

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



***Infección en el postoperatorio del trasplante
cardíaco. Características epidemiológicas e
implicación pronóstica.***



UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
TESIS DOCTORAL

***Infección en el postoperatorio del
trasplante cardiaco. Características
epidemiológicas e implicación pronóstica.***

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
POR

Rocío Gómez López

DIRECTORES DE TESIS

Prof. Dra. María G. Crespo Leiro

Dr. Eduardo Barge Caballero

A Coruña. Septiembre de 2019.

D. EDUARDO BARGE CABALLERO, Doctor en Medicina y Facultativo Especialista de Área de Cardiología adscrito a la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Dña. MARISA CRESPO LEIRO, Doctora en Medicina, Profesora Titular de Medicina de la Universidad de A Coruña y Jefa de Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Certifican

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

Infección en el postoperatorio del trasplante cardíaco. Características epidemiológicas e implicación pronóstica.

Que para optar al grado de Doctor presenta **Dña. Rocío Gómez López**, licenciada en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Medicina Intensiva, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa pública como Tesis Doctoral

A Coruña, 2 de septiembre de 2019

Dr. Eduardo Barge Caballero

Dra. Marisa Crespo Leiro

Tomando como base algunos resultados de la investigación que ha dado lugar a esta Tesis Doctoral, hemos redactado un artículo científico que ha sido aceptado para publicación en la revista ***Surgical Infections***. Esta revista, editada mensualmente por la Surgical Infection Society (US) y Surgical Infection Society Europe, sigue proceso de revisión por pares y cuenta con un factor de impacto de 1.921 según el *SCI Journal Citation Reports* del año 2018, lo que la sitúa en el segundo cuartil del área de conocimiento de Cirugía (“Surgery”).

Gómez-López R, Barge-Caballero E, Fernández-Ugidos P, Paniagua-Martín MJ, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Solla-Buceta M, Carlos Velasco-García de Sierra, Aller-Fernández V, Laura Fernández-Arias, Vázquez-Rodríguez JM, Crespo-Leiro MG. In-hospital postoperative infection after heart transplantation: Epidemiology, clinical management and outcome. Surg Infect 2019 [ahead of print]

La carta de aceptación se adjunta como material suplementario al final de esta Tesis Doctoral (Anexo 2).

AGRADECIMIENTOS

Durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral he tenido la suerte de contar con personas que a diferentes niveles me han permitido llevarla a cabo, a las que quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

- A la **Dra. Marisa Crespo Leiro**, jefa de sección de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y directora de esta Tesis Doctoral, por su estímulo, por su ejemplo de conocimiento, esfuerzo y dedicación, y por haberme hecho sentir realmente acogida y apoyada en el equipo de investigación.
- Al **Dr. Eduardo Barge Caballero**, cardiólogo de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y director de esta Tesis Doctoral, por sus consejos y aportaciones, fundamentales para la elaboración de este trabajo, pero ante todo por su paciencia y confianza.
- A **Paula**, por ser la compañera de equipo perfecta, por completar mis ansias con su sensatez y constancia, por conseguir con su esfuerzo que fuese capaz de mantener el optimismo y acabar este trabajo, porque sin ella no hubiese podido con todo.
- A los compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de A Coruña, porque a ellos debo mi formación. A **José Manuel López, Miguel Solla y Salvador Fojón**, por contagiarme el interés por el cuidado de los pacientes críticos cardiológicos y su dedicación al trasplante. A **Teresa Tabuyo**, por descubrirme a R. Kipling. A **Luis A. Rocha**, por enseñarme, entre otras muchas cosas, a poner los indios

en fila. A mis compañeros de residencia, por los momentos compartidos, en especial a **Maite**, mi alter ego, y a **Leticia**, por ese don suyo de devolverme el norte.

- A todos los compañeros de las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales de Orense, Quironsalud Pontevedra y La Fe, por haber aportado su grano de arena a mi desarrollo profesional y personal. A **Ana Tizón**, a **Ana Ochagavía** y a **Mari Paz Fuset**, por su confianza, su ejemplo y su empuje. A **Rocío Taboada**, por su optimismo indestructible.
- Al equipo de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, por hacer posible el programa de trasplante cardíaco. A **Zulaika** y a **Paula**, sin cuya ayuda este trabajo se hubiese hecho muy cuesta arriba.
- A **Laura** y mis fresones, **Belén**, **July**, **Laura**, **Bego**, **Marga**, **Irene**, **Lucía**, **Conchi** y **Cris**, por entender lo abandonadas que las he tenido y por estar conmigo aún sin vernos.
- A **Benjamín**, por comprender mi pasión por mi trabajo, por apoyar mis intentos posibles e imposibles, por compartir mis horas de esfuerzo y mi mal humor de agotamiento, por seguir aquí a pesar de todo.
- A mi familia. A **Paloma**, la hermana pequeña más grande, por estar siempre conmigo, cuidándome y enseñándome cada día lo que es no rendirse. A **Antonio**, por animarme a abordar un mundo que para él nunca es demasiado grande y compartir este cariño tan vehemente como nosotros. A **Sito**, por ser mi comodín de la llamada y demostrar que mantener las inquietudes merece la pena. Y a mis padres, **José** y **Rosa**, por enseñarnos a buscar el por qué y encontrar nuevas alternativas; por

llevarnos a crecer, a luchar y a vivir juntos estemos donde estemos. Porque por vosotros soy lo que soy.

Muchas gracias a todos

Rocío

Cuando mi voz calle con la muerte, mi corazón te seguirá hablando.

Rabindranath Tagore

***El verdadero heroísmo consiste en convertir los deseos en realidades y las ideas en
hechos***

Alfonso Daniel Rodríguez Castelao

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	1
ABREVIATURAS	7
RESUMEN	11
RESUMEN	13
RESUMO	14
ABSTRACT	15
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. INFECCIÓN Y SEPSIS.....	19
1.1.1. Concepto y relevancia	19
1.1.2. Diagnóstico de infección	23
1.2. LA INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS	27
1.2.1. Concepto y criterios de identificación.....	27
1.2.2. Mecanismos de desarrollo y transmisión.....	28
1.2.3. Factores de riesgo y programas de prevención	30
1.3. LA INFECCIÓN EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS.....	32
1.3.1. Epidemiología e impacto de la infección en UCI	32
1.3.2. El control de la infección en UCI.....	36
1.3.3. Diagnóstico y tratamiento de la infección en UCI	37
1.4. LA INFECCIÓN EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA.....	44
1.4.1. Relevancia clínica y epidemiología.....	44
1.4.2. Fisiopatología, clínica y diagnóstico de infección.....	45
1.4.3. Manejo de la infección en el postoperatorio de la cirugía cardíaca	47
1.4.4. Prevención de la infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca	48
1.4.5. Cuadros clínicos específicos	54
1.5. LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO.....	61
1.5.1. Concepto y clasificación de inmunodepresión.....	61
1.5.2. Mecanismos de inmunodepresión.....	62
1.5.3. Particularidades clínicas de la infección en el inmunodeprimido	69
1.5.4. Prevención de la infección en el enfermo inmunodeprimido.....	70
1.5.5. Manejo de la infección en el enfermo inmunodeprimido	71
1.6. LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE TRASPLANTADO CARDIACO	79
1.6.1. La inmunosupresión en el trasplante cardíaco	79

1.6.2.	Factores de riesgo de infección y medidas de prevención	85
1.6.3.	El papel del donante en las infecciones post- trasplante.....	91
1.6.4.	Particularidades clínicas de la infección post-trasplante	92
1.6.5.	Particularidades del manejo de las infecciones post-trasplante.....	93
1.6.6.	Cronología de la infección post-trasplante	96
1.6.7.	Características de donantes y receptor en los programas de trasplante.....	98
1.6.8.	Tendencias en la epidemiología de la infección post-trasplante	101
2.	JUSTIFICACIÓN	103
	INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA EN EL POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE CARDIACO	105
2.1.	¿Por qué estudiar esta entidad?	105
2.2.	Literatura previa sobre el tema a estudio	107
3.	OBJETIVOS	117
4.	MÉTODOS.....	121
4.1.	Descripción del estudio	123
4.2.	Selección de la población	123
4.3.	Fuentes de datos	124
4.4.	Protocolo Clínico	124
4.5.	Variables y definiciones.....	127
4.6.	Análisis estadístico	131
5.	RESULTADOS.....	135
5.1.	Características de la población estudiada	137
5.2.	Incidencia de la infección nosocomial postoperatoria.....	141
5.3.	Focos de infección nosocomial.....	142
5.4.	Microbiología de la infección nosocomial.....	143
5.5.	Gravedad de la infección nosocomial	148
5.6.	Manejo terapéutico de la infección nosocomial.....	149
5.7.	Impacto de la infección nosocomial sobre el pronóstico durante el seguimiento intrahospitalario	152
5.8.	Impacto de la infección nosocomial sobre el pronóstico durante el primer año tras el trasplante	155
5.9.	Cambios temporales en la incidencia y características de la infección nosocomial postoperatoria.....	158

5.9.1.	Cambios en el régimen inmunosupresor, incidencia de infección nosocomial y mortalidad relacionada con la misma	158
5.9.2.	Cambios en los protocolos de quimioprofilaxis y ocurrencia de infecciones oportunistas	160
5.9.3.	Incidencia de neumonía nosocomial y bacteriemia y su relación con los programas de prevención y control.....	161
5.9.4.	Incidencia de sepsis nosocomial y su relación con cambios en las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento.	164
6.	DISCUSIÓN	165
6.1.	Incidencia de la infección intrahospitalaria postoperatoria	167
6.2.	Características de la infección intrahospitalaria postoperatoria. Análisis de los focos y agentes causales.....	168
6.3.	Gravedad de la infección postoperatoria intrahospitalaria	174
6.4.	Manejo terapéutico de la infección nosocomial	175
6.5.	Impacto pronóstico de la infección postoperatoria	176
6.6.	Variación de la incidencia de infección	178
6.6.1.	Evolución anual de la incidencia de infección nosocomial, mortalidad relacionada y pautas de inmunosupresión.....	179
6.6.2.	Incidencia anual de infecciones oportunistas y su relación con cambios en los regímenes de quimioprofilaxis	180
6.6.3.	Incidencia anual de bacteriemia e infección respiratoria asociada a VMI y su variación con los programas de prevención de la infección nosocomial	182
6.6.4.	Variación de la incidencia de sepsis y su letalidad en relación con los cambios en las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento.....	183
6.7.	Limitaciones del estudio.....	184
7.	CONCLUSIONES	187
8.	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	193
8.1.	ÍNDICE DE TABLAS	195
8.2.	ÍNDICE DE FIGURAS	197
9.	BIBLIOGRAFÍA	201
ANEXO 1	245	
ANEXO 2	253	

ABREVIATURAS

APACHE, Acute physiology and chronic health evaluation

BGN, Bacilos Gram negativos

BMR, Bacterias Multirresistentes

CDC, Centers for Disease Control and Prevention

CEC, Circulación extracorpórea

CGP, Cocos Gram positivos

CMV, Citomegalovirus

CsA, Ciclosporina

DE, Desviación estándar

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control

ENVIN-UCI, Estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCIs españolas

EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEVI, Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

FK, Tacrólimus

HLA, Human leukocyte antigen (antígeno leucocitario humano)

IC 95 %, Intervalo de confianza al 95 %

ICIP, Intellivue Clinical Information Portfolio

IFN γ , Interferón gamma

IL2, Interleucina 2

INTERMACS, Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support

ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation

ITU, Infección del tracto urinario

IV, Intravenoso

IVUS, Intravascular ultrasonography (ultrasonografía intravascular).

MMF, Micofenolato de mofetilo

m-TOR, Mammalian target of rapamycin

NAVM, Neumonía asociada a ventilación mecánica

NK, Natural killer

NYHA, New York Heart Association

OKT3, Muromonab – CD3

OMS, Organización Mundial de la Salud

PCR, Proteína C reactiva

PCT, Procalcitonina

PAM, Presión arterial media

SAPS, Simplified acute physiology score

SCN, Estafilococos coagulasa negativos

SDMO, Síndrome de disfunción multiorgánica

SERGAS, Servicio Galego de Saúde

SiMon, Sistema de monitorización inteligente

SIRS, Systemic inflammatory response syndrome (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

SOFA, Sepsis-related organ failure assessment

SSC, Surviving Sepsis Campaign

TAC, Tomografía axial computerizada

TCE, Traumatismo craneoencefálico

TNF α , Tumor Necrosis Factor alfa (factor de necrosis tumoral α).

UCI, Unidad de Cuidados Intensivos

VHB, Virus de la hepatitis B

VHC, Virus de la hepatitis C

VIH, Virus de la inmunodeficiencia humana

VMI, Ventilación mecánica invasiva

RESUMEN

RESUMEN

OBJETIVOS: Se pretende conocer la incidencia y características de la infección intrahospitalaria tras la intervención del trasplante cardíaco y su repercusión en el pronóstico.

MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional de 667 pacientes que recibieron un trasplante cardíaco en un único centro entre 1991 y 2015 y sobrevivieron al acto quirúrgico. Se recogieron características demográficas, clínicas, quirúrgicas y de la infección. Los resultados de variables cualitativas se expresan como porcentaje y las cuantitativas se expresan como media y DE. La infección se identificó retrospectivamente de acuerdo con lo descrito en la historia clínica. Las variables categóricas se compararon utilizando chi-cuadrado o el test de Fisher, y las variables cuantitativas con t-Student. Los test de Kaplan-Meier y Cox se utilizaron para estimar la supervivencia y la incidencia acumulada de infección.

RESULTADOS: Se desarrollaron 348 episodios de infección en 239 pacientes (35.3%, 2 episodios por 100 pacientes/día). Los focos más comunes fueron el respiratorio (n=115, 33%), el urinario (n=47, 13.5%), la bacteriemia (n=43, 12.1%), el intraabdominal (n=33, 9.5%) y la infección de lecho quirúrgico (n=25, 7.2%). Las enterobacterias (n=76, 21.8%), los cocos Gram positivos (n=58, 16.7%) y los oportunistas (n=69, 19.8%) fueron los gérmenes más comunes. Se produjeron 95 sepsis con un puntaje SOFA medio de 9.5 ± 5.3 . La tasa de acierto de los antimicrobianos fue 96.3%, el 13.8% con control quirúrgico asociado. Se observó más mortalidad entre los pacientes infectados (15.1% Vs 10.3%), sin significación estadística ($p=0.067$). La supervivencia y los eventos al año no fueron diferentes entre grupos.

CONCLUSIONES: Las infecciones intrahospitalarias son frecuentes durante el postoperatorio del trasplante cardíaco y se asocian a mal pronóstico precoz, sin diferencias en la morbimortalidad al año.

RESUMO

OBXECTIVOS: Preténdese coñecer a incidencia e características da infección intrahospitalaria trala intervención do trasplante cardíaco e a súa repercusión no prognóstico.

MÉTODOS: Realizouse un estudo observacional de 667 pacientes que recibiron un trasplante cardíaco nun único centro e sobreviviron ao acto cirúrxico. Recolléronse características demográficas, clínicas, cirúrxicas e da infección. Os resultados das variables cualitativas exprésanse como porcentaxe e os das variables cuantitativas como media e DE. A infección identificouse retrospectivamente segundo o descrito na historia clínica. As variables categóricas comparáronse utilizando chi-cuadrado ou o test de Fisher, e as cuantitativas con t-Student. Os test de Kaplan-Meier e Cox empregáronse para estimar a supervivencia e a incidencia acumulada de infección.

RESULTADOS: Sucederon 348 episodios de infección en 239 doentes (35.3%, 2 episodios por 100 doentes/día). Os focos máis comúns foron o respiratorio (n=115, 33%), o urinario (n=47, 13.5%), a bacteriemia (n=43, 12.1%), o intraabdominal (n=33, 9.5%) e a infección de zona cirúrxica (n=25, 7.2%). As enterobacterias (76, 21.8%), os cocos Gram positivos (58, 16.7%) e os oportunistas (69, 19.8%) foron os xermes máis habituais. Diagnosticáronse 95 sepses cunha puntuación SOFA media de 9.5 ± 5.3 . A taxa de acerto dos antimicrobianos foi 96.3%, o 13.8% con control cirúrxico asociado. Observouse máis mortalidade nos doentes infectados (15.1% Vs 10.3%), sen significación estatística ($p=0.067$). A supervivencia e os eventos a un ano non foron significativamente diferentes entre grupos.

CONCLUSIONES: As infeccións intrahospitalarias son frecuentes durante o postoperatorio do trasplante cardíaco e asócianse a mal prognóstico precoz, sen diferencias na morbimortalidade a un ano.

ABSTRACT

OBJECTIVES: The aim of this study was to analyze the incidence, characteristics, and outcome of in-hospital postoperative infections after heart transplantation.

METHODS: We conducted an observational, single-center study based on 677 patients who received a heart transplant from 1991 to 2015 and survived the surgical procedure. Demographic, clinical and surgical characteristics of patients were collected, as well as the features of the infectious episodes. In-hospital postoperative infections were identified retrospectively according to the clinical records. Qualitative variables are expressed as a proportion and quantitative variables as mean and standard deviation. Categorical variables were compared using a chi-square or Fisher's exact test as appropriate. Quantitative variables were compared using a Student's t-test. Kaplan Meier plots and Cox's regression were used to assess the survival probability and the cumulative incidence of in-hospital postoperative infection

RESULTS: Two hundred and thirty-nine patients (35.3%) developed 348 episodes of infection (2 episodes per 100 patient-days). The most common sources of infection were respiratory tract (n=115, 33%), urinary tract (n=47, 13.5%), bacteremia (n=43, 12.1%), abdominal (n=33, 9.5%) and surgical site (n=25, 7.2%). Enterobacteriaceae (76, 21.8%), Gram-positive cocci (58, 16.7%) and opportunistic germs (69, 19.8%) were the predominant germs. Ninety-five septic episodes were detected with a mean SOFA Score of 9.5 ± 5.3 points. The overall antimicrobial success rate was 96.3%. Surgical management was required in 13.8% of cases. Higher in-hospital mortality was observed among infected patients (15.1% vs 10.3%), but this difference was not statistically significant ($p=0.067$). The one-year survival and events were not different between groups.

CONCLUSIONS: In-hospital infections were frequent in the postoperative period after heart transplant and were associated with a poor short-term outcome. Patients who survived sepsis had a similar one-year morbidity and mortality to patients who did not develop an infection.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INFECCIÓN Y SEPSIS

1.1.1. Concepto y relevancia

La infección es el síndrome clínico secundario al daño provocado por la invasión de algún tejido por un microorganismo. Según el análisis de 2016 de la OMS, produce más del 30% de los fallecimientos mundiales y constituye el sexto motivo de éxitus en países occidentales. Aunque en nuestro entorno se ha descrito una reducción de mortalidad del 18.7%, continúa siendo un factor asociado a una alta morbimortalidad, gasto sanitario y pérdida de rendimiento económico (1-2).

La graduación de la interacción entre el germen y el huésped se realiza según la respuesta desencadenada en el huésped por la invasión del microorganismo, considerando colonización cuando no hay daño ni respuesta, infección cuando hay invasión y respuesta, sepsis cuando la expresión clínica de la respuesta es en forma de fallo orgánico y shock séptico cuando este fallo orgánico incluye el circulatorio (Figura 1).

El término sepsis ha sido utilizado desde la antigüedad con diferentes connotaciones, si bien no fue hasta 1992 cuando se publicó la primera definición, conocida como Sepsis-1, en la que este síndrome se concebía como un SIRS secundario a infección (3). Desde entonces el concepto ha variado según mejoraba el conocimiento de su etiopatogenia, de modo que la actual definición Sepsis-3 enfoca el cuadro como un conjunto de fenómenos pro y antiinflamatorios que conducen, sin el tratamiento adecuado, a un SDMO y al fallecimiento (4).



Figura 1. Relación huésped-microorganismo según el grado de respuesta y la severidad.

Adaptado de Vincent JL et al. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 237–40 (5)

PCR: Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

Con la definición Sepsis-1 se generalizó el uso de los criterios de SIRS para identificar la sepsis (Tabla 1). Con ellos sepsis era casi sinónimo de infección demostrada y otros fenómenos que generaban un SIRS, como el trauma o la CEC, se englobaban en un nicho común con la infección cuando poco comparten en pronóstico y tratamiento. Para precisar, en 2001 se propuso la definición Sepsis-2, en la que se incluyeron las infecciones sospechadas y se introdujeron nuevos criterios de daño orgánico, a pesar de los que se mantenía la imprecisión en la práctica (6). Desde 2016 se ha dado un enfoque basado en la fisiopatología y se ha pasado a considerar sepsis sólo a los casos en los que se desarrolla disfunción de al menos dos órganos o fallo de uno (4).

