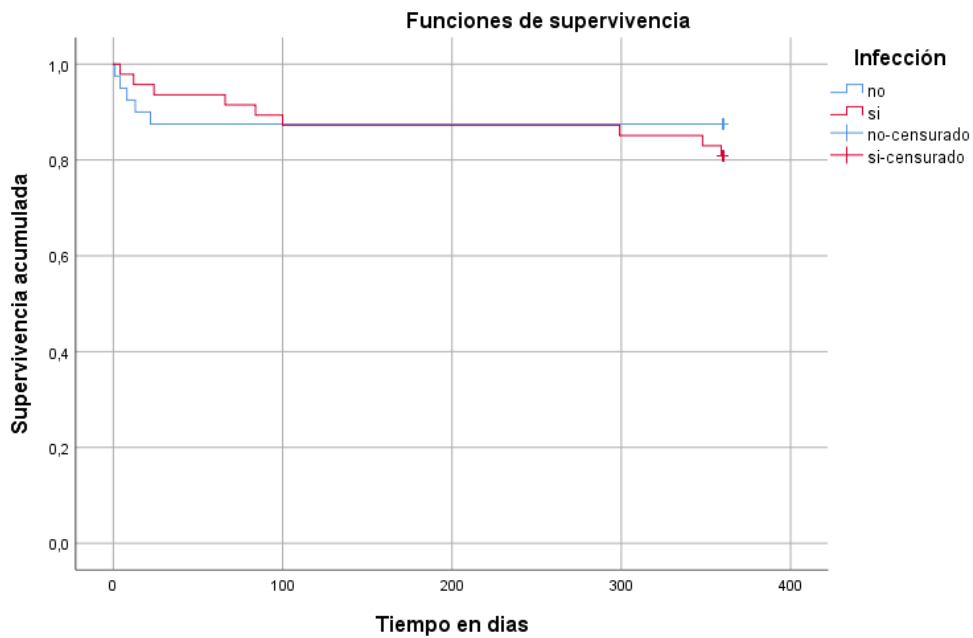


Gráfico 6: supervivencia a 12 meses infectados vs no infectados



9. Discusión:

El trasplante cardiaco es una importante ayuda terapéutica para los pacientes con falla cardiaca avanzada refractaria al tratamiento óptimo, la inmunosupresión farmacológica en los pacientes sometidos a trasplantes es una necesidad para lograr una adecuada adaptación injerto-huésped y evitar el rechazo del órgano trasplantado, el estado de inmunosupresión al que se debe ver sometido el paciente sumado a condiciones como otras enfermedades de base, exposiciones previas a agentes infecciosos, el procedimiento quirúrgico, la estancia hospitalaria prolongada, entre otros lo hace particularmente susceptible a complicaciones infecciosas que perjudican el desenlace del paciente de forma directa por la noxa infecciosa y de forma indirecta por la desregulación de la respuesta inflamatoria que puede ocasionar disfunción del injerto.

Durante los años 2005 al 2018 se realizaron en la Fundación Cardioinfantil 87 trasplantes cardiacos en pacientes adultos, con una mediana de edad de 48 años (IQR 16) y siendo un procedimiento más frecuente en hombres con el 78,2% de los trasplantados, datos muy cercanos a los reportados en el Registro Español de Trasplante Cardiaco (RETC) para el año 2015, pero menores a los de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) que abarca el registro de aproximadamente el 66% de los trasplantes cardiacos realizados en el mundo y que reportó para el periodo 2005-2010 una mediana de edad de 54 años (19,46), la representatividad de la población femenina es consistentemente baja en diferentes series de pacientes con trasplante cardiaco pero en incremento en el transcurso de los años, en la fundación cardioinfantil para los años 2005 a 2011 las mujeres representaron el 20,5% de los individuos trasplantados con un aumento discreto en el periodo 2012-2018 llegando al 23,9%.

La causa que con mayor frecuencia llevó a trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil fue la isquémica con el 35,6%, este valor es cercano al 30% reportado en otros centros de referencia del país y a registros internacionales como el RETC y el registro ISHLT que lo reportan en el 37% (19,21,46), pero a diferencia de otros reportes la etiología Chagásica ocupa un lugar importante como causa de trasplante cardiaco en la institución con el 16,1%, al analizar por años se encuentra un aumento de esta condición en la población trasplantada

en la institución pasando de 6,8% para los años 2005 a 2011 a 25,5% para los años 2012 a 2018, esta prevalencia de cardiopatía Chagásica como etología de trasplante cardiaco en la institución representa el área de influencia de la institución que abarca zonas geográficas endémicas para esta condición en el país.

En cuanto a comorbilidad, similar a series internacionales la más reportada fue la diabetes mellitus con 24,1%, en los registros ISHLT y RETC la diabetes mellitus se reportó en el 23%, en la Fundación Cardioinfantil, la enfermedad renal crónica ocupó el segundo lugar con el 23% y la hipertensión arterial se reportó apenas en el 13,8%, este último, un valor mucho menor respecto al reportado ISHLT de 41%(19,46), esto podría ser explicado porque los pacientes con falla cardiaca avanzada presentan cifras bajas de presión arterial independiente del origen que llevó a la disfunción cardiaca por lo que el antecedente de hipertensión con frecuencia no es nombrado en el registro médico.

Solo en el 11,5% de los pacientes se usó dispositivo de asistencia ventricular o balón de contrapulsación intraaórtico pretrasplante, cifra mucho menor a la reportada en otras series llegando a ser del 41%, en la epidemiología mundial del trasplante cardiaco cada vez es más frecuente llevar pacientes críticos al trasplante cardiaco, en centros de otras localizaciones geográficas es común el acceso a dispositivos de asistencia ventricular incluso para el manejo ambulatorio en pacientes que esperan un trasplante cardiaco (19,33,47).

