



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

## **Autores principales:**

Sánchez Rincón, Efraín Guillermo

Landazábal Balaguera, Jorge Alexander

## **Tutor temático:**

Dra. Ximena Castañeda

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Bogotá**

**Octubre 2017**

## **INFORMACIÓN GENERAL AUTORES**

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

Médico General.

Residente tercer año de Medicina Interna

FCI – IC en convenio con Universidad del Rosario.

Teléfono: 3132772667

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

Médico General.

Residente tercer año de Medicina Interna

FCI – IC en convenio con Universidad del Rosario.

Teléfono: 3124353598

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

Médica Internista.

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

Teléfono: 316 8760807

## CONTENIDO

RESUMEN DEL PROYECTO.....	5
1. FORMULACION DEL PROBLEMA.....	7
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	8
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ....	9
2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 LÍNEA DEL TIEMPO PARA LAS INFECCIONES POSTRASPLANTE. ....	12
2.2 MEDIDAS PROFILÁCTICAS PREVENTIVAS. ....	19
3. HIPOTESIS.....	21
4. OBJETIVOS .....	21
4.1. OBJETIVO GENERAL .....	21
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
5. METODOLOGÍA.....	22
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN. ....	22
5.2 TIPO DE ESTUDIO.....	22
5.3 POBLACIÓN.....	23
5.4 DISEÑO MUESTRAL.....	23
5.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	23
5.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	31

5.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	31
5.8 ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.....	32
5.9 ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO .....	32
5.10 PRUEBA PILOTO.....	32
5.11 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	32
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	33
7. RESULTADOS Y DISCUSION .....	34
8. LIMITACIONES .....	46
9. CONCLUSIONES .....	46
10. REFERENCIAS.....	47

## **RESUMEN DEL PROYECTO**

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

Es primordial conocer el comportamiento de estas infecciones con el fin de poder proponer soluciones para su prevención y manejo. Conocer también cómo se comporta la sobrevida en los pacientes a través del tiempo nos ofrece una herramienta útil del impacto de esta intervención. Con la búsqueda de los factores asociados a infecciones bacterianas durante el primer mes luego del trasplante hepático en nuestra institución, se espera identificar cuáles de nuestros pacientes estarían en mayor riesgo de presentar mortalidad, estar atentos a la evolución y tomar las medidas respectivas.

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

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

**Resultados:** 266 pacientes se incluyeron en el análisis. La hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron comorbilidades frecuentes. El año con mayor número de trasplantes fue el 2009. Las bacterias más frecuentes fueron E coli, Klebsiella spp. y enterococo faecalis, mientras que los hongos fueron Cándida spp y aspergillus spp. La mortalidad en el primer año fue de 10%. Las variables asociadas a mortalidad con significancia estadística fueron bacteriemia, infección fúngica o bacteriana diferente a bacteriemia e infección en cualquier momento del seguimiento bien sea temprana o tardía. La incidencia de infecciones en el primer año fue de 49% (bacterianas 46% y micóticas 11%). El riesgo de mortalidad fue de 2.3 IC 95% (1.16-4.68) si el paciente tuvo alguna infección. EL HR fue de 2.4 IC 95% (1,18-5,16) si tuvo alguna infección.

## **1. FORMULACION DEL PROBLEMA**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El trasplante hepático es una medida terapéutica descrita por primera vez en 1955 y realizada en perros en 1958. El primer trasplante en humanos fue realizado en 1963, un paciente pediátrico con atresia biliar, que concluyó con la muerte del paciente en el acto quirúrgico. La evolución de las técnicas quirúrgicas, medicamentos y conocimientos de las enfermedades ha hecho que la sobrevida aumente en este grupo de pacientes. Debido a estas mejoras técnicas y el aumento de la sobrevida han surgido otras complicaciones, dentro de estas las infecciones asociadas a trasplante hepático. [1]

En el año 2013 en Colombia se obtuvo una tasa de trasplante hepático de 4 por 1 millón personas. [2].

Según un informe de la Red de Donación y Trasplantes 2013, INS [2], 961 trasplantes se hicieron en Colombia, la mayoría de órgano sólido, para una tasa de 20 trasplantes por 1 millón de personas. La frecuencia de trasplantes por órgano fueron renal (70,1%), hígado (18,4%), corazón (8,4%) y pulmón (0,8%) [3]

Nuestra institución estuvo en segundo lugar en frecuencia de trasplantes luego de la fundación Santafé de Bogotá. [2].

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

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

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

Como antecedente importante de nuestro trabajo se debe mencionar el trabajo realizado en el año 2015 por el grupo de Infectología en la Fundación Cardioinfantil con la base de datos del servicio de trasplantes. En este trabajo el enfoque estuvo orientado al primer mes postrasplante y las variables asociadas a la infección.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN.**

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

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

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

Conocer la epidemiología dentro de nuestro hospital es de vital importancia para generar herramientas que ayuden al clínico a tomar decisiones encaminadas a hacer un pronto diagnóstico, terapia oportuna y dirigida.

Con esto se puede hacer un control de manejo de antibióticos y mejorar índices de resultados institucionales y costos.

### **1.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.**

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

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

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

## 2. MARCO TEÓRICO

El trasplante de órgano sólido ha permitido aumentar la expectativa de vida de muchos pacientes con enfermedades agudas o crónicas terminales. Debido a que requiere del uso de medicamentos inmunosupresores con el fin de evitar el rechazo, aparece el riesgo de infecciones por distintos tipos de microorganismos. Estas infecciones implican aumento en los costos, generan o prolongan hospitalizaciones y favorecen el rechazo del injerto. [4]

Se ha considerado por algunos autores que el trasplante es una cirugía de rutina con una supervivencia a uno y cinco años de 90% y 80% respectivamente. Sin embargo, las infecciones afectan considerablemente esta estadística, con una frecuencia de aparición hasta de 80%. Entre las infecciones, la más común es la producida por bacterias con un 70%, seguida por las virales con un 20% y las fúngicas con un 8%, aunque estos valores de frecuencia pueden variar por autor. [5]

La Universidad de Antioquia en el Hospital San Vicente de Paul en Medellín fue el primer hospital a nivel nacional en realizar un trasplante hepático [6]

En 1960 se realizaron trasplantes con éxito, pero con las limitaciones propias de la época, la mortalidad era cercana al 70%. El cambio vino asociado al uso de ciclosporina que demostró ser mejor que métodos usados antes como prednisolona o azatioprina. [7]

Se trasplanta según indicaciones de la literatura a los que tienen enfermedad hepática crónica con compromiso severo evidenciada por escalas de severidad validada, o enfermedad aguda y severa.