El shock séptico es la forma más grave de infección. Se ha concebido en todo momento como aquella sepsis con un fallo circulatorio agudo. Clínicamente se identifica por hipotensión arterial mantenida con signos de hipoperfusión que precisa soporte con vasopresores para mantener una PAM superior a 65mmHg, confirmado por un nivel de lactato sérico superior a los 2 mmol/L (18mg/dL) a pesar de una adecuada resucitación con volumen. Su importancia radica en que, mientras la mortalidad de una infección no complicada es menor del 2% y la de una sepsis es del 10%, la de un paciente con shock alcanza un 40% (4,7).

	DEFINICIÓN SEPSIS-1	DEFINICIÓN SEPSIS-2	DEFINICIÓN SEPSIS-3
	Bone RC et al. Chest. 1992; 101:1644-55 (3)	Levy MM et al. Crit Care Med. 2003; 31: 1250–56. (6)	Singer M et al. JAMA. 2016;315(8):801-10 (4)
CONTEXTO CLÍNICO	Infección documentada con al menos dos de los siguientes	Infección documentada o sospechada y uno de los siguientes	Infección documentada o sospechada y
VARIABLES GENERALES	Fiebre o hipertermia (Tª central > 38.3°C / < 36°C)		
	FC > 90 lpm	FC > 90 lpm ó > 2DE sobre el valor normal para la edad	
	FR > 20 rpm	Taquipnea	
	PaCO ₂ < 32 mmHg	Alteración del nivel de conciencia	
		Edemas significativos o balance positivo > 20ml/Kg/día	
		Hiperglucemia en ausencia de DM (>120 mg/dL)	
VARIABLES INFLAMATORIAS	Leucocitosis (> 12.000 leucocitos/μL)		
	Leucopenia < 4.000 leucocitos/ μL)		
	Recuento normal y >10% de formas inmaduras		

VARIABLES INFLAMATORIAS		PCR > 2DE sobre el valor normal PCT > 2DE sobre su valor	
VARIABLES HEMODINÁMICAS		Hipotensión arterial (PAs < 90 mmHg, PAm < 70 mmHg, descenso >40mmHg de PAs en adultos o de 2DE por debajo de lo normal para la edad) Sat _v O ₂ > 70% IC > 3.5 L/min/m ²	
VARIABLES DE FUNCIÓN ORGÁNICA		Hipoxemia (PaO ₂ /FiO ₂ < 300 Oliguria aguda diuresis <0.5 ml/Kg/h o < 45ml/h durante al menos 2h Aumento de creatinina > 0.5 mg/dL Coagulopatía (INR>1.5/TTPA> 60') Íleo Trombopenia (Plaquetas<10 ⁵ /μL) Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina > 4 mg/dL)	Aumento de 2 puntos de la puntuación SOFA total
VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR		Hiperlactacidemia (> 1 mmol/L) Livideces o enlentecimiento del relleno capilar	

Tabla 1. Criterios de sepsis según las distintas definiciones publicadas

DE: Desviación estándar; DM: Diabetes Mellitus.; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; IC: índice cardíaco; INR: International Normalized Ratio; lpm: latidos por minuto; PaCO₂: presión arterial de CO₂; PAm: Presión arterial media; PaO₂/FiO₂: Razón entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; PAs: Presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; rpm: respiraciones por minuto; Sat_vO₂ saturación venosa central de oxígeno; SOFA: Secuential Organ Failure Assessment; T^a: temperatura TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada.

1.1.2. Diagnóstico de infección

La presencia de una infección o de una sepsis no siempre es obvia. En la clínica nos encontramos con dos contextos: el del enfermo que sabemos que sufre una infección, en que debemos valorar precozmente la presencia de una disfunción orgánica para dirigir el tratamiento y establecer un pronóstico, o, más frecuentemente, el de un nuevo síndrome febril o SDMO en el que debemos confirmar la presencia de una infección (Figura 2).



Figura 2. Escenarios clínicos en la sepsis.

Adaptado de Vincent JL et al. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 237–40 (5)

GCS: Glasgow Coma Score; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina

Para valorar el grado de disfunción orgánica en pacientes con infección existen varios parámetros útiles, con frecuencia agrupados en escalas. La más utilizada en este contexto es el SOFA score, que gradúa de 0 a 4 la disfunción de los seis sistemas más relevantes del SDMO por sepsis, otorgando más puntuación a más gravedad (Tabla 2) (8). Utiliza variables sencillas y fácilmente disponibles, simplificando a clínicos e investigadores el caracterizar la morbilidad del enfermo utilizando el SOFA de cada sistema y expresar la gravedad total y consiguiente riesgo de mortalidad utilizando el valor máximo y su tendencia temporal (9).

SISTEMA	UNIDADES	PUNTUACIÓN				
		0	1	2	3	4
Respiratorio	PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥ 400	<400	<300	<200 con VM	<100 con VM
Coagulación	Plaquetas, x10 ³ /μL	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Hepático	Bilirrubina, mg/dL	< 1.2	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	≥ 12
Cardiovascular	*mmHg †μg/Kg/min (>1h)	PAM* ≥ 70	PAM* < 70	DA † < 5 DB †	DA † 5.1 – 15 Ad † ≤ 0.1 NA † ≤ 0.1	DA † > 15 Ad † > 0.1 NA † > 0.1
Neurológico	Puntos GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal	Creatinina, mg/dL	< 1.2	1.2 – 1.9	2 – 3.4	3.5 – 4.9	≥ 5
	Diuresis, mL/día				< 500	< 200

Tabla 2. Escala SOFA.

Adaptado de Vincent JL et al. Crit Care Med 1998; 26:1793–1800 (8)

Ad: Adrenalina; DA: Dopamina; DB: Dobutamina; GCS: Glasgow Coma Score (escala de coma de Glasgow); NA: Noradrenalina; PAM: Presión Arterial Media; PaO₂/FiO₂: Razón entre la fracción inspirada de oxígeno y la presión parcial arterial de oxígeno; VM: Ventilación Mecánica.

Otros modelos, como el APACHE (10) o el SAPS (11), desarrollados sobre poblaciones de hace más de 40 años, son más complejos y se centran en expresar la gravedad global del enfermo y en predecir la mortalidad, aportando una información más limitada que el SOFA. Si a esto sumamos que en varias validaciones en poblaciones contemporáneas los resultados clínicos predichos no guardan buena correlación con los observados (12), el SOFA se postula como el método de elección para expresar la gravedad del SDMO por sepsis, aunque también con sus limitaciones. La principal es la tendencia a sobrestimar la mortalidad por shock, con buena correlación para el resto de disfunciones orgánicas (13), también debido a la evolución de los cuidados, ya que enfermos con puntaje SOFA hemodinámico de 4, que en la época en

la que se desarrolló el score fallecían, hoy se recuperan a diario. Las nuevas escalas propuestas recientemente todavía no han sido validadas externamente (14).

Cuando lo que se evalúa es si existe una infección ante un síndrome febril o SDMO, deben dirigirse los esfuerzos a confirmar la presencia de un microbio y a identificar el foco de origen. La expresión clínica, el cultivo de muestras biológicas y ciertos marcadores bioquímicos son la base para establecer el diagnóstico diferencial y para perfilar la infección. Existen múltiples guías y consensos que, en función de la evidencia y los estudios complementarios disponibles en el momento de su publicación, proponen criterios que ayudarán a establecer el diagnóstico. En el entorno de los cuidados sanitarios, los más comúnmente aplicados son los desarrollados por el CDC (15), aunque otras entidades han realizado adaptaciones de estas listas para contextos concretos en los que la aplicación de los criterios generales está limitada por la situación clínica (16-18).

PUNTOS CLAVE: Infección y sepsis. Concepto, relevancia y clasificación

- ❖ *La infección es el daño orgánico generado por la invasión de algún tejido por un microorganismo y por la reacción inmunitaria del huésped.*
- ❖ *La sepsis es el síndrome de disfunción orgánica generado por una respuesta inflamatoria disregulada a la infección.*
- ❖ *El shock séptico es el fallo circulatorio agudo secundario a infección y constituye la forma clínica más grave.*
- ❖ *La colonización es la presencia de gérmenes en algún tejido sin lesión asociada ni reacción del huésped.*
- ❖ *El diagnóstico de infección se basa en demostrar la presencia de un germen causal del daño mediante el estudio microbiológico de las muestras orientadas por los síntomas clínicos, completado con estudios de imagen para descartar la necesidad de control quirúrgica del foco.*
- ❖ *Ante un diagnóstico de infección, debe evaluarse la presencia de daño orgánico para descartar la presencia de sepsis. El método más apropiado para graduar esta disfunción es la puntuación SOFA.*

1.2. LA INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS

1.2.1. Concepto y criterios de identificación

Según el entorno donde se origine, la infección puede clasificarse en comunitaria o asociada a cuidados sanitarios. Este último tipo lo forman aquellas que se desarrollan a raíz de contacto sanitario por un ingreso, un tratamiento o por trabajo. Así, se considerarán como tales las infecciones intra o extrahospitalarias que sufran tanto pacientes como personal sanitario (15). Para distinguirlas de las comunitarias, el ECDC propone utilizar el tiempo transcurrido desde la exposición a los síntomas en función del foco de infección:

- Si los síntomas de infección se desarrollan tras el tercer día del contacto (inclusive).
- Si los síntomas de infección están presentes antes del tercer día, pero el enfermo ha sido dado de alta de un centro de agudos menos de dos días antes del ingreso.
- Si los síntomas de la infección están presentes antes del tercer día, pero se localizan en el sitio quirúrgico de una intervención realizada menos de 30 días antes o menos de un año antes en caso de que la cirugía haya implicado un implante.
- Si los síntomas de la infección están presentes antes del tercer día, pero corresponden a una infección por *Clostridium difficile* en un paciente dado de alta menos de 28 días antes.

Los análisis realizados en 2012 por el CDC (19) Y ECDC (20) detectaron una prevalencia de un 5% en los pacientes ingresados, lo que supone anualmente más de 3 millones de infectados, más de 35.000 muertes y gastos por encima de los 10 millones de dólares (21). Las características clínicas fueron ligeramente diferentes entre ambas zonas geográficas (Tabla 3).

Focos de infección	ECDC (20)	CDC (19)
Neumonía	19.4%	21.8%
Infección de vía aérea inferior	4.1%	4%
Infecciones de lecho quirúrgico	19.6%	21.8%
Infecciones del tracto urinario	19%	12.9%
Bacteriemias	10.7%	9.9%
Infección gastrointestinal	7.1%	17.1%
Colitis pseudomembranosa	3.7%	12.1%
Gémenes aislados		
<i>Escherichia coli</i>	15.9%	9.3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12.3%	10.7%
<i>Enterococcus spp.</i>	9.6%	8.7%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8.9%	7.1%
<i>Klebsiella spp.</i>	8.7%	9.9%
<i>Staphylococcus</i> Coagulasa-negativos	7.5%	4.8%
<i>Candida spp.</i>	6.1%	6.3%
<i>Clostridium difficile</i>	5.4%	12.1%
<i>Enterobacter spp.</i>	4.2%	3.2%
<i>Proteus spp.</i>	3.8%	1.6%
<i>Acinetobacter spp.</i>	3.6%	1.6%

Tabla 3. Epidemiología de la infección asociada a cuidados sanitarios.

Datos extraídos de Magill SS et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1198-208 (19) y de ECDC. *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals report: online document* (20).

1.2.2. Mecanismos de desarrollo y transmisión

Las infecciones asociadas a cuidados sanitarios pueden clasificarse según los mecanismos de adquisición del germen en infección por dispositivos, por uso de antibióticos o por procedimientos:

- Los patógenos pueden transmitirse por el contacto con un dispositivo médico o un instrumento quirúrgico. Según el riesgo de transmisión, cada dispositivo se clasifica en crítico, semicrítico y no crítico, según vayan a entrar en contacto respectivamente con espacios estériles, mucosas o piel no intacta y piel intacta. Según el nivel, el control de la transmisión debe realizarse con esterilización, desinfección de alto nivel o desinfección de bajo nivel (22).
- Además de los dispositivos, el entorno o el personal sanitario que pueden actuar como transmisores de enfermedad. La higiene de manos y espacios y los aislamientos son los mecanismos para frenar esta transmisión. Con los primeros se minimiza la cantidad de patógenos y con los segundos éstos se delimitan a un área concreta evitando su dispersión.
- Además del contacto con vectores de transmisión, muchos procedimientos clínicos conllevan una agresión que limita la capacidad de respuesta del huésped, como la ruptura de la barrera cutánea por las intervenciones quirúrgicas o los accesos vasculares o de vía aérea. Para evitar la aparición de estas situaciones la indicación de estos procedimientos debe ser estricta, evitándolos cuando sea posible y conservando medidas de asepsia continua mientras la agresión dure.
- La administración de antibióticos eleva la probabilidad de que quien los consume desarrolle a posteriori otras infecciones. Por una parte, alteran la flora del paciente, induciendo el sobrecrecimiento de patógenos como el *C. difficile* y resistencias a los antimicrobianos, y por otra, pueden provocar reacciones adversas que afecten el sistema inmune y lo vuelvan más vulnerable. Para evitarlo se recomienda la restricción de su uso a situaciones seleccionadas, eligiendo a conciencia el fármaco, la dosis, la duración y la vía de administración pertinentes (23).

1.2.3. Factores de riesgo y programas de prevención

Se han descrito múltiples circunstancias que favorecen el desarrollo de infecciones por cuidados sanitarios (24-26). Dichos factores pueden ser dependientes del centro, pero la mayor parte de los estudiados son propios del paciente y modificables. Se estima que actuando sobre ellos se podrían evitar entre un 30% y un 75% de las infecciones asociadas a cuidados (19-20). El conjunto de medidas dirigidas a corregir estos factores se conoce como programa de control de infección. Su puesta en marcha se generalizó desde que se demostró una diferencia de más de un 50% al comparar la incidencia de estas infecciones en centros donde tenían en marcha estos planes con respecto a los que no (27). A día de hoy, constituyen una prioridad sanitaria con el fin de mantener la seguridad del paciente y la protección de los trabajadores.

Las medidas incluidas en estos planes son múltiples y abarcan desde diseños de estructuras que eviten la dispersión de patógenos en espacios críticos como quirófanos o unidades de enfermedades infecciosas hasta programas de formación para el personal. El apoyo de la administración mediante la legislación de normativas específicas, la implantación de programas globales o incluso el ajuste de las retribuciones en función de la incidencia de infecciones se ha visto eficaz en muchos países. Sin embargo, es necesario basarlo en el estudio de las características de la infección, los condicionantes y la calidad de la asistencia locales para identificar los problemas propios e instaurar medidas eficientes para resolverlos (28).

PUNTOS CLAVE: Infección asociada a cuidados sanitarios

- ❖ *La infección asociada a cuidados sanitarios es aquella que afecta a toda persona en contacto con estos, tanto a nivel intra como extrahospitalario, ya se sea paciente, familiar o trabajador.*
- ❖ *Son eventos frecuentes, asociados a una alta morbimortalidad y coste sanitario.*
- ❖ *Todo contacto sanitario implica un riesgo de infección, siendo los más relevantes el contacto con material sanitario, los procedimientos invasivos y el uso de antibióticos. Su indicación restrictiva, coherente con las necesidades clínicas, puede evitar el desarrollo de este tipo de infecciones.*
- ❖ *Se han descrito múltiples factores de riesgo para su desarrollo, siendo la mayor parte factores dependientes del paciente, algunos de ellos modificables. El desarrollo de medidas para controlar estos factores puede evitar la aparición de estas infecciones.*
- ❖ *Se estima que entre el 30% y el 75% de las infecciones asociadas a cuidados son evitables. El conjunto organizado de medidas para conseguirlo se conoce como programas de control de infección. Dichos programas han demostrado reducir al menos un 50% la tasa de infecciones asociadas a cuidados sanitarios.*
- ❖ *Para optimizar la eficacia de un programa, es fundamental el estudio local de los factores de cada centro y la concienciación y apoyo institucionales*

1.3. LA INFECCIÓN EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

1.3.1. Epidemiología e impacto de la infección en UCI

Las UCI, orientadas a tratar los enfermos con compromiso vital, se han expandido en las últimas décadas gracias a la mejora de las expectativas de vida y de las medidas de soporte. Los pacientes que ingresan en ellas lo hacen por múltiples motivos, siendo el predominante las patologías médicas y, entre ellas, la infección (29-30). Cinco de cada 1000 habitantes y año deben ingresar en UCI por una sepsis (31-32) y uno de cada cinco ingresados en ellas lo desarrolla como complicación, llegando a suponer este último grupo el 75% del total de infecciones en UCI e implicando el doble de mortalidad que las adquiridas fuera de ella (19,30). En total, se estima que una tercera parte de los pacientes ingresados en UCI sufrirán una infección en algún momento de su evolución y que en un mismo momento hasta un 50% de los pacientes ingresados están convalecientes por algún proceso infeccioso (29).

La elevada tasa de infección en intensivos se debe a los cuidados invasivos necesario para manejar este tipo de enfermos y con la inmunosupresión característica del crítico. En el último ENVIN-UCI se observa que más del 75% de las estas infecciones son consecuencia de los procesos de monitorización o soporte vital, fundamentalmente de la ventilación mecánica, los dispositivos endovasculares y los catéteres urinarios (33). Con respecto al impacto de la inmunosupresión del paciente crítico, existen estudios que asocian la baja expresión de mHLA-DR (monocyte human leukocyte antigen-DR) o las disfunciones de linfocitos T inducidos por sepsis con mayor riesgo de sobreinfección fúngica y de reactivaciones víricas, además de con una mayor mortalidad, aunque su impacto global y en otros críticos está por determinar (34-35).

Para el análisis de las tendencias es interesante la comparativa entre el estudio SOAP de 2002 y el ICON Audit de 2012 (29-30,36), que refleja de forma directa lo observado en otros grandes estudios epidemiológicos incluyendo estudios españoles (37-40). Según ella, el número de pacientes con sepsis se ha elevado con una incidencia global mantenida (29.6% en el estudio SOAP vs. 31.9% en el ICON Audit, $p = 0.03$), mientras que la gravedad es cada vez mayor y los cuidados que precisan más intensos y prolongados. Este aumento de casos y gravedad coincide con un envejecimiento de la población, un aumento de la comorbilidad, y de la tasa de pacientes inmunodeprimidos sobre todo por quimioterapia y los más recientes agentes biológicos, aunque la tasa de enfermos con esteroides haya disminuido (31). Paradójicamente, la estancia se mantiene y la mortalidad en UCI se reduce ligeramente (18.5% vs 16.8, $p = 0.05$), mientras la mortalidad hospitalaria y a los 60 días se mantuvo estable, sugiriendo que ha habido una evolución en los cuidados de críticos que no se sigue de la misma tendencia en los cuidados post-UCI. Este beneficio se observó también en los pacientes sin sepsis, aunque con menos reducción de eventos, señalando que es probable que, a las mejoras en el manejo del paciente crítico se añada un beneficio extra debido a las medidas específicas contra la sepsis.

Otro aspecto epidemiológico relevante es la distribución por foco y germen causal (16). En la Tabla 4 se resumen estas características según los principales estudios epidemiológicos en UCI (29-30, 40-43). Considerando todos los procesos, los focos más frecuentes son el respiratorio (28% – 53%) y el abdominal (19% – 49%) y los gérmenes más habituales los BGN (sobre todo *E. coli* y *P. aeruginosa*) seguidos de los CGP (*S. aureus* sensible a meticilina y neumococo) y los hongos, con una tendencia con los años al aumento de los primeros y al descenso de los últimos (36). Es destacable también la incidencia de sepsis con cultivo negativo, que en algunos estudios llega a superar el 50% de los episodios de infección (40, 44).