Respecto a la inmunosupresión, los registros ISHLT reportaron para el 2010 que el 52% de los pacientes recibieron inducción inmunosupresora con uso de antagonista del receptor de IL- 2 en el 30% y de anticuerpos policlonales anti-linfocito en el 20% (19), en el registro RETC para el periodo 2015-2017 se reportó uso de inducción en el 85% siendo lo más frecuente el uso del anti IL-2 basiliximab, en la Fundación Cardioinfantil durante el periodo evaluado el 100% de los pacientes recibieron terapia de inducción con anti IL-2 que hasta el 2009 fue daclixumab y desde el año 2010 basiliximab. Con el uso de los inhibidores de calcineurina y de los antiproliferativos ocurre una tendencia similar a la reportada por otros investigadores respecto al menor uso de ciclosporina y azatioprina en los últimos años la cual se ha remplazado por tacrolimus y micofenolato respectivamente, explicado principalmente por el mejor perfil respecto a eventos adversos del tacrolimus y por la demostrada ventaja en cuanto a menor mortalidad y pérdida del injerto del micofenolato sobre la azatioprina (31,46).

La mayoría de las infecciones en los pacientes con trasplante de órgano sólido ocurren en los primeros 6 meses, la literatura reporta 3 periodos principales postrasplante de órgano sólido según el riesgo y tipo de infección: el primer periodo o temprano corresponde al primer mes postrasplante y las infecciones son relacionadas al cuidado médico y con menor frecuencia transmitidas del donante, el segundo periodo o intermedio abarca desde el segundo mes hasta los 6 meses postrasplante y se caracteriza por infecciones de carácter oportunista y el tercer periodo o tardío corresponde al tiempo posterior a los 6 primeros meses postrasplante o 180 días y las infecciones en general son adquiridas en la comunidad y similares a la población general(37). El presente estudio se enfocó en caracterizar las infecciones presentadas durante los periodos temprano e intermedio. Durante los primeros 6 meses postrasplante el 54% de los pacientes presentó al menos un episodio infeccioso cifra mayor a la registrada por Sanchez y colaboradores en el 2010 de 42,9% para los primeros 12 meses del trasplante, pero menor a la reportada por otros investigadores llegando a ser de hasta el 81% en los primeros 180 días (33,48–50).

Las infecciones bacterianas, de forma similar a otras series fueron la principal causa de infección en los primeros seis meses postrasplante ocasionando más del 50% de los eventos, de los aislamientos bacterianos las enterobacterias ocuparon el primer lugar de tal forma que *Klebsiella pneumoniae* se aisló en el 33% seguida por *Escherichia coli* con el 22%, dentro de los gram positivos *Staphylococcus aureus* representó el 16% del total de aislamientos, el gram negativo no fermentador *Pseudomonas aeruginosa* representó el 11%; estos resultados son concordantes con los obtenidos por otros investigadores en donde las enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y *S. aureus* ocupan los primeros puestos dentro de los aislamientos microbiológicos bacterianos (33,51). En cuanto a resistencia bacteriana el 41,6% de las enterobacterias aisladas fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación y el 25% presentó resistencia a carbapenémicos, el *S. aureus* fue resistente a meticilina (SAMR) el 6%, otros investigadores han reportado una proporción de bacterias multiresistentes del 21%(33), para el año 2018 en la Fundación Cardioinfantil el perfil microbiológico de la institución mostró enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el 11%, gram negativos resistentes a carbapenémicos en el 12% y *S. aureus* meticilino resistente en el 11%. Los pacientes con trasplante cardiaco tienen con frecuencia estancias hospitalarias prolongadas, uso previo de antimicrobianos y mayor riesgo de

colonización por gérmenes resistentes por lo que se espera que la proporción de bacterias resistentes sea mayor a otros pacientes hospitalarios y de igual forma el uso de fármacos con cubrimiento para gérmenes resistentes sea mayor, en la Fundación Cardioinfantil el antimicrobiano más usado para el manejo de las infecciones bacterianas fue el meropenem con el 24,6% seguido por la vancomicina con el 13,1%.

Las infecciones virales que en otras series se han reportado con una frecuencia cercana al 30% solo se presentaron en el 6,2% y en ningún paciente durante el seguimiento se documentó enfermedad por citomegalovirus, el uso protocolizado de valganciclovir como profilaxis antiviral durante los primeros meses postrasplante en la institución podría estar en relación con estos resultados(48).

Las infecciones fúngicas representaron el 12,5% de las infecciones en los pacientes trasplantados, este valor es mayor respecto al reportado por otros autores y ocurrió en relación a eventos de Aspergillosis invasiva, llamativamente en el periodo 2005 a 2012 la Aspergillosis invasiva representó el 18,2% de las causas infecciosas y se redujo a 0% para el periodo 2012 a 2018, esto puede estar en relación a mayor exposición a conidias de *Aspergillus* en el ambiente hospitalario durante el primer periodo de tiempo por diversos factores incluso adecuaciones locativas, no se presentó durante el seguimiento de los pacientes ningún caso de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, el uso protocolizado de trimetoprim sulfametoxazol durante los primeros meses postrasplante puede explicar su ausencia.