Si se tiene cirrosis igual debe cumplir criterios para ser llevado a trasplante.

Las complicaciones asociadas a la cirrosis como hemorragia por varices esofágicas, ascitis, hepatocarcinoma, colangitis recurrente, hipertensión portopulmonar, encefalopatía hepática o síndrome hepatopulmonar son las que generalmente precipitan el trasplante. [8].

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

Para ingresar a lista de trasplante el paciente de tener ciertos criterios para poder continuar con el procedimiento. [9].

Entre las indicaciones de trasplante de hígado se encuentran: las complicaciones de la cirrosis como ascitis, sangrado gastrointestinal crónico por gastropatía debida a hipertensión portal, encefalopatía, hepatocarcinoma (según criterios específicos), hemorragia variceal refractaria y disfunción en síntesis hepática [8].

Otras causas son:

Hepatitis viral secundaria a virus B y C

Hepatitis autoinmune y (CBP) cirrosis biliar primaria.

Cirrosis por alcohol

Enfermedades metabólicas con compromiso hepático como hemocromatosis hereditaria, Wilson, Andersen o amiloidosis.

Colestasis hepática: CBP, colangitis esclerosante primaria, atresia biliar, fibrosis quística.

Oncológicas como carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, tumor neuroendocrino que haya hecho metástasis, entre otros.

Enfermedad poliquística hepática, Budd-Chiari;

Insuficiencia hepática fulminante [9]

Se deben escoger los pacientes que obtengan el mayor beneficio de obtener un tratamiento tan valioso, la escogencia implica predecir quien tiene más capacidad de recuperación o quien sea adherente al manejo y seguimiento para no perder el órgano. [10].

El conocimiento de las infecciones en paciente sometidos a trasplante es una parte muy importante del manejo integral de estos pacientes. [11]

La dificultad para detectar o sospechar una infección en paciente con trasplante de órgano sólido es más difícil que en el paciente sano. Esto se ve en la atenuación de los signos y síntomas por el uso de terapia inmunosupresora, además de otras causas de fiebre como el rechazo del injerto. [4]

## **2.1 LÍNEA DEL TIEMPO PARA LAS INFECCIONES POSTRASPLANTE.**

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

Existen 3 etapas que nos colocan en distintos escenarios para la búsqueda de infecciones postrasplante. La primera etapa que comprende el primer mes es el periodo de infección nosocomial; la segunda que va desde el segundo mes hasta el sexto mes se asocia a la inmunosupresión intensa y por último después del sexto mes asociada a la inmunosupresión moderada. [4]

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

El primer mes luego de la intervención se denomina postrasplante temprano. Se caracteriza por no tener inmunosupresión a dosis altas, se ve asociada a infecciones por el acto quirúrgico, infecciones que derivan del donante y usualmente sin infecciones oportunistas, viendo otras complicaciones

como daño del injerto por isquemia o reperfusión. Estas infecciones como están asociadas al ambiente hospitalario, no es infrecuente que tengamos Estafilococo resistente a meticilina, con susceptibilidad disminuida a vancomicina y especies de *Cándida* diferentes a *C. albicans*. Buscar las infecciones asociadas a catéter, por cambio en la flora endógena el *Clostridium difficile* se aísla frecuentemente, se infecta el sitio operatorio, ocurre la broncos aspiración que llevan a más tiempo hospitalario y complicaciones. No son frecuentes las infecciones secundarias al donante.

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

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

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

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

1. En establecer un diagnóstico diferencial en las infecciones de pacientes pos-TH. 2. Como pista de que hay una carga excesiva en el ambiente que favorece las infecciones bien sea intrahospitalaria o en la comunidad.

3. Guía para la escogencia de terapia profiláctica. [4]

Las infecciones del sitio operatorio generalmente se hace diagnóstico mediante cultivo, esto es importante en el primer mes postrasplante [12].

Como se ha demostrado en estudios previos [13], casi la mitad de las infecciones en paciente pos-TH ocurren los primeros dos meses. Las infecciones del sitio quirúrgico están entre las causas más comunes, 11.6% de los pacientes desarrollan este tipo de infección.

Así mismo la neumonía ocurre entre 11%-28% en pos-TH, siendo la mayor proporción neumonía nosocomial. Los patógenos más comunes fueron los gérmenes gram negativos (*P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *H. Influenza*, *Serratia marscecens*). ([13])

La infección derivada del donante se presenta en menos del 1%, aun así, es causa importante de mortalidad. Con los avances en terapia antibiótica incluso donantes con cierto tipo de infección pueden ser donantes comparando el riesgo beneficio. La infección de vías urinarias es la tercera causa más frecuente de infección en el periodo temprano y la segunda en periodo tardío. La incidencia se ha calculado en 0.06 episodios por cada 1000 paciente-día trasplante. Los gérmenes más comunes *E. coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, *S. aureus* y otras Enterobacterias. Por último, la diarrea también es común, con una incidencia aproximada de 10%-43%, y las causas más frecuentes son por *Clostridium difficile* y CMV, causas adicionales como la colitis ulcerativa y por medicamentos son frecuentes. [13]

La exposición epidemiológica se puede dividir en cuatro categorías superpuestas: infecciones derivadas de los donantes, infecciones derivadas del receptor, infecciones nosocomiales e infecciones de la comunidad. [15]

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

Los factores encontrados incluyen:

Terapia inmunosupresora

Uso previo de quimioterapia

Integridad de las barreras mucocutáneas.

Neutropenia o linfopenia.

Inmunodeficiencia de base.

Condiciones que afectan el metabolismo (diabetes, desnutrición, alcoholismo, etc.) [15]

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

Las infecciones por bacteriemia son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con TH cuyos factores de riesgo son las complicaciones que involucran la vía biliar y el tiempo de hospitalización prolongada en UCI. La mortalidad a los 30 días y al año difiere significativamente entre los pacientes que tienen bacteriemia y los que no. Mortalidad a 30 días 22.9% vs 5.9% y a un año 40% vs 10.5%.[15]

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

En un estudio realizado en Taiwán se encontró que la infección más frecuente era la bacteriemia y esta se relaciona con la estancia en Unidad de cuidado intensivo, complicaciones quirúrgicas y

trasfusiones de hemoderivados, de manera significativa. En este estudio encontraron que un episodio de rechazo y el uso de pulsos de metilprednisolona también se asociaban mayor número de infecciones. [16]

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

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

En diferentes estudios se han analizado los factores de riesgo asociados a la aparición de infección en el pos-TH. En un estudio publicado en 2013 se encontró que los factores estudiados incluían al donador cadavérico, el modelo para enfermedad hepática terminal (MELD), albumina, transfusión sanguínea y de plasma, anastomosis bilio-enterica, tiempo en UCI, tiempo de estancia hospitalaria.[3]

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

Hoek et al, resume los factores de riesgo de mortalidad asociados al trasplante, al donante y los asociados al receptor. Una larga lista compone los factores de riesgo para ambos grupos y usaremos algunos de estos para nuestro estudio.