GRANDES ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS						
	ICON (2018) Vincent JL et al (29)	EPIC II (2009) Vincet JL et al (41)	SOAP (2006) Vincet JL et al (30)	Cohen J et al (2004) (43)	Zahar JR et al. (2011) (42)	Bouza C et al (2015) (40)
N	2973	7087	1177	55854	1562	240939
Foco de infección						
Respiratorio	2004 (67.4)	4503 (63.5)	794 (67.4)	13398 (24)	596 (38.1)	
Abdominal	648 (21.8)	1392 (19.6)	263 (22.3)	6840 (12.2)	135 (8.6)	
Bacteriemia	623 (20.9)	1071 (15.1)	238 (20.2)	26701 (47.8)	661 (42.3)	
Primaria					246(15.7)	
Secundaria					415 (26.6)	
Asociada con catéter	350 (11.8)	332 (4.7)	111 (9.4)			
Tracto urinario	465 (15.6)	1011 (14.3)	159 (13.5)	2683 (4.8)	131 (8.4)	
Piel y partes blandas	470 (15.8)	467 (6.6)	158 (13.4)	2513 (4.5)		
Sistema nervioso central		208 (2.9)	15 (1.3)	3719 (6.6)		
Otras	393 (13.2)	540 (7.6)			596 (33.8)	
Multifocal					181 (11.6)	
Microorganismo						
Cultivo negativo	904 (30.4)	2140 (30.2)	468 (40)		686 (43.9)	178995 (74.3)
Gram positivos	1030 (49.8)	2315 (46.8)	466 (40)		268 (17.1)	22889 (37)
Cualquier <i>Staphylococcus</i>			353 (30)			
<i>Staphylococcus aureus</i>	408 (13.7)	1012 (20.5)		6249 (11.2)		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	500 (24.2)	535 (10.8)		6908 (12.4)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		203 (4.1)	46 (4)	14967 (26.8)	136 (8.7)	
Enterococo spp.		538 (10.9)		3610 (6.5)		
Gram negativos	1389 (67.1)	3077 (62.2)	451 (38)		300 (19.2)	37162 (60)
<i>Pseudomonas</i> spp	337 (16.3)	984 (19.9)	163 (14)	2786 (5)		
<i>Escherichia coli</i>	470 (22.7)	792 (16.0)	158 (13)	6792 (12.2)	122 (7.8)	
<i>Klebsiella</i> spp	356 (17.2)	627 (12.7)	71 (6)	3296 (5.9)		
<i>Acinetobacter</i> spp	243 (11.7)	435 (8.8)	42 (4)	764 (1.4)		
Otros					50 (3.2)	5554 (9)
<i>Candida</i> spp	274 (9.2)		205 (17)	1756 (3.1)		
Polimicrobiana			207 (18)		244 (15.6)	

Tabla 4. Epidemiología de la infección en UCI. (Datos expresados en N (%))

El uso de esta información de germen y foco con orientación pronóstica es controvertido. Cuando revisamos la bibliografía, un gran número de artículos asocian determinados gérmenes o focos con mayor o menor mortalidad, llegando incluso a ser contradictorios. Se ha observado que este impacto que se les atribuye no se mantiene si consideramos la gravedad, la comorbilidad y la precocidad del tratamiento antibiótico (42). Acorde con esto, un metanálisis de Cohen J et al (43) expone que existen patrones de infección, donde cada foco implica un determinado riesgo de progresión a sepsis y cada germen una determinada gravedad según el foco de infección. Así, el foco urinario sería menos proclive a progresar hacia una sepsis que el respiratorio a la vez que una ITU por *E. coli* tiene un máximo registrado de mortalidad de un 14% mientras que una neumonía por *E. coli* puede superar el 80%, siendo complejo reconocer el impacto exacto para cada germen y tipo de infección.

El consumo de recursos económicos generado por la sepsis crece concordantemente con el aumento de incidencia, la estancia hospitalaria y un mayor uso de antibióticos, llegando a acaparar el 40% del presupuesto de algunas UCIs (45). El coste humano no es menor, ya que constituye la primera causa de fallecimiento en UCIs no cardíacas, con una mortalidad en nuestro entorno entre un 20% y un 30% (30,36). La edad, el sexo masculino y la comorbilidad son los principales factores de riesgo para el desarrollo de una sepsis y también para fallecer por su causa (42,46). En cuanto a la comorbilidad, además de en los inmunodeprimidos y en el postoperatorio de los que trataremos en los apartados correspondientes, la sepsis es especialmente habitual y mortal en enfermos en diálisis (47), politraumatizados graves (48) y en el puerperio (49). A estos factores no modificables se añaden como predictores de mortalidad el número y grado de disfunciones orgánicas (42, 50) y la falta de identificación de patógeno (43, 50-51), resaltando la importancia de un diagnóstico dirigido y un manejo sistemático precoz que evite la progresión de la sepsis.

1.3.2. El control de la infección en UCI

Unas medidas que se han demostrado eficaces en reducir la mortalidad, la incidencia y el impacto clínico y económico de las infecciones en UCI son los programas de prevención de la infección. Además de las medidas ya descritas en apartados previos, en nuestro país existen planes con el objetivo del control de los problemas infecciosos específicos del enfermo crítico, desarrollados a partir de los estudios de vigilancia epidemiológica de la infección nosocomial en UCI.

El registro ENVIN-UCI se desarrolló en 1994 a fin de registrar las infecciones relacionadas con el uso de dispositivos en cuidados intensivos. El análisis de los datos se publica anualmente, aportando información actualizada global y por centros, siendo lo más destacable la detección de los problemas activos y de los puntos de mejora para lograr una asistencia de la mejor calidad y con la mayor seguridad para el paciente. Precisamente con esta finalidad y utilizando dichos resultados se han desarrollado programas de prevención dirigidos a cada problema concreto conocidos como Proyectos Zero (52-56).

El primer proyecto Zero en ponerse en marcha fue Bacteriemia Zero (52), cuyo objetivo de partida era reducir la tasa de bacteriemias por catéter a menos de 4 por cada mil días de catéter en dos años. Para conseguirlo, se propusieron un programa de formación específico y un conjunto de medidas de prevención desarrolladas a partir de las observaciones del ENVIN y el modelo de prevención de Pronovost (57). Implantado entre enero de 2009 y junio de 2010, se ha conseguido una reducción desde 4.89 bacteriemias por mil días de catéter a un mínimo de 1.95 en el control de 2012 (58), siendo la actual de 2.58‰ según el informe ENVIN de 2018 (59).

La siguiente infección sobre la que se desarrolló un programa fue la NAVM. El programa Neumonía Zero se inició en abril de 2011 con el objetivo de disminuir la tasa de NAVM a menos de 9 episodios por cada 1000 días de VMI, lo que suponía reducir un 25% las cifras registradas hasta entonces (54). Con los planes de formación e intervención, se ha conseguido un descenso desde 11.48 casos por cada 1000 días de ventilación en 2010 a un mínimo de 4.57‰ casos en 2013, siendo la tasa en el informe de 2018 de 5.87 ‰ (59).

El último programa en instaurarse ha sido el programa ITU Zero, en abril de 2018, con el objetivo de disminuir la tasa de ITU asociada a sonda vesical a menos de 2.7 episodios por cada 1000 días de sonda (56). Con la formación y la intervención, pendientes de completar la fecha de fin de desarrollo del programa prevista para abril de 2020, la tasa registrada al final del análisis de 2018 es de 3.08‰ (59).

Fuera de los programas dirigidos a infecciones concretas, en el año 2014 se puso en marcha el proyecto Resistencia Zero, con el objetivo de disminuir un 20% la tasa de infección por bacterias multirresistentes (55). Con las medidas recomendadas, que incluyen la búsqueda activa de colonizaciones, se ha duplicado la identificación de las BMR al inicio del programa para luego estabilizarse, mientras que la tasa de infección por BMR intraUCI se ha reducido un 45%, situándose en la actualidad en 1.88 pacientes con una o más BMR por cada 100 pacientes ingresados, frente a la tasa de partida de 2.35% al inicio del programa (59).

1.3.3. Diagnóstico y tratamiento de la infección en UCI

El proceso diagnóstico de las infecciones que motivan un ingreso en UCI no difiere del aplicado a la población general, ya descrito en el primer apartado de esta introducción. Más dificultades ofrece el diagnóstico de las desarrolladas durante el ingreso en UCI por las

limitaciones clínicas y microbiológicas idiosincrásicas del enfermo crítico. Por una parte, es frecuente que debido a la manipulación y la inmunodepresión del paciente crítico presenten una alta tasa de colonización por gérmenes sin que ello implique que exista una infección. Se estima que más del 50% de los pacientes de UCI están colonizados y que, en el caso concreto de las bacteriurias, hasta el 77% no se asocian a datos de infección activa (60-61).

Por otra parte, hasta el 80% de los ingresados en UCI presentan SIRS o SDMO, sin que se consiga demostrar infección en la mitad de los casos, bien por dificultad diagnóstica bien porque el proceso no es séptico (62-64). Para afrontar este problema se propone un estudio de microbiología completo y nivel de SDMO en cuanto exista sospecha, a interpretar según las guías y criterios diagnósticos propios de críticos y de cada infección (16, 65-69).

La precocidad del diagnóstico y tratamiento es uno de los puntos clave del éxito terapéutico. Cada hora que se retrasa el tratamiento en una sepsis el riesgo de mortalidad aumenta en un 1.5% por hora y en el shock séptico un 8% por hora, creciendo de forma lineal hasta llegar al 50% en las primeras 6h (70-71). Vista esta relación y las consecuencias, se han puesto en marcha iniciativas a fin de mejorar el pronóstico basadas en la búsqueda activa de los pacientes con sepsis para su tratamiento precoz, estructurado y dirigido. Entre ellas destacan la SSC (72) y las estrategias de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud desarrolladas por el Ministerio de Sanidad (73) reflejadas en los códigos sepsis (74).

Las recomendaciones ofrecidas por la SSC son la referencia mundial para manejar una sepsis (72). El programa se forjó a partir de que en el año 2002 se firmase la declaración de Barcelona (75), en la que consensó desarrollar medidas estandarizadas para la detección y tratamiento precoz de la sepsis a fin de disminuir el número de muertes, planteándose como objetivos un descenso de la mortalidad de un 25% en 5 años. En las primeras ediciones de las

guías en 2004 (76) y 2008 (77) se recomendaban una serie de “bundles” o grupos de medidas de manejo a cumplir antes de las primeras 6h desde que se establece el diagnóstico de sospecha que, en el análisis de los datos de los primeros 15.000 pacientes sometidos a estos protocolos, demostraron una reducción de un 20% del riesgo relativo de muerte por sepsis (78). Estos resultados provocaron que algunas Administraciones incluyesen las medidas como obligatorias dentro de los procedimientos asistenciales.

Con la mejora del conocimiento, los bundles han variado y se ha recomendado su puesta en marcha cada vez con más antelación, pasando en las recomendaciones de 2012 a indicarse su implantación en menos de tres horas desde el diagnóstico (79). El cumplimiento en este plazo ha asociado una reducción de mortalidad del 40% con respecto a realizarlo en seis (80) y se prevé aún más marcada si se cumplen ya en la primera hora desde la sospecha clínica (70), convirtiéndose en el tiempo de referencia de las recomendaciones 2016 (81). La Figura 3 resume el paquete de medidas a instaurar en la primera hora según las recomendaciones más recientes.

En cuanto a recomendaciones concretas de manejo, las que han demostrado de manera independiente y significativa disminuir la mortalidad son el manejo adecuado del foco, tanto farmacológico como quirúrgico, y la resucitación precoz para controlar la progresión del SDMO, de ahí que constituyan los pilares fundamentales del tratamiento según las recomendaciones SCC (81). En estos momentos, la fluidoterapia con cristaloides y la antibioterapia de amplio espectro precoz orientada por las particularidades del enfermo (entorno, grado de inmunosupresión, ...) son el punto de partida del tratamiento.

Hour-1 Bundle

Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis Campaign

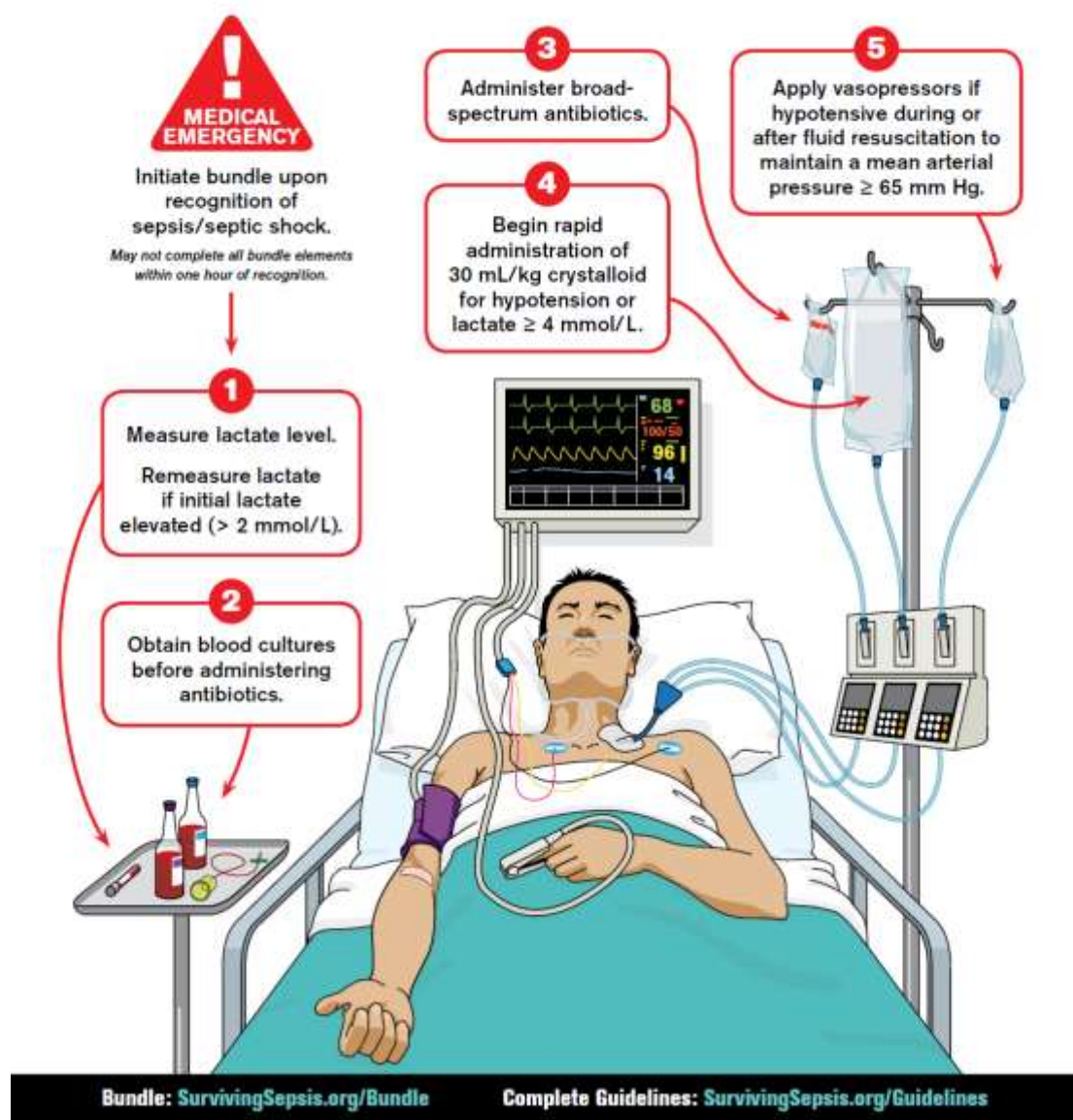


Figura 3. Paquete de medidas de la primera hora según las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign. En www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/default.aspx (72)

A este respecto, la resistencia antibiótica es un problema cada vez más frecuente que, aun siendo global, afecta en especial a las UCI por ser un emplazamiento donde la incidencia es típicamente elevada y en la que conlleva una tasa alta de diseminación, gasto y mortalidad, principalmente por la gravedad, el alto grado de manipulación al que están sometidos estos pacientes y a la elevada tasa de enfermos bajo tratamiento antibiótico (82-83). No existe una definición que pueda generalizarse de lo que es una BMR, aunque habitualmente consideramos como tales a aquellos que no tengan sensibilidad a al menos una categoría de antimicrobianos, implicando limitaciones en la práctica, como dificultades en el tratamiento antibiótico o riesgo de brotes. Clásicamente se incluye en este grupo a bacterias hospitalarias que desarrollan resistencia a antibióticos, bacterias con resistencia intrínseca y los BGN, hospitalarios o no, que sean resistentes al menos a tres familias antibióticas a las que normalmente son sensibles (82).

Las resistencias aparecen como consecuencia de un uso excesivo y en ocasiones inadecuado de los antimicrobianos, predominando en pacientes graves e inmunodeprimidos, en estancias más prolongadas y en enfermos sometidos a más invasividad. La propagación de los BMR es mayor si no existe unas pautas estandarizadas de control de infección, conforme aumentan la carga de trabajo por incremento de transmisión persona a persona, y con la presión de colonización o número de pacientes afectados por BMR en una unidad (82). La resolución de este problema pasa por hacer un uso razonable de los antibióticos, por disminuir el tiempo de exposición a los factores de riesgo reduciendo invasividad y estancia, y por establecer programas de vigilancia epidemiológica y microbiológica periódica (55).

Según la magnitud del problema en cada unidad y la disponibilidad de los servicios de microbiología, se recomienda implementar las medidas básicas de transmisión cruzada con

higiene de manos y pautas de aislamiento, además de realizar estudios microbiológicos de control al ingreso y semanales que permitan diagnosticar precozmente la colonización, minimizar la dispersión y conocer la sensibilidad de las cepas locales (84). De esta forma cuando se necesite pautar un tratamiento antibiótico empírico se lograría una tasa de aciertos mayor con un espectro lo más reducido posible, consiguiendo el mismo o mejor resultado clínico, a expensas de menor tasa de complicaciones y menos presión antibiótica (82,84).

A mayores de la antibioterapia, desde un principio debe valorarse la potencial necesidad de un manejo quirúrgico, habitualmente mediante pruebas de imagen, a la vez que se considera la indicación de perfundir vasopresores si la hipotensión se mantiene a pesar de la sueroterapia. En caso de no responder a la resucitación inicial, deben considerarse técnicas avanzadas de monitorización hemodinámica o soporte extracorpóreo, como la hemodiálisis o la ventilación mecánica, además de realizar una reevaluación continua, descartando otros procesos concomitantes y complicaciones tanto locales como a distancia. Si el proceso responde favorablemente, las medidas de soporte deben retirarse tan pronto como sea posible y el espectro antibiótico ajustarse en lo posible según los resultados del antibiograma y la evolución clínica (76-81).

PUNTOS CLAVE: La infección en unidades de cuidados intensivos

- ❖ *La infección es un evento frecuente en las UCI, tanto como motivo de ingreso como por complicación, y se asocia a un alto coste sanitario y morbimortalidad.*
- ❖ *La tendencia actual es a que aumente el número de casos coincidiendo con mayor gravedad y comorbilidad de los pacientes. En contrapunto, la mortalidad ha disminuido como probable reflejo de la mejora del soporte vital y de los cuidados de la infección.*
- ❖ *El 75% de las infecciones en UCI son secundarios a la ventilación mecánica, los dispositivos intravasculares o los sondajes. Los proyectos Zero desarrollados para el control de estas infecciones han logrado disminuir su incidencia.*
- ❖ *El proceso diagnóstico y terapéutico no difiere del general, salvo en las dificultades diagnósticas por la alta tasa de colonización y de pacientes con SIRS de motivo no infeccioso.*
- ❖ *Dado el porcentaje elevado de pacientes con sepsis, es fundamental que el diagnóstico, estimación de gravedad y manejo sean lo más precoces posibles, visto que en este grupo la mortalidad aumenta con el retraso en empezar una antibioterapia acertada y una resucitación proporcionada, ya a partir de la primera hora. Hacerlo según las recomendaciones de la SSC se han asociado a mejor pronóstico.*
- ❖ *La elevada tasa de BMR en UCI hace necesario las coberturas empíricas de amplio espectro en los casos de riesgo y gravedad. En pacientes estables, es razonable esperar a pautar la antibioterapia dirigida una vez obtenidos los resultados de los cultivos.*
- ❖ *La vigilancia microbiológica permitiría conocer la microbiología local y las resistencias, aumentando la probabilidad de acierto de las pautas empíricas y disminuyendo la presión antibiótica.*

1.4. LA INFECCIÓN EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA

1.4.1. Relevancia clínica y epidemiología

Entre un 5 y un 20% de los pacientes sometidos a una intervención de cirugía cardíaca sufren un proceso infeccioso en algún momento del postoperatorio. Quienes las padecen tienen una mortalidad de un 17%, frente a un 1.5 - 4% de los postoperados sin infección, además de mayores periodos de estancia y costes de recuperación (85-86).

En los estudios clásicos, la infección respiratoria representaba casi la mitad de las infecciones del postoperatorio, mientras el resto se distribuía entre las infecciones de lecho quirúrgico y las asociadas a dispositivos, con indecias que rondaban el 45%, 30% y 25%, respectivamente. En recientes estudios, las infecciones asociadas a cuidados están tomando un papel predominante sobre la infección de lecho quirúrgico, que en algunas series no supera el 10% (87-88). Acorde con esto, la tasa de infección se eleva cuando consideramos a los enfermos que requieren más de 7 días de estancia en UCI, en los que la tasa de infección es cercana al 50% (85, 88). Cuando lo que tenemos en cuenta es el tipo de procedimiento, las infecciones son casi 2 veces más frecuentes en las cirugías de aorta torácica y combinadas (revascularización miocárdica y recambio valvular) y 8 veces más en los sometidos a un trasplante cardíaco (87).

Los casos de sepsis postoperatoria son infrecuentes, aunque extremadamente graves. La incidencia utilizando la definición sepsis-2 oscila entre el 0.39% - 2.5% con una mortalidad que puede llegar al 79% (89-91). En un estudio más recientes, considerando la definición sepsis 3, la incidencia fue de un 9.5%, con infección confirmada en la mitad de los casos, shock séptico en un 75.4% y una mortalidad global del 6.6% (92).

