

**Proyecto de Investigación
Protocolo versión 2.0**

Investigador principal:

Alonso Vera

Cirujano hepatobiliar institucional Fundación Santa Fe de Bogotá

Coordinador grupo de Trasplante Hepático

Contacto: averamd@gmail.com

Asesor Temático

Freddy Orlando Guevara Pulido

Infectologo Adscrito a la Fundación Santa Fe de Bogotá

Profesor Universidad El Rosario

Presidente de Asociación Colombiana de Infectología capítulo central

Jefe nacional de infectología-Colsanitas

Contacto: freddyorlando79@gmail.com

Investigadores secundarios:

Victoria Roncallo Valencia

Arlen Mauricio Márquez Galindo

Residentes Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Correo:

ver810@hotmail.com

mauromarquezgalindo@gmail.com

Teléfonos de contacto: 3016202671/3204644743

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| Tema | 3 |
| Título | 3 |
| Pregunta de investigación | 3 |
| Resumen | 4 |
| Planteamiento del problema | 6 |
| Justificación | 7 |
| Objetivo General | 8 |
| Objetivos específicos | 8 |
| Marco teórico | 9 |
| Metodología | 13 |
| Definición del tipo de estudio | 13 |
| Población | 13 |
| Criterios de inclusión y exclusión | 13 |
| Matriz de variables | 14 |
| Materiales y métodos | 19 |
| Recolección de datos | 19 |
| Análisis de datos | 19 |
| Intervenciones | 19 |
| Sesgos del estudio | 20 |
| Programas a utilizar para análisis de datos | 20 |
| Aspectos éticos | 20 |
| Resultados | 21 |
| Discusión | 28 |
| Conclusiones | 29 |
| Cronograma | 31 |
| Presupuesto | 32 |
| Bibliografía | 33 |
| Anexo 1. Trayectoria investigadores | 35 |

Tema: Descripción de la etiología y factores de riesgo para infecciones en postoperatorios de trasplantes hepáticos realizados en la Fundación Santa Fe de Bogotá

Título: Etiología y factores de riesgo para infecciones en pacientes receptores de trasplante hepático entre los años 2008 a 2016: actualización de la experiencia en la Fundación Santa Fe de Bogotá

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la etiología y factores de riesgo asociados a infecciones en pacientes con trasplante hepático de la Fundación Santa Fe de Bogotá?

Resumen

Desde 1979, el trasplante hepático dejó de ser un procedimiento experimental, constituyéndose en un tratamiento válido para el manejo de los pacientes con enfermedades hepáticas en etapa terminal. (2)

En la actualidad, este tipo de cirugía se lleva a cabo en más de 80 países, con una supervivencia estimada al año mayor al 80%. (1) Sin embargo, la mejoría en la supervivencia y la disminución de rechazos, se deben en gran parte a la mayor potencia de los agentes inmunosupresores utilizados, lo cual también aumenta el riesgo de adquirir infecciones. De hecho, las complicaciones infecciosas se presentan hasta en un 50% de los receptores, y constituyen la principal causa de morbi-mortalidad temprana en éstos pacientes (3). Las infecciones establecen desde el 36% hasta el 50% de las consultas al servicio de urgencias por este grupo de pacientes. La primera causa sigue siendo infección bacteriana, con aumento significativo de los gérmenes multiresistentes lo que constituye un problema adicional; como segunda causa, se presentan las micosis y luego las infecciones virales, especialmente el citomegalovirus.

Las infecciones por gérmenes multiresistentes tienen especial importancia, ya que la mortalidad puede ser cercana al 60%.

El objetivo de éste estudio, es evaluar la prevalencia, presentación y factores de riesgo para infecciones después de recibir trasplante ortotópico hepático en los pacientes de la Fundación Santa Fé de Bogotá y comparar los resultados con los obtenidos en una publicación previa (5) y la población mundial.

Se realizará un estudio descriptivo de corte transversal analítico, en el grupo de pacientes trasplantados en la fundación Santa fe de Bogotá desde 2008 hasta 2016.

La realización de este estudio permitirá conocer la prevalencia y epidemiología de las infecciones que ocurren posterior al trasplante hepático, así como identificar factores de riesgo para el desarrollo de las mismas, lo cual será de utilidad para definir si se requieren intervenciones adicionales en este grupo de pacientes, en busca de disminuir su incidencia y la mortalidad asociada. Esto no solo ayudará a mejorar desenlaces en un procedimiento

que es hasta ahora la única alternativa para pacientes con enfermedad hepática terminal si no que también tendrá impacto en la disminución de los costos, pues la prevención de infecciones, la identificación, el manejo temprano y adecuado se traduce en menor estancia hospitalaria, menor estancia en UCI, y sobretodo mayor sobrevida en este grupo de pacientes.

Planteamiento del Problema

El advenimiento de nuevos agentes inmunosupresores, ha disminuido significativamente la incidencia de rechazo a órganos sólidos trasplantados; sin embargo, ha aumentado consigo, la predisposición a infecciones oportunistas y cáncer. Siendo las infecciones la primera causa de mortalidad en este grupo de pacientes durante el primer años pos trasplante, y también la primera causa de consulta especialmente durante los primeros 6 meses.

Adicionalmente los protocolos de profilaxis implementados en estos pacientes, han producido un cambio en los agentes etiológicos clásicamente descritos y el surgimiento de nuevos síndromes e infecciones multiresistentes. (6) De hecho, las complicaciones infecciosas se presentan hasta en un 50% de los receptores, y constituyen la principal causa de morbi-mortalidad temprana en éstos pacientes. (3)

La Fundación Santa Fe posee un grupo de trasplante hepático que ha venido en crecimiento, y con esto también se ha incrementado la complejidad de los pacientes que son llevados a este procedimiento, y de esta forma un incremento en las complicaciones infecciosas, requiriendo manejos cada vez mas agresivos en búsqueda de disminuir las complicaciones asociadas a la infección. Sin embargo no se conoce con certeza el comportamiento de las infecciones en nuestro hospital, y tener esta claridad nos permitiría iniciar tratamiento antibiótico dirigido con mayores tasas de éxito.

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de las enfermedades infecciosas en este grupo de pacientes, que son considerados inmunosuprimidos de alto riesgo, es imperativo estudiar los factores de riesgo y la etiología de estas infecciones y de esta forma conocer la epidemiología local, para realizar un protocolo de prevención y manejo adecuado para los pacientes.

Justificación

A pesar de los protocolos y guías institucionales que se han creado con el fin de mejorar las estrategias profilácticas antimicrobianas en los pacientes receptores de trasplante hepático, las infecciones posteriores al procedimiento continúan siendo una de las principales complicaciones en esta población,.

Así mismo, éstos pacientes por su condición, deben permanecer en contacto repetitivo con lugares asociados al cuidado de la salud, agentes inmunosupresores y antibióticos de amplio espectro, lo cual los hace extremadamente susceptibles de adquirir no sólo infecciones por organismos comunes sino aquellas causadas por organismos multirresistentes.

Por otra parte, es importante resaltar que la cirugía de trasplante se ha ido fortaleciendo cada vez más en nuestro país, es así como para el año 2013, en Colombia se realizaron 191 trasplantes hepáticos, de los cuales, la Fundación Santa Fé de Bogotá realizó el 14% de la totalidad. Paralelamente, también ha aumentado la tasa de trasplantes combinados, principalmente hígado-riñón, lo cual aumenta la complejidad de dicho procedimiento y de los cuidados postoperatorios. (7)

Es por esto, que la importancia de describir y dilucidar los factores de riesgo asociados a infecciones en pacientes receptores de trasplante hepático o trasplante combinado, es la creación y modificación de herramientas ya existentes, que permitan un manejo óptimo y oportuno. De igual forma, la información que se obtenga, puede ser de gran utilidad para otras instituciones que realicen este tipo de procedimiento.