Los más importantes referidos en esta revisión son:

Para el trasplante: Daño isquémico por reperfusión, cantidad de transfusión de hemoderivados, nivel y tiempo de inmunosupresión, rechazo, tiempo en unidad de cuidado intensivo, diálisis o

ventilación, tipo de drenaje biliar, trasplante, antibióticos, régimen antiviral y propio del ambiente.

Para donante: Infección, tiempo en cuidado intensivo, calidad del órgano, y estado viral.

Para receptor: Puntaje del Model for end-stage Liver Disease mayor a 30, desnutrición, falla renal, falla hepática aguda, presencia de infección o colonización, estatus inmune respecto a infecciones como citomegalovirus (CMV)

Recientemente polimorfismos genéticos que alteran la inmunidad innata han sido tenidos en cuenta para poder aproximarse de manera multifactorial a este problema. [5]

Los patrones de incidencia de los microorganismos han cambiado debido a la introducción de terapia profiláctica. En el pasado la terapia inmunosupresora estaba estandarizada debido a la poca oferta de medicamentos de este tipo, lo que hacía predecible el tipo de infecciones en el tiempo. Con nuevas terapias, nuevos patrones infecciosos han emergido. Es importante recordar que cada vez que ocurre rechazo o se debe aumentar la dosis de inmunosupresor se reajusta la línea de tiempo del paciente ya que vuelve a estar en un periodo de alto riesgo de inmunosupresión. [17]

Como Parte fundamental en el manejo del trasplante de órgano sólido se dispone de la terapia inmunosupresora con el objetivo de prevenir la enfermedad de injerto contra huésped tanto aguda ( incidencia de 10-80% ) como crónica ( incidencia 30-80% ) esta variabilidad en la incidencia está asociada a características individuales tanto del huésped como del donante y la mortalidad cuando se presenta alcanza tasas de 15-40 % y 30-50% respectivamente; para evitar este desenlace catastrófico se cuenta una gran variedad de medicamentos como los corticoides, inhibidores de calcineurina, inhibidores de mono fosfato de inosina, depleción de células T e inhibidores de los receptores de interleucina 2 que generaran una modulación de la respuesta inmune tanto celular

como humoral ; estos fármacos son administrados con diferente intensidad que pueden ser terapia de inducción o mantenimiento según la fase postrasplante en la que se encuentre el receptor ya clasificadas en periodo precoz ( primer mes ), intermedio ( 2 a 6 mes ) y tardío ( posterior al 6 mes ), por lo que su uso favorece la aparición de infecciones en orden de frecuencia virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias.[17]

El riesgo de infecciones oportunistas se relaciona con la naturaleza y la intensidad de terapia inmunosupresora y las exposiciones previas del donante y receptor. Actualmente no hay ensayos clínicos que determinen la terapia contra el rechazo de órgano, óptima y al mismo tiempo evitar la infección. [17]

La necesidad de identificar los agentes patológicos y los factores de riesgo se basa en que estos pacientes presentan progresión rápida de la enfermedad infecciosa, haciendo la prevención esencial, y en caso de presentarse, iniciar terapia temprana y efectiva más tempranamente.[17]

Consideramos adicionar como variables el tipo de terapia inmunosupresora, el uso de terapia profiláctica y por cuanto tiempo, integridad de las membranas mucocutáneas (accesos endovenosos, catéteres), neutropenia y linfopenia, enfermedades que cursen con deficiencias inmunes de base (lupus, insuficiencia adrenal, deficiencias de complemento), condiciones metabólicas (malnutrición, alcoholismo, diabetes, cirrosis, uremia), complicaciones postrasplantes (diabetes, disfunción cardíaca y pulmonar).

Los pacientes en momentos tardíos del trasplante presentan un comportamiento similar a la población general en el tipo de infecciones que adquieren. No obstante aquellos con función del injerto subóptima, alteración de la función renal o diabetes permanecen con inmunosupresión aumentada relativa y riesgo de enfermedad oportunista.[17]

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

En nuestro medio podemos encontrar trabajos previos en los que se analizan los factores de riesgo asociados a la infección pos-TH. Un estudio hecho en la Fundación Santa Fe en 2010, donde incluyeron 94 pacientes, encontró la asociación de las variables; tiempo de estancia en unidad de cuidado intensivo, transfusión de hemoderivados y necesidad de nutrición parenteral, con el riesgo de infección. [3]

## **2.2 MEDIDAS PROFILÁCTICAS PREVENTIVAS.**

Las medidas de prevención se dividen en vacunación, profilaxis universal y anticipación. Dentro de estos existen recomendaciones para la profilaxis antibiótica y la vacunación; para las medidas anticipatorias es imperativo recomendar los cambios en el estilo de vida que lleven a prevenir infecciones como: Lavado de manos en varios momentos del día, la higiene en la alimentación, consejería respecto a viajes, lo referente al uso y manejo de mascotas y el peligro que representan los familiares enfermos. [17]

En un estudio publicado por Nutrition en 2012 encontraron asociación entre la administración de suplementos con aminoácidos ramificados previo a la cirugía y la probabilidad de ocurrencia de infección como complicación postrasplante. Algo que podría ser de gran ayuda para protocolos

institucionales. Las dosis fueron ajustadas por peso y según recomendaciones de la sociedad europea de nutrición parenteral y enteral. [18]

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

Un estudio publicado en 2010 en Transplantation proceedings, encontraron que la infección del sitio operatorio o de tórax tuvieron peor desenlace, aunque es interesante que no encontraron diferencia en el desenlace de mortalidad con las infecciones del tracto urinario, bacteriemia, u orina. [19]

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

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

### **3. HIPOTESIS.**

H0: Los pacientes con trasplante hepático en la fundación Cardioinfantil tienen igual riesgo de mortalidad de acuerdo a si han presentado infecciones bacterianas o fúngicas.