Tradicionalmente, cuando los focos infecciosos en los que se centraban los estudios eran la infección de lecho quirúrgico y la neumonía, los patógenos detectados más habitualmente eran los CGP. Sin embargo, con análisis más globales, el impacto de las infecciones asociadas a cuidados se manifiesta como un predominio de los BGN, seguidos por los CGP, con un porcentaje no desestimable de infección fúngica y de infección por bacilos no fermentadores (86). De ellos, *S. aureus* y los BGN son los asociados a más mortalidad (93).

1.4.2. Fisiopatología, clínica y diagnóstico de infección

Las manifestaciones clínicas de la infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca no difieren de las que expresa la población general. Su particularidad reside en la dificultad de diagnóstico diferencial, ya que la fiebre, la leucocitosis, la alteración de los marcadores bioquímicos y los síntomas locales son comunes con circunstancias intrínsecas a esta cirugía, como el estrés quirúrgico o el soporte con CEC, y con complicaciones postoperatorias, como las atelectasias o las politransfusiones (94).

Todas las personas sometidas a una intervención quirúrgica se ven afectadas por un estrés físico proporcional al trauma de la cirugía, que en el caso de las intervenciones con CEC, se suma a una activación de las cascadas de inflamación y coagulación por el contacto con la membrana del dispositivo o la reinfusión de sangre de los sistemas de aspiración. Estas reacciones inducen anomalías en el flujo sanguíneo, sobre todo a nivel intestinal, caracterizadas por vasodilatación y aumento de permeabilidad capilar, que terminan por provocar endotoxemia, daño por isquemia-reperfusión y en los casos más graves malperfusión persistente que de no modularse acabará en SDMO (95-97). Se ha postulado que la inmunodepresión y el consiguiente aumento de riesgo de infección asociado a otros

procesos reactivos a la agresión, como la sepsis o el trauma, también podrían producirse con la CEC y que, en caso de que la sepsis ocurra, partir de estas alteraciones circulatorias supondría mayores dificultades para mantener la estabilidad hemodinámica y la adecuada función orgánica, con mayor tendencia a desarrollar disfunciones, en especial hemodinámica, al compararla con otras cirugías limpias (98-99).

Además de las limitaciones en la interpretación de la clínica, las reacciones a CEC provocan que los marcadores bioquímicos de sepsis estén alterados sin infección. Así, la PCR se eleva en las primeras 72 horas y permanece elevada hasta una semana, sugiriendo infección si continúan en ascenso después del tercer día o si los niveles son superiores a 100 mg/L (100). En el caso de la PCT, el pico se alcanza a las 24h y se normaliza a partir del tercer día, siendo el nivel superior a 1ng/mL el de mayor sensibilidad y especificidad para infección (85% y 95%, respectivamente). Cuando además existe un shock, la PCT puede ser útil para identificar su origen. Aunque todos los fracasos circulatorios conllevan aumento de PCT, el séptico es el que provoca un mayor ascenso, considerándose como sugestivos de shock séptico los niveles superiores a 10 ng/mL (sensibilidad 100%, especificidad 69%) (101). Otras herramientas, como el uso de TTPA, no han sido valoradas fuera de pequeños estudios (102) o no han demostrado más utilidad que establecer un pronóstico de mortalidad por sepsis, como es el caso de los test de detección de endotoxemia (103).

El punto clave del diagnóstico y del tratamiento, además de la clínica, continúan siendo los estudios microbiológicos. Las muestras requeridas en el contexto del postoperado cardíaco no difieren de las recomendadas para otros pacientes con sospecha de infección. Recientemente se ha observado que el análisis microbiológico tiene una rentabilidad en este

contexto cercana al 50% de los casos de sepsis (92), de más del 70% en las ITU o infecciones por catéter (104) y en torno a un 45% para las infecciones respiratorias (105-106).

1.4.3. Manejo de la infección en el postoperatorio de la cirugía cardíaca

Fuera de estos retos diagnósticos, el plan para enfrentarse a una infección no difiere del que hacemos en la población general. La cobertura precoz, la resolución del foco tan pronto como sea posible y la desescalada en cobertura y en soporte en cuanto lo permita la situación constituyen la clave del tratamiento.

La parte más específica del manejo, a parte de las particularidades de cada cuadro concreto, es la resucitación en el caso de sepsis. Es habitual que en este tipo de enfermos nos encontremos con diferencias en la respuesta a la resucitación con respecto a uno no sometido a CEC. La patología basal del paciente y el efecto de la cardiopégia pueden suponer disfunción miocárdica tanto sistólica como diastólica y disminuir la capacidad de respuesta a volumen, mientras que el efecto de la activación de los sistemas de inflamación y coagulación con vasodilatación y activación endotelial pueden generar desacoplamiento ventriculoarterial, aumento de la permeabilidad y alteraciones de microvascularización que lleven a malperfusión orgánica, volviéndolos especialmente vulnerables a la disfunción orgánica y miocárdica de la sepsis (97). Para compensarlo, la administración de fluidos y vasoactivos debe ser estrictamente vigilada y dirigida por ecografía, con monitorización invasiva ante una evolución clínica discordante (107). En cuanto a las medidas de soporte orgánico, se ha planteado el uso de técnicas de depuración extrarrenal con objetivos de eliminación de mediadores inflamatorios y endotoxinas. Las técnicas de adsorción para extracción de citocinas no han demostrado beneficio, mientras que la hemoperfusión con polimixina B sí

tiene resultados favorables tanto en la población general como en este postoperatorio, pero los estudios cuentan con escasos pacientes y son difícilmente generalizables (108).

1.4.4. Prevención de la infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca

Independientemente de los avances microbiológicos, farmacológicos y quirúrgicos, la forma más eficaz de manejo de la infección es su prevención. Para ello, se han diseñado diferentes estrategias en las que se combinan medidas de control de los factores de riesgo partiendo de una estratificación personalizada ya en la primera consulta preoperatoria y de la aplicación consecuente de las medidas por equipos multidisciplinares (109). Estos programas han demostrado ser eficaces en cirugía cardíaca, llegando a reducir hasta un 90% la tasa de infección postoperatoria (110-111). De entre los múltiples factores asociados con el riesgo global de infección postoperatoria, la Tabla 5 resume los más relevantes en el postoperatorio de la cirugía cardíaca y las correspondientes medidas preventivas (112-141).

La profilaxis antibiótica es clave para evitar la infección de herida quirúrgica, si bien algunas especificaciones continúan siendo tema de controversia:

- **El fármaco a elegir:** El espectro antibiótico debe cubrir los CGP, ya que provocan la mayor parte de estas infecciones, siendo las más eficaces frente a estos gérmenes las cefalosporinas, sin que se hayan visto diferencias en las tasas de infección entre las diferentes generaciones (142).

Recientes estudios sugieren que utilizar cefalosporinas de segunda y tercera generación, aunque no desciendan la tasa de infección de sitio quirúrgico, no implica más complicaciones y podría conllevar menos infecciones asociadas a ventilación y mortalidad postoperatoria global (143). Hallazgos similares se obtuvieron en un

estudio en el que se usaron carbapenémicos por la alta tasa de BMR (144). Sí se ha registrado impacto sobre la infección de herida y el pronóstico cuando la BMR es un *S. aureus* resistente a meticilina. En un trabajo en el que la tasa de colonización era superior al 60%, el uso de vancomicina para asegurar la cobertura de dicho germen disminuyó en más de 2 casos por cada 100 intervenciones el número de infecciones de herida (145). Queda por esclarecer si este beneficio ocurre sólo con tasas tan altas de aislamiento de BMR o si existe un nivel menor en el que un cambio global de pauta compense los riesgos de usar antibioterapia de mayor espectro.

Cuando el paciente sufre alergia a betalactámicos, la vancomicina es el fármaco de elección (109,116). Dado que no cubre BGN, se plantea asociar un segundo antibiótico con esta capacidad, habitualmente gentamicina. Sin embargo, no hay estudios aleatorizados que comparen las pautas y su utilidad continúa siendo controvertida, ya que en los estudios observacionales disponibles no se asocia a disminución del número de infecciones, pero sí a aumento de toxicidad renal cuando la vancomicina se combina con un aminoglucósido, de modo que, de usarse en pacientes con insuficiencia renal, se propone utilizar cobertura para BGN no nefrotóxica, como el levofloxacino (146). El hecho de que las coberturas orientadas a BGN no hayan demostrado reducción del número global de infecciones podría ir ligado a la relativamente baja incidencia de BGN en la infección de lecho quirúrgico. Sin embargo, intensificar esta cobertura podría ser relevante en poblaciones con alto riesgo de infección por BGN, pero no hay análisis que orienten cómo detectar esta subpoblación, fuera de los estudios de factores de riesgo para infección por BMR, y para éstos últimos no hay análisis de la utilidad de aplicar como profilaxis una cobertura de amplio espectro cuando se selecciona previamente a los portadores (134). Basándose en principios fisiopatológicos y opinión

de expertos, en centros con alta tasa de infección por BGN se recomienda el uso de antibioterapia según la microbiota local asociada a cefazolina, y en el portador de BGN-MR sometido a trasplante cardíaco el uso de cobertura de amplio espectro frente a BGN guiada por antibiograma, incluida la cobertura de CGP resistentes si existiesen (146-148).

- **El momento de administración:** Para que una profilaxis sea eficaz el pico de concentración del antibiótico en tejidos debe coincidir con el momento de incisión. El no administrar la profilaxis en el momento oportuno se ha asociado con fracaso terapéutico y aumento de la tasa de infección (149-150). En el caso de la cefazolina, los niveles en plasma se logran a los 20 minutos y en tejidos entre los 20 y 60, así que debería administrarse como muy pronto una hora antes de la intervención. En el caso de la vancomicina, el pico ideal se alcanza cuando se inicia la infusión entre 15 y 60 minutos antes de la intervención, considerando ideal iniciarla precozmente en este intervalo con infusión lenta para evitar el síndrome de hombre rojo (116,145).
- **La duración de la pauta:** No se considera apropiado que la profilaxis dure más de 48h, ya que los periodos más prolongados se asocian a mayor tasa de colonización por BMR y más riesgo de infecciones graves, sin aportar ningún beneficio (151-153). En caso de cirugías limpias, el CDC recomienda utilizar dosis única preintervención, limitando las pautas prolongadas a cirugías contaminadas. En la cirugía cardíaca, considerada como limpia, también apoyan la administración de dosis única preoperatoria con una evidencia de calidad moderada para este contexto en particular (109). Sin embargo, otras instituciones consideran que, por la ausencia de diferencias en cuanto a complicaciones entre pautas de menos de 48 horas y las particularidades de la cirugía

cardíaca, es razonable utilizar cualquiera de las pautas que no superen los dos días (116).

- **La dosis administrada:** Es recomendable realizar un ajuste en función del peso y de la duración de la intervención. En el caso de cefazolina, la dosis será de 2g para enfermos entre 60 y 80 Kg, aumentando a 3g en pacientes con más de 120Kg. En el de la vancomicina, la dosis será de 15mg/Kg (109). La conexión a CEC altera los niveles de antibióticos, habiéndose observado que, con la posología descrita, se mantiene una concentración superior a la mínima inhibitoria para el 90% de los gérmenes habituales, a pesar de una caída de hasta el 50% durante la conexión por la dilución sanguínea y de un descenso progresivo durante la intervención por la eliminación renal y el secuestro del fármaco en el dispositivo de CEC. El tiempo en el que se mantienen estos niveles eficaces equivale a dos veces la vida media del fármaco (entre 3 y 4 horas para cefazolina y vancomicina), por lo que pasado ese tiempo está recomendado administrar una nueva dosis intraoperatoria de 1g de cefazolina o 7.5mg/Kg de vancomicina. En el caso de que se empleen aminoglucósidos asociados a la vancomicina, la dosis será de 4mg/Kg, preferiblemente sin administrar una nueva dosis o máximo dos dosis por el riesgo de nefrotoxicidad si se asocia a vancomicina y de resistencia con cefalosporinas (116).

Las características de la intervención es otro de los factores principales de infección. El principal factor no modificable es el tipo de cirugía, produciéndose más infecciones en el trasplante cardíaco y la revascularización (115). Fuera de esto, y asumiendo que debe mantenerse la asepsia quirúrgica tanto del espacio como del personal, existen algunas

técnicas intraoperatorias que permiten mejorar el pronóstico y disminuir la infección (94, 109, 116,146):

- Al seleccionar la técnica a realizar para una cirugía de revascularización, en pacientes de alto riesgo es preferible evitar el uso de arterias mamarias bilaterales como origen del bypass, ya que se asocia con mayor riesgo de infección (115-116). Las diferencias encontradas en la tasa de infección según se realice la intervención con o sin soporte de CEC no son concluyentes (123).
- Los tiempos prolongados de CEC y de clampado aórtico también se asocian a mayor tasa infección, por lo que debe insistirse en acortarlo al máximo (123).
- Los tejidos deben manejarse lo menos agresivamente posible, ya que cirugías más traumáticas y el sangrado excesivo conllevan mayor riesgo de infección (123). La transfusión de hemoderivados también se ha demostrado como un factor de riesgo, mayor cuanto más alto sea el volumen de hemoderivados trasfundidos, por lo que la hemostasia debe ser rigurosa (88). El uso de programas de transfusión restrictivos se ha asociado a un descenso del número de infecciones de modo que un umbral de de 8g/dL se ha mostrado tan seguro como el de 10g/dL, reservando los umbrales más altos para pacientes inestables (153-154).

Optimización de la situación basal y manejo de las comorbilidades	
Entidad	Objetivo
Diabetes Mellitus	HbA1c < 6.5% - 7.5% y Glucemia <200mg/dL
Tabaquismo	Abstinencia del tabaco al menos 4 semanas antes
Enfermedad pulmonar crónica	Fisioterapia respiratoria y ajuste de medicación
Malnutrición	Albúmina <2.5g/dL
	Pérdida >10% de masa corporal
	Baja masa muscular
Obesidad	Control de peso, sin recomendación de pautas concretas. La pérdida de peso exagerada se asocia a peor pronóstico
Detección de colonización preoperatoria y descolonización selectiva	
<i>S. aureus</i>	Detección de portadores nasales si es posible Descontaminación de colonizados con mupirocina tópica. Si no hay cribaje, descontaminación a todos.
Infecciones activas	Completar el tratamiento siempre que sea posible Sin referencias al pronóstico de los intervenidos bajo tratamiento antibiótico con infección controlada
Intervenciones perioperatorias	
Preparación de la piel	Higiene con jabón (antiséptico o no) y recorte del vello
Profilaxis antibiótica	
Antisepsia de la piel	Inmediatamente antes de la intervención con clorhexidina o yodóforos de base alcohólica
Optimización de la técnica quirúrgica	Trabajar con tiempos quirúrgicos lo más cortos posibles En caso de revascularización en enfermo de riesgo, no utilizar injertos de mamaria bilaterales Manipulación y hemostasia cuidadosa Políticas de transfusión restrictivas Considerar antibiótico tópico previo al cierre (esponjas de gentamicina, pomada de vancomicina) Cierre esternal en 8. Considerar suturas recubiertas de triclosán
Intervenciones postoperatorias	
Control de glucemia	Desde la entrada en quirófano, diabéticos y no diabéticos Glucemias <200mg/dL, < 180mg/dL en críticos Indicada la perfusión IV si se mantienen niveles elevados
Protocolos de "fast track"	Extubación y retirada precoz de dispositivos invasivos Analgesia minuciosa y fisioterapia dirigida precoz
Descontaminación selectiva	Valorar antibioterapia local o sistémica según gérmenes locales en pacientes que se prevea ventilación mecánica más de 48h

Tabla 5. Medidas de prevención de las infecciones durante el postoperatorio de la cirugía cardíaca.

1.4.5. Cuadros clínicos específicos

1.4.5.1. La infección del lecho quirúrgico

La infección del lecho quirúrgico ha sido el foco infeccioso que clásicamente ha levantado mayor preocupación. Según los criterios de inclusión aplicados, los estudios epidemiológicos registran entre un 1 y un 10% de incidencia. Según la infección se extienda por encima de la fascia del pectoral o afecte al esternón o el mediastino, se divide en infección superficial y profunda (15). Esta última aparece en el 1 -3% de los postoperatorios y se asocia a una gravedad mucho mayor, con una mortalidad estimada entre el 20 y 45% (155-161).

Según si el momento de aparición es antes o después de los 30 días, hablaremos de infección precoz o tardía. La diferencia fundamental entre ambas es la forma clínica, siendo más característico de las tardías las fístulas, abscesos y osteomielitis. El momento de manifestación más habitual es entre los 10 y 14 días de postoperatorio, con signos de infección local (dolor, eritema de la herida, inestabilidad esternal, supuración) y sistémica (fiebre, leucocitosis, taquicardia y taquipnea, disfunción orgánica), siendo la técnica de confirmación diagnóstica la tomografía y la positividad de los cultivos microbiológicos (15, 161). Durante las tres primeras semanas la especificidad de la tomografía se reduce a la mitad por dificultad de distinguir las colecciones infecciosas con remanentes de la cirugía (especificidad 39% Vs 85% pasado ese tiempo), lo que puede compensarse mediante un SPECT con leucocitos marcados con tecnecio99 (105-106). En cuanto a los estudios microbiológicos, el 80% son producidas por CGP, en especial a *S. epidermidis* y *S. aureus*.

Además del tratamiento antibiótico en base a las mismas reflexiones descritas para la profilaxis, es necesario plantearse el control quirúrgico del foco (155, 162). Seleccionar un único procedimiento como ideal es poco factible por las múltiples variables que influyen en

los resultados, recomendándose el considerar factores como el momento de presentación, el número de factores de riesgo de complicaciones y las técnicas que se hayan empleado previamente a la hora de elegir la mejor técnica (162). El desbridamiento con cierre primario e irrigación de la herida es el tratamiento quirúrgico clásico, eficaz en más del 95% de los casos. También se ha mostrado eficaz y seguro diferir el cierre tras el desbridamiento para facilitar el drenaje de detritus y la cicatrización, programando una nueva intervención en 2 -4 días para cierre si la evolución es favorable o nueva limpieza en caso de no serlo (104, 163). Estudios recientes proponen que tras el primer desbridamiento hasta el cierre se someta la herida a tratamiento de presión negativa. Estos dispositivos de aspiración adheridos a piel por sistemas cerrados, favorecerían la depuración de restos con respecto a la habitual irrigación y cambio de cura, además de mejorar la perfusión local por los cambios de presión y la asepsia por limitar la manipulación de la herida a los momentos de cirugía. Las complicaciones descritas de estos dispositivos son escasas y el coste es superponible al de las técnicas clásicas, aunque la evidencia disponible se basa en estudios observacionales (164-167). En los casos en los que la infección haya provocado destrucción seria de tejidos, se propone reconstrucción con epiplón o pectoral, que se ha visto eficaz en más del 90% de los intervenidos (168).

1.4.5.2. La neumonía postoperatoria

La neumonía postoperatoria suele ser una NAVM. Sucede en un 8% de los enfermos sometidos a cirugía cardíaca, llegando al 50% en los pacientes intubados durante más de 48h tras la intervención. Se asocia a mayor estancia y morbilidad, duplicando la de los pacientes que no sufren una neumonía (169-170). La manifestación clínica característica es la presencia de insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares en los estudios radiológicos

y clínica inflamatoria sistémica, confirmado mediante muestras microbiológicas. Los gérmenes frecuentes son las bacterias, en especial la *Pseudomonas spp.* y el *S. aureus*, seguidas por las enterobacterias (170). El manejo implica cobertura antibiótica en caso de sospecha, de amplio espectro si el paciente cumple criterios de infección nosocomial, ajustada según antibiograma en cuanto sea posible, durante 8 días. Duraciones superiores no mejoran el resultado clínico y aumenta la incidencia de BMR, por lo que debe restringirse a pacientes inmunodeprimidos o con complicaciones locales (171).

1.4.5.3. Las infecciones asociadas a dispositivos endovasculares

Las infecciones asociadas a dispositivos más frecuentes son las bacteriemias relacionadas con catéter, ya sean intravenosos o intraarteriales. Su presencia multiplica por 5 el riesgo de una infección de herida quirúrgica (172). En el último informe ENVIN-UCI, se observó que en el postoperatorio de cirugía cardíaca el 4.8% de los pacientes sufrían una infección nosocomial, siendo la bacteriemia relacionada con catéter la tercera en frecuencia, con una incidencia acumulada de 1.7% y una densidad de incidencia de 3.1 infecciones por cada mil días de catéter (173).