Objetivo General

Describir la etiología y factores de riesgo para presentar infecciones, posterior a trasplante hepático en pacientes de la Fundación Santa Fe de Bogotá, entre los años 2008 a 2016.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de las infecciones posterior a cirugía de trasplante hepático
- Determinar los factores de riesgo para infecciones en pacientes receptores de trasplante hepático
- Diferenciar las infecciones según agente causal

Marco Teórico

El trasplante de hígado es la terapia definitiva de pacientes con enfermedades hepáticas terminales y hepatocarcinoma. El advenimiento de agentes inmunosupresores más potentes ha permitido disminuir las tasas de rechazo a órganos trasplantados; sin embargo, es inevitable la mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas e incluso procesos neoplásicos. De igual manera, es importante considerar, que el patrón de dichas enfermedades infecciosas ha cambiado a través de los años, debido a la profilaxis antibiótica rutinaria que se utiliza en éstos pacientes por lo que han surgido nuevos síndromes clínicos. (6)

El riesgo de padecer enfermedades infecciosas y la etiología de las mismas, es variable a medida que transcurre el tiempo desde el trasplante, es por esto que es imprescindible conocer las condiciones de cada paciente de forma particular, para instaurar una terapia antibiótica adecuada y de forma oportuna.

De los principales problemas, en el período pos trasplante , es la dificultad para reconocer el curso de un proceso infeccioso, ya que la inmunosupresión puede disminuir significativamente los signos y síntomas clásicos. Aproximadamente 53% de los pacientes pueden no presentar fiebre, no encontrarse agente causal en el 42% y aislar hasta en un 27% gérmenes multiresistentes (8). Por otra parte, causas no infecciosas de fiebre como rechazo al injerto pueden estar presentes y ser un factor de confusión importante. Adicionalmente los antimicrobianos frecuentemente utilizados pueden causar toxicidad principalmente renal e interactuar con los medicamentos inmunosupresores, aumentando de ésta forma la tasa de efectos adversos. (6)

A pesar del aumento de la supervivencia de estos pacientes debido a la optimización en el manejo y el enfoque multidisciplinario, las infecciones continúan siendo la mayor causa de mortalidad posterior al trasplante hepático. (4)

El riesgo de presentar una enfermedad infecciosa después del trasplante está generalmente determinado por dos factores: el estado de inmunosupresión y el riesgo a exposición microbiológica. De esta forma, la mayoría de profilaxis y terapias preventivas están enfocadas en los 6 primeros meses posteriores al trasplante; sin embargo, el riesgo no termina en este periodo de tiempo y algunos pacientes pueden incluso tener un riesgo elevado, como aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor para manejo de rechazo del injerto. (8)

En un estudio publicado en 2009, por Orsay y colaboradores, demostraron que las visitas al servicio de urgencias son frecuentes posterior a trasplante de órgano sólido con una tasa alta de hospitalización. Dentro de los diagnósticos más frecuentes, se encontraban las patologías infecciosas, correspondiendo a un 36% del total de las visitas. En los pacientes con trasplante hepático, las infecciones fueron más frecuentes en los primeros 30 días luego de la cirugía y posteriormente desarrollaron diferentes complicaciones gastrointestinales.(9)

Las infecciones luego de un trasplante hepático suelen dividirse por tiempo, son tempranas aquellas que suceden en los primeros 6 meses y tardías a las que ocurren después de 6 meses del trasplante. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los patrones típicos de presentación han cambiado debido a los protocolos de profilaxis. (8)

Las infecciones oportunistas están virtualmente ausentes durante el primer mes, debido a que el efecto neto de los inmunosupresores no se ha conseguido. En este período de tiempo son más comunes las infecciones relacionadas con la cirugía (colangitis, peritonitis, herida quirúrgica) infecciones nosocomiales e infecciones derivadas del donante.

Después del primer mes hasta los 6 meses, se pueden presentar infecciones oportunistas como aspergilosis, criptococosis o toxoplasmosis. Infecciones secundarias a citomegalovirus, herpes simplex y varicela zoster son prevenibles al recibir profilaxis adecuada.

En el período tardío, usualmente hay un descenso en la frecuencia de las infecciones. Por lo general, la etiología es similar a la población general y puede haber recurrencia de enfermedad crónicas como hepatitis B o C, Ebstein barr, entre otras. (3)

A pesar que las bacterias son las principales implicadas en los aislamientos microbiológicos, es de suma importancia, la consideración de los hongos como alternativa etiológica en estos pacientes, sobretodo en los primeros 2 meses después del trasplante.

Algunos estudios han planteado algunos factores de riesgo para presentar enfermedad fúngica invasora (EFI), dentro de los cuales están requerir retrasplante, nueva intervención quirúrgica por sangrado intraabdominal o fuga biliar, coledocoyeyunostomía, colonización previa por *Cándida* o requerir más de 40 unidades de productos sanguíneos. De esta forma, los pacientes que presentan más de una de estas condiciones, se consideran de alto riesgo y deben recibir profilaxis antifúngica. (10)

Las EFI están asociadas a disminución de la supervivencia del paciente y del injerto, aumento de los recursos de salud y presencia de secuelas inmunológicas, como el síndrome de reconstitución inmune. Estas infecciones se presentan aproximadamente en un 0.7 a un 23% de los pacientes. La mayoría causadas por especies de *Cándida* (50-60%), seguidas por *Aspergillus spp*, *Cryptococcus*, micosis endémicas y otros mohos no *Aspergillus*.

Por otra parte, se ha reportado que algunas especies como *Cryptococcus*, tienen la habilidad intrínseca de inducir inmunosupresión en el hospedero. Así, la instauración de una terapia antimicótica efectiva sumada a la suspensión o disminución de dosis de agentes inmunosupresores una vez es diagnóstica la infección, promueve la restauración de una respuesta inflamatoria fisiológica e incluso patológica, lo cual es la base del síndrome de reconstitución inmunológica en este grupo de pacientes. (11)

Las infecciones virales, principalmente por Citomegalovirus (CMV), constituyen otro punto clave en el postoperatorio. Este virus puede producir 2 formas de presentación, la infección, en la cual hay replicación viral en ausencia de síntomas o enfermedad por CMV, en la que hay viremia sintomática o enfermedad invasora tisular. El riesgo depende del estado serológico del receptor (R) respecto al donante (D), en donde el estado D+/R- tiene el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. (12)

Otro aspecto a resaltar en esta población, es la identificación cada vez más frecuente de organismos multiresistentes. De esta forma, la colonización previa por estas bacterias conlleva a un aumento 6 a 11 veces mayor de desarrollar infección en el postoperatorio, como lo demostró un metanálisis publicado en 2014.(13)

Es preocupante como en la última década, ha cambiado la microbiología de las infecciones postrasplante, aislándose hasta en un 50%, bacilos gram negativos multiresistentes. Es por esto, que en las instituciones se deben implementar medidas rigurosas para el control y prevención de infecciones, así como programas que garanticen el uso adecuado y racional de los antibióticos. (14)

En Colombia no contamos con datos actualizados, acerca de la etiología y factores de riesgo para infecciones en pacientes receptores de trasplante hepático. En el período comprendido entre 2004 y 2008, se realizó un estudio con 94 pacientes con trasplante de hígado, de los cuales el 55% desarrolló una o más infecciones, siendo las infecciones bacterianas las más prevalentes, seguidas por infecciones virales y en menor medida fúngicas. (5)

Metodología

Definición del tipo de estudio

Es un estudio descriptivo de corte transversal analítico con el que se pretende describir la etiología y los posibles factores de riesgo que predisponen a los pacientes receptores de trasplante hepático para desarrollar procesos infecciosos

Población

El universo de la población serán todos los pacientes que se encuentren en el censo de la unidad de cirugía de trasplantes, quienes hayan sido aprobados para cirugía según la junta médico quirúrgica y se les haya realizado trasplante hepático en la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 2008 y 2016.