Ha: Los pacientes con trasplante hepático en la fundación Cardioinfantil tienen mayor riesgo de mortalidad de acuerdo a si han presentado infecciones bacterianas o fúngicas.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

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

#### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características demográficas de la población de pacientes adultos con trasplante hepático atendidos en la Fundación Cardioinfantil.
- Determinar la incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas durante el primer año posterior a trasplante hepático en pacientes adultos en la Fundación Cardioinfantil.
- Conocer los microorganismos más frecuentemente aislados en la población objeto

de estudio.

- Documentar la sobrevida a 5 años de la población a estudio.
- Brindar herramientas de vigilancia, diagnóstico y prevención secundaria en la población postrasplante.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.**

Estudio observacional analítico de tipo cohorte histórica de los pacientes sometidos a trasplante hepático en la fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología.

Tiempo de incidencia: Momento desde el trasplante hasta el desenlace de infección y mortalidad.

Recolección de los datos: Todos los datos se tomaron de las historias clínicas de las FCI – IC tanto en físico como en medio digital según corresponda. Adicionalmente nos basamos en la base de datos recolectada en un trabajo previo de la FCI (investigador principal: Jorge Daza).

Los datos se empezaron a recoger inmediatamente fue aprobado el protocolo de investigación. Se envió copia al comité de ética de la fundación Cardioinfantil.

### **5.2 TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio observacional analítico de tipo cohorte histórica de los pacientes sometidos a trasplante hepático en la fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología.

### 5.3 POBLACIÓN.

Los datos fueron tomados del listado de pacientes trasplantados en la FCI-IC del año 2005 a 2014.

Población diana: Pacientes adultos sometidos a trasplante hepático durante los años 2005 a 2014 en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

Población a estudio: Pacientes adultos sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil en los entre 2005 y 2014.

### 5.4 DISEÑO MUESTRAL.

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

### 5.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tabla 1  
*Definición de las variables*

Nombre	Tipo de variable	Definición	Unidad de medida
Edad	Discreta	Número de años cumplidos al momento del trasplante	Años

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

Hipertensión pulmonar (HTP)	Categoría	Antecedente de diagnóstico médico de HTP (presión sistólica de arteria pulmonar >50mmHg por ecocardiograma; o confirmado por cateterismo derecho) que se encuentre en tratamiento y seguimiento médico	Si: 1 No: 0
Enfermedad renal crónica (ERC)	Categoría	Antecedente de diagnóstico médico de ERC (CKD-EPI: TFG < 60ml/min/1.73m2) y/o con alteraciones estructurales al menos por 3 meses.	Si: 1 No: 0
Cardiopatía isquémica (CI)	Categoría	Antecedente de diagnóstico médico de CI (infarto agudo al miocardio; angina) que se encuentre en tratamiento y seguimiento médico.	Si: 1 No: 0
Valvulopatía	Categoría	Antecedente de diagnóstico médico de valvulopatía (alteración ecográfica valvular; intervención quirúrgica valvular)	Si: 1 No: 0
Enfermedad autoinmune	Categoría	Antecedente de enfermedad autoinmune, en manejo por reumatología.	Si: 1 No: 0

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

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

Infección bacteriana en tracto urinario	Categoría	Diagnóstico médico de infección en tracto urinario, para el cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Bacteriemia	Categoría	Diagnóstico médico de bacteriemia con aislamiento microbiológico, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	Si: 1 No: 0
Infección bacteriana en piel	Categoría	Diagnóstico médico de infección en piel, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Neuro infección por bacterias	Categoría	Diagnóstico médico de neuro infección, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	0= no 1= si
Aislamiento bacteriano	Categoría	Si se logró por medio de cultivos algún aislamiento bacteriano específico	Si: 1 No: 0
Tipo de bacteria	Categoría	Si se identificó por medio de cultivo la bacteria causante de la infección	0= no 1= e coli 2= Klebsiella 3= E faecalis 4= E cloacae 5= Pseudomona

			6= MRSA
			7= S epidermidis
			9= A baumani
			10= MSSA
			11= M tuberculosis
			12= proteus
			13= moraxella
			14= H influenza
			15= salmonella
Infección micótica	Catagórica	Identificación por medio de cultivos, galactomanano, antígeno urinario, biopsias	Si: 1 No: 0
			0= no
			1= Candida
			2= histoplasma
Tipo de hongo	Catagórica	Se identificó el tipo de hongo por teca molecular o cultivo	3= aspergillus
			4= criptococo
			5= Pneumocystis
			6= mucor
			0= no
Esquema de inmuno-supresión	Catagórica	Inmunosupresores usados al momento de la primera infección bacteriana	1= Metilprednisolona / Micofenolato / Tacrolimus

			2=Prednisolona /
			Micofenolato /
			Ciclosporina
			3= Prednisolona /
			Tacrolimus
			4= Micofenolato /
			Tacrolimus
			5= Metilprednisolona
Infección			
bacteriana	Catagórica	Desde 1 a 6 meses postrasplante	Si: 1
intermedia			No: 0
Infección			
micótica	Catagórica	Desde 1 a 6 meses postrasplante	Si: 1
intermedia			No: 0
Infección			
bacteriana tardía	Catagórica	Después de los 6 meses	Si: 1
			No: 0
Infección			
micótica tardía	Catagórica	Después de los 6 meses	Si: 1
			No: 0
Fecha de			Fecha registrada del
Trasplante	Catagórica	Fecha del trasplante hepático	trasplante hepático.
Mortalidad	Catagórica	Mortalidad reportada en la historia	Si: 1
		clínica	No: 0

Fecha de la muerte	Catagórica	Fecha registrada de la muerte	Fecha registrada de la muerte
Días de sobrevida	Cualitativa	Días de sobrevida que aporta cada paciente	Días de sobrevida
Infección en el primer año	Catagórica	Infección micótica o bacteriana en el primer año postrasplante	Si: 1 No: 0
Fecha de la primera infección	Catagórica	Fecha de la primera infección	Fecha de la primera infección
Cualquier infección	Catagórica	Cualquier infección reportada bacteriana o fúngica durante el seguimiento	Si: 1 No: 0

---

Elaboración propia.

## 5.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mayores de 18 años.

Personas a quienes se les realizó trasplante hepático primario y seguimiento en la FCI-IC durante el primer año.

Personas en cuya historia clínica se tengan datos suficientes para hacer el análisis.

## 5.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Adultos con trasplante combinado hígado riñón.

## **5.8 ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.**

Dos investigadores por separado revisaron la base de datos del grupo de trasplante hepático de la FCI-IC, historias clínicas en sistema y en físico.