La sospecha de este tipo de infecciones suele establecerse a raíz de un síndrome febril en paciente con catéteres sin otro foco evidente, sobre todo si la zona de inserción está eritematosa o las manifestaciones son sugestivas de bacteriemia (fiebre elevada en pico, tiritona, livideces, ...). La sospecha implica la retirada del catéter además de la cobertura antibiótica, y la confirmación viene dada por los cultivos microbiológicos del catéter. En los casos en los que no es posible la retirada del dispositivo porque no hay disponible otro acceso venoso o porque el dispositivo es de soporte vital, deben extraerse hemocultivo a través del

catéter y por punción periférica y contabilizar el tiempo de crecimiento bacteriano o el número de colonias (66). Tiempos más cortos de crecimiento o recuentos de colonias más altos en los cultivos extraídos a través del dispositivo implican que éste es el origen de la bacteriemia y que este debe retirarse, incluidas las cánulas de los dispositivos de soporte vital siempre que sea posible (174). En caso de que el paciente esté dependiente de dispositivo o que por motivos técnicos no sea viable el cambio de canulación, debe plantearse una antibioterapia a largo plazo mientras no pueda extraerse la cánula, siguiendo la respuesta con hemocultivos de control (175).

Los gérmenes aislados con más frecuencia son el *S. epidermidis*, otros SCN y los *Enterococcus*, seguidos por los BGN y el *S. aureus*, frente a los que debe ir orientada la cobertura antibiótica. La fungemia asociada a catéter tampoco es infrecuente en este contexto, más en enfermos graves y con dispositivos de asistencia, a los que debe enfocarse también el estudio diagnóstico, aunque su cobertura empírica es controvertida, proponiéndose sólo para enfermos con factores de riesgo (161).

1.4.5.4. Las infecciones urinarias postoperatorias

La incidencia de las infecciones asociadas al sondaje vesical en el postoperatorio de cirugía cardíaca se sitúa en torno al 1.9%, con una densidad de incidencia de 3.4 episodios por cada 1000 días de sondaje. La asociación con mortalidad es controvertida y, cuando existe, suele atribuirse a una relación indirecta, por la necesidad de sondaje de los pacientes extremadamente graves y con más morbimortalidad (173).

Los gérmenes que más frecuentemente la causan son los BGN, principalmente *E.coli* y *Pseudomonas spp*, y *Candida spp*. Cabe recordar que la presencia de gérmenes en el cultivo

de orina no implica que exista una infección, sino que para que se considere diagnóstico debe asociarse a un recuento elevado del germen o a síntomas clínicos. La presencia de bacteriuria asintomática no es indicación de tratamiento antibiótico, ni siquiera antes de la intervención de cirugía cardíaca, ya que no evita las ITU postoperatorias y no se ha visto relación con las infecciones de herida (176). La maniobra fundamental del manejo de estas infecciones es la retirada de la sonda, además de la cobertura antibiótica en caso de la infección se demuestre o en los casos sospechosos con factores de gravedad o riesgo de mala evolución.

1.4.5.5. Las infecciones intraabdominales en el postoperatorio de cirugía cardíaca

Las infecciones intraabdominales, aunque infrecuentes en el postoperatorio de cirugía cardíaca, conllevan una alta mortalidad. De todas, la más habituales son las peritonitis y las sepsis derivadas de la isquemia mesentérica, con una incidencia entre el 0.15% y 0.5% y una mortalidad de hasta el 80%, seguidas de las colecistitis (incidencia 0.02 – 0.27%, mortalidad 16.7% - 25%) y las peritonitis por perforación secundaria a ulcus o diverticulitis (incidencia 0.07% - 0.1%, mortalidad 31.7% - 60%) (177-181).

La clínica se caracteriza por dolor abdominal, alteraciones del tránsito intestinal, distensión y signos de irritación peritoneal en las fases más avanzadas. Lo inespecífico de los síntomas hace que, sin apoyo de las pruebas de imagen, la infección sea difícilmente distinguible de otras complicaciones postoperatorias más leves, como el íleo post-CEC. La TAC vuelve a jugar un papel relevante, si bien pacientes con estudio no concluyente o con imposibilidad de movilización a radiología pueden precisar una laparoscopia diagnóstica. Se ha expuesto la seguridad y fiabilidad de la laparoscopia a pie de cama con el objetivo de

obtener un diagnóstico precoz y que permita la instauración del tratamiento quirúrgico oportuno (182-183).

Dado que este tipo de infecciones suele analizarse en la bibliografía desde una perspectiva quirúrgica o junto con otras complicaciones intraabdominales como la pancreatitis o la hemorragia digestiva, en los principales estudios publicados no hay datos microbiológicos específicos de este contexto fuera de casos clínicos atípicos o circunstancias particulares como el trasplante cardíaco. Las recomendaciones del manejo son con una cobertura antibiótica que no difiere de la del global de la población, más una intervención precoz para el control de foco según el criterio del cirujano para el caso concreto (resección de zonas perforadas o isquémicas, cierre de perforaciones, colecistectomía, colecistostomía, drenaje de colecciones, etc) (178). No hay evidencia para recomendar en este contexto un manejo conservador sobre el invasivo o viceversa.

Un caso especial de infección abdominal es la colitis por *Clostridium difficile*. Se caracteriza por la presencia de diarrea, dolor y distensión abdominal y se diagnostica mediante la presencia de la Toxina A o B en heces y mediante endoscopia. Este tipo de infección está en aumento tanto a nivel intra como extrahospitalario, sobre todo en Estados Unidos, con una incidencia en el postoperatorio de la cirugía cardíaca de hasta un 3%. La mortalidad, que puede llegar a superar el 20%, se concentra en los casos de curso fulminante y los asociados con megacolon. Su manejo empieza, independientemente de la gravedad, por un uso restrictivo de la antibioterapia retirando todo antibiótico que no sea imprescindible y la optimización del tratamiento de la comorbilidad. En los casos graves el tratamiento es antibiótico con fidaxomicina, metronidazol o vancomicina, dejando la resección intestinal para casos de megacolon, hemorragias no controlables o perforación (184).

PUNTOS CLAVE: La infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca

- ❖ *La infección es un evento relativamente frecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca y conlleva una alta morbimortalidad.*
- ❖ *La exposición a la CEC confiere a estos pacientes un estado de activación inflamatoria y de la coagulación que dificulta el diagnóstico diferencial con la sepsis, y hace que los cambios hemodinámicos sean más intensos en caso de que se presente una infección, obligando a un manejo más minucioso.*
- ❖ *Se han identificado circunstancias de riesgo para la infección operatoria cuyo control estructurado en programas de prevención iniciados en el preoperatorio ha mostrado reducir el riesgo hasta un 90%. El ajuste prequirúrgico de comorbilidades, la profilaxis antibiótica precisa, la técnica quirúrgica delicada con tiempos cortos, hemostasia meticulosa y asegurando la estabilidad esternal, y el postoperatorio “fast track” evitando la hiperglucemia y con pautas restrictivas de transfusión son los puntos clave para conseguirlo.*
- ❖ *Las formas más habituales de infección son las derivadas de dispositivos, la infección de lecho quirúrgico y las infecciones intraabdominales, con una tendencia temporal al aumento de las primeras y disminución de las dos últimas.*
- ❖ *En cuanto a los gérmenes, los BGN son predominantes. En la bacteriemia y en la infección de la herida quirúrgica, los CGP son los gérmenes predominantes. No son habituales las infecciones fúngicas, aunque deben considerarse en enfermos de riesgo con focos abdominal, urinario e intravascular.*

1.5. LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

1.5.1. Concepto y clasificación de inmunodepresión

Las inmunodeficiencias son síndromes debidos a una alteración de la función inmunitaria que provoca la incapacidad del organismo para defenderse de células anómalas, tanto infecciosas como neoplásicas. Clínicamente se manifiestan como la aparición de procesos tumorales atípicos o infecciones de repetición, anormalmente graves, demasiado prologadas, producidas por gérmenes que no son patógenos habituales o por varios microorganismos simultáneamente. Los términos inmunodeficiencia, inmunodepresión e inmunosupresión suelen utilizarse indistintamente en la literatura, aunque la tendencia es a aplicar “inmunodeficiencia” a los trastornos de inmunidad primarios, “inmunodepresión” al concepto general de déficit inmunitario e “inmunosupresión” a los trastornos secundarios inducidos por fármacos (185-186).

Una inmunodeficiencia primaria es aquella presente desde el nacimiento, debida a trastornos genéticos habitualmente hereditarios, y una secundaria la que aparece a edades más avanzadas como consecuencias de otros procesos (185). Entre las causas de este último tipo destacan la diabetes, la uremia, los procesos autoinmunes y oncohematológicos, la cirrosis, la desnutrición y las infecciones, en especial por VIH, además de la inmunosenescencia de los ancianos y las farmacológicas. Terapias como la quimioterapia, los corticosteroides o los inmunomoduladores han mejorado el pronóstico vital y la calidad de vida en enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunes, tumorales, el trasplante o la enfermedad injerto contra receptor, a costa de un mayor riesgo de complicaciones infecciosas. Con el aumento de la incidencia de estas patologías y la generalización del uso de

estos fármacos, cada vez es más común en el día a día tratar a pacientes con inmunodepresión (186).

1.5.2. Mecanismos de inmunodepresión

La respuesta inmune es un proceso complejo que engloba fundamentalmente dos tipos de respuesta: la inespecífica o innata y la específica o adaptativa. La primera actúa contra cualquier célula que exhiba en su superficie patrones moleculares asociados a patógeno que, al contactar con los efectores de esta respuesta (linfocitos NK, monocitos-macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y sistema del complemento), los activan e inducen la destrucción de la célula reconocida como nociva. La respuesta adaptativa, sin embargo, es específica para el antígeno detectado. En un primer contacto el organismo desarrolla mecanismos contra el antígeno específico (sensibilización inmunitaria), mientras que en los siguientes el antígeno es reconocido de inmediato y la respuesta es más rápida y potente al estar los mediadores ya desarrollados (memoria inmunitaria).

La respuesta adaptativa se divide en respuesta humoral, mediada por linfocitos B y anticuerpos, y la respuesta celular, mediada por linfocitos T citotóxicos. En la primera, los linfocitos B evolucionan a células plasmáticas al contactar con el antígeno, produciendo anticuerpos que bloquearán las toxinas o marcarán los gérmenes mediante la unión a sus receptores específicos para activar el complemento y la fagocitosis. En la respuesta celular, el contacto con el antígeno activa los linfocitos T CD8 o citotóxicos, responsables de destruir la célula patológica. En ambas respuestas, los linfocitos T CD4 colaboradores actúan como reguladores. Según el estímulo que se produzca al contacto con el antígeno, estos linfocitos se polarizan hacia uno u otro subtipo, y según el subtipo liberarán una combinación

determinada de citocinas e interleucinas que activarán un espectro concreto de células inmunes, marcando el tipo de respuesta y la resistencia o susceptibilidad a la infección.

El proceso es dependiente tanto del antígeno que desencadena la respuesta (naturaleza, cantidad de inóculo, vía de entrada) como de los receptores y citocinas producidos por la respuesta innata desencadenada primero y la respuesta adaptativa después. Así, un entorno con predominio de determinados mediadores hará que la respuesta sea por uno u otro mecanismo y con ello que el daño por el patógeno avance, se resuelva, se cronifique o se complique (187). A pesar de la complejidad, existen generalidades para cada patógeno que ayudan a comprender la relación de cada inmunodeficiencia con las infecciones:

- La **inmunidad frente a bacterias** depende de si se trata de un germen intra o extracelular. En las extracelulares, el efector fundamental es el macrófago, sobre todo en la respuesta mediada por el complemento frente al peptidoglicano de los CGP o los lipopolisacáridos de los BGN. Esta respuesta innata suele ser suficiente, pero en cantidades mayores o en gérmenes más virulentos, como los más resistentes a la fagocitosis por estar encapsulados, es imprescindible la inmunidad humoral mediada por IgG inducida por linfocitos CD4 subtipo Th2. En las intracelulares, como las micobacterias o las clamidias, la fagocitosis es insuficiente y es necesaria la inducción macrofágica por citocinas liberadas por los linfocitos Th1 (TNF- α e IFN- γ).
- La **inmunidad frente a virus** es principalmente citotóxica, en un primer momento por linfocitos NK y posteriormente por linfocitos CD8 activado por una respuesta Th1 mediada por TNF- α , IFN- γ e IL-2. Es habitual que exista una combinación con la respuesta humoral, donde los anticuerpos frenan la progresión del virus y activan la destrucción de la célula infectada.

- La **inmunidad frente a hongos** es básicamente innata, mediada por macrófagos y neutrófilos, siendo infrecuente que intervenga la respuesta adaptativa. Son gérmenes habitualmente oportunistas, especialmente frecuentes en la neutropenia. Cuando interviene la respuesta adaptativa, como en la histoplasmosis, los mecanismos son celulares y evoluciona de la misma manera que en infecciones bacterianas intracelulares, mediadas por Th1 y con efecto nocivo de las Th2. Pueden sintetizarse anticuerpos específicos que, aunque son útiles en el diagnóstico serológico, no parecen tener actividad protectora.
- La **defensa frente a protozoos** varía según el ciclo vital del microorganismo. Así, la respuesta a los intracelulares como la *Leishmania* o el *Toxoplasma* será mediada por Th1, a los extracelulares como los helmintos por Th2, y a los de ciclo mixto intra y extracelular como el *Plasmodium* o el *Tripanosoma* por una respuesta compleja Th1 o Th2 según la fase de desarrollo del germen.

Cuando se alteran estos mecanismos, se produce una disfunción de la inmunidad frente al correspondiente grupo de gérmenes y aumenta la vulnerabilidad al mismo. Según lo descrito, las alteraciones de la inmunidad humoral por disfunción de linfocitos B o anticuerpos, como ocurre en la plasmaféresis, conllevaría más riesgo de infección sobre todo por bacterias y parásitos, y las disfunciones de la inmunidad celular a infecciones o reactivación de virus, hongos y micobacterias. En las inmunodeficiencias secundarias es habitual que intervengan varios mecanismos, mientras que en las primarias suele estar alterada una sola de estas funciones. La Tabla 6 resume las principales causas de inmunosupresión con sus correspondientes mecanismos y las infecciones que se han visto más frecuentemente asociada a cada tipo (187-189).

Condición clínica	Inmunidad afectada	Fisiopatología	Expresión clínica
Diabetes Mellitus	Celular/Humoral	Disfunción linfocitaria, de la fagocitosis y de la quimiotaxis de macrófagos	Mayor riesgo de infecciones en general
Insuficiencia renal crónica	Celular/Humoral	Defectos de quimiotaxis leucocitaria y de fagocitosis Fallo de anticuerpos de memoria	Mayor riesgo de infecciones en general
Infiltración de médula ósea (tumoral, tuberculosis, leishmaniasis, malaria)	Celular/Humoral	Pérdida de precursores hematopoyéticos	Mayor riesgo de infecciones en general
Desnutrición proteica	Celular/Humoral	Fallo de maduración y función global innata y adaptativa	Mayor riesgo de infecciones en general
Déficits de Zn /Vitamina C	Innata	Fallo de la barrera mucosa	Mayor riesgo de infecciones en general
Vitamina D, Calcio	Innata	Fallo de macrófagos	Déficit de manejo de gérmenes intracelulares (tuberculosis)
VIH	Celular	Depleción de linfocitos T CD4	Mayor riesgo de infecciones en general
Edad avanzada	Celular/Humoral	Disminución de recuento de Linfocitos T y tendencia a diferenciación Th2	Mayor riesgo de infecciones en general
Asplenia (congénita o quirúrgica)	Innata	Disminución de la fagocitosis y del recuento total de macrófagos por falta de bazo	Mayor riesgo de infecciones por microorganismos encapsulados (neumococo, meningococo, <i>E. coli</i> , <i>Haemophilus</i> spp. y parásitos intraeritrocíticos).
Infecciones por CMV, sarampión o gripe	Celular	Linfopenia y anergia linfocitaria.	Riesgo de sobreinfección y de reactivación de otros procesos víricos

Tabla 6. Principales procesos y fármacos asociados a inmunodepresión. Mecanismos subyacentes y manifestaciones clínicas

Zn: Zinc; VIH Virus de la Inmunodeficiencia Humana; CMV, Citomegalovirus

Fármacos inmunosupresores	Inmunidad afectada	Fisiopatología	Expresión clínica
Glucocorticoides	Celular/Humoral Macrofágica	Alteración de la quimiotaxis y adhesión leucocitaria Disminución de citocinas (TNF α , IL-1 e IL-6) y derivados del ácido araquidónico (PG, LT) Anergia de linfocitos Disfunción de fagocitos Disminución de respuesta humoral (a dosis altas) Disminución de dilatación y permeabilidad capilar	Aumento de todo tipo de infecciones. Característica la reactivación de herpesvirus, en especial el VVZ en uso crónico sistémico Aumento de infecciones fúngicas, incluido <i>P. jirovecii</i>
Antimetabolito (AZA)	Celular Innata	Fallo de maduración y función global linfocitaria (Inhibición de respuesta T específica) Riesgo de neutropenia	Aumento del riesgo de infecciones por herpes y fúngicas Aumento de infecciones bacterianas Posible relación con activación de papilomavirus
Inhibidores de la síntesis de purinas (MMF)	Celular/Humoral	Fallo de maduración y función global linfocitaria Fallos de adhesión y migración linfocitaria	Aumento del riesgo de infecciones por herpes, en especial CMV, y fúngicas Cierta protección frente a <i>Pneumocystis spp</i> Menos riesgo de infección por neutropenia que la AZA
Inhibidores de la calcineurina (CSA/FK)	Celular	Inhibición de síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, TNF α , IFN γ y de IL-2R e IL-7R \rightarrow Bloqueo del linfocito T. Disminución de la producción y proliferación de linfocitos B, sin efecto en la respuesta a Ac FK acción 10 – 100 veces más potente	Aumento de todo tipo de infecciones, en especial las víricas y las bacterias intracelulares Disminución de la respuesta a las vacunaciones CSA: efecto anti VHC in vitro

Tabla 6. Principales procesos y fármacos asociados a inmunodepresión. Mecanismos subyacentes y manifestaciones clínicas.

Ac: anticuerpos; AZA: azatioprina; CMV: citomegalovirus; CSA: ciclosporina A; FK: tacrolimus; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IFN γ : interferón gamma; IL: interleucina; LT: leucotrieno; MMF: mofetilato de mofetil; PG: Prostaglandinas; TNF α : factores de necrosis tumoral alfa; VHC: virus de la hepatitis C; VVZ: virus

Fármacos inmunosupresores	Inmunidad afectada	Fisiopatología	Expresión clínica
Inhibidores de la m-TOR (sirolimus, everolimus)	Celular	Inhibición de citoquinas (menos potente que CSA/FK) Inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas y de la citotoxicidad mediada por anticuerpos Inhibición de las células NK Inhibición de las señales mediadas por factores de crecimiento (inmunes y no inmunes)	Aumento de todo tipo de infecciones, en especial las víricas y las bacterias intracelulares Disminución de la respuesta a las vacunaciones Neumonía por <i>P. jirovecii</i> Úlcera orales Retraso de la cicatrización.
Anticuerpos policlonales antiinfocito (ATG, ALG)	Celular	Depleción inespecífica de células T (Posibilidad de neutropenia, trombocitopenia, y hemolisis) Liberación de cantidades altas de IL-1 y TNF α con las primeras dosis que pueden provocar una reacción inflamatoria sistémica.	Aumento de todo tipo de infecciones Predominan infecciones por <i>P. jirovecii</i> , VHS, VEB, CMV Potencial reacción pseudoanafiláctica.
Anticuerpos monoclonales antiinfocito (OKT3)	Celular	Inhibición de linfocitos selectiva por bloqueo del receptor CD3 Inducción de síntesis de citoquinas proinflamatorias (efectos similares a ATG/ALG) Bloqueo de la respuesta T específica Riesgo de reacción anafiláctica a la molécula.	Aumento de todo tipo de infecciones Predominan infecciones por herpesvirus, hongos y micobacterias. Potencial reacción pseudoanafiláctica.
Anti-IL 2R (CD 25) Basiliximab, Daclizumab	Celular	Bloqueo de células T no depletivo ni liberados de citoquinas.	No demostrada la asociación con infecciones características.

Tabla 6. Principales procesos y fármacos asociados a inmunodepresión. Mecanismos subyacentes y manifestaciones clínicas.

ALG: Globulina antiinfocítica; ATG: Timoglobulina; CMV: citomegalovirus; CSA: ciclosporina A; FK: tacrólimus; IL: interleucina; IL 2R: Receptor de la interleucina 2; m-TOR: Mammalian target of rapamycin; NK: Natural Killer; OKT3: Muromonab-CD3; TNF α : factores de necrosis tumoral alfa VEB: Virus de Epstein-Barr; VHS: Virus herpes simplex.

Fármacos inmunosupresores	Inmunidad afectada	Fisiopatología	Expresión clínica
Quimioterápicos, Alquilantes(ciclofosfamida) metotraxate	Celular/Humoral Innata	Pérdida tóxica de precursores hematopoyéticos por inhibición de síntesis de ADN	Aumento de todo tipo de infecciones En neutropenia, predominan enterobacterias, <i>Staphylococcus spp.</i> y hongos En linfopenia, predominan por virus, micobacterias y otros intracelulares <i>Listeria spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> y <i>Strongyloides stercoralis</i>
Anticuerpos monoclonales	Anti CD-20 (rituximab) Anti TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) Anti IL 1 (Anakinra)	Bloqueo de células B maduras	No se ha asociado a más infecciones salvo q se combinen con otro inmunosupresor Susceptibles a gérmenes intracelulares como las micobacterias Infecciones piógenas invasoras (<i>S. aureus</i>)

Tabla 6. Principales procesos y fármacos asociados a inmunodepresión. Mecanismos subyacentes o manifestaciones clínicas.