No se calcula tamaño de muestra ya que se recolectarán a todos los pacientes receptores de trasplante de hígado entre 2008 y 2016

Criterios de Inclusión

- Pacientes a quienes se les haya realizado trasplante hepático en la Fundación Santa Fe entre los años 2008 y 2016
- Pacientes mayores de 18 años

Criterios de Exclusión

- No contar con datos completos para revisión de historia clínica, resultados de exámenes o aislamientos microbiológicos
- Pacientes que hayan tenido hospitalización reciente (últimos 3 meses) en otra institución

Matriz de variables

| Matriz de variables | | | | | |
|-------------------------------|---|--|------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Variable | Definición conceptual | Definición operacional (Indicador) | Nombre | Tipo (según nivel de medición) | Codificación |
| VARIABLES DEMOGRÁFICAS | | | | | |
| Identificación | Identificador único del paciente | Número de cédula | ID | Cuantitativa, razón. | Número |
| Edad (años) | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo | Diferencia entre la fecha de la historia clínica y la fecha de nacimiento. | EDAD | Cuantitativa, razón. | Años cumplidos. |
| Genero | Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. | Sexo biológico manifestado. | SEXO | Nominal. | 1=Masculino 2=Femenino |
| ANTECEDENTES | | | | | |
| Enfermedad de base | Enfermedad que lo llevó a la enfermedad hepática | Antecedente patológico | Antecedente patológico | Nominal | |
| Hipertension arterial | enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea | Antecedente de HTA | HTA | Nominal | 1 Si 2 no |
| Diabetes mellitus | Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las | Antecedente de DM | DM | Nominal | 1 Si 2 No |

| | | | | | |
|-----------------------|---|---|----------------------------|---------------------|------------------------------------|
| | cifras de glicemia | | | | |
| Fecha del trasplante | Tiempo transcurrido desde el momento del trasplante | Tiempo en días transcurrido desde el trasplante hepático | Fecha del trasplante | Cuantitativa | Días transcurridos |
| Inmunosupresión | Medicación inmunosupresora recibida durante el último mes previo a la infección | Nombre y dosis de los medicamentos inmunosupresores recibidos durante el último mes | Inmunosupresión | Cuantitativa, razón | Nombre y dosis de los medicamentos |
| Child Pugh | sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica | Child Pugh | Child Pugh | Cuantitativa | Puntaje Child Pugh |
| MELD | La escala MELD (del acrónimo inglés MELD, "Model for End-stage Liver Disease") es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica. | MELD | MELD | Cuantitativa | Puntaje MELD |
| Antibióticos previos | Manejo antibiótico previo en los últimos tres meses | Reporte en la historia clínica de manejo antibiótico en los últimos 3 meses | Antibiótico terapia previa | Nominal. | 0= NO 1= SI |
| Evento ingreso | | | | | |

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|--------------------|------------------------|--|
| Días totales de estancia hospitalaria | Días de permanencia en hospitalización tanto general como en cuidado intensivo para manejo de la infección | Días totales de hospitalización | HOSPITALIZACION | Cuantitativa, continua | Días totales de estancia hospitalaria |
| Días de hospitalización en UCI | Días de permanencia en unidad de cuidados intensivos | Días totales en UCI | Estancia en UCI | Cuantitativa, continua | Días totales de estancia en UCI |
| Días de Intubación orotraqueal | Días de requerimiento de Intubación orotraqueal | Requerimiento de ventilación mecánica invasiva | IOT | Cuantitativa, continua | Días totales de IOT |
| Peso val Pretrasplante | Peso en kilogramos antes de la cirugía | Peso en kilogramos | Peso en kilogramos | Cuantitativa, continua | Peso en kilogramos |
| Sitio de infección | Tipo de infección inicial para la que se recibe tratamiento y se aísla germen | Sitio de infección | Sitio de infección | Nominal. | 1= Bacteremia primaria 2= Neumonía 3= IVU 4= Bacteremia asociada a catéter 5= Infección intraabdominal |
| Manejo intrahospitalario | | | | | |
| Tiempo de cirugía | Tiempo de duración de la cirugía | Tiempo de duración de la cirugía | Tiempo en horas | Cuantitativa, continua | Tiempos en horas |

| | | | | | |
|------------------------------|--|---|-------------------|--------------|-------------------|
| | reportado en la historia clinica | reportado en la historia clinica | | | |
| Tiempo de isquemia fria | Intervalo transcurrido, en horas, entre la perfusión del órgano, con la solución de la preservación fría a 4° C, y el desclampaje arterial en el receptor (paso de la sangre del receptor por el órgano del donante, tras finalizar la anastomosis venosa y arterial). | Tiempo de Isquemia fria reportado en la historia clinica | Tiempo en minutos | Cuantitativa | Tiempo en minutos |
| Dias de nutrición parenteral | porta al paciente por vía intravenosa los nutrientes básicos que necesita. | Tiempo en dias reportado en la historia clinica de nutricion parenteral | Tiempo en días | Cuantitativa | Numero de dias |
| Tacrolimus | medicamento inmunosupresor usado para evitar el rechazo de órganos trasplantados | Utilización de Tacrolimus | Tacrolimus | Cualitativa | 1 Si 2 no |
| Micofenolato | es un medicamento inmunosupresor usado para evitar el rechazo de órganos trasplantados | Utilización de Micofenolato | Micofenolato | Cualitativa | 1 Si 2 no |
| sirolimus | es un medicamento | Utilización de | Sirolimus | Cualitativa | 1 Si |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|---|----------|------------------------------|
| | inmunosupresor usado para evitar el rechazo de órganos trasplantados | Sirolimus | | | 2 no |
| Eventos intrahospitalarios | | | | | |
| Complicaciones técnicas | Fuga biliar: Tras perdida de la integridad del tejido biliar se presenta fuga de bilis Trombosis arterial Formacion de trombo en arteria hepatica | Reporte en historia clinica de complicaciones técnicas : Fuga bilioar o trombosis arterial hepatica | Fuga biliar/trombosis arterial | Nominal | 1 si 2 No |
| Aislamiento | | | | | |
| Localización de la infección | Lugar anatomico donde se encuentra la infeccion | Reporte en hsitoria clinica de organo comprometido por la infeccion | Neumonia, infeccion de piel y tejidos blandos, infeccion urinario, meningitis etc | nominal | Lugar del sitio de infeccion |
| Germen aislado | Nombre de la Enterobacteria aislada y culpable de la infeccion | Germen aislado culpable de la infeccion | Germen | Nominal. | Nombre del germen |
| Resistencia antibiótica | Resistencia antibiótica dada por MIC, mayor de la determinada para ese antibiótico | MIC mayor para cada antibiótico, que genera la multiresistencia | Resistencia | Nominal. | BLEE, IRT,KPC, Usual |

Materiales y métodos

Recolección de datos

Se hará una búsqueda activa en las bases de datos y censos del grupo de cirugía de trasplantes, para encontrar los casos de pacientes trasplantados en la Fundación Santa Fe entre los años 2008 a 2016. Posterior a la selección inicial se hará una revisión de historias clínicas, para eliminar los dobles registros usando como criterios nombres, apellidos completos y documento de identidad, luego se revisarán las historias clínicas para recolectar y colocar en la base de datos realizada en Excel las variables presentadas anteriormente. Adicionalmente se hará seguimiento hasta los 6 meses posteriores al trasplante para documentar si ocurrió o no infección durante este tiempo. Los investigadores secundarios realizarán doble revisión de los datos para prevenir sesgos de información

Análisis de datos

Posterior a la recolección de los datos, se revisará la información registrada para evitar posibles inconsistencias o duplicaciones, se verificará que los datos registrados correspondan con el tipo de variable, su unidad correspondiente, la definición conceptual, el indicador propio y la codificación en caso de aplicarse.