Las infecciones parasitarias tuvieron una representación significativa dentro de las causas infecciosas en los primeros 6 meses del trasplante con un 11,6% cifra mucho mayor al 1,2% reportado en otras series durante el primer año(48), el total de infecciones parasitarias fue relacionado a reactivación de enfermedad de Chagas, se estima que la incidencia anual de reactivación postrasplante es del 18 al 22%(18,52), en el presente estudio el 35,7% de los pacientes con cardiopatía Chagásica presentó reactivación durante los primeros 180 días del trasplante, considerando que el tratamiento no confiere inmunidad y que el diagnóstico de la reactivación es un desafío en nuestro medio dado el variable rendimiento y la escasa disponibilidad de la parasitemia para *Trypanosoma cruzi* que en la mayoría de los casos solo es reportada de forma cualitativa, esta patología se convierte en una de las más complicadas

de manejar en el seguimiento postrasplante en la institución y dado el considerable número de pacientes trasplantados con esta condición en la Fundación Cardioinfantil puede ameritar investigaciones adicionales en este tema .

Durante el seguimiento se reportó infección del sitio operatorio en el 9,2% de los pacientes, este valor es semejante al registrado en otras series de pacientes(28), entre los años 2005 a 2011 la infección del sitio operatorio se presentó en el 9,1% de los casos y disminuyó al 4,7% entre los años 2012-2018, esto coincide con el cambio de esquema de profilaxis antimicrobiana que hasta el 2012 se basaba solamente en cefazolina y a partir de este año se implementó el uso de vancomicina en combinación con gentamicina o aztreonam, el 40,2% de los pacientes sin embargo recibieron más de dos esquemas de profilaxis explicado porque en salas de cirugía se administró con frecuencia cefazolina y en la unidad de cuidado intensivo se continuó otro esquema de profilaxis según la estimación individual del riesgo infeccioso y también en casos de reintervención o cierre esternal diferido, escenarios en que la vancomicina con aztreonam son los antimicrobianos de elección según protocolo de la institución por el alto riesgo infeccioso (53). La profilaxis antimicrobiana en el postoperatorio fue mayor a 48 horas en el 75,9%, las recomendaciones internacionales actuales recomiendan no extender la duración de la profilaxis más de 48 horas salvo casos excepcionales como la necesidad de empaquetamiento o mediastino abierto, esta recomendación se basa en alguna evidencia del aumento de colonización por gérmenes resistentes, *Clostridioides difficile* y el potencial riesgo infeccioso(28).

En los primeros 30 días postrasplante se presentaron el 35,4% de los eventos infecciosos de los 6 meses, de igual forma que lo reportado por Fishman y colaboradores (7), las infecciones más frecuentes fueron bacterianas y relacionadas con el procedimiento quirúrgico y la estancia hospitalaria, en primer lugar se ubicó la neumonía bacteriana con el 34,8%, seguido por la sepsis sin foco claro con el 30,4% y en tercer lugar con igual frecuencia la bacteriemia, la infección del sitio operatorio y la infección de tejidos blandos, durante este periodo de tiempo no se presentó ninguna infección oportunista. En cuanto a las infecciones asociadas a la atención en salud diferentes a la infección de sitio operatorio, del total de neumonías presentadas solo el 13,2% correspondió a neumonía asociada a la ventilación mecánica y no se presentó ningún caso de infección urinaria asociada a catéter, aunque tres pacientes

recibieron manejo por sospecha de infección fúngica invasiva por *Candida* spp en ninguno de los casos se obtuvo aislamiento microbiológico por lo que no se consideraron eventos infecciosos según el protocolo del estudio.

Entre los días 31 a 180 postrasplante o periodo intermedio ocurren la mayoría de las infecciones oportunistas en los pacientes con trasplante de órgano sólido(5,7,48), entre los pacientes con trasplante cardiaco de la Fundación Cardioinfantíl entre los años 2005-2018 la tendencia se mantuvo y la infección más frecuente durante este periodo fue la Aspergilosis invasiva con el 19%, las infecciones bacterianas también fueron frecuentes con neumonía con el 16,6% e infección del sitio operatorio en el 9,5%, para este periodo aparece también con el 11,9% la reactivación de Chagas, durante este periodo de tiempo se presentaron dos eventos infecciosos de baja prevalencia como son la nefropatía asociada a poliomavirus que se espera ocurra en pacientes con trasplante renal pero es infrecuente en otro tipo de trasplante de órgano sólido y la infección por parvovirus B19 del que se encuentran pocos reportes en la literatura en pacientes con trasplante cardiaco(7,54).

La literatura indica que los factores que se han asociado a infección luego del trasplante de órgano sólido se han clasificado en previos al trasplante como la severidad de la enfermedad de base, la edad, la malnutrición, las condiciones comórbidas, la colonización gérmenes resistentes y las infecciones derivadas del donante, dentro de los factores intraoperatorios se han documentado la técnica quirúrgica, el tiempo operatorio prolongado y las complicaciones intraoperatorias, y finalmente de los factores post trasplante están implicados los fármacos inmunosupresores, los dispositivos permanentes, la disfunción del injerto, y las exposiciones epidemiológicas(37). Al realizar la comparación de las características clínicas con cualquier evento infecciosos se encontró que los eventos infecciosos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con niveles basales más elevados de creatinina, en los pacientes con lesión renal aguda en el postoperatorio y en los pacientes con mayor requerimiento de hemoderivados durante el procedimiento quirúrgico específicamente en lo referente a plaquetas y crioprecipitados, de forma consecuente los pacientes con procesos infecciosos tuvieron un promedio de estancia en cuidado intensivos y en hospitalización más prolongado al comparar con el grupo no infectado, estos hallazgos se correlacionan con los reportados por otros investigadores (28,32,33). La identificación de variables más reportadas en pacientes que

desarrollan complicaciones infecciosas sirve como punto de partida para estudios analíticos que puedan comprobar estas hipótesis e identificar grupos de mayor riesgo de sufrir complicaciones infecciosas que permita implementar estrategias para prevenir estas complicaciones.