IL1: interleucina 1; TNFa: factores de necrosis tumoral alfa

1.5.3. Particularidades clínicas de la infección en el inmunodeprimido

Fisiopatológicamente, el desarrollo de la infección depende del desequilibrio entre el nivel de la exposición al microbio y el de la respuesta del huésped. En el tema que tratamos, la respuesta varía con la inmunodepresión, sucediendo que a mayor inmunodeficiencia la balanza se desequilibra a favor del germen, desarrollándose la enfermedad con menos inóculo, por gérmenes menos virulentos, más precozmente y con más agresividad.

Otro punto a considerar es que al no desarrollarse una respuesta inmune típica las manifestaciones clínicas no son las habituales. Es frecuente que no presenten fiebre, que los recuentos leucocitarios sean atípicos o incongruentemente normales o que el desequilibrio de moduladores inflamatorios los lleve a formas infrecuentes y graves de la enfermedad, incluido el shock séptico. Además, disminuye la rentabilidad de las pruebas de laboratorio, principalmente de las serologías y de los biomarcadores como la PCR o la PCT, dificultando todavía más el diagnóstico. En cuanto a los cultivos, debe considerarse que el grupo de patógenos que puede causar infección es mayor, de modo que a la hora de solicitar el análisis microbiológico debe tramitarse también aquellas dirigidas a los gérmenes atípicos, en muchas ocasiones no detectables en los estudios generales (187).

El impacto que estos hechos tienen en el pronóstico es nefasto. Se estima que la incidencia de sepsis oscila entre el 20 – 60% y la mortalidad hospitalaria puede llegar a un 70% en algunos subgrupos (190). La mejora de este pronóstico pasa por un tratamiento precoz y amplio, a pesar de lo que la baja capacidad de respuesta del huésped y la rápida y agresiva progresión del microbio llevan a resultados sean subóptimos comparado con otras poblaciones.

1.5.4. Prevención de la infección en el enfermo inmunodeprimido

Por la limitada capacidad de respuesta inmune a las infecciones, en estos enfermos cobra especial relevancia las terapias preventivas. La primera de las medidas es disminuir la exposición a los gérmenes. Ambulatoriamente se consigue evitando determinados entornos, mientras que en el hospital se realiza mediante medidas generales de control de infección y los aislamientos protectores. Bajo aislamiento son más frecuentes los cuadros de delirium, la aparición de eventos adversos prevenibles y una peor calidad asistencial y de los registros de la historia clínica (191-192), mientras que el único contexto con probado beneficio es el de la reducción de las infecciones fúngicas, principalmente por *Aspergillus*, en enfermos sometidos a trasplante de precursores de células hematopoyéticas (193), de ahí que las recomendaciones actuales limiten el aislamiento protector a estos pacientes, dejando el resto de contextos clínicos como un tema por resolver (194).

Otra de las medidas de prevención aplicada son los programas de cribado. La estrategia consiste en examinar si existen infecciones latentes y en evaluar la capacidad inmunitaria frente a infecciones contraíbles o reactivables por la inmunodepresión, para luego establecer medidas específicas en función de los riesgos detectados:

- Revisión de la historia clínica orientada a exposiciones (contacto profesional, uso de drogas parenterales, enfermedades de transmisión sexual, ...).
- Estudio de hemograma para descartar neutropenia o linfopenia.
- Análisis serológicos de infecciones víricas, parasitarias o de transmisión sexual (VIH, VHB, VHC, CMV, virus varicela zóster, virus herpes simple tipo 2, sarampión, toxoplasmosis, estrongiloides, VDRL para lúes).
- Test de Mantoux para descartar exposición a *M. tuberculosis*.

Una vez establecido el riesgo individual se ponen en marcha los medios oportunos, a considerar vacunaciones, profilaxis antimicrobianas y tratamiento de infecciones latentes. La Tabla 7 resume las recomendaciones sobre el uso de estas pautas para las causas más habituales de inmunosupresión (194-204).

1.5.5. Manejo de la infección en el enfermo inmunodeprimido

Independientemente de las medidas de prevención instauradas debe mantenerse una alta sospecha clínica. Por las anomalías en la expresividad de los síntomas, no es infrecuente encontrar con procesos oligosintomáticos donde incluso con vigilancia estrecha no es posible un diagnóstico y un tratamiento precoces, lo que conlleva un riesgo elevado de mala evolución. En algunos de estos procesos iniciar el tratamiento cuando existe identificación microbiológica sin síntomas es beneficioso con respecto a empezarlo cuando se presenta la clínica, por lo que se recomienda la seriación de dichas determinaciones. Este tipo de terapias se conoce como tratamientos anticipados y se ha planteado su uso en infecciones fúngicas y por CMV.

La terapia anticipada para la infección por CMV se recomienda en el trasplante de órgano sólido y se basa en la determinación de proteínas o ADN vírico mediante estudios de antigenemia o moleculares cuantitativos internacionalmente estandarizados. La aplicación se orienta a enfermos con inmunodeficiencia celular que no están sometidos a profilaxis para detectar reactivaciones o primoinfecciones (205).

Proceso asociado a la inmunosupresión

	Tratamiento con anti-TNFα	Tratamiento con esteroides	VIH/SIDA	Trasplante de órgano sólido	Tratamiento con citotóxicos	TPH
Cribado						
VIH	SI	SI	SI	SI	SI	SI
VHB	SI	PRD > 20mg/d (un mes)	SI	SI	SI	SI
VHC	SI	NE	SI	SI	SI	SI
VHE	NE	NE	NE	NE	NE	SI
VHS	NO	NO	SI	SI	SI	SI
CMV/VEB/VVZ	SI	NE	SI	SI	SI	SI
Test de Mantoux	SI	PRD > 15mg/d 1mes	SI	SI	SI	SI
Toxoplasmosis	NO	NO	SI	SI	SI	SI
Estrongiloides	NE	En zona endémica si PRD > 20mg/día	NE	NE	NE	NE
Sífilis	SI	NE	SI	SI	SI	SI
Colonización BMR	NE	NE	NE	NE	NE	SI

Tabla 7. Recomendaciones para la prevención de la infección en los principales grupos de enfermos inmunodeprimidos

BMR: Bacterias multirresistentes; CMV, Citomegalovirus; NE: No evidencia específica para el contexto; PRD: prednisona; SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; TNFα: "Tisular Necrosis Factor α" o Factor de Necrosis Tumoral α; TPH: Trasplante de Precursores hematopoyéticos; VEB: Virus de Eps Hepatitis B; VHC, Virus Hepatitis C; VHE, Virus Hepatitis E; VHS: Virus Herpes Simplex; VVZ: Virus Varicela Zoster, VIH, Virus de la Inmunodeficiencia

Vacunaciones		Tratamiento con anti-TNF α	Tratamiento con esteroides	VIH/SIDA	Trasplante de órgano sólido	Tratamiento con citotóxicos	TPH
VHA		SI	NO	NO	SI		NO
VHB		SI	NO	NO	SI		SI
dTp		SI	NO	NO	SI		SI
VPH		SI	NO	NO	SI		NO
MMR		SI	NO	NO	CONTRAINDICADA		SI
Influenza (inactivada)		SI	SI	SI	SI	SI	SI
Neumococo		SI	SI	SI	SI	SI	SI
Poliomielitis		SI	NO	NO	SI	SI	SI
VVZ		SI	Paciente > 50 años y > PRD 20mg/24h	NO	CONTRAINDICADA		Al menos 4 semanas antes
Meningococo		En zona endémica	NO	NO	SI	NO	SI
<i>Haemophilus influenzae</i>		NO	NO	NO	NO	NO	SI

Tabla 7. Recomendaciones para la prevención de la infección en los principales grupos de enfermos inmunodeprimidos

TNF α : "Tisular Necrosis Factor α " o Factor de Necrosis Tumoral α ; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana; SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; TPH: Trasplante de Precursores hematopoyéticos; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: Virus de la hepatitis B; dTp: vacuna Difteria-Tétanos-Pertusis; VPH: Virus del papiloma humano; MMR: Measles-Mumps-Rubeola, vacuna triple vírica; VVZ: Virus Varicela Zoster; PRD: Prednisona

Medidas generales		Tratamiento con anti-TNF α	Tratamiento con esteroides	VIH/SIDA	Trasplante de órgano sólido	Tratamiento con citotóxicos	TPH
Anti-toxoplasmosis	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI
Entorno protector	NE	NE	NE	NE	NE	NE	SI
Medidas de contacto	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI
Tratamiento							
VHB	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI PCR positiva
VHC	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Sífilis	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI
Tuberculosis	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
Profilaxis*							
CMV	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO
VHS	NO	NO	Valorar profilaxis secundaria en recurrencias graves	Un mes, si no recibe profilaxis para CMV	En la terapia de inducción para leucemia en casos seropositivos	En enfermos seropositivos	En enfermos seropositivos
VVZ	NO	NO	NO	NO	NO	NO	En enfermos seropositivos

Tabla 7. Recomendaciones para la prevención de la infección en los principales grupos de enfermos inmunodeprimidos.

TNF α : "Tisular Necrosis Factor α " o Factor de Necrosis Tumoral α ; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana; SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; TPH: Trasplante de Precusores hematopoyéticos; NE: Sin evidencia específica para el contexto; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: Virus de la Hepatitis C; PCR: "Polimerase Chain Reaction"; CMV: Citomegalovirus; VHS: Virus Herpes simple.

*Se describen las indicaciones de profilaxis primaria. Además de los descritos en el cuadro, en el enfermo VIH las profilaxis secundarias para infecciones por Leishmania, *Cryptosporidium* spp, *microsporidia*, *Isospora belli*, criptococo, histoplasma, coccidiomycosis, *blastomices* y *penicillium marneffe*.

Tratamiento con anti-TNF α		Tratamiento con esteroides		VIH/SIDA		Trasplante de órgano sólido		Tratamiento con citotóxicos		TPH	
Profilaxis (continuación)											
Toxoplasmosis	NO	NO	NO	Primaria en seropositivos con <100 CD4/ μ L y secundaria siempre	NO	NO	NO	NO	Solo profilaxis secundaria		
Profilaxis de enfermedad fúngica invasora	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	En Neutropenia febril, EICH o Neutropenia profunda y prolongada ¹⁰	SI		
<i>P. jirovecii</i> *	Si > 3 FIS ó Si > 2 FIS, siendo uno un inhibidor de la calcineurina	PRD > 20mg/d 4sem Y otro factor de riesgo de neumonía por <i>P. jirovecii</i> **	Si < 200 CD4/ μ L ó < 14%	SI SI Candidiasis orofaríngea ó enfermedad definitiva de SIDA previas Considerar si 200–250 CD4/ μ L, si no se puede garantizar control en 3 meses	SI	SI la pauta lleva: PRD > 20 mg/d > 1mes ó Análogos de las purinas (mercaptopurina, fludarabina)	SI	SI	SI, asociada a cobertura para gérmenes encapsulados		
Profilaxis de infección invasiva por BGN	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	En neutropenia febril, EICH o neutropenia profunda y prolongada			

Tabla 7. Recomendaciones para la prevención de la infección en los principales grupos de enfermos inmunodeprimidos

TNF α : "Tisular Necrosis Factor α " o Factor de Necrosis Tumoral α ; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana; SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; TPH: Trasplante de Precursores hematopoyéticos; FIS: Fármacos inmunosupresores; EICH: Enfermedad Injerto contra huésped; BGN: Bacilos Gram Negativos; PRD: Prednisona

*En todos los grupos se indica la profilaxis secundaria de *P. jirovecii*

** Los factores de riesgo de neumonía por *P. jirovecii* en pacientes reumáticos son: la enfermedad de Wegener, el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis que curse con afectación intersticial pulmonar y que el tratamiento con asocie esteroides con otro inmunosupresor, principalmente ciclofosfamida, rituximab o un anti TNF α .

Una vez que hay datos compatibles con infección activa, deben solicitarse estudios microbiológicos que incluyan el análisis de los gérmenes oportunistas más frecuentes según el tipo de inmunosupresión, además de los patógenos potenciales que tendríamos en cuenta en un inmunocompetente en las mismas circunstancias.

Si el nivel de sospecha es alto o si la infección está confirmada, es fundamental instaurar un tratamiento precoz basado en dos pilares: ajustar el tratamiento antimicrobiano y tratar la inmunodeficiencia (187, 192). El tratamiento antimicrobiano es la base del manejo como en cualquier infección y sigue los mismos principios que en la población general, con la particularidad de que el espectro debe ser más amplio dado que los gérmenes potencialmente nocivos son más y porque su contacto con los cuidados sanitarios es prácticamente seguro y la resistencia a antimicrobianos más frecuente (192). Para cumplir este principio suele ser necesario combinar antifúngicos, antibióticos y antivíricos con la terapia de base del proceso que provoca la inmunodepresión o con fármacos inmunosupresores. El uso simultáneo de tantos fármacos tan complejos en un enfermo con difícil manejo de por sí implica riesgo de interacciones y reacciones adversas que obliga a tener especial precaución con las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno (206).

El tratamiento de la inmunodeficiencia difiere en función del contexto clínico:

- Cuando es una enfermedad la que inmunodeprime, está indicado optimizar su tratamiento, como por ejemplo administrar antirretrovirales en un enfermo VIH (207).
- Cuando no hay opciones seguras para tratar la enfermedad de base, como pueden ser casos de enfermos oncohematológicos o autoinmunes en los que los esteroides o la quimioterapia potenciarían la inmunodepresión y podrían agravar la infección antes de controlar el proceso de base, la opción sería añadir preparados suplementarios que

resuelvan problemas concretos, como la gammaglobulina para corregir un déficit de anticuerpos o los factores estimulantes de colonias si hay una neutropenia (206). Estos compuestos también pueden considerarse para potenciar la respuesta inmune en casos concretos de infección, como la retinitis por CMV del paciente VIH o en infecciones invasivas por CMV de los pacientes con trasplante torácico (208-209).

- Cuando la inmunodeficiencia es secundaria al tratamiento inmunosupresor, debe sopesarse el beneficio de contrarrestar la infección con el riesgo de descompensar la enfermedad por la que se indicó dicho tratamiento. La pauta general es reducir la inmunosupresión en casos graves, pero no hay datos que confirmen que el impacto de este cambio sea lo suficientemente beneficioso para la infección como para asumir el riesgo que supone su retirada (rechazo en un trasplantado, brote de una enfermedad inflamatoria, ...).

Un enfoque interesante aún en desarrollo, es el ajuste personalizado, proponiéndose monitorización inmunológica individualizada, mediante niveles de inmunoglobulinas, complemento, subpoblaciones linfocitarias, CD30 soluble e iATP en los linfocitos T CD4, adaptando los niveles de inmunosupresión y las profilaxis según los resultados (210).

PUNTOS CLAVE: La infección en el paciente inmunodeprimido

- ❖ *La inmunodeficiencia es la incapacidad del sistema inmune para enfrentarse a células patógenas. Las secundarias son las provocadas por otras patologías o por fármacos. El envejecimiento poblacional, la comorbilidad y el uso de inmunosupresores o antitumorales hace cada vez más frecuente el tratar enfermos inmunodeprimidos.*
- ❖ *Según el mecanismo inmune que se altere, se desarrollará un tipo característicos de infección. Así, en las disfunciones de células citotóxicas abundarán las infecciones víricas, en las neutropenias las fúngicas y en las hipogammaglobulinemias o disfunciones de células B las infecciones bacterianas o por parásitos.*
- ❖ *El déficit inmune hace que la enfermedad se desarrolle con menos cantidad de inóculo, por gérmenes menos virulentos, más precozmente, con más agresividad, con formas clínicas atípicas y con bajo rendimiento de los estudios diagnósticos, conllevando un pronóstico especialmente grave.*
- ❖ *Ante la dificultad para enfrentarse a la infección activa, son especialmente relevantes la prevención y la terapia anticipada, comenzando por disminuir el contacto con los gérmenes, continuando con programas de cribado que reconozcan debilidades inmunológicas que tratar y pautando antibioterapia para gérmenes especialmente relevantes en cuanto se detecten, incluso sin síntomas.*
- ❖ *Cuando la infección sea manifiesta, el estudio debe ser exhaustivo y el tratamiento precoz y de amplio espectro por el amplio abanico de gérmenes probables y el alto riesgo de progresión a sepsis.*
- ❖ *En casos seleccionados debe valorarse tratar la inmunodeficiencia, sopesando siempre el riesgo-beneficio, en especial cuando su tratamiento implique riesgo de descompensar otros procesos.*

1.6. LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE TRASPLANTADO CARDIACO

1.6.1. La inmunosupresión en el trasplante cardíaco

Los pacientes sometidos a un trasplante sufren una inmunodepresión por el tratamiento inmunosupresor utilizado para evitar el rechazo. Inmunológicamente se corresponde con una inmunodeficiencia compleja con predominio del componente celular, sobre la que podemos aplicar todas las particularidades descritas en la sección anterior. A pesar de ser el factor principal, no solo la inmunosupresión determina la presencia de una infección. El conjunto de condiciones de un enfermo en un momento concreto que marcan el riesgo de infección se conoce como estado neto de inmunosupresión (Tabla 8) (206)

Desde el mismo momento del implante, el sistema inmune del receptor reconoce como ajenas las proteínas del injerto y se induce una respuesta tanto innata como adaptativa, mediada por células, anticuerpos y complemento, similar a la descrita para los procesos infecciosos (211). Según el tipo de respuesta que se desencadene se desarrollará una u otra forma de rechazo:

- En el rechazo hiperagudo se produce una reacción inmediata al implante mediada por anticuerpos preformados frente a los antígenos HLA del injerto, provocando una reacción inflamatoria del órgano de curso fulminante con oclusión de su vasculatura y fallo del injerto en minutos u horas (211).
- El rechazo agudo se desencadena en su mayor parte mediante la activación del receptor del linfocito T ante alguno de los antígenos del injerto. La activación del receptor lleva a la inducción de la calcineurina, que a nivel intracelular provoca síntesis y liberación de citoquinas que amplifican la respuesta inmune, siendo la más relevante la IL2.

Estos mediadores inducen de forma paracrina la amplificación clonal de las células inmunitarias y a distancia la activación de células B, células T citotóxicas y células NK. Su manifestación clínica es en forma de disfunción del injerto (211).

- El rechazo humoral o mediado por anticuerpos es una forma de rechazo agudo en la que la respuesta está mediada por inmunoglobulinas formadas frente a los antígenos del donante, siendo de especial relevancia los anticuerpos anti-HLA específico del donante (DSA). Se estima que hasta un 24% de los casos de rechazo agudo asocian daño mediado por anticuerpos (212-213).
- A largo plazo, los anticuerpos formados y la activación de linfocitos T y de células endoteliales repercuten en la aparición de la vasculopatía coronaria del injerto, que es la forma de expresión del rechazo crónico. A parece en el 8% de los enfermos el primer año y en el 32% a los cinco, manifestándose como disfunción del injerto debida al engrosamiento de la capa íntima de la pared coronaria, disminución del calibre vascular y consiguiente isquemia del órgano. Aunque muchos mecanismos están por concretar, se sabe que esta entidad es más frecuente cuanto menor la compatibilidad, mayor el número de eventos de rechazo y si existen anticuerpos contra células endoteliales (211-214).

La terapia inmunosupresora frena la reacción de aloinmunidad bloqueando al linfocito T, buscando que el sistema inmune no responda al estímulo inducido por los antígenos del injerto, situación que se conoce como tolerancia inmunitaria. Para conseguirlo, cada tipo de inmunosupresor se ha dirigido contra un punto clave del proceso. Estos fármacos se han combinado en distintos regímenes en función de la aparición de nuevas drogas o de nueva evidencia sobre sus utilidades y limitaciones, aunque aún ahora existe controversia en algunos aspectos de la pauta de tratamiento.

Fármacos, secuencia y dosis
Profilaxis
Fármacos y el momento de instauración
Tratamientos asociados
Quimioterapia o inmunosupresión previa
Antibioterapia de amplio espectro
Interacciones con otros fármacos y reacciones adversas
Integridad de barrera cutánea
Lesiones cutáneas
Heridas y drenajes
Catéteres vasculares o urinarios
Ventilación mecánica
Situación inmune
Neutropenia
Déficit de complemento
Hipogammaglobulinemia
Linfopenia
Otra inmunodeficiencia
Otro trasplante
Enfermedades inflamatorias
Insuficiencia adrenal
Infecciones
Virus inmunomoduladores (CMV, VEB, VIH, VHB, VHC, VHS)
Infección latente y colonización
Alteraciones metabólicas
Uremia
Desnutrición
Edad
Alcoholismo
Cirrosis
Diabetes
Condiciones post-trasplante
Disfunción orgánica post trasplante (incluido FPI)
Exposición a brotes infecciosos
Politransfusión
Condiciones quirúrgicas
Reintervención
Dehiscencias y colecciones
Tiempo de isquemia o de intervención prolongados
Remanente de tejidos desvitalizados

Tabla 8. Factores determinantes del estado neto de inmunosupresión.