Con los datos obtenidos en las variables de caracterización de la población se determinará para las variables categóricas la distribución por frecuencias y porcentajes, y para las variables continuas se obtendrán las medidas de tendencia central como la media, la mediana, la moda y las frecuencias relativas. Se realizarán pruebas de normalidad para las variables cuantitativas, posterior a esto se realizará ya sea la prueba t para muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney de acuerdo al cumplimiento o no de la distribución normal de los datos. Se llevará a cabo un análisis bivariado para demostrar asociaciones por medio de la prueba de Chi cuadrado. El nivel de significancia será establecido en $p < 0.05$

Intervenciones:

Al ser un estudio observacional, solo se hará revisión de historias clínicas, no se realizará ninguna intervención en nuestra población.

Sesgos del estudio:

Sesgo de información: Dado que el estudio se realizara revisando historias clínicas, podemos tener un sesgo de información por datos faltantes o mal ingresados en las historias clínicas.

Programas a utilizar para análisis de datos:

Se utilizará el software estadístico STATA 14.0

Aspectos Éticos

El riesgo ético de esta propuesta de investigación según la resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud, artículo 11, literal A, corresponde con una investigación sin riesgo.

En estudio se respeta la declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial, para fundamentar su desarrollo bajo los principios éticos de cualquier investigación en seres humanos.

Este es un estudio que implica muy bajo riesgo al ser observacional, de no intervención, no se modificaran conductas y los datos se obtendrán de historias clínicas de manera retrospectiva. Para respetar la privacidad de los datos personales de los pacientes estos no serán incluidos en las bases de datos ni en el reporte de resultados

Resultados

En total, 250 pacientes fueron incluidos en este estudio, los cuales fueron seguidos durante 6 meses posteriores a la fecha de trasplante. El 94% de los pacientes recibieron trasplante hepático mientras que solo al 6% se les practicó trasplante combinado de hígado y riñón.

La mediana de los días de hospitalización fue de 11, y 2 para los días de estancia en UCI. En las tablas 2 y 3 se describen las características del procedimiento quirúrgico y las variables intrahospitalarias, respectivamente.

El 40,4% de los pacientes desarrollaron al menos un proceso infeccioso, con un tiempo promedio de presentación de 38,8 días a partir de la cirugía. En las tabla y gráfica 1 se describen las características generales de los pacientes.

En cuanto a la etiología, las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes (76 eventos, 75%), seguidas por las infecciones fúngicas con un 10.89% y virales (3.96%). En 16 pacientes no se logró identificar agente causal.

| Tabla 1. Características de los pacientes | |
|--|--------------------|
| Característica | n = 250 |
| Edad, mediana (Q1 , Q3) | 57 (46 , 63) |
| Hombres, no. (%) | 133 (53.2) |
| Índice de Masa Corporal, mediana (Q1 , Q3) | 24.6 (22.1 , 27.3) |
| Etiología de la cirrosis | |
| Autoinmune, no. (%) | 53 (21.2) |
| Cirrosis biliar primaria, no. (%) | 47 (18.8) |
| Esteatohepatitis no alcohólica, no. (%) | 44 (17.6) |
| Hepatitis B, no. (%) | 43 (17.2) |
| Cirrosis alcohólica, no. (%) | 42 (16.8) |
| Hepatocarcinoma, no. (%) | 36 (14.4) |
| Criptogénica, no. (%) | 10 (4.0) |
| Hemocromatosis, no. (%) | 9 (3.6) |
| Hepatitis C, no. (%) | 5 (2.0) |
| Hemocromatosis, no. (%) | 5 (2.0) |
| Enfermedad de Wilson, no. (%) | 3 (1.2) |
| Enfermedad poliquística, no. (%) | 2 (0.8) |
| Budd Chiari, no. (%) | 2 (0.8) |
| Tumor miofibrolástico, no. (%) | 1 (0.4) |
| Falla fulminante, no. (%) | 1 (0.4) |
| Severidad de la Enfermedad | |
| CHILD A, no. (%) | 50 (20.0) |

| | |
|--|--------------|
| CHILD B, no. (%) | 126 (50.4) |
| CHILD C, no. (%) | 66 (26.4) |
| MELD, mediana (Q1 , Q3) | 16 (13 , 22) |
| Comorbilidades | |
| Hipertensión arterial, no. (%) | 57 (22.8) |
| Diabetes mellitus, no. (%) | 52 (20.8) |
| Obesidad, no. (%) | 39 (15.6) |
| Enfermedad renal crónica, no. (%) | 25 (10.0) |
| Desnutrición, no. (%) | 12 (4.8) |
| Dislipidemia, no. (%) | 12 (4.8) |
| Hipotiroidismo, no. (%) | 11 (4.4) |
| Síndrome de Sjögren, no. (%) | 9 (3.6) |
| Tuberculosis latente, no. (%) | 7 (2.8) |
| Infección por VIH, no. (%) | 4 (1.6) |
| Cáncer de próstata, no. (%) | 3 (1.2) |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no. (%) | 2 (0.8) |
| Síndrome de apnea obstructiva del sueño, no. (%) | 2 (0.8) |
| Lupus eritematoso sistémico, no. (%) | 2 (0.8) |
| Esclerodermia, no. (%) | 1 (0.4) |
| Hemofilia, no. (%) | 1 (0.4) |
| Bacteriuria asintomática, no. (%) | 1 (0.4) |
| Enfermedad de Chagas, no. (%) | 1 (0.4) |