La sobrevida a un año para la falla cardiaca terminal es de apenas el 50% mientras que para el mismo periodo de tiempo la sobrevida en pacientes con trasplante cardiaco es cercana al 85%, no obstante, el primer año postrasplante es el periodo de mayor riesgo de muerte(19,21,47). En el presente estudio al primer mes del trasplante el 9,18% de los pacientes había fallecido, cifra menor a la reportada en otras instituciones del país y en otros centros internacionales donde es cercana al 12% (21,46), la principal causa de muerte con él 75% fue la disfunción del injerto seguida por los eventos infecciosos con el 25%, etiología similar a la reportada por otros investigadores(19,21,46). A los 180 días del trasplante cardiaco el 12,6% de los pacientes habían fallecido, cifra menor al 17% reportado por Pons y colaboradores (33), en el análisis supervivencia no se encontró diferencia en la mortalidad de los pacientes infectados comparado con los que no presentaron infección, tampoco se encontró diferencia a los 12 meses de seguimiento, esto puede ser explicado por el limitado número de pacientes.

Como limitaciones de este estudio están que fue desarrollado en un solo un centro médico por lo que los resultados se aplican solamente al ámbito institucional, por su carácter retrospectivo dependió del registro en la historia clínica para la toma de datos por lo que variables como la duración del catéter venoso central y de sonda vesical en el postoperatorio propuestas en el protocolo inicial no pudieron ser recolectadas, adicionalmente el estudio fue de características descriptivas por lo que no puede generar asociaciones.

La presentación de infecciones no se rige siempre a las etapas del postrasplante descritas, los cambios en los esquemas de inmunosupresión debido a rechazos o a otras condiciones y el uso de las profilaxis hace que algunos pacientes presentes infecciones oportunistas tardías por lo que sería de interés estudiar la presentación de infecciones en la etapa tardía del trasplante

10. Conclusiones

La principal causa de trasplante cardíaco para el periodo 2005-2018 en la Fundación Cardioinfantil fue la cardiopatía isquémica con el 35,6%, seguido por la cardiopatía idiopática con el 34,5% y en tercer lugar la cardiopatía Chagásica con el 16,1%.

Durante los primeros 6 meses del trasplante cardíaco el 54% de los pacientes presentó al menos una complicación infecciosa, esto corrobora los hallazgos de otros investigadores. En los primeros 30 días postrasplante la neumonía bacteriana con el 34,8% fue la infección más frecuente y entre los días 31 a 180 postrasplante o periodo intermedio la Aspergilosis invasiva con el 19% fue la más habitual.

En la institución la cardiopatía Chagásica representa un grupo importante de pacientes trasplantados, en el seguimiento a 6 meses el 35,7% de los pacientes presentó reactivación de la enfermedad, cifra mayor a la reportada por otros investigadores.

La etiología viral como causa de infección se presentó solo en el 6,6%, cifra menor a la reportada en otras investigaciones, en ningún paciente se documentó enfermedad por citomegalovirus.

A los 180 días del trasplante cardíaco el 12,6% de los pacientes habían fallecido, no se encontró diferencia en la mortalidad de los pacientes infectados al comparar con los no infectados.

Los eventos infecciosos fueron más frecuentes en los pacientes que tenían un nivel más elevado de creatinina en el pretrasplante, los que presentaron lesión renal en el postoperatorio y los que más requirieron hemoderivados específicamente plaquetas y crioprecipitados. La identificación de variables sirve como punto de partida para estudios analíticos que puedan comprobar estas hipótesis e identificar grupos de mayor riesgo de sufrir complicaciones infecciosas.

11. Referencias

1. Zhong D, Liang SY. Approach to Transplant Infectious Diseases in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2018;36(4):811–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.06.010>
2. Et DG, Martín C. NEWSLETTER TRANSPLANT International figures on donation and transplantation PRODUCED BY THE COUNCIL OF EUROPE EUROPEAN COMMITTEE [Internet]. Vol. 23. 2018. Available from: <http://www.transplant-observatory.org/>
3. National Data -OPTN. U.S. Department of Health & Human Services Available at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>. Accessed February 5, 2019 [Internet]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/>
4. Salud IN de. Informe anual Red de Donación y Trasplantes 2018. 2018.
5. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2010;24(2):273–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2010.01.005>
6. Fishman JAMD. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients *Medical Progress. N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(25):2601–14. Available from: http://ezproxy.library.usyd.edu.au/login?url=http://search.proquest.com/docview/223931283?accountid=14757%0Ahttp://dd8gh5yx7k.search.serialssolution.com?ctx_ver=Z39.88-2004&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&rfr_id=info:sid/ProQ%3Ahealthcompleteshell&rft_val_fmt=
7. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856–79.
8. Lumbreras C, Manuel O, Len O, ten Berge IJM, Sgarabotto D, Hirsch HH. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients C. *Clin Microbiol*

- Infect. 2014;20(7):19–26.
9. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: Indications and outcomes. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1120–8.
 10. Patiño-López M, Echeverri-Toro L, Bonfante-Olivares L, Atehortúa-Muñoz S, Ospina-Ospina S. Infecciones tempranas en pacientes trasplantados en un hospital de alta complejidad TT - Early infections in transplant patients in a quaternary care hospital. *Infectio* [Internet]. 2017;21(3):148–53. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922017000300148
 11. Sanabria P. INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCION EN EL PRIMER AÑO POSTRAPLANTE CARDIACO. Universidad del Rosario; 2016.
 12. Daza J. Incidencia Y Factores Asociados a Infecciones Bacterianas En El Primer Mes Postrasplante [Internet]. Universidad del Rosario; 2015. Available from: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/11842/80197071.pdf>
 13. Blair BM. Safe Living Following Solid Organ Transplantation. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2019;99(1):153–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.09.011>
 14. Clyde Y, Mariell J. 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;62(16):e147–239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>
 15. Vucicevic D, Honoris L, Raia F, Deng M. Current indications for transplantation : stratification of severe heart failure and shared decision-making. 2018;7(1):56–66.
 16. Crespo-leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505–35.
 17. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al.