Adaptado de Fishman JA et al. Am J Transplant. 2017; 17: 856–879. (206).

CMV: citomegalovirus; FPI: Fracaso Primario del Injerto VEB: Virus de Epstein-Bar; VHB: Virus de la Hepatitis B; VHC: Virus de la Hepatitis C; VHS: Virus Herpes Simple; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

1.6.1.1. La pauta de inducción

Uno de los puntos de controversia en la inmunosupresión es cuál es la mejor manera de iniciarla. Más del 50% de los equipos de trasplante lo hacen con una primera pauta especialmente intensa conocida como pauta de inducción, que busca inducir tolerancia al injerto en esta primera fase en la que la activación inmune y el riesgo de rechazo son mayores.

Esta primera droga puede tratarse de un agente que reduzca el número de linfocitos o depletivo, o un agente no depletivo. Entre los primeros destacan los anticuerpos policlonales antitimocito (timoglobulina) y el anticuerpo monoclonal frente a CD3 (OKT3). De ellos, el OKT3 ha entrado en desuso por su toxicidad, el riesgo de infecciones y la disponibilidad de alternativas terapéuticas, mientras que las globulinas se utilizan en algunos centros previa premedicación con glucocorticoides y antihistamínicos, debido a la reacción anafilactoide que generan en su primera administración por la liberación de interleucinas. Este efecto puede no ser bien tolerado hemodinámicamente y por ello hay equipos que han desestimado su uso frente a los fármacos no depletivos como el basiliximab, que es un anticuerpo monoclonal que inhibe CD25, el receptor de la IL2, impidiendo la progresión de la señal proinflamatoria (215).

Cuando analizamos los resultados de estas pautas, se observa que utilizar terapia de inducción reduce el número de episodios de rechazo celular y que podría retrasar la aparición de la vasculopatía coronaria del injerto, más con timoglobulina que con los anti-IL2, aunque por otra parte hay referencias sobre su asociación a infecciones a medio plazo y con tumores a largo (211, 215-216). A pesar de las limitaciones en la evidencia, cabe considerar su uso principalmente en los casos de mayor riesgo de rechazo como son los jóvenes, sensibilizados, afroamericanos y los pacientes con asistencia mecánica circulatoria en el momento del trasplante. También son útiles en aquellos casos con riesgo de desarrollar toxicidad con los fármacos anticalcineurínicos, ya que con el uso de la inducción se mantiene la

inmunosupresión suficiente como para poder retrasar su introducción hasta el quinto día post-trasplante (211, 215-216).

1.6.1.2. El tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento es la base para prevenir los episodios de rechazo. Consiste en la combinación de tres tipos de fármacos con diferentes mecanismos de acción, conocido como triple terapia, compuesta por un esteroide, un inhibidor de la calcineurina y un fármaco antimetabolito. Partiendo de dosis elevadas en el postoperatorio inmediato, la intensidad se reduce conforme lo hace el riesgo de rechazo, readaptándola si surgen circunstancias que puedan afectar a la inmunidad.

- Los esteroides son un fármaco indispensable en las fases precoces del trasplante, por su rápido efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. El uso prolongado se ha asociado con riesgo de todos los tipos de infección, osteopenia, mioneuropatía e hiperglucemia, siendo una recomendación su uso en dosis lo menores posibles y por tiempo limitado (211, 216).
- Los fármacos antimetabolito, antimetabólicos o inhibidores de la síntesis de nucleótidos, representados por el MMF y la AZA, son inhibidores de la proliferación celular y se pautan también desde el postoperatorio inmediato. En el estudio aleatorizado comparando la combinación MMF con CSA frente a AZA con CSA se observó un descenso de los episodios de rechazo en el primer grupo, por lo que el MMF ha ido sustituyendo progresivamente a la AZA en los protocolos de inmunosupresión (217). Su contrapunto son las citopenias, el aumento de riesgo de infecciones víricas, principalmente por CMV, y los trastornos gastrointestinales.

- Los fármacos anticalcineurínicos o inhibidores de la transmisión de la señal de la calcineurina, representados por la CSA y el FK, son la base del protocolo de mantenimiento. Las diferencias fundamentales entre ellos son la potencia inmunosupresora y el perfil de toxicidad, siendo más potente y neurotóxico el FK y con más capacidad de inducir hipertensión arterial y nefrotoxicidad la CSA. En los estudios comparativos de ambos fármacos combinados con AZA la capacidad de reducir los episodios de rechazo fue similar, mientras que en estudios más recientes analizando la combinación con MMF sucedieron menos rechazos al año con la combinación con FK (218-219). En base a ello, ha ido sustituyendo progresivamente a la CSA en la clínica.
- Los inhibidores de la señal de proliferación o inhibidores de la m-TOR, representados por el sirolimus y el everolimus, han demostrado una reducción del número de rechazos, de aparición de la vasculopatía coronaria del injerto, procesos neoplásicos e infecciones víricas cuando se utilizan en lugar de los fármacos antimetabolito. Sin embargo, lo hacen a costa de generar problemas en la cicatrización, insuficiencia renal y de un aumento de las infecciones fúngicas en el caso del sirólimus, y también de bacterianas con el everolimus a dosis altas (219-220). En base a esto, se consideran como opción a valorar según el riesgo individual para casos con rechazo de repetición, rechazo sin causa desencadenante, tumores, vasculopatía coronaria del injerto o infecciones por CMV. Su uso en los primeros seis meses del trasplante se descarta por los problemas que generan de cicatrización y debe considerarse su retirada en los pacientes tratados con ellos que deban someterse a alguna intervención (216).

Cuando sucede un episodio de rechazo agudo, su control pasa por administrar glucocorticoides a dosis altas, reforzado con timoglobulina en los casos de compromiso hemodinámico o ausencia de respuesta tras 12 a 24 horas de esteroides, además de

intensificar las pautas de mantenimiento. En estos periodos en los que se potencia el tratamiento, más en enfermos con rechazo recidivante que por definición presentan dos o más episodios de rechazo en 3 meses, son especialmente vulnerables ante la infección por la intensidad de tratamiento inmunosupresor que requieren, llegando a recomendarse el reinicio de las profilaxis según el riesgo individual (213-214, 216). El rechazo mediado por anticuerpos es una entidad todavía con muchas controversias en el trasplante cardíaco, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Las terapias frente a estos episodios incluyen la plasmaféresis, las inmunoglobulinas inespecíficas y el rituximab, ecolizumab o bortezomib (216).

1.6.2. Factores de riesgo de infección y medidas de prevención

En los últimos años la incidencia de infecciones post-trasplante ha aumentado en consonancia con mayor indicación de trasplante en personas más ancianas y más enfermas, bien sea por comorbilidad o por gravedad de la enfermedad de base (221). La situación crítica en el momento del trasplante se asocia con más riesgo de infección y morbimortalidad postoperatoria, tanto por la propia severidad como por las maniobras de riesgo infeccioso que su manejo conlleva. Existe más factores, quirúrgicos y clínicos pre y postoperatorios, que se han asociado también con predisposición al desarrollo de infección (Tabla 9), si bien la capacidad para cuantificar el riesgo concreto de un paciente o para una infección es limitada. Para estimarlo, se han publicado sistemas de puntuación que podrían ser de utilidad en la clínica (222-225).

De entre los métodos comentados para prevenir la infección en el inmunodeprimido, son de especial relevancia en el trasplante las profilaxis antimicrobianas, concebidas como la

administración de fármacos que eviten el desarrollo o adquisición del germen por personas no infectadas en riesgo de estarlo durante un periodo. Su uso se ha generalizado en los protocolos post-trasplante ya que se asocia a una disminución de la incidencia y mortalidad de las infecciones sobre todo por gérmenes oportunistas (226). Su uso está indicado para controlar el desarrollo de las infecciones de especial frecuencia y consecuencias, principalmente durante las etapas en las que la inmunosupresión es más intensa en los que el riesgo de infección se dispara (227). Los regímenes de profilaxis varían entre centros, entre pacientes e incluso en un mismo paciente a lo largo de su enfermedad, siendo de especial interés la evidencia disponible para la toma de decisiones en determinados cuadros:

- El cotrimoxazol se indica a todos los sometidos al trasplante como profilaxis de la infección por *P. jirovecii*. Ha hecho casi desaparecer esta infección durante las etapas de profilaxis, siendo más habitual su aparición en fases avanzadas coincidiendo con los momentos de mayor inmunosupresión, sobre todo con los episodios de rechazo. Previene además la infección por *T. gondii* y reduce las ITU, la meningitis por *Listeria monocytogenes* y muchas de las infecciones por *Nocardia spp* (206, 212). Se recomienda administrarlo ya desde el postoperatorio inmediato y valorarlo durante los periodos en los que se deba intensificar la inmunosupresión.
- El efecto protector de cotrimoxazol frente a *T. gondii* hace sopesar la necesidad de screening y profilaxis frente a este microbio en esta época de profilaxis universal con cotrimoxazol. Dado que se han descrito casos de toxoplasmosis en pacientes tratados con este fármaco a dosis bajas o no diarias, se propone el uso de pirimetamina si existe alto riesgo de toxoplasmosis (228-229).

Tipo de trasplante
Patología que lleva al trasplante
Gravedad
Ventilación mecánica
Intervenciones previas
Desnutrición (pre o post- trasplante)
Edad
Linfopenia pretrasplante
Exposición previa a infecciones
Factores derivados del donante
Infecciones latentes
Infecciones activas
Colonizaciones preoperatorias
Factores quirúrgicos
Técnica quirúrgica
Complicaciones intraoperatorias
Tiempo de isquemia
Tiempo quirúrgico
Contaminación del campo
Sangrado
Sitios quirúrgico próximos
Factores post- trasplante
Inmunosupresión
Hipogammaglobulinemia
Alteraciones circulatorias por afectación del injerto (trombosis arteriales o venosas, shock, sangrados)
Problemas técnicos no corregidos
Infecciones nosocomiales no quirúrgicas
Catéteres y tubos
Postransfusionales
Brotos hospitalarios
Otras infecciones

Tabla 9. Factores de riesgo de infección post-trasplante

- La profilaxis para CMV se indica en los pacientes de riesgo alto en función del estado serológico pretrasplante de donante y receptor. Se recomienda ganciclovir IV iniciado en las primeras 24h en los que cumplan los requisitos, mientras que en los pacientes con bajo o moderado riesgo será suficiente con administrar la profilaxis para la infección por virus herpes simple con aciclovir y continuar con una vigilancia de aparición del germen y tratamiento anticipado si procede según se describe en la Tabla 10 (205, 216).

Manejo preventivo de la infección por CMV	
R+	R-
D+	TRATAMIENTO ANTICIPADO
Riesgo moderado de reactivación	PROFILAXIS
Cribado vírico semanal o quincenal	Alto riesgo de primoinfección (infección procedente del donante)
Tratamiento para cualquier PCR o antigenemia positiva	Ganciclovir/valganciclovir de 3 a 12 meses
	Valorar cribado cada 15-30 días en pautas menores de 1 año
D-	TRATAMIENTO ANTICIPADO
Riesgo moderado de reactivación	VIGILANCIA CLÍNICA
Cribado vírico semanal o quincenal	Riesgo bajo de primoinfección (infección procedente del entorno)
Tratamiento para cualquier PCR o antigenemia positiva	
Tratamiento de la infección activa	
Pauta	Controles
Ganciclovir IV (5mg/kg/12h)	Controles de carga viral para valorar eficacia no antes de la primera semana de tratamiento
De elección en casos graves	Seriación de la función renal y ajuste de dosis si precisa.
Valganciclovir oral (900mg VO/8h)	Profilaxis o monitorización en los siguientes 3 – 6 meses
A valorar en casos leves-moderados o como desescalada desde la IV tras el control	

Tabla 10. Enfoque de la enfermedad por CMV. Aproximación a las pautas de profilaxis y tratamiento. CMV: Citomegalovirus; D+: Donante con serología para CMV positiva; D-: Donante con serología para CMV negativa. IV: intravenoso; R+: Receptor con serología para CMV positiva; R-: Donante con serología para CMV negativa. UI: Unidades internacionales; VO: vía oral.

- El uso de nistatina o cotrimazol se indica en el postoperatorio inmediato en cuanto se extube al paciente para la profilaxis de las candidiasis mucocutáneas (216). Una alternativa, sobre todo en aquellos enfermos con ventilación prolongada, es el uso a pesar de la intubación combinando la nistatina con clorhexidina como parte de la higiene oral rutinaria (54).
- La profilaxis de las infecciones por *Aspergillus spp* es más controvertida. La mayor parte de las recomendaciones plantean realizarla sólo en casos de alto riesgo, considerando como tales los que precisan hemodiálisis o reintervención, los que sufren infección por CMV, colonización por *Aspergillus* (del entorno o del árbol bronquial del enfermo), hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) o rechazo agudo. La diferencia entre los programas hace complicado obtener evidencia de calidad sobre qué pauta elegir, pero las equinocandinas o el voriconazol se proponen como los fármacos de elección sobre la anfotericina o el itraconazol (216). La anfotericina B deoxicolato o lipídica sistémicas son escasamente utilizadas por nefrotoxicidad, mientras que la anfotericina B liposomal nebulizada, con la ventaja de conseguir concentraciones bronquiales altas con menos efectos adversos sistémico, es una opción para muchos equipos. Sin embargo, la incidencia de broncoespasmo y la posibilidad de un reparto más irregular en el pulmón hacen que para muchos resulten más elegibles las fórmulas sistémicas, sobre todo en enfermos en VMI o con insuficiencia respiratoria. El itraconazol o el posaconazol tienen por principal limitación la irregularidad en su absorción, que genera una inestabilidad de los niveles plasmáticos, arriesgando a que disminuya su efecto, de modo que en caso de plantearse su uso es recomendable realizar monitorización de sus niveles (230-231).

- Un caso particular lo constituye la profilaxis de la infección latente por *M. tuberculosis*. Se trata de enfermos sin manifestaciones clínicas a pesar de ser portadores del germen, con riesgo de desarrollar una reactivación si se somete a tratamiento inmunosupresor. Por ello, se recomienda la realización de un test de Mantoux a todos los candidatos a trasplante para descartar la situación, de modo que a los enfermos con infección latente, esto es, con test de positivo sin datos de enfermedad clínica ni en la radiografía de tórax, se les somete a tratamiento con 300mg diarios de isoniazida oral suplementado con vitamina B6 durante al menos 9 meses, con especial vigilancia de la toxicidad hepática y de los riesgos de interacción con el tratamiento inmunosupresor (232).
- La profilaxis de la infección de lecho quirúrgico sigue la misma pauta que el general de las cirugías cardíacas, pero considerando la colonización de donante y receptor. Si el receptor está colonizado por una BMR, se propone seleccionar el antibiótico según antibiograma, intentando reservar los carbapenémicos. Si la colonización es por una enterobacteria productora de carbapenemasas, el riesgo-beneficio de la profilaxis no se ha demostrado, salvo en centros con una elevada incidencia de infecciones del lecho quirúrgico (148, 233).

A partir del momento en el que sea posible el descenso de la inmunosupresión, las profilaxis pueden disminuirse o incluso retirarse, recomendándose el reinicio si se necesita aumentar la inmunosupresión por ejemplo por un episodio de rechazo (216).

1.6.3. El papel del donante en las infecciones post- trasplante

El implantar un tejido procedente de otra persona conlleva la posibilidad de que los patógenos del donante se trasfieran al receptor e invadan sus tejidos incluso años después del procedimiento. Esta amenaza surge cuando el donante padece una infección latente, una infección activa no tratada o una colonización derivadas de los cuidados pretrasplante. Para evitarla, se recomienda realizar cribaje de los potenciales gérmenes que puede acarrear, adaptado al entorno clínico, estacional y geográfico, y plantear medidas de control del microbio antes y después del trasplante según se describió en la Tabla 7.

Aunque las referencias sobre la epidemiología de estas infecciones son escasas por la disparidad de registros entre centros y las dificultades para distinguir las derivadas del receptor (206), se estima que las infecciones derivadas del donante no predecibles, debidas a gérmenes poco habituales no incluidos en los cribados, suceden en menos del 1% de los trasplantes, mientras que la infección no intencionada sucede entre el 1% – 2% (234-235).

Las infecciones activas en el donante se identifican a raíz de sus manifestaciones clínicas. Se recomienda su tratamiento incluso si no está confirmada, e idealmente controlarse antes de la extracción del órgano (206, 236). No hay datos concluyentes sobre cuál es la duración ideal de la antibioterapia ni sobre cuál debe ser el periodo de espera entre el fin del tratamiento y el trasplante, en caso de que sea necesario completar el ciclo antibiótico. De existir una infección activa, debe considerarse si el trasplante es conveniente sopesando la urgencia del receptor, los datos microbiológicos y las alternativas de tratamiento. De realizarse el trasplante antes del fin del tratamiento, debe mantenerse el antimicrobiano en el receptor hasta su cumplimiento ya que, como en cualquier paciente inmunocomprometido, las infecciones incompletamente tratadas recidivan (187, 206).

Las infecciones latentes están más frecuentemente causadas por virus y gérmenes oportunistas. Son más difíciles de identificar por la falta de expresión clínica y los periodos de ventana en los que los test microbiológicos pueden no detectar los patógenos. Para su estudio, se somete también al donante a protocolos de cribado que, aunque heterogéneos entre centros, son superponibles a los ya descritos en el receptor. Cuando se identifica alguna de estas infecciones, debe sopesarse el riesgo-beneficio para cada caso, procediendo al trasplante bajo el tratamiento antimicrobiano correspondiente.

La colonización del donante es también un punto a incluir en el estudio pretrasplante. Aunque no es una contraindicación, puede implicar graves riesgos en el post- trasplante. En el estudio de los gérmenes colonizantes se recomienda detección de portadores mediante estudios microbiológicos, analizando el perfil y el patrón de resistencias de cada centro para orientar las pautas de aislamiento, la intensidad de la higiene y las pautas de antibióticos. Según los gérmenes que porte y el lugar de colonización, se proponen pautas de descolonización (jabones antisépticos para colonizaciones cutáneas, antibioterapia inhalada para colonizaciones bronquiales, ...), adaptar la profilaxis quirúrgica del receptor para cubrir específicamente estos gérmenes o incluso mantenerla a largo plazo en casos en los que el impacto sea clínicamente relevante (206, 233).

1.6.4. Particularidades clínicas de la infección post-trasplante

En los pacientes trasplantados la infección supone un reto diagnóstico. Por una parte, hasta un 40% de los episodios son asintomáticos o atípicos por el bloqueo de la respuesta inflamatoria producido principalmente por los esteroides, la AZA y el MMF, lo que dificulta la sospecha y demora el diagnóstico, con el consiguiente perjuicio pronóstico (237-238).

Por otra parte, durante la evolución pueden surgir procesos semejantes a la sepsis que compliquen el diagnóstico diferencial. Se estima que más del 20% los síndromes febriles de estos pacientes no son infecciosos, sino debidas a trastornos con componente inflamatorio, neurológico o tóxico (233):

- Rechazo del injerto
- Reacciones a fármacos
- Respuesta inflamatoria postoperatoria por CEC o politrasfusiones.
- Complicaciones perioperatorias (dehiscencias, fístulas, ictus, hematomas, ...)
- Síndrome de reconstitución inmune

Además de la infección, el contacto con determinados microbios, en especial virus, provoca efectos conocidos como indirectos secundarios a una disregulación inmune. Se ha propuesto que mantener un microbioma normal promovería una función inmune adaptada, mientras que, si la interacción entre huésped y microbio se produce durante una infección, desencadenaría bloqueo de tolerancia, aumento de la respuesta innata y en general estimulación de la aloinmunidad que podrían llevar a infección por gérmenes oportunistas debido a inmunodepresión local o sistémica, daño del injerto por rechazo o lesión órgano específica como la vasculopatía coronaria del injerto. Sin embargo, los detalles concretos de estos mecanismos están aún por definir y se continúa trabajando en el campo (206, 239-240).

1.6.5. Particularidades del manejo de las infecciones post-trasplante

Los tratamientos de la infección deben indicarse en función de la gravedad del paciente y los potenciales patógenos, tan pronto como sea posible, ya que cualquier retraso o fallo de la cobertura se asocia a más mortalidad. El tratamiento de amplio espectro conlleva riesgo de

reacciones adversas, de interacción con los inmunosupresores y de resistencias antibióticas, estando indicado un ajuste en función de antibiograma y evolución clínica en cuanto se disponga de resultados de los cultivos. Un protocolo diagnóstico que implique un análisis del germen precoz y preciso permitirá restringir el espectro antibiótico y evitar este tipo de complicaciones (241-243).