Gráfica 1. Distribución por Puntaje Child-Pugh

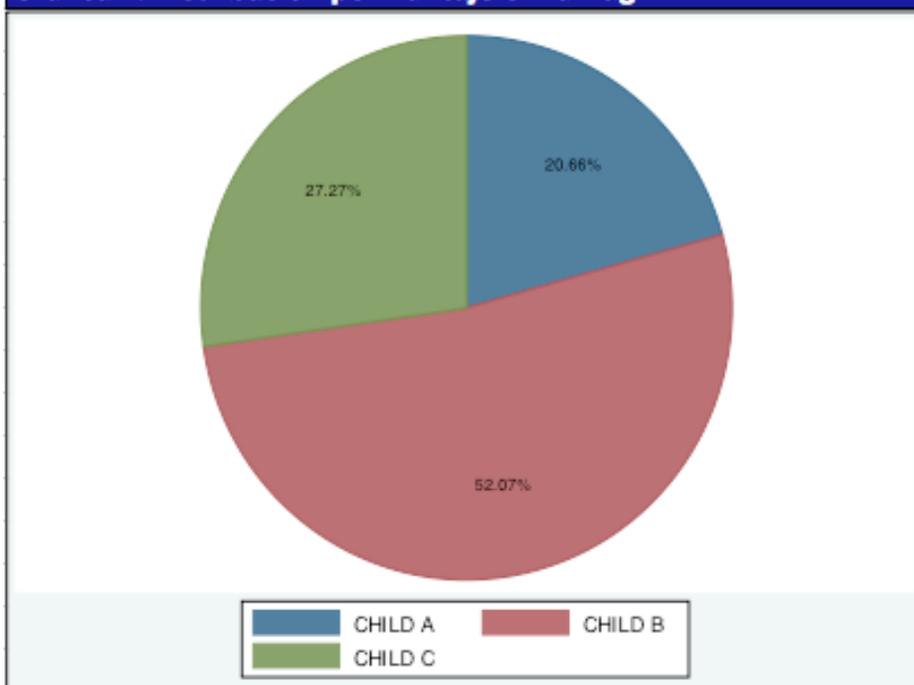


Tabla 2. Características del procedimiento quirúrgico

| Procedimiento quirúrgico | n = 250 |
|--|-----------------|
| <i>Tipo de trasplante</i> | |
| Trasplante hepático, no. (%) | 235 (94.0) |
| Trasplante hepatorenal, no. (%) | 15 (6.0) |
| <i>Características procedimiento</i> | |
| Tiempo quirúrgico en minutos, mediana (Q1 , Q3) | 330 (270 , 360) |
| Tiempo de isquemia fría en minutos, mediana (Q1, Q3) | 416 (325 , 548) |
| <i>Requerimiento transfusional</i> | |
| Plasma fresco en unidades, mediana (Q1 , Q3) | 11 (8 , 16) |
| Crioprecipitados en unidades, mediana (Q1 , Q3) | 6 (0 , 10) |
| Plaquetas por aféresis, mediana (Q1 , Q3) | 2 (0 , 6) |
| Glóbulos rojos en unidades, mediana (Q1 , Q3) | 5 (3 , 9) |
| Complicaciones | |
| Estenosis de la anastomosis biliar, no. (%) | 36 (14.4) |
| Fuga biliar temprana, no. (%) | 11 (4.4) |
| Trombosis arteria hepática, (%) | 10 (4.0) |
| Laceración hepática, no. (%) | 7 (2.8) |
| Perforación intestinal, no. (%) | 3 (1.2) |
| Lesión vascular, no. (%) | 2 (0.8) |

| Tabla 3. Variables intrahospitalarias | |
|---|----------------|
| Variable | n = 250 |
| Días de hospitalización, mediana (Q1 , Q3) | 11 (9 , 18) |
| Días de estancia en UCI, mediana (Q1 , Q3) | 2 (1 , 4) |
| Días de intubación orotraqueal, mediana (Q1 Q3) | 0 (0 , 1) |
| Requerimiento terapia de reemplazo renal, no. (%) | 15 (6.0) |
| Requerimiento de nutrición parenteral, no. (%) | 18 (7.2) |
| Requerimiento de re-traslante, no. (%) | 18 (7.2) |

Agentes causales

Dentro de las infecciones bacterianas, el aislamiento microbiológico más frecuente fue *Escherichia coli* (39%). El segundo organismo más frecuentemente aislado fue *Klebsiella pneumoniae* (25%) , seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (10,8%) y *Enterococcus faecalis* (9,6%)

Observamos 11 eventos de infecciones fúngicas. En 6 casos se detectó *Candida albicans*, 3 casos de *Candidas no albicans*, y 1 caso de *Aspergillus*.

Las infecciones virales fueron menos frecuentes, constituidas por eventos de Citomegalovirus y Herpes zoster.

Las infecciones parasitarias se presentaron en menos del 2%, con 2 eventos identificados causados por *Entamoeba hystolitica*.

Ver tabla 5, donde se describen los aislamientos microbiológicos de los pacientes infectados.

Localización de la infección

El sitio más común de presentación de la infección fue el tracto urinario (30 eventos, 29.7%), seguido por neumonía (15.8%) e infección del torrente sanguíneo (11.88%). Las infecciones del sitio operatorio, colangitis y peritonitis, ocurrieron en 9.9%, 6.9% y 5.9%, respectivamente. (Tabla 4)

| Tabla 4. Características infecciones postrasplante | |
|---|----------------|
| Infecciones postrasplante hepático | n = 101 |
| Días post-trasplante, mediana (Q1 , Q3) | 20 (8 , 58) |
| <i>Localización de la infección</i> | |
| Infección urinaria, no. (%) | 30 (29.70) |
| Neumonía, no. (%) | 16 (15.84) |
| Bacteremia, no. (%) | 12 (11.88) |
| Colección intraabdominal, no. (%) | 10 (9.90) |
| Infección del sitio operatorio, no. (%) | 10 (9.90) |
| Colangitis, no. (%) | 7 (6.93) |
| Peritonitis, no. (%) | 6 (5.94) |
| Infección en piel, no. (%) | 4 (3.96) |
| Diarrea, no. (%) | 2 (1.98) |
| Infección hepática, no. (%) | 2 (1.98) |
| Meningitis, no. (%) | 1 (0.99) |
| Orquiepididimitis, no. (%) | 1 (0.99) |
| Infección médula ósea, no. (%) | 1 (0.99) |
| Colitis, no. (%) | 1 (0.99) |
| Colección subcutánea, no. (%) | 1 (0.99) |
| Sinusitis, no. (%) | 1 (0.99) |
| Artritis séptica, no. (%) | 1 (0.99) |
| Otomastoiditis, no. (%) | 1 (0.99) |
| <i>Tipo de agente causal</i> | |
| Sin aislamiento, no. (%) | 16 (15.84) |
| Bacterias, no. (%) | 76 (75.24) |
| Hongos, no. (%) | 10 (10.89) |
| Virus, no. (%) | 4 (3.96) |
| Parásitos, no. (%) | 2 (1.98) |
| Desconocida, no. (%) | 2 (1.98) |

Perfiles de resistencia

En nuestro estudio, encontramos que la mayoría de aislamientos microbiológicos, tuvieron patrón de resistencia usual (57%). Las infecciones por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) ocurrieron en un 10.8% y las infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas ocurrieron en un 13.25%. Las infecciones por *S.aureus* meticilinoresistente y *Candida* resistente a fluconazol fueron infrecuentes. (Tabla 5)

Tabla 5. Aislamientos en los pacientes con infección

| Aislamientos | n = 83 |
|-------------------------------------|---------------|
| E.coli, no. (%) | 33 (39.76) |
| Klebsiella pneumoniae, no. (%) | 21 (25.30) |
| Pseudomonas, no. (%) | 9 (10.84) |
| E. faecalis, no. (%) | 8 (9.63) |
| Candida albicans, no. (%) | 6 (7.22) |
| Citomegalovirus, no. (%) | 5 (6.02) |
| Klebsiella oxytoca, no. (%) | 4 (4.82) |
| S. aureus, no. (%) | 4 (4.82) |
| E. faecium, no. (%) | 3 (3.61) |
| E cloacae, no. (%) | 3 (3.61) |
| Candida glabrata, no. (%) | 2 (2.41) |
| Candida tamata, no. (%) | 1 (1.20) |
| Entamoeba histolytica, no. (%) | 2 (2.41) |
| Herpes zoster, no. (%) | 2 (2.41) |
| Raoultella planticola, no. (%) | 1 (1.20) |
| Mycoplasma, no. (%) | 1 (1.20) |
| Aspergillus, no. (%) | 1 (1.20) |
| S. lugdunensis, no. (%) | 1 (1.20) |
| Morganella morganii, no. (%) | 1 (1.20) |
| S. haemolyticus, no. (%) | 1 (1.20) |
| Acinetobacter haemolyticus, no. (%) | 1 (1.20) |
| <i>Perfil de resistencia</i> | |
| Sin información, no. (%) | 24 (28.91) |
| Patrón usual, no. (%) | 48 (57.83) |
| KPC, no. (%) | 11 (13.25) |
| BLEE, no. (%) | 9 (10.84) |
| AmpC, no. (%) | 8 (9.63) |
| IRT, no. (%) | 4 (4.82) |
| Sensible a fluconazol, no. (%) | 4 (4.82) |
| Resistente a fluconazol, no. (%) | 1 (1.20) |
| Meticilinoresistente, no. (%) | 1 (1.20) |