Criterios de inclusión en lista de espera para trasplante cardiaco de la International Society for Heart and Lung Transplantation, 2016: una actualización de 10 años. *J Hear Lung Transplant*. 2016;35(1).

18. Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Hear Lung Transplant*. 2015;35:1–23.
19. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report-2011. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2011;30(10):1078–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.08.003>
20. Villegas A, Fernández D. Consideraciones y experiencia con el trasplante cardíaco. *Rev Colomb Cir*. Vol. 14(1). 1999. p. 02–10.
21. Gomez J, Flórez N, Olaya P, Jaramillo S, Chica J, Ramos M, et al. Mortalidad precoz en trasplante cardíaco. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(5):442–7.
22. Zalaquett R. 50 AÑOS DE TRASPLANTE DE CORAZÓN La operación que enmudeció al mundo y cambió para siempre el concepto de muerte 50 YEARS AFTER THE FIRST HEART TRANSPLANT The operation that stunned the world and for ever changed the concept of death. *Rev Chil Cardiol*. 2017;36:275–82.
23. Costanzo MR, Force T, Rosa M, Dipchand CA, Starling R, Writers C, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *HEALUN* [Internet]. 2010;29(8):914–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.034>
24. Cardíaco T, Bohórquez LF, Briceño JC, Biomédico I, Osorno JB, Sánchez JD, et al. *revista colombiana de*. 2009;
25. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N*

- Engl J Med. 2018;379(5):440–53.
26. Redfield R, Schchat A, Rochards C, Al E. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. Vol. 69, Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020.
 27. Gibril N, Sapna M, Rachel W, Al E. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. 2018;55(2):244–52.
 28. Abbo LM, Antonio P, Community ID. Surgical site infections : Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin trasplatation. 2019;00(May):1–19.
 29. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2010;29(8):914–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.034>
 30. Manito N. Treinta años de trasplante cardiaco en España Introducción. Resvista Española Cardiol. 2015;15(B):1–7.
 31. Söderlund C, Rådegran G. Immunosuppressive therapies after heart transplantation - The balance between under- and over-immunosuppression. Transplant Rev [Internet]. 2015;29(3):181–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2015.02.005>
 32. Van De Beek D, Kremers WK, Del Pozo JL, Daly RC, Edwards BS, McGregor CGA, et al. Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. Mayo Clin Proc. 2008;83(3):304–8.
 33. Pons S, Sonnevile R, Bouadma L, Styfalova L, Ruckly S, Neuville M, et al. Infectious complications following heart transplantation in the era of high - priority allocation and extracorporeal membrane oxygenation. Ann Intensive Care [Internet]. 2019;9(17). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0490-2>

34. Mendez-Eirin E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Grille-Cancela Z, Cañizares A, et al. Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade: Effect of preemptive therapy. *Transplant Proc* [Internet]. 2012;44(9):2660–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.035>
35. Danzinger L, Kumar D. Vaccination in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(2):311–7.
36. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(SUPPL.4):3–8.
37. Bafi AT, Tomotani DYV, De Freitas FGR. Sepsis in solid-organ transplant patients. *Shock*. 2017;47(12):12–6.
38. Yu XY, Wang Y, Zhong H, Dou QL, Song YL, Wen H. Diagnostic value of serum procalcitonin in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2014;46(1):26–32.
39. Dulek DE, Mueller NJ, Infectious AST. Pneumonia in solid organ transplantation : Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. 2019;(February):1–11.
40. Ossa JE, Arango AE, Arango AM, Builes M, Arbelaez M. Prevalencia de infeccion por citomegalovirus. *Acta Medica Colomb*. 1987;13(3):125–8.
41. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1101–11.
42. Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Hear Lung*

Transplant [Internet]. 2016;35(3):261–82. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.007>

43. Colombia C de la R de. Ley 1581 de Octubre de 2012. 2012;1–15.
44. REPÚBLICA DE COLOMBIA. Decreto Número 1317 De 2013 De 27 Junio 2013 [Internet]. 2013. Available from: https://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-4274_documento.pdf
45. REPÚBLICA DE COLOMBIA MINISTERIO DE SALUD. RESOLUCIÓN N° 008430 DE 1993. MINISTERIO DE SALUD 1993.
46. González- Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-leiro MG, Segovia- Cubero J, González-Costello J, Arizón del Prado J, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (1984–2018). *Rev Española Cardiol.* 2019;72(11):954–62.
47. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report - 2014; Focus theme: Retransplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2014;33(10):996–1008.
48. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Blanes M, Martínez-Dolz L, Portoles M, Rosello E, et al. Timing, etiology, and location of first infection in first year after heart transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2010;42(8):3017–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.07.052>
49. Lin JC, Torre SR. Infectious complications in heart transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 2014;14(7):53–4.
50. Alba AC, Bain E, Ng N, Stein M, O'brien K, Foroutan F, et al. International Journal of Transplantation Research and Medicine Complications after Heart Transplantation: Hope for the Best, but Pre-prepare for the Worst. 2016;2(2). Available from: <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijtrm/international-journal-of->

51. Rodríguez C, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Yañez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among heart transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81(3):384–91.
52. Chin-Hong P V., Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United States: Recommendations from the chagas in transplant working group. *Am J Transplant*. 2011;11(4):672–80.
53. Eckardt JL, Wanek MR, Udeh CI, Neuner EA, Fraser TG, Attia T, et al. Evaluation of Prophylactic Antibiotic Use for Delayed Sternal Closure After Cardiothoracic Operation. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2020;105(5):1365–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.12.012>
54. Pinto NC, Newman C, Gomez CA, Khush KK, Moayedi Y, Lee R, et al. Parvovirus B19-induced severe anemia in heart transplant recipients: Case report and review of the literature. *Clin Transplant*. 2019;33(4):1–5.