El tiempo de recolección de los datos fue de 12 meses, se tabularon las variables explicadas en el punto 3.3.7 en un documento de Microsoft office Excel, ninguna persona diferente a los investigadores tuvo acceso a la base de datos en ningún momento, no hubo contacto adicional con los pacientes para fines del presente estudio.

## **5.9 ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO**

No se realizó seguimiento a los pacientes

## **5.10 PRUEBA PILOTO.**

No aplica.

## **5.11 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Para las variables cuantitativas continuas que se distribuyeron de forma aproximadamente normal se utilizó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión.

Para aquellas variables cuantitativas cuya distribución no fue normal se utilizó la mediana y los rangos intercuartílicos, respectivamente.

Se hizo la transformación de las variables cuando fue necesario. Las variables categóricas se presentaron en forma de tabla de frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis estadístico de los datos. Para el cálculo de la incidencia se usó el método de incidencia acumulada.

Se utilizaron medidas de asociación (chi cuadrado, correlación, t de student, ANOVA, complementadas con la estimación de las curvas de sobrevida, empleando el programa estadístico SPSS® versión 23.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio se rige bajo las normas éticas de Helsinki y según las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud resolución N° 008430 de 1993.

Al no contemplar ninguna intervención distinta a la realización de una revisión de historias clínicas, este estudio se clasificó como una investigación sin riesgo.

Se tuvieron en cuenta los principios éticos de respeto por las personas, de beneficencia, de justicia y de protección de la dignidad humana.

El presente protocolo fue sometido al comité de ética de la Fundación Cardioinfantil.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales fueron utilizados sólo para fines científicos o de divulgación científica.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSION

El total de trasplantes en el periodo estudiado fue de 322 pacientes de los cuales se excluyeron 66 pacientes (7 fallecieron el primer mes, 3 cambiaron de ciudad y 56 datos incompletos por cambio de entidad prestadora de salud en su mayoría); finalmente 266 pacientes cumplieron criterios de inclusión para participar en el estudio.

La distribución de sexos fue de 47% hombres y 53% mujeres, los sujetos presentaron rangos de edad entre 18 y 75 años, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las comorbilidades más frecuentes. El año con mayor número de trasplantes fue el 2009 (43 pacientes) y la principal causa de trasplante fue autoinmunidad. Las indicaciones de trasplante en la institución se muestran en la tabla 3.

Los esquemas inmunosupresores más frecuentes fueron: Corticoide + micofenolato + ciclosporina o Corticoide + micofenolato + tacrolimus, siendo este último más prevalente en los últimos años evaluados (2013 y 2014). (Tabla 4).

La incidencia global de infecciones durante el seguimiento fue de 49%, dentro de estas, la incidencia de infecciones en el primer año fue 54% (26% la incidencia en la población total). La incidencia acumulada de infección bacteriana en el primer año fue de 27% y fúngicas de 5%.

Las infecciones causadas por bacterias fueron las más frecuentes (84%), de estos eventos las 2 especies de bacterias Gram negativas principales fueron (*E coli* y *Klebsiella pneumoniae*), seguida de *enterococo faecalis* y *E. cloacae*. En cuanto a hongos que representaron el 16%, lo que más se presentó fue infección por *candida spp*, seguida de *cryptococcus spp*. (Tabla 5).

El sitio más frecuente de aislamiento fue el tracto respiratorio seguido de orina y tracto gastrointestinal; además la mayoría de los pacientes estuvo en el grupo de infecciones bacterianas tardías (77%), es decir luego de los seis meses postrasplante. (Tabla 6 y 7).

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

De manera llamativa no encontramos asociación entre el esquema inmunosupresor con los desenlaces de interés de mortalidad o infección bacteriana o fúngica.

Cuando analizamos mortalidad encontramos un RR de 1.5 para infección en cualquier momento versus no infección, infección intraabdominal RR 10 (sin embargo, un amplio intervalo de confianza), bacteriemia RR 3.4, aislamiento fúngico RR 3.2, aislamiento bacteriano RR 3.9, infección hepática RR 4. La tasa de incidencia de mortalidad fue de 12 pacientes por cada 100 en el periodo estudiado.

En el análisis de correlación de coeficiente de Pearson encontramos que el INR y la edad se correlacionan con menos días de sobrevida con  $p < 0.05$ . (Tabla 14). Mientras que en el análisis de correlación de Kendall no encontramos variaciones significativas entre la mortalidad con alguna otra de las variables cualitativas. La creatinina anormal se asoció con menos días de sobrevida demostrado por ANOVA con una  $p = 0.01$ , así mismo el INR con los días libres de infección,  $p = 0.000$ . (Tabla 9).

Análisis de sobrevida:

Todos los pacientes contaban con registros de seguimiento a 5 años y se calcularon los días de sobrevida que cada paciente aportó. Se halló una sobrevida a 5 años de 87.2% (media de

seguimiento: 121.2 meses). Cuando vemos la sobrevida global y la ajustamos por el factor de si el paciente tuvo infección encontramos una diferencia significativa estadísticamente en sobrevida entre los infectados en cualquier momento versus los no infectados.  $P=0.022$ . Cuando lo hicimos por infección en el primer año hubo una tendencia es clara en sobrevida en favor de no tener infección el primer año. (Figuras 2, 3, 4 y 5).

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

#### Discusión:

Muchos estudios se han hecho sobre el tema de infecciones post trasplante hepático.

La distribución por sitio de aislamiento y el hecho de que la mayoría eran infecciones bacterianas tardías fue similar a otros artículos de investigación como el de Vera en 2011. [3]

Las infecciones bacterianas fueron las mas frecuentes (84%) lo que es mayor a otros análisis realizados, además las infecciones más frecuentes fueron por gram negativos como *E. coli*. [3], [20]

Nuestro resultado de la mortalidad y análisis de sobrevida de 87.2% a 5 años está en concordancia con otros estudios, citamos aquí también el estudio de Vera en 2011.[3]

Este estudio confirmó datos encontrados en otras localizaciones geográficas y demostró cual es el real impacto de las infecciones en el periodo postrasplante intermedio y tardío en la fundación Cardioinfantil en los años mencionados.