Factores de riesgo para infección

Una serie de variables fueron analizadas con el fin de identificar posible asociación como factor de riesgo para la ocurrencia de infecciones en la población de pacientes receptores de

trasplante hepático. Se realizó la prueba del chi cuadrado, para comparar la proporción de cada variable para el grupo de infectados y no infectados, lo cual mostró los siguientes resultados: los factores de riesgo con asociación estadísticamente significativa fueron la administración de unidades de plasma fresco congelado (P 0.030), los días de estancia hospitalaria (P 0,000), los días de estancia en UCI (P 0,004) y el requerimiento de nutrición parenteral (P 0,004). Ver tabla 6.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tipo de inmunosupresión, la duración de la cirugía, el tiempo de isquemia fría, la necesidad de retrasplante y el tipo de trasplante (hepático vs hepatorenal) con la ocurrencia de infección.

| Tabla 6. Factores de riesgo para desarrollo de Infecciones Postrasplante Hepático | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Variable | Infección Postrasplante | | Valor de p |
| | SI n = 101 | NO n = 149 | |
| <i>Características del receptor</i> | | | |
| Género masculino, no. (%) | 50 (49.5) | 83 (55.7) | 0.335 |
| Diabetes mellitus, no. (%) | 18 (17.82) | 24 (22.82) | 0.339 |
| Enfermedad renal crónica, no. (%) | 12 (11.88) | 13 (8.72) | 0.414 |
| Desnutrición, no. (%) | 4 (3.96) | 8 (5.37) | 0.609 |
| Obesidad, no (%) | 19 (18.81) | 20 (13.42) | 0.249 |
| Enfermedad autoinmune de base, no (%) | 6 (5.94) | 7 (4.70) | 0.664 |
| <i>Eventos intraoperatorios</i> | | | |
| Trasplante hepático, no. (%) | 95 (94.06) | 140 (93.96) | 0.974 |
| Tiempo de cirugía en minutos, mediana (Q1 , Q3) | 330 (260 , 360) | 330 (300 , 380) | 0.165 |
| Tiempo de isquemia fría en minutos, mediana (Q1 , Q3) | 405 (319 , 548) | 433 (333 , 548) | 0.286 |
| Plasma fresco en unidades, mediana (Q1 , Q3) | 10 (7 , 14) | 12 (8 , 17) | 0.030 |
| Crioprecipitados en unidades, mediana (Q1 , Q3) | 10 (0 , 12) | 6 (0 , 10) | 0.294 |
| Plaquetas por aféresis, mediana (Q1 , Q3) | 1 (0 , 3) | 2 (0 , 6) | 0.183 |
| Glóbulos rojos en unidades, mediana (Q1 , Q3) | 5 (2 , 9) | 6 (3 , 9) | 0.264 |
| <i>Eventos postoperatorios</i> | | | |
| Días de hospitalización, mediana (Q1 , Q3) | 15 (10 , 22) | 10 (8 , 14) | 0.000 |
| Días de estancia en UCI, mediana (Q1 , Q3) | 3 (2 , 5) | 2 (1 , 3) | 0.004 |
| Inmunosupresión con ciclosporina, no. (%) | 77 (76.24) | 121 (81.21) | 0.342 |
| Días de intubación orotraqueal, mediana (Q1 Q3) | 0 (0 , 1) | 0 (0 , 1) | 0.782 |
| Requerimiento terapia de reemplazo renal, no (%) | 8 (7.92) | 7 (4.70) | 0.292 |
| Requerimiento nutrición parenteral, no. (%) | 13 (12.87) | 5 (3.36) | 0.004 |
| Requerimiento de retrasplante, no. (%) | 7 (6.93) | 11 (7.38) | 0.909 |
| Complicaciones postoperatorias, no. (%) | 26 (25.74) | 40 (26.85) | 0.846 |

Discusión

Aunque existen en la literatura múltiples reportes acerca de los pacientes receptores de trasplante hepático, nuestro estudio ofrece una actualización de la experiencia en cuanto a las complicaciones infecciosas postrasplante, de forma regional y local en la última década. En este estudio, las infecciones continúan siendo frecuentes, afectando al 40,4% de los pacientes. Aunque se mantiene en el rango documentado previamente, de 38 a 63% (3, 8) Se observó disminución de la presentación, incluso en comparación con el estudio realizado en 2004 en la Fundación Santa Fe, en el cual 55.3% de los pacientes desarrollaron una o más infecciones. (5)

Las bacterias persisten siendo los principales agentes etiológicos, al igual que en el resto de reportes, presentándose en un 75% de nuestra población. Los gérmenes gram negativos entéricos, en este caso *E. Coli*, fueron los microorganismos más aislados, en concordancia con la epidemiología de muchos otros hospitales en Europa, Estados Unidos y América Latina. (15, 16)

En comparación con el estudio realizado en 2004 en la Fundación Santa Fe (FSFB), las infecciones fúngicas aumentaron de 8.5% a 10.8%, a pesar del uso de profilaxis en pacientes de alto riesgo, lo cual podría estar explicado por el aumento de pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático o hepatorenal, ya que entre el 2004 y 2008 se realizaron en la FSFB 94 trasplantes, mientras que entre el 2008 a 2016 se realizaron aproximadamente 250 cirugías. Por el contrario, disminuyeron significativamente las infecciones virales, principalmente por citomegalovirus (CMV), de un 19.5% a 3.9%, posiblemente por el uso acucioso de profilaxis con valganciclovir en receptores de órganos de donantes positivos para CMV.

Un punto clave de nuestro estudio fue que no solo evaluó la etiología de las infecciones, sino que también identificó los perfiles de resistencia de los microorganismos aislados. Ya que el aislamiento de gérmenes multidrogoresistentes es un problema creciente en los hospitales.

Nosotros observamos un porcentaje significativo de bacterias productoras de carbapenemasas (11 eventos, 13.25%), el cual es significativamente alto, en comparación

con otros reportes. Adicionalmente, en los estudios en los que evaluaron pacientes con aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, se determinó que la infección por este microorganismo es un factor independiente de mortalidad (17-19)

En cuanto a los factores de riesgo, encontramos asociación estadísticamente significativa entre las transfusiones de unidades de plasma fresco congelado, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria y requerimiento de nutrición parenteral con el desarrollo de infecciones, lo cual concuerda con reportes previos, con la excepción que nuestro trabajo encontró asociación específica con el número de unidades de plasma fresco congelado y el desarrollo de infecciones, en lugar del número de unidades de glóbulos rojos transfundidas.

Por el contrario, no encontramos asociación entre el tipo de inmunosupresión, el tipo de trasplante (hepático vs hepatorenal), comorbilidades de base, duración de la cirugía, necesidad de retrasplante y terapia de reemplazo renal con la presencia de infecciones. (3)

Nuestro estudio representa la experiencia actualizada de la microbiología y factores de riesgo para infecciones en la población de pacientes que reciben trasplante hepático en la FSFB, información que puede ser utilizada por el comité de infecciones y servicio de trasplante hepático para evaluar y de ser necesario replantear los protocolos de manejo establecidos.

Por otro parte, el estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, al recoger de forma retrospectiva la información, encontramos que algunos datos de relevancia no estaban consignados en las historias clínicas. En segundo lugar, en muchos casos de pacientes catalogados como infectados, fue difícil determinar según los aislamientos microbiológicos y la historia clínica, cuáles correspondían a colonización y cuales a infección.

Conclusiones

El trasplante de hígado es el manejo definitivo de ciertas patologías hepáticas agudas y crónicas; sin embargo las complicaciones infecciosas que se presentan en el postoperatorio, en gran parte debidas a la inmunosupresión, siguen siendo frecuentes, como se demostró en este estudio, a pesar de esquemas más rigurosos de profilaxis en pacientes de alto riesgo. Las infecciones bacterianas ocupan el primer lugar dentro de los agentes etiológicos, con el creciente y preocupante aislamiento de gérmenes multiresistentes. Las infecciones fúngicas

y virales se han mantenido dentro de lo esperado. Los sitios de infección más frecuentes fueron tracto urinario, respiratorio y del torrente sanguíneo.