12. Anexos

Anexo 1. Cuadro operacional de variables

Características basales de los pacientes:

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Número de años cumplidos al evento	Cuantitativa, discreta	Razón	Años
Género	Condición biológica que diferencia hombre de mujer	Cualitativa	Nominal	1=Hombre 2=Mujer
Peso	Peso corporal del individuo al momento del trasplante	Cuantitativa, continua	Razón	Kilogramos
Talla	Medida de longitud del individuo al momento del trasplante	Cuantitativa , continua	Razón	Centímetros
IMC	Relación peso talla al momento de la cirugía $(\text{peso}/2.205)/(\text{talla}/39.37)^2$	Cuantitativa, continua	Razón	Kg/m ²
Diabetes mellitus	Antecedente médico o consumo de fármacos hipoglicemiantes o insulina	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
ERC	Antecedente médico de enfermedad renal crónica definido como CKF-EPI: TFG <60ml mL/min/1.73 m ² por al menos 3 meses	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
HTA	Antecedente médico según criterios de ACC/AHA 2017	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si

Enfermedad cerebrovascular (ECV)	Antecedente de accidente isquémico transitorio o evento cerebrovascular	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
Enfermedad autoinmune (EA)	Antecedente de enfermedad autoinmune, en seguimiento por reumatología	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
EPOC	Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica reportada en historia clínica con uso de inhaloerapia	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
25 Hidroxivitamina D	Medida sérica de 25 hidroxivitamina D previa al trasplante	Cuantitativa, continua	Razón	ng/ml
HbA1c	Valor de hemoglobina glicosilada previo al trasplante	Cuantitativa	Intervalo	%
Creatinina sérica (CREAT)	Valor de Creatinina en estudios pretrasplante	Cuantitativa	Razón	mg/dl
PPD	Interpretación de prueba para tuberculosis latente previa a trasplante	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= PPD negativa 2= PPD positiva 3= CUANTIFERON NEGATIVO 4= CUANTIFERON POSITIVO 5= no dato
Tratamiento TB latente (TTO TBL)	Paciente con dx de TB latente que recibe tratamiento	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
TSH	Valor de TSH previo al trasplante cardiaco	Cuantitativa, continua	Razón	mU/L
VIH	Test de medición de anticuerpos para VIH 1, 2 o medición de Ag p24	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo

RPR	Medición de Ac para sífilis RPR, VDRL o prueba treponémica	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
Chagas IgG	Detección de anticuerpos IgG para chagas	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
CMV IgG	Detección de anticuerpos IgG para citomegalovirus	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
EBV IgG	Detección de anticuerpos IgG para virus de Epstein Barr	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
VHC Ac	Detección de anticuerpos totales para virus de hepatitis C	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
HBSAg	Detección de antígeno de superficie para virus de hepatitis B	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
anti-HBc	Detección de anticuerpos totales anti core para virus de hepatitis B	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
anti-HBs	Detección de anticuerpos contra antígeno de superficie del virus de hepatitis B	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
Hepatitis A IgG	Detección de anticuerpos IgG para virus de Hepatitis A	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
IgG para Herpes virus I	Detección de anticuerpos IgG para Herpes virus I	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
IgG para Herpes virus II	Detección de anticuerpos IgG para Herpes virus II	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
IgG toxoplasma	Detección de anticuerpos IgG para <i>Toxoplasma gondii</i>	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo

IgG varicela zoster	Detección de anticuerpos IgG para Varicela zoster	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
Asistencia circulatoria pretrasplante (SOP CIRC)	Implementación de dispositivos de asistencia circulatoria previo al trasplante	Cualitativa	Nominal	1=no 2=BCIA (balón de contrapulsación intraaórtica) 3=DAV (dispositivo de asistencia ventricular) 4 = Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)
TRC o marcapasos previo (TRC O MARC)	Paciente con TRC o marcapasos al momento del trasplante cardiaco	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si
Enfermedad cardiaca isquémica	Falla cardiaca de origen isquémico determinado por Cardiología	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si
Enfermedad cardiaca valvular	Falla cardiaca de origen valvular determinado por Cardiología	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si
Enfermedad cardiaca hipertrófica	Falla cardiaca de origen hipertrófico determinado por Cardiología	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si
Enfermedad cardiaca de origen medicamentoso	Falla cardiaca de origen medicamentoso determinado por Cardiología	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si
Enfermedad cardiaca de origen Chagásico	Falla cardiaca por cardiopatía chagásica determinado por Cardiología	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si
Enfermedad cardiaca de	Falla cardiaca de origen idiopático determinado por Cardiología	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si

origen idiopático				
Enfermedad cardiaca de origen congénito	Falla cardiaca de origen congénito determinado por Cardiología	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si
Enfermedad cardiaca por otra causa (FC OTRA)	Falla cardiaca de origen diferente a las categoría previas	Cualitativa	nominal	1=no 2=si Cual: texto
MAGGIC score	Puntaje en escala MAGGIC de predicción de mortalidad en falla cardiaca	Cuantitativa	Razón	Puntaje en número

Condiciones del procedimiento, post operatorio y seguimiento:

Hospitalización al momento del trasplante (Hx al trasplante)	Paciente hospitalizado al momento del trasplante	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no 2=si
IgG CMV donante (DON CMV)	Reporte de prueba de Ac IgG para CMV en donante	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
IgG EBV donante	Reporte de prueba de Ac IgG para virus de Epstein barr del donante	cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
IgG toxoplasma donante	Reporte de prueba de Ac IgG para toxoplasma del donante	cualitativa	Nominal, dicotómica	1=no reactivo 2= reactivo
Serología sífilis donante RPR	Reporte de prueba no treponemica RPR del donante	Cualitativa	Nominal, dicotomica	1=no reactivo 2= reactivo
Otra Infección conocida del donante	Proceso infeccioso conocido del donante diferente a	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si

	serología positiva para CMV			Cual:
Profilaxis antimicrobiana empleada	Fármacos empleado como profilaxis antimicrobiana o combinación de fármacos empleados	Cualitativa	Nominal	1 1= cefazolina sola 2= vancomina + gentamicina solamente 3= vancomicina + aztreonam solamente 4= cefazolina y vancomicina/gentamicina 5= cefazolina y vancomicina/aztreonam 6= vancomicina/aztreonam/gentamicina 7= otro
Duración profilaxis	Duración de profilaxis antimicrobiana mayor a 48 horas en el POP	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
Tiempo de isquemia del injerto	Tiempo en minutos desde el retiro del órgano del donante hasta el implante al paciente receptor	Cuantitativa, continua	Razón	Minutos
Tiempo de perfusión	Tiempo en minutos de circulación extracorpórea	Cuantitativa, continua	Razón	Minutos
Transfusión de glóbulos rojos	Número de unidades de glóbulos rojos trasfundidas intraoperatoriamente	Cuantitativa, continua	Razón	Unidades
Transfusión de plasma	Número de unidades de plasma	Cuantitativa, continua	Razón	Unidades

	trasfundidas intra operatoriamente			
Transfusión de plaquetas	Número de unidades de plaquetas trasfundidas intra operatoriamente, en caso de administración de 1 cup se estimó que correspondía a 6 unidades estándar	Cuantitativa, continua	Razón	Unidades
Transfusión de crioprecipitados	Número de unidades de crioprecipitados trasfundidas intra operatoriamente	Cuantitativa, continua	Razón	Unidades
Días en VMI	Tiempo en días de duración de la ventilación mecánica invasiva en el paciente desde el día de la cirugía hasta primera extubación	Cuantitativa, nominal	Razón	Días
Asistencia ventricular post trasplante	Requerimiento de asistencia ventricular postrasplante	Cualitativa	Nominal	1= no 2= BCIA 3= ECMO 4= DAV
Lesión renal aguda en POP	Diagnóstico de lesión renal aguda (aumento de creatinina basal \geq 0,3mg/dL en 48h; disminución de volumen urinario $<$ 0,5cc/kg/h en 6 horas) desarrollada antes del egreso de la hospitalización	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
Hemodiálisis en el POP	Requerimiento de terapia de remplazo	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no

	renal durante el primer mes			2= si
Re intervención	Requerimiento de nuevo procedimiento quirúrgico en relación al trasplante en el POP	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
Disfunción del aloinjerto	Disfunción del aloinjerto determinada por ecocardiograma u algún otro método en el POP y con requerimiento o nó de soporte	cualitativa	Nominal, dicotómica	1= no 2= si
Días de estancia en UCI	Días de hospitalización en UCI en el POP hasta primer egreso	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Días de hospitalización	Días de hospitalización totales hasta egreso en POP de trasplante	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Antimetabolito utilizado	bloqueador de nucleótidos utilizado en el esquema inmunosupresor	Cualitativa	Nominal	1= no 2= MICOFENOLAT O 3= AZATIOPRINA
inhibidor de calcineurina	Fármaco inhibidor de calcineurina utilizado en esquema de inmunosupresión	cualitativa	nominal	1= no 2= TACROLIMUS 3= CICLOSPORINA
Inducción	Fármaco utilizado como inductor en el	Cualitativa	Ordinal	1=NO

	esquema de inmunosupresión			2= BASILIXIMAB 3= TIMOGLOBULIN A 4= DACLIXUMAB
Bacteriemia	Presencia de uno o más hemocultivos positivos para un agente bacteriano sin otra fuente de infección y en se administró ciclo antibiótico	Cualitativa	Ordinal	1= no 2= si asociada a CVC 3= si no asociada a CVC Aislamiento: _____ Antimicrobiano recibido: _____
Tiempo en días a bacteriemia	Tiempo en días desde el trasplante al desarrollo de la bacteriemia	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Infección fúngica invasiva por <i>Cándida</i>	Diagnóstico de candidemia u otro tipo de infección fúngica invasiva por <i>cándida</i> con confirmación microbiológica que se presentó en el postrasplante y que requirió tratamiento	Cualitativa	Ordinal	1= no 2= si Aislamiento _____ Localización _____ Antifúngico recibido _____
Tiempo en días a IFI por <i>Cándida</i>	Tiempo en días desde el trasplante al desarrollo de la IFI por <i>Cándida</i>	Cuantitativa, continua	Razón	Días