Hasta nuestro conocimiento no hay otro estudio con mayor número de pacientes y enfocado a la sobrevida, en nuestro país. Nosotros contamos con un número superior de pacientes en comparación con otros estudios locales con lo cual buscamos se exprese un mayor peso estadístico

en los resultados. Estudiar los factores de riesgo propios de nuestra región, la cual es diferente en muchos aspectos a la europea o Norte Americana, puede producir una atención más centrada en las necesidades de nuestros pacientes.[3]

## Anexos

*Tabla 2*

*Características de los pacientes.*

Variable	Frecuencia	Min-max/%
Edad en años	51	18-75
Género masculino	126	47 %
Peso en kilos	68	42-120
Talla en cm	162	155-169
IMC	26	16-39
HTA	33	12%
DM	51	19%
Hipertensión pulmonar	8	3%

Enfermedad autoinmune	7	3%
Enfermedad renal crónica	6	2%
Cardiopatía isquémica	6	2%
Enfermedad valvular cardíaca	2	1%
EPOC	2	1%

---

*Tabla 3: Indicación del trasplante.*

Variable	Valor	Porcentaje%
Autoinmune	67	23
Alcohólica	49	17
Hepatitis C	44	15
Otras causas	38	13
Criptogénica	37	13
Falla hepática aguda	27	9
Hepatitis B	15	5
NASH	7	2

---

Hepatocarcinoma	6	2
Enfermedad de deposito	3	1

---

Elaboración propia

*Tabla 4: Esquema inmunosupresor*

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

---

Elaboración propia

Figura 2: Esquema inmunosupresor por año

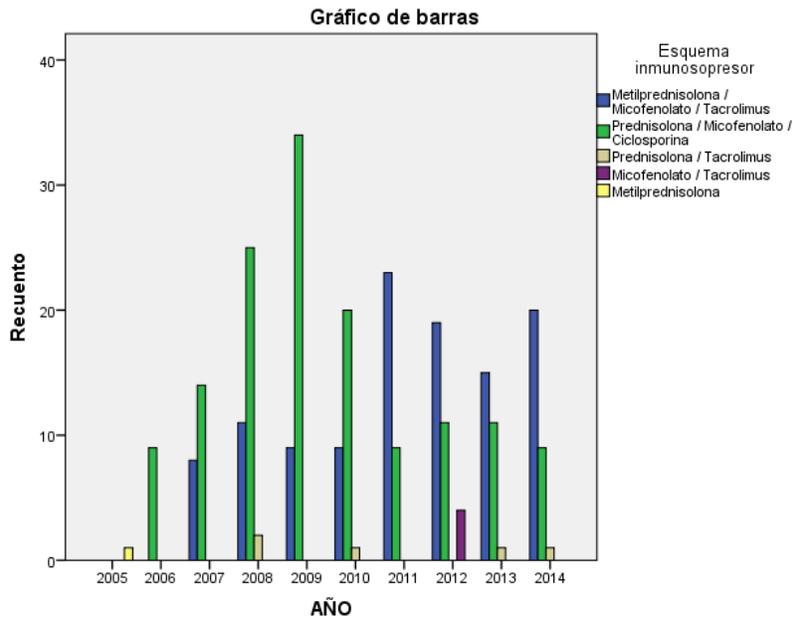


Tabla 5: Frecuencia de infecciones en total.

Organismos	Valor y Porcentaje%
Aislamiento de hongos	23
<i>Candida spp.</i>	13 (56)
<i>Cryptococcus spp</i>	4 (17)
<i>Aspergillus spp.</i>	4 (17)
<i>Histoplasma spp.</i>	2 (9)
<i>P. jirovecii</i>	1 (4)
Aislamiento de bacterias totales	51
Aislamiento de bacterias Gram negativas	42

<i>E coli</i>	25 (49)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (20)
<i>E. cloacae</i>	5 (10)
<i>M. Catharralis.</i>	2 (4)
Otros gram negativos	3
<i>A baumannii</i>	1 (2)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2)
<i>H influenza</i>	1 (2)
Aislamiento de bacterias Gram positivas y tuberculosis	9
<i>M tuberculosis</i>	4 (8)
<i>E. faecalis</i>	2 (4)
<i>S. aureus meticilino resistente</i>	1 (2)
<i>S. aureus meticilino sensible</i>	1 (2)
<i>S. epidermidis</i>	1 (2)

---

Elaboración propia

*Tabla 6: Localización de la infección.*

Localización de la infección	Valor	Porcentaje%
Respiratoria	48	26

Orina	43	23
Tracto gastrointestinal	27	15
Hepática	21	11
Bacteriemia	18	10
Piel	16	9
Neuro infección	7	3
Abdominal	5	2
Sitio operatorio	1	1

---

Elaboración propia

*Tabla 7: Aislamientos por periodos postrasplante*

Periodo	Valor	Porcentaje %
Bacteriano intermedio	5	4
Bacteriano tardío	104	77
Fúngico intermedio	9	7
Fúngica tardía	21	16

---

Elaboración propia

*Tabla 8: Variables asociadas a mortalidad.*

Variables	RR	Intervalo de confianza 95%
Infección en cualquier momento	1.5	1.2-2
Infección intraabdominal	10	1.8-59
Bacteriemia	3.4	1.4-8.5
Aislamiento de hongos	3.2	1.4-7.2
Aislamiento de bacteria	3.9	1.3-11.2
Infección hepática	4	1.5-7.8

Elaboración propia

Figura 1. Sobrevida desde el trasplante con cualquier infección hasta la revisión de historias.

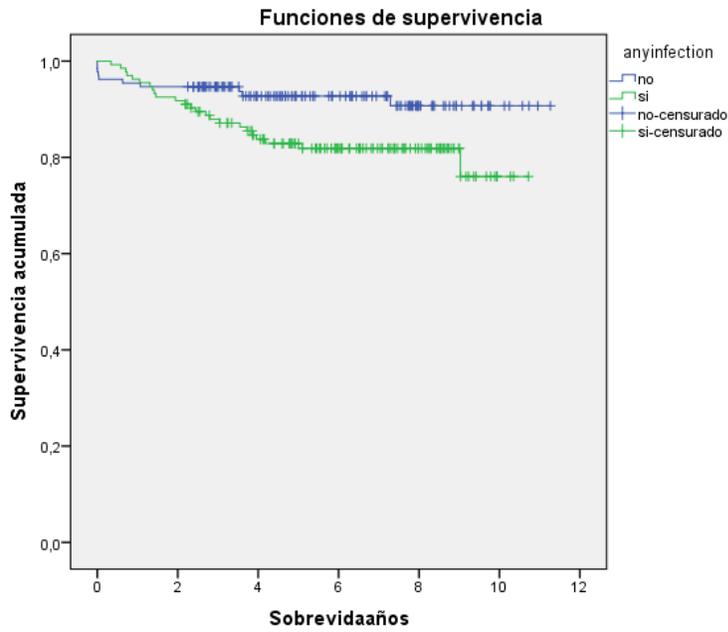


Figura 2. Sobrevida desde el trasplante con infección en el primer año hasta la revisión de historias.