Variables como mayor estancia en UCI, mayor estancia hospitalaria, transfusión de plasma fresco congelado y requerimiento de nutrición parenteral fueron asociados con mayor ocurrencia de infecciones.

La detección oportuna de infecciones es parte importante del manejo de pacientes receptores de órganos sólidos y el tratamiento antibiótico empírico y profiláctico debe estar basado en la epidemiología local.

Cronograma

| ACTIVIDAD | PLANEACIÓN | | | EJECUCIÓN | | |
|-------------------------------------|------------|--------|--------|-----------|--------|--------|
| | ene-18 | feb-18 | mar-18 | abr-18 | may-18 | jun-18 |
| Presentación del protocolo | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | |
| Análisis de Información | | | | | | |
| Informe final | | | | | | |
| Escritura artículo para publicación | | | | | | |
| Socialización | | | | | | |
| Total | | | | | | |

Presupuesto

| Rubro | Cantidad | Descripción | Valor individual | Valor total |
|------------------------|-----------|---|------------------|-------------|
| Personal | | | | |
| Tutor Metodologico | 120 horas | Apoyo en revisión de protocolo, análisis de datos y conclusiones | 30000 | 360000 |
| Investigador principal | 300 horas | Creación de protocolo, análisis de datos, creación de documento final | 30.000 | 9000000 |
| Bioestadístico | 50 horas | Apoyo en análisis de datos | 30.000 | 1.500.000 |
| Material | | | | |
| Impresora | 1 | | 250.000 | 250.000 |
| Papelería | 120 hojas | | 100 | 12000 |
| Esferos | 3 | | 1000 | 3000 |
| Equipos | | | | |
| Computador | 1 | Recolección y procesamiento de datos | 1500.000 | 1500.000 |
| Total | | | | 19168000 |

Bibliografía

1. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(7):434-40.
2. Meirelles Junior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52.
3. Hernandez Mdel P, Martin P, Simkins J. Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(11):741-53.
4. Zhang ML, Xu J, Zhang W, Liu XY, Zhang M, Wang WL, et al. Microbial epidemiology and risk factors of infections in recipients after DCD liver transplantation. *Int J Clin Pract*. 2016;70 Suppl 185:17-21.
5. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota, Colombia. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(6):608-15.
6. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14.
7. INFORME ANUAL RED DE DONACIÓN Y TRASPLANTES 2013 [Available from: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/INFORME ANUAL 2013 RED DE DONACION Y TRASPLANTES. Vol 03.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/INFORME%20ANUAL%202013%20RED%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTES.Vol%2003.pdf).
8. Hamandi B, Husain S, Grootendorst P, Papadimitropoulos EA. Clinical and microbiological epidemiology of early and late infectious complications among solid-organ transplant recipients requiring hospitalization. *Transpl Int*. 2016.
9. Unterman S, Zimmerman M, Tyo C, Sterk E, Gehm L, Edison M, et al. A descriptive analysis of 1251 solid organ transplant visits to the emergency department. *West J Emerg Med*. 2009;10(1):48-54.
10. Pappas PG, Andes D, Schuster M, Hadley S, Rabkin J, Merion RM, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant*. 2006;6(2):386-91.
11. Samanta P, Singh N. Complications of invasive mycoses in organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(12):1195-202.
12. Mumtaz K, Faisal N, Husain S, Morillo A, Renner EL, Shah PS. Universal prophylaxis or preemptive strategy for cytomegalovirus disease after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2015;15(2):472-81.
13. Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, Knoll BM, Rice LB, Mylonakis E. MRSA and VRE colonization in solid organ transplantation: a meta-analysis of published studies. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1887-94.
14. Hand J, Patel G. Multidrug-resistant organisms in liver transplant: Mitigating risk and managing infections. *Liver Transpl*. 2016;22(8):1143-53.
15. Santos O, Londono M, Marin J, Munoz O, Mena A, Guzman C, et al. An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia. *Colomb Med (Cali)*. 2015;46(1):8-13.

16. Santos CA, Hotchkiss RS, Chapman WC, Olsen MA. Epidemiology of Bloodstream Infections in a Multicenter Retrospective Cohort of Liver Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 2016;2(3):e67.
17. Barchiesi F, Montalti R, Castelli P, Nicolini D, Staffolani S, Mocchegiani F, et al. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* influences the outcome of early infections in liver transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):538.
18. Mazza E, Prosperi M, Panzeri MF, Limuti R, Nichelatti M, De Gasperi A. Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Infections Early After Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 49. United States: 2017 Elsevier Inc; 2017. p. 677-81.
19. Pereira MR, Scully BF, Pouch SM, Uhlemann AC, Goudie S, Emond JE, et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2015;21(12):1511-9.

Anexo 1.

Trayectoria de los investigadores

Freddy Orlando Guevara

Infectólogo adscrito a la Fundación Santa Fe de Bogotá

Profesor asociado Universidad El Rosario

Médico Internista Universidad El Bosque

Publicaciones:

Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transpl Infect Dis.* 2011 Dec;13(6):608-15.

Guevara F, Idrovo A, Mosquera G, Alvarez C. Miocarditis. Capítulo de libro, Corporación de Investigaciones Biológicas, Medellín, en proceso de impresión.

Guevara F, Cardona JS, Prada G. Bacilos gram negativos no fermentadores. Capítulo de libro, Corporación de Investigaciones biológicas, Medellín, en proceso de impresión.

Guevara F, Cardona JS. Bacteremia relacionada con el catéter intravascular: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Infectio*, en publicación.

Cuervo-Maldonado SI, Gomez-Rincon JC, Rivas P, Guevara F. Actualización en aspergilosis con énfasis en aspergilosis invasora. *Infectio* Vol 14 suppl. 2, 2010, pag S131-S144.

Guevara F, Arredondo M, Blanco F. Inhibidores de la integrasa y raltegravir en el manejo de la infección por el VIH en la era de la resistencia a múltiples medicamentos. *Infectio* Vol 14 No. 2, 2010, pag 132-42

Guevara F, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH utilizando los criterios del ATP III y de la IDF. *Acta Medica Colombiana* Vol 33 No. 4 – Oct-Dic - 2008, Pag 282 - 288.

Blanco F, Arredondo M, Guevara F, Garrido C, Morello J, Rodriguez-Novoa S, Córdoba M, González-Lahoz J, Soriano V. Raltegravir: a potent and safe integrase inhibitor with a favourable impact on cardiovascular and liver profile. Journal of the international AIDS Society. Vol 11 Suppl 1, 2008:p20

Blanco F, Arredondo M, Guevara F, Córdoba M, Garrido C, Morello J, González-Lahoz J, Soriano V. Raltegravir is an effective and well tolerated integrase inhibitor in heavily pretreated HIV+ patients. AIDS, en prensa

Blanco F, Arredondo M, Guevara F, Garrido C, Morello J, Rodriguez

– Novoa S, Córdoba M, González-Lahoz J, Soriano V. Switch to raltegravir in HIV patients with undetectable plasma viraemia experiencing or at risk for toxicities using other antiretroviral drugs, AIDS, en prensa

Guevara F, Diaz M. Escleroderma, revisión de tratamiento. Acta Medica Colombiana ISSN 0120-2448 Vol 31 No. 2 – Abril-Jun – 2008, Pg 83 – 91.

Presentaciones en cursos y congresos:

2013

Conferencista, II Foro Latinoamericano de Infectología, Panama, Agosto,

2013.

Conferencia:

Diagnóstico de la infección por VHC.

Conferencista, XI Congreso Colombiano de Infectología, Cartagena,

Julio, 2013.

Conferencia:

Tuberculosis en el trasplante de medula ósea.

Conferencista, XII Congreso Peruano de Infectología Lima-Peru,

Julio, 2013.