<p>Infección fúngica invasiva por <i>Aspergillus</i></p>	<p>Diagnóstico de infección fúngica invasiva: pulmonar, o en otra localización causada por <i>Aspergillus</i> sp. en el postrasplante y que requirió tratamiento independiente de si se obtuvo aislamiento microbiológico</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>1= no 2= si Localización _____ Aislamiento _____ Antifúngico recibido _____</p>
<p>Tiempo en días a Infección fúngica invasiva por <i>Aspergillus</i></p>	<p>Tiempo en días desde el trasplante al desarrollo de la IFI por <i>Aspergillus</i></p>	<p>Cuantitativa, continua</p>	<p>Razón</p>	<p>Días</p>
<p>Neumonía</p>	<p>Diagnóstico de neumonía bacteriana por confirmación clínica con o sin confirmación por laboratorio que se presentó en el postrasplante y que requirió manejo antimicrobiano</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>nominal</p>	<p>1= no neumonía 2=si con aislamiento 3= si sin aislamiento 4= NAV con aislamiento 5= NAV sin aislamiento Aislamiento: _____ Antimicrobiano: _____</p>
<p>Tiempo en días a neumonía</p>	<p>Tiempo en días desde el trasplante al diagnóstico de neumonía bacteriana</p>	<p>Cuantitativa, continua</p>	<p>Razón</p>	<p>Días</p>
<p>Traqueo-bronquitis</p>	<p>Diagnóstico de traqueítis postrasplante que requirió manejo antimicrobiano, con descripción de radiografía que</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>1=no 2= si con aislamiento 3= si sin aislamiento</p>

	descarta compromiso neumónico			Aislamiento: _____ Antimicrobiano: _____
Tiempo en días a traqueítis	Tiempo en días desde el trasplante al desarrollo traqueítis	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Infección de vías urinarias	Diagnóstico de infección del tracto urinario con confirmación microbiológica y que recibió ciclo de antibiótico	Cualitativa	Ordinal	1= NO 2= si ITU asociado a catéter 3= si ITU no asociado a catéter Aislamiento: _____ Antimicrobiano: _____
Tiempo en días a ITU	Tiempo en días desde el trasplante al desarrollo ITU	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Infección del sitio operatorio	Diagnóstico de infección del sitio operatorio según que requirió manejo antimicrobiano	Cualitativa	Ordinal	1= NO 2= si superficial 3= profunda/mediasti nitis 3= osteomielitis Aislamiento: _____ Antimicrobiano _____
Tiempo en días a ISO	Tiempo en días desde el trasplante al desarrollo ISO	Cuantitativa, continua	Razón	Días

Infección de tejidos blandos	Diagnóstico de infección de tejidos blandos postrasplante que requirió manejo antimicrobiano y que no corresponde a infección del sitio operatorio.	Cualitativa	Ordinal	1= NO 2= celulitis 3= erisipela 4= infección en área de catéter Antimicrobiano _____
Tiempo en días a infección de tejidos blandos	Tiempo en días desde el trasplante al desarrollo infección de tejidos blandos	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Enfermedad por CMV	Diagnóstico de infección por citomegalovirus en el postrasplante con requerimiento de tratamiento a dosis terapéuticas	Cualitativa	nominal	1= NO 2= Si Antiviral: _____ Localización _____
Reactivación de Chagas	Reactivación de enfermedad de Chagas definida por histología o carga viral en sangre y que requirió tratamiento	cualitativa	Nominal	1= NO 2= SI ANTIPARASITARIO_____
Tiempo en días a reactivación Chagas	Tiempo en días desde el trasplante al diagnóstico de reactivación de enfermedad de Chagas	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Sepsis no foco	Diagnóstico de sepsis de foco no claro sin aislamiento microbiológico y que recibió ciclo (>3	cualitativa	1= no 2= 3	

	días) de manejo antimicrobiano			
Otra infección	Diagnóstico médico de infección diferente a las previamente mencionadas en el seguimiento de 6 meses postrasplante	Cualitativa	nominal	1= no 2= si Cual: _____ Antimicrobiano: _____
Tiempo a otra infección	Tiempo en días desde el trasplante al diagnóstico de proceso infeccioso no incluido en ítems anteriores	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Estado final del paciente	Sobrevida o fallecimiento del paciente a los 6 meses de seguimiento	Cualitativa	nominal	1= vivo 2= fallecido
Tiempo a muerte	Día de fallecimiento del paciente en el seguimiento a 6 meses	Cuantitativa, continua	Razón	Días
Causa de muerte	Motivo registrado en historia clínica de causa de fallecimiento	Cualitativa	nominal	Causa en nombre

Anexo 2 Carta comité de investigaciones

DDI-311-2019

Bogotá, 12 de agosto de 2019

Doctor
IVÁN NOREÑA
Investigador principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC
Bogotá, D.C.

Estimado doctor *Ivan,* Noreña:

Una vez evaluadas las respuestas a las observaciones hechas por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para el protocolo “**Infecciones tempranas e intermedias en pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil 2005-2018**” Código IT-1252-2019, y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización en la institución.

Se recomienda que para el análisis de supervivencia se obtenga la fecha (d/m/a) del diagnóstico y definir una fecha para los no infectados (¿egreso?).

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

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de investigaciones se le solicitará un **informe de avance de estricto cumplimiento**. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Febrero 5 del 2020
- Agosto 5 del 2020

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,

fci FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES

Jacques
RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc, FACP
Secretario Comité de Investigaciones

Jacqueline R.

fci FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA



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

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org

Anexo 3 Carta comité de ética

CEIC - 3999 - 2019

Bogotá, 28 de agosto de 2019

Doctora
ADRIANA MÁRQUEZ
Investigadora Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Ref. Infecciones tempranas e intermedias en pacientes sometidos a trasplante cardiaco en la Fundación Cardioinfantil 2005-2018

Estimada doctora Márquez:

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. 27-2019 del 21 de agosto de 2019.

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

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

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

Cordialmente,



J. SINAY AREVALO LEAL, MD
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org
IRB00007736
© 2019 Celsis



Calle 163A # 13B-60 Bogotá, Colombia
Teléfono (571) 667 2727 www.cardioinfantil.org