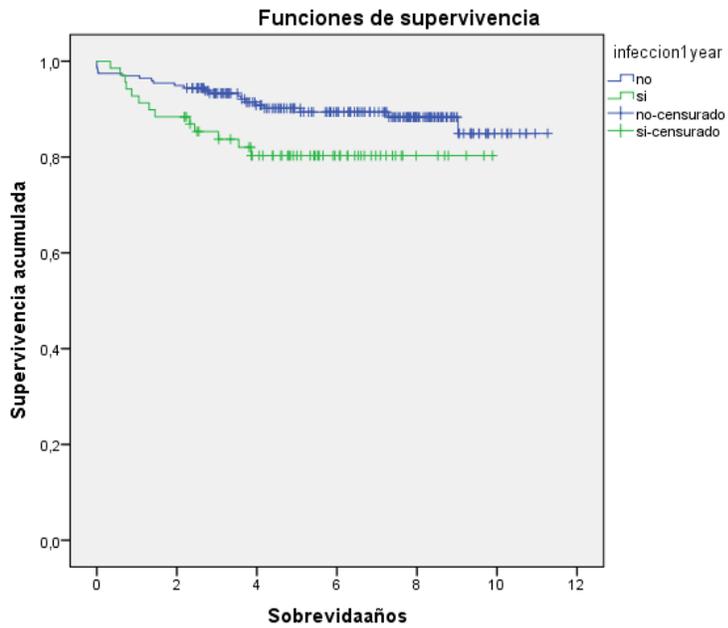


Figura 3. Sobrevida desde el trasplante con infección en cualquier momento hasta 5 años de seguimiento.

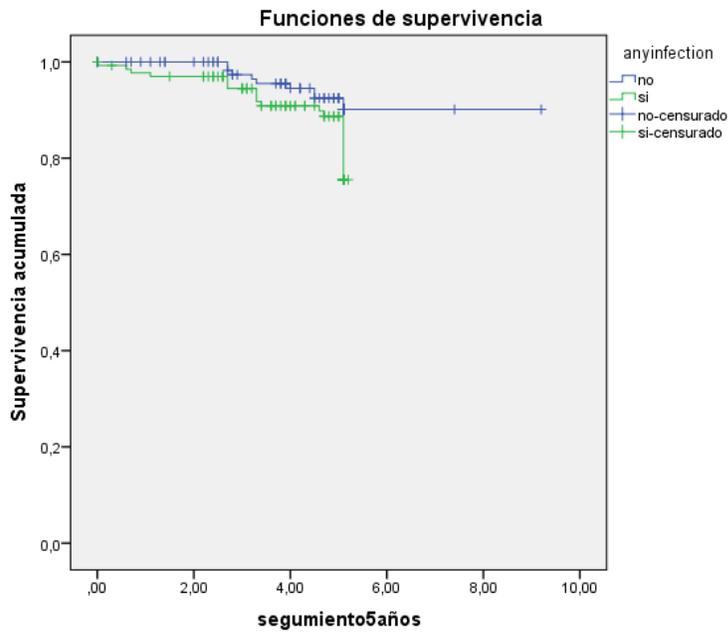
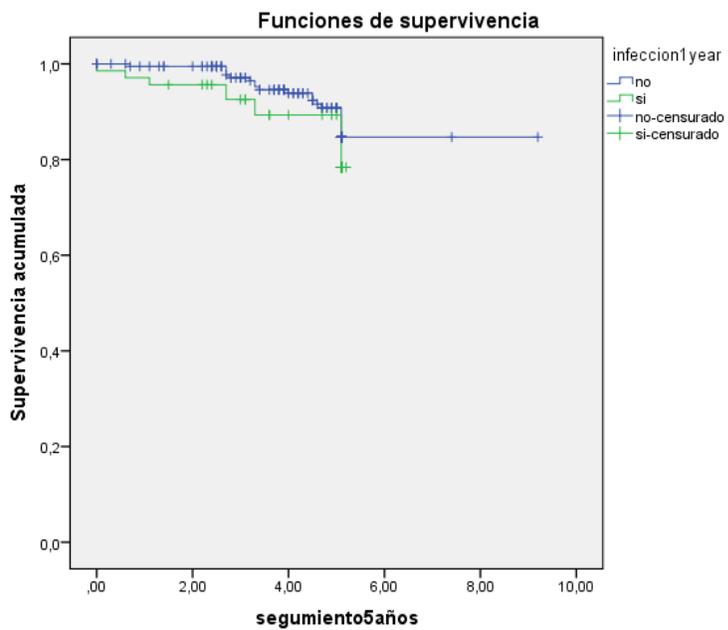


Figura 4. Sobrevida desde el trasplante con infección en el primer año hasta 5 años de seguimiento.



## **8. LIMITACIONES**

Algunas de las infecciones reportadas fueron diagnosticadas por medios no microbiológicos (imágenes, clínica, laboratorio) lo que redujo el número de aislamientos obtenidos. Al ser datos recolectados en un tiempo pasado limita la confiabilidad de los datos, además, como no pudimos establecer la forma de recolección o reporte de datos no se lograron responder algunas preguntas de interés en los pacientes trasplantados.

Al ser el estudio realizado en un solo centro limita la generalización de los datos.

## **9. CONCLUSIONES**

En resumen, este estudio ayudó a confirmar datos obtenidos de otros grupos y de manera importante mostró el impacto de las infecciones postrasplante con la sobrevida.

La mayoría de las infecciones fueron bacterianas y ocurrieron durante el periodo tardío postrasplante. Las que ocurrieron en tracto respiratorio, orina y tracto gastrointestinal fueron las más prevalentes. Se asoció a mortalidad el INR, la edad, el IMC, la bilirrubina, la edad, la infección en cualquier momento del seguimiento, la infección intraabdominal y la bacteriemia.

La hipoalbuminemia se asoció a más riesgo de infección bacteriana. No se encontró asociación entre el esquema inmunosupresor y la mortalidad o infección (bacteriana o fúngica). Tener un  $\text{INR} > 1.7$  se asoció a más infecciones durante el primer año. El riesgo de mortalidad. El Riesgo relativo para mortalidad fue significativo si el paciente se infectó en algún momento. El hazard ratio fue significativo para los que presentaron alguna infección durante el seguimiento.