Conferencias:

Manejo de la infección por VIH con los nuevos antiretrovirales.

Manejo del paciente coinfectado VIH/VHC en la era de los nuevos inhibidores de proteasas.

Conferencista, ciclo de conferencias para residentes y especialistas de medicina interna y cuidado crítico, Bogotá D.C. Junio-Julio 2013.

Conferencias:

Enfóque y manejo de la infección por

Acinetobacter baumannii.

Enfóque y manejo de la infección

intraabdominal.

Conferencista, actividad académica ACIN (Asociación Colombiana de Infectología), Bogota D C, Mayo 2013.

Conferencia:

Caso clínico de tuberculosis por *Micobacterium bovis*.

Conferencista, Congreso de actualización en Medicina Interna FSFB Bogota D.C. Abril 2013.

Conferencia:

Enfoque preoperatorio del paciente inmunosuprimido.

2012

Conferencista, curso de actualización para infectólogos en resistencia a los antiretrovirales en el manejo de la infección por VIH. Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. 25-26 Octubre de 2012, Lima-Perú.

Conferencias:

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa.

Inhibidores de proteasa.

Paciente con comorbilidades metabólicas.

Presentacion oral, VIII Encuentro Nacional de Investigación en

Enfermedades Infecciosas, Armenia, Julio 2012.

Efectividad de la profilaxis antifúngica primaria en pacientes sometidos a

trasplante alogénico de medula ósea: revisión sistemática.

2010

Presentacion oral. VII Encuentro Nacional de Investigación en

Enfermedades Infecciosas, Paipa, Julio 2010.

Conferencista, Inicio de tratamiento en la infección por VIH

Asociación Colombiana de infectología, Diciembre 2010 – Bogota D.C.

Conferencista, Endocarditis por aspergillus – caso clínico.

Asociación Colombiana de infectología, Noviembre 2010 – Bogota D.C.

Conferencista, Lípidos en el paciente con VIH en tratamiento.

Curso de educación médica continuada, FSFB, Abril 2009 - Bogotá D.C.

2009

5 th IAS Conference on HIV Pathogenesis, treatment and prevention. 19-22

julio 2009, South Africa.

Raltegravir QD is as effective and safe as raltegravir BID, with an added

benefit in QOL, Poster B31

5 th IAS Conference on HIV Pathogenesis, treatment and prevention. 19-22

julio 2009, South Africa.

Hepatic safety profile of Raltegravir in HIV patients with chronic hepatitis

C. Poster.

2008

XX Congreso Colombiano de Medicina Interna, Medellín 2008.

Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados con VIH

utilizando los criterios del ATP III y de la IDF. Presentación oral.

IX International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK

9-13 November 2008.

Raltegravir: a potent and safe integrase inhibitor with a favourable impact

on cardiovascular and liver profile. Poster 20.

VI Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas,

Santa Marta, Julio 2008.

Infecciones relacionadas con el trasplante autólogo de células progenitoras en la Fundación Santafé de Bogotá. Poster.

Alonso Vera Torres

Cirujano de trasplantes y hepatobiliar

Publicaciones

1. Vera A, Quintero G. Sulbactam/ampicilline en infecciones intraabdominales

Anuario Fundación Santa Fe de Bogotá 1993:14-17.

2. Vera A Arias F. Trauma Esplénico: Manejo no operatorio. Universitas Medica

Presentación de un caso. Universitas Médica - Universidad Javeriana 1996; 37:179-82.

3. Tawil M , Vera Alonso . Duplicación Gástrica - Reporte de un caso. Revista

Colombiana de Cirugía 1997; 13:86-88.

4. Quintero G, Vera A. Epidemiología de las Heridas de Tratamiento Hospitalario en

Colombia. 1997; 13:182-84.

5. Matuk A, Rosero G, Vera A. Neumotorax Catamenial. Revista Colombiana de

Cirugía 1997; 12:247-50.

6. Vera A, Quintero G. Antibioticos Topicos. In: internacional. Em, ed. Infeccion Quirurgica. Vol. 1. Bogota: Editorial Medica Panamericana, 2001:130-152.
7. Vera, A., S. G. Hubscher, et al. (2002). "Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: case report." *Transplantation* 73(1): 145-7.
8. Vera, A., S. Moledina, et al. (2002). "Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft." *Lancet* 360(9349): 1943-4.
9. Vera, A., B. K. Gunson, et al. (2003). "Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis." *Transplantation* 75(12): 1983-8.
10. Starkel, P., A. Vera, et al. (2002). "Outcome of liver transplantation for patients with pulmonary hypertension." *Liver Transpl* 8(4): 382-8.
11. Vera A, , Contreras F. Guevara F. ,Incidence and risk factors for infections after liver transplant- Single center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota-Colombia. *Transpl Infect Dis.* 2011 Jul 28. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00640.x. [Epub ahead of print]
12. Vera A, Lopez R, Villaveces D. Orthotopic Liver Transplantation for Biliary Atresia Complicated by Incidental Cholangiocarcinoma: Case Report and Literature Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Aug 25.

13. Taboada LB , Vera A, Kattah W, Lopez R, Median V, Gonzalez D. Mutacion del gen de la menina: desde el hiperparatiroidismo familiar aislado a la neoplasia endocrina multiple tipo 1. Colombian Journal of Surgery. Vol 26 no. 2 abril - junio 2011.
14. Rodríguez, Myriam; Acevedo, Andrés; Castro, Carlos; Vera, Alonso; Becerra, Henry; Cardona, Andres Felipe . Desorden linfoproliferativo CD20 negativo postrasplante hepatico en remisión completa con rituximab. GAMO.2011; 10 :236-44 - vol.10 num 04.
15. Rocio Lopez, Diana Castro-Villabon, Johanna Alvarez, Alonso Vera, Rafael Andrade, Hepatic angiosarcoma presenting as acute liver failure in young adults. Report of two cases and review of literature. Case Reports in Clinical Medicine. Vol.2, No.8, 439-444 (2013)
16. R. Lopez, L. Barrera, A. Vera, R. Andrade. Concurrent Liver Hodgkin Lymphoma and Nodular Regenerative Hyperplasia on an Explanted Liver with Clinical Diagnosis of Alcoholic Cirrhosis at University Hospital Fundación Santa Fe de Bogota. Case Reports in Pathology. Volume 2014, Article ID 193802, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/193802>.
17. Beatriz Wills, Rocio Lopez, Alonso Vera, Marcela Mejfa, Diego Aguirre, Deyanira Gonzales Devia. Papel de la ultrasonografia intraoperatoria en sujetos con tumores neuroendocrinos de páncreas con sospecha de NEM 1. Revista Colombiana de Radiología. Volumen 25;4:4090-95 4 Diciembre 2014.
18. Barrera L. 1, Vera A. 2' 3, Alvarez J.1, 3 Lopez R. 1 3 Necrotizing Encephalitis Caused by Disseminated Aspergillus Infection after Orthotopic Liver Transplantation. Case Rep Gastroenterol 2015;9:1 -6 (DOI: 10.1159/000371541) <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000371541>
19. Feier, Antunes D, Eduardo D' Agostino, Daniel Varela, Fascinetti Gustavo, Jarufe Nicolas, Patillo Juan C, Vera Alonso, Carrasco Felix, Kondo Mario, Porta Gilda, Chapchap

Paulo, Seda-Neto Joao, J. (2016). Pediatric liver transplantation in Latin America: Where do we stand? *Pediatric Transplantation*, 20(3), 408–416. <http://doi.org/10.1111/ptr.12679>

20. Molina M, García-Gomez E, Gonzalez D, Duperly R. Vera A. A 17 Year-Old Male with a Small Bowel Neuroendocrine Tumor(NET): Flushing Diferential Diagnosis. *Case Rep J Allergy Clin Immnol* 2016.