La detección temprana y el tratamiento óptimo es esencial para mantener a nuestros pacientes libres de infección y mejorar el pronóstico postrasplante. Se deben seguir los lineamientos del grupo de control de infecciones institucional para lograr disminuir la incidencia de infecciones, el

manejo del ambiente del paciente y todas las medidas que propone el comité de infecciones para el uso de equipo de protección, aislamientos y uso adecuado de antibióticos son las medidas más importantes.

## 10. REFERENCIAS

- [1] R. F. Meirelles Júnior *et al.*, “Liver transplantation: history, outcomes and perspectives.,” *Einstein (Sao Paulo)*, vol. 13, no. 1, pp. 149–52, 2015.
- [2] I. N. de Salud, “Informe Anual de la Red de Donación y Trasplantes 2013, del Instituto Nacional de Salud,” vol. 3, 2013.
- [3] F. G. A. Vera, F. Contreras, “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.*, vol. 13, pp. 608–615, 2011.
- [4] Alberto Fica, “De Órganos Sólidos,” *Rev. Clin. Hosp. Univ. Cihile*, vol. 18, pp. 346–362, 2007.
- [5] B. van Hoek, B.-J. de Rooij, and H. W. Verspaget, “Risk factors for infection after liver transplantation,” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 1, pp. 61–72, 2012.
- [6] A. Arbeláez Gómez and M. Velásquez Ospina, “Cirugía. Trasplantes,” Primera ed., F. Olarte Serna, Ed. Medellín, Col.: Editorial Universidad de Antioquia, 2005, pp. 8–9.
- [7] A. Zarrinpar and R. W. Busuttil, “Liver transplantation: past, present and future.,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 10, no. 7, pp. 434–40, Jul. 2013.
- [8] P. Martin, A. DiMartini, S. Feng, R. Brown, and M. Fallon, “Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the

- Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation,” *Hepatology*, vol. 59, no. 3, pp. 1144–1165, Mar. 2014.
- [9] A. N. Fox and R. S. Brown, “Is the patient a candidate for liver transplantation?,” *Clin. Liver Dis.*, vol. 16, no. 2, pp. 435–48, May 2012.
- [10] J. G. O’Leary, R. Lepe, and G. L. Davis, “Indications for liver transplantation,” *Gastroenterology*, vol. 134, no. 6, pp. 1764–76, May 2008.
- [11] J. Cuellar-Rodríguez and J. G. Sierra-Madero, “Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido,” *Rev. Investig. Clínica*, vol. 57, no. 2, pp. 368–380, 2005.
- [12] T. C. Horan, M. Andrus, and M. a. Dudeck, “CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting,” *Am. J. Infect. Control*, vol. 36, no. 5, pp. 309–332, 2008.
- [13] S. Il Kim, “Bacterial infection after liver transplantation,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 20, pp. 6211–20, 2014.
- [14] S. Lamba, R. Nagurka, K. K. Desai, S. J. Chun, B. Holland, and B. Koneru, “Self-reported non-adherence to immune-suppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors,” *Clin. Transplant.*, vol. 26, no. 2, pp. 328–35, Jan. .
- [15] J. a Fishman, “Infection in solid-organ transplant recipients,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, pp. 2601–14, 2007.
- [16] T. C. Chen *et al.*, “Infection in liver transplant recipients-Analysis of 68 cases at teaching hospital in Taiwan,” *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 44, no. 4, pp. 303–309, 2011.
- [17] J. a Fishman, “Opportunistic infections--coming to the limits of immunosuppression?,” *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 3, no. 10, p. a015669, 2013.

- [18] T. Kaido *et al.*, “Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation,” *Nutrition*, vol. 28, no. 11–12, pp. 1104–8, 2012.
- [19] a J. Cockbain *et al.*, “The impact of postoperative infection on long-term outcomes in liver transplantation,” *Transplant. Proc.*, vol. 42, no. 10, pp. 4181–3, 2010.
- [20] P. Piselli *et al.*, “Incidence and Timing of Infections After Liver Transplant in Italy,” *Transplant. Proc.*, vol. 39, no. 6, pp. 1950–1952, Jul. 2007.

CEIC – 3020 - 2016

Bogotá, 09 de noviembre de 2016

Doctor

**XIMENA CASTAÑEDA**

Investigadora Principal

**FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA**

Bogotá, D.C.

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

Estimada doctora Castañeda:

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en el Acta No. 39-2016 del 02 de noviembre de 2016

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

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

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,

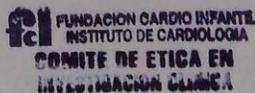
**VIVIANA FAJARDO, MD**

Presidente (e) Comité de Ética en Investigación Clínica

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

**IRB00007736**

Olga C.



Santa Fe de Bogotá, 6 de Febrero de 2019

Señores:

**DIRECTORES DEL PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO Y CES

Att: Dra Yolanda Torres, Dr Carlos Trillos.

Bogotá, Colombia.

Asunto: Trabajo de grado Especialización en Epidemiología.

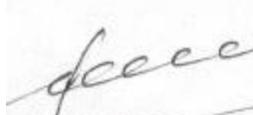
De manera atenta informo a continuación de los cambios realizados en el Trabajo titulado *Infecciones bacterianas y fúngicas durante el primer año en pacientes sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá: incidencia, factores asociados y sobrevida a 5 años*, con el fin de optar para el título de especialista en Epidemiología Clínica de la Universidad del Rosario/CES:

1. Se aclara que en el estudio se incluyó para el análisis el total de pacientes con los que cuenta la institución con trasplante hepático que cumplieran criterios de inclusión y exclusión.
2. Se calculan los OR para los factores de riesgo asociados con mortalidad.
3. Se calcula la tasa de incidencia de la mortalidad.
4. Se ajusta el formato y tiempos verbales según lo requerido por la universidad.
5. Se modifican las tablas para cumplir el formato requerido por la universidad.
6. Se incluye a la Universidad CES en las instituciones participantes.
7. El protocolo en su totalidad se rige con las nuevas guías APA.

Los ajustes reflejan los aportes del postgrado de epidemiología mejorando el producto final.

Los ajustes cuentan con el visto bueno del Director de investigaciones de la Fundación Cardioinfantil, Dr Rodolfo Dennis.

Atentamente,

  
**fci** FUNDACIÓN  
CARDIOINFANTIL  
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES

Dr. Rodolfo Dennis.

Director Investigaciones Fundación  
Cardioinfantil.



Dr. Guillermo Sánchez.

Medico Internista. Universidad del  
Rosario.