La tasa de interacción, principalmente entre inhibidores de la calcineurina o de m-TOR con voriconazol, rifampicina, vancomicina, aminoglucósidos o macrólidos, debe ser tenido en cuenta a la hora de elegir la pauta antibiótica. Para resolver este problema, en otros contextos se ha planteado el uso de pautas cortas de antibioterapia, sobre lo que no hay estudios en trasplantados (233, 244).

El tratamiento antimicrobiano puede no ser suficiente para controlar la infección, haciendo necesario considerar una reducción de la inmunosupresión. Esto implica riesgo de síndrome de reconstitución inmune y de rechazo, sobre todo a la retirada de los fármacos anticalcineurínicos. Este riesgo es mayor si se disminuye en infecciones por determinados patógenos que durante su invasión desarrollan mecanismos de bloqueo inmune y por tanto de contención del rechazo, ya que la propia eliminación del patógeno con los antimicrobianos ya promovería la reconstitución. Los casos de infección fúngica invasiva, sobre todo histoplasmosis y criptococosis, están especialmente relacionados con la reconstitución inmune y debe tenerse en cuenta al disminuir la inmunosupresión (245).

Al revisar las aportaciones sobre el ajuste de inmunosupresión, algunos autores sugieren retirarla para la recuperación de la sepsis, mientras que otros afirman que al no haberse demostrado un beneficio no debe asumirse el riesgo de rechazo (233, 244). El ajuste o incluso la retirada de un tipo concreto de inmunosupresor en función del tipo de infección en curso

es la estrategia más recomendada, reduciendo esteroides en las infecciones bacterianas y fúngicas, inhibidores de la calcineurina en las víricas, AZA-MMF en neutropenia o los inhibidores de la m-TOR en las afectaciones de herida e infecciones pulmonares (246-248). Cabe recordar que, en caso de shock séptico, deben mantenerse los esteroides al menos con hidrocortisona a dosis de estrés por el riesgo de insuficiencia renal relativa asociada a la sepsis (249). La Figura 4 expone una propuesta de algoritmo para el paciente séptico.



Figura 4. Propuesta de algoritmo de ajuste de inmunosupresión para la sepsis post-trasplante

Adaptado de Timsit JF et al. Intensive Care Med. 2019;45(5):573-591 (233).

HLA: Human leukocyte antigen; MMF, Micofenolato de Mofetilo; PRD, Prednisona.

A la hora de elegir los vasoactivos y de analizar la respuesta a resucitación cabe considerar que ésta puede alterarse en receptores de trasplante renal y cardíaco, ya que la denervación renal simpática aumentaría el efecto de los vasopresores sobre la vascularización renal, mientras que la denervación cardíaca disminuiría el efecto de los inotrópicos sobre el injerto (250).

1.6.6. Cronología de la infección post-trasplante

Aunque los pacientes trasplantados tienen a lo largo de toda su evolución un riesgo superior al de la población general de desarrollar una infección, la gran mayoría de los episodios clínicamente relevantes ocurren en los primeros 180 días post-trasplante (200). Cada tipo de infección tiene un momento de aparición característico y predecible independiente del órgano que se haya trasplantado, como reflejo de los cambios en la evolución de los factores de riesgo de la infección. Así, clásicamente se divide la infección post-trasplante en tres etapas según los gérmenes e infecciones más frecuentes, a modo de guía a considerar cuando se plantee el diagnóstico diferencial y la cobertura antimicrobiana de un paciente trasplantado con sospecha de infección:

- ***Etapas precoz (de 0 a 30 días post-trasplante):*** En este periodo las infecciones se producen como consecuencia de predisponentes pretrasplante o perioperatorios, con lo que son típicamente nosocomiales o derivadas del donante. En consecuencia, los gérmenes que las causan son en su mayoría bacterias u hongos, englobando al 50% de todas las infecciones bacterianas que van a sufrir los trasplantados a lo largo de su evolución (200, 251-253). El riesgo de desarrollar una infección nosocomial en este momento es 18 veces mayor que el de otros pacientes críticos, siendo característicos cuadros como las infecciones del lecho quirúrgico, tanto del trasplante como de la inserción de los dispositivos de soporte vital (251). Las infecciones oportunistas son menos habituales en esta fase, ya que suele requerirse una inmunosupresión mantenida para su desarrollo. Cuando ocurren, suelen relacionarse con alteraciones inmunes o una excesiva exposición ambiental.

- **Etapa media (de 2 a 6 meses post-trasplante):** Este es el periodo característico de las infecciones por gérmenes latentes, procedentes del donante o del propio receptor, y por gérmenes oportunistas, en su mayoría virus herpes (CMV, VHB, Virus herpes simple), *P. jirovecii* y *T. gondii*. Como consecuencia de la generalización de las profilaxis con ganciclovir y sobre todo con cotrimoxazol, los patrones de infección han cambiado, haciendo que las neumonías por *P. jirovecii* y las infecciones graves por virus herpes simple hayan prácticamente desaparecido y que las toxoplasmosis sean anecdóticas (254-256).
- **Etapa tardía (a partir de los 6 meses post-trasplante):** En ella la inmunosupresión y el contacto sanitario es menor, por lo que las infecciones por cuidados son menos comunes, las oportunistas se reducen y las que predominan son las comunitarias. Las infecciones por cuidados que pueden aparecer son las derivadas de nuevos ingresos o, más rara vez, las que persisten desde el postoperatorio por complicaciones como las fístulas de lecho quirúrgico o las lesiones crónica de piel y partes blandas en zonas de inserción de dispositivos de asistencia circulatoria. Las infecciones oportunistas como expresión de los efectos directos del germen, surgen en los pacientes que no toleran una bajada de la inmunosupresión basal o en los momentos de aumento de inmunosupresión, sobre todo si existe disfunción renal, del injerto o diabetes. Más típicos de este periodo son los efectos indirectos de los microorganismos en forma de rechazo crónico o de procesos tumorales como los trastorno linfoproliferativo asociados a la infección por el virus de Epstein-Bar o los tumores derivados del virus del papiloma humano (206).

Estas etapas no son estrictas y el momento de aparición puede alterarse cuando la relación huésped-microbio se modifica por factores externos. Así, terapias de inmunosupresión aumentarán el riesgo de infección oportunista independientemente del momento post-trasplante, y una profilaxis adecuada la disminuirá a pesar de que el enfermo esté en fase de severa inmunosupresión.

1.6.7. Características de donantes y receptor en los programas de trasplante

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección para aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca terminal en los que no existen otras opciones terapéuticas. Desde la puesta en marcha de los programas de trasplante el dominio de la técnica y el manejo de los enfermos en insuficiencia cardíaca ha evolucionado tanto que las condiciones en las que el paciente se somete a la intervención son diferentes en la actualidad (257-258). En las primeras eras, enfermos estrictamente elegidos se sometían a una intervención con un desarrollo y una infraestructura más limitada; 25 años más tarde, la técnica quirúrgica está más depurada y el soporte tanto del receptor como del donante es más preciso y completo, mientras que los pacientes se han vuelto más complejos, con más comorbilidades y de más edad, debido a que con los buenos resultados de los programas los criterios de entrada en lista se han ampliado para ofrecer una alternativa a estos casos. El balance total de todos estos cambios resulta en unos resultados globales mantenidos o ligeramente favorables (257-259).

Un caso particular es el de los pacientes sometidos a trasplante en código urgente. Enfermos que en otras épocas hubiesen fallecido en shock cardiogénico, hoy en día sobreviven dependientes de sistemas de asistencia circulatoria, dejándolos sin más opción que un trasplante o un dispositivo de larga duración. A día de hoy, el avance técnico y la disponibilidad

de recursos para el implante de asistencias circulatorias mecánicas a largo plazo aun no es suficiente para dar salida a todo el volumen de enfermos en estas condiciones, resultando en un porcentaje elevado de casos que entran en trasplante de forma urgente, lo que se asocia a una mayor mortalidad y riesgo de complicaciones cuando lo comparamos con un trasplante programado (259-260).

A este respecto, a partir del registro de asistencias mecánicas circulatorias INTERMACS, se ha desarrollado la escala INTERMACS (Tabla 11) en la que se ordenan los diferentes grados de fallo cardíaco según su severidad, y se relaciona con las pautas y el plan de tratamiento recomendados para cada uno (259-260). En cuanto a la relación con la infección, la emergencia del trasplante, junto con la invasividad que implica su soporte vital, es otro de los factores que se han asociado a las tasas de infección postoperatorias (261).

Las condiciones de los donantes tampoco se han mantenido estables en el tiempo. Con las mejoras en el cuidado del paciente neurocrítico, cada vez hay menos éxitos por muerte encefálica. Los enfermos con patologías cerebrales graves ya no fallecen o lo hacen en circunstancias en las que no son candidatos a donantes cardíacos, resultando en una disminución de la disponibilidad de injertos (257). Las mejoras en las condiciones de seguridad vial y laboral, los equipos de seguridad de los vehículos y los de protección personal de los trabajadores han reducido el número de fallecimientos en accidentes y de TCE. Teniendo en cuenta que los pacientes afectados por TCE corresponden a rangos de edad menores, el resultado es una población de potenciales donantes envejecida y con daño cerebral de causa no traumática, fundamentalmente vascular (257). Esto tampoco favorece al trasplante cardíaco, ya que los factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral son comunes a los de enfermedad cardíaca, por lo que el corazón puede no ser el óptimo (262).

Nivel INTERMACS	NYHA	Descripción	Supervivencia a 1 año
1 Shock cardiogénico	IV	Inestabilidad hemodinámica pese a dosis crecientes de catecolaminas o asistencia mecánica circulatoria con hipoperfusión crítica de órganos diana	52,6% ± 5,6%
2 Deterioro progresivo a pesar de apoyo inotrópico	IV	Soporte inotrópico intravenoso con cifras aceptables de presión arterial y deterioro rápido de la función renal, el estado nutricional o los signos de congestión	63,1% ± 3,1%
3 Estable pero dependiente de inotrópicos	IV	Estabilidad hemodinámica con dosis de inotrópicos bajas o intermedias, pero necesarias debido a hipotensión, empeoramiento sintomático o insuficiencia renal progresiva	78,4% ± 2,5%
4 Síntomas en reposo	IV ambulatorio	Es posible la retirada del apoyo inotrópico, pero son frecuentes las recaídas sintomáticas, habitualmente con sobrecarga de fluidos	78,7% ± 3%
5 Intolerancia al ejercicio	IV ambulatorio	Limitación absoluta de la actividad física, con estabilidad es reposo, aunque habitualmente con retención moderada de fluidos y cierto grado de disfunción renal	93% ± 3,9%
6 Ejercicio limitado	III	Menor limitación de la actividad física y ausencia de congestión en reposo. Fatiga fácil con la actividad ligera	-
7 Clase funcional NYHA III avanzada	II-III	Pacientes en NYHA II-III sin balance inestable de fluidos actual ni reciente	-

Tabla 11. Clasificación INTERMACS de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

Adaptado de Barge-Caballero E et al. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(3):193-200 (260)

NYHA: New York Heart Association; INTERMACS: Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support

1.6.8. Tendencias en la epidemiología de la infección post-trasplante

El perfil actual de las infecciones en el trasplantado difiere del de las últimas décadas en forma, momento de presentación y sensibilidad a los antibióticos. Factores como las mejoras en la inmunosupresión, las profilaxis, el soporte vital y las técnicas quirúrgicas, se han relacionado con estos cambios (226, 262).

En general, el foco infeccioso más frecuente es el respiratorio, seguido de las derivadas de la intervención en el postoperatorio inmediato y de las ITU (206, 261- 266). En cuanto a los gérmenes más comunes, destacan los BGN y los CGP, más frecuentes en el primer mes post-trasplante por el contacto sanitario, con el consiguiente riesgo de desarrollo de una infección por BMR. Tanto la incidencia como la mortalidad por BMR está creciendo probablemente por el fallo de la cobertura antibiótica, aunque no hay estudios que analicen este hecho y las conclusiones de los disponibles podrían estar sesgadas por ser los colonizados enfermos más graves y tratados con más invasividad (264-266).

Entre las infecciones fúngicas, se han incrementado los episodios por *Aspergillus* no *fumigatus*, *Candida* no *albicans* y otros hongos micelares. Además, existe una tendencia a aparición más tardía y con menos gravedad y mortalidad (267). Al respecto, reseñar el impacto que la inmunosupresión pueda haber tenido, ya que el sirolimus y los inhibidores de la calcineurina, en especial el FK, han mostrado efecto antifúngico con *Aspergillus*, *Candida* y *Criptococcus*, mientras que el MMF disminuye la progresión de *P. jirovecii* (268).

En cuanto a las infecciones víricas, las principales tendencias son la aparición más tardía de las infecciones por CMV o virus herpes simple por la profilaxis, al mejor control de la transmisión de VHB y VHC por la disponibilidad de los cribados mediante técnicas de ADN y la relevancia de los procesos linfoproliferativos post-trasplante por virus de Epstein-Barr.

PUNTOS CLAVE: La infección en el paciente trasplantado cardíaco

- ❖ *Los pacientes sometidos a trasplante reciben una inmunosupresión compleja dirigida al control de la aloinmunidad. Estas pautas generan una inmunodeficiencia secundaria de predominio celular.*
- ❖ *La pauta de medicación es el mayor contribuyente al estado neto de inmunosupresión, constituyendo uno de los principales factores de riesgo de infección junto con la gravedad, la invasividad, la comorbilidad, las complicaciones quirúrgicas y la edad.*
- ❖ *Para evitar estas infecciones son necesarios protocolos de cribado de donante y receptor, pautando la profilaxis según el riesgo concreto. Los asociados a impacto clínico en el trasplante cardíaco son los dirigidos a la infección de lecho quirúrgico y frente a CMV, P. jirovecii, T. gondii, Aspergillus spp, Candida spp y M. tuberculosis.*
- ❖ *Al manejar la infección activa es imprescindible un alto índice de sospecha y una selección adecuada y precoz de la pauta antibiótica, en especial para evitar interacciones y reacciones adversas ante la asociación con la inmunosupresión.*
- ❖ *Reducir la inmunosupresión puede ser necesario en casos graves. Cuando se valore, debe sopesarse el riesgo de reconstitución inmune y consiguiente rechazo, y en los pacientes con sepsis la necesidad de una dosis mínima de esteroides por la insuficiencia adrenal relativa.*
- ❖ *La epidemiología de la infección tiene una cronología relacionada con la intensidad de la inmunosupresión y la incidencia de los factores de riesgo, de modo que en el primer mes predominan las infecciones asociadas a la intervención y los cuidados sanitarios, en el primer año las infecciones oportunistas y a partir de ahí las comunitarias.*
- ❖ *Las mejoras de los programas de trasplante han llevado a reducir la incidencia de infección y a mejorar el pronóstico, pero también a un cambio en el perfil del paciente con repercusiones aún desconocidas.*

2. JUSTIFICACIÓN



INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA EN EL POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE CARDIACO

2.1. ¿Por qué estudiar esta entidad?

El control de la infección constituye uno de los pilares clave a considerar en el éxito de un trasplante (269):

- Un estudio inmunológico pretrasplante completo, que permita seleccionar el injerto óptimo para cada receptor y minimizar así las complicaciones por aloinmunidad.
- Una detección y mantenimiento óptimo del donante y del injerto, que mantenga el órgano en las mejores condiciones posibles, minimice el tiempo de isquemia y disminuya la disfunción del injerto
- Una técnica quirúrgica depurada, utilizando el mínimo tiempo quirúrgico imprescindible para manejar sin agresividad los tejidos y realizar la hemostasia necesaria
- Una optimización de la pauta de inmunosupresión, que controle el rechazo con las mínimas infecciones y procesos tumorales.
- El control de las infecciones mediante una perspectiva global que abarque desde su prevención hasta su tratamiento precoz.

Entre un 30 y un 80% de los receptores de trasplante cardiaco sufrirá alguna infección durante su evolución. Un 20% de los fallecimientos serán por infección, suponiendo el motivo de éxitus individual más relevante tras la disfunción del injerto. Es la primera causa de mortalidad el primer año tras la intervención al provocar un tercio de los fallecimientos, mientras que en etapas avanzadas su impacto es menor que el del rechazo, la vasculopatía del

injerto o las neoplasias, siendo aun así la responsable de casi el 12% de los fallecimientos en los primeros 5 años (257-258, 261, 270-275).

La evidencia procedente de registros nacionales e internacionales muestra una concentración de la mortalidad en el periodo post-trasplante inmediato, la fase de más riesgo inmunológico, quirúrgico e infeccioso (Figuras 5 y 6) (257-258).

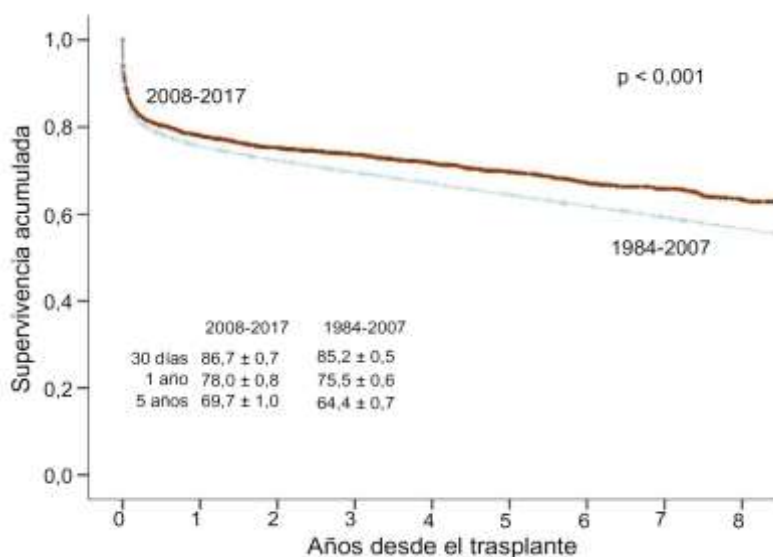


Figura 5. Curvas de supervivencia por eras de los programas de trasplante cardíaco en España (1984 – 2017)

En Gonzalez-Vilchez F et al. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018;71(11):952-960 (257).

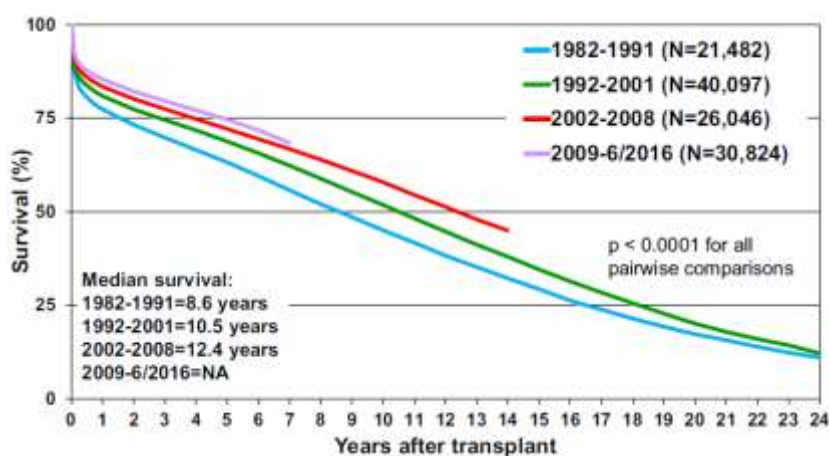


Figura 6. Curvas de supervivencia por eras de los trasplantes cardíacos incluidos en el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (1982-2016)

En Khush KK et al. J Heart Lung Transplant. 2018 Oct;37(10):1155-1168 (258)

Los registros multicéntricos sugieren que la infección postoperatoria sería la causa fundamental de un 10 – 17% de los fallecimientos precoces tras el trasplante cardiaco, pero los datos existentes en relación con sus características epidemiológicas, perfil microbiológico e impacto en morbilidad son muy limitados (257-258). En este sentido, se describe una tendencia temporal hacia un posible descenso de la infección post-trasplante cardiaco considerada en su globalidad, que se atribuye a una mejora de las estrategias preventivas (226), a la vez que un contradictorio incremento de la incidencia de infecciones nosocomiales que parece guardar relación con un perfil clínico más desfavorable de donante y receptor (233, 262).

2.2. Literatura previa sobre el tema a estudio

La extrapolación de la información recogida en la bibliografía con respecto a la infección nosocomial a un contexto clínico concreto, como es el caso del de nuestro programa de trasplante cardiaco, presenta algunas limitaciones. Por una parte, los criterios de infección son diferentes entre estudios y muchos de ellos se dirigen sólo a un foco o tienen un número limitado de enfermos. Además, en varios de los trabajos los datos proceden de análisis en los que la población objetivo no es el postoperatorio inmediato del trasplante cardiaco, sino el general de los trasplantes torácicos o de órgano sólido, o en los que el periodo de análisis es a largo plazo. Por último, los cambios temporales y las particularidades del manejo apenas han sido analizados en esta etapa, sino que la información se extrae de la revisión de estudios de diferentes años y centros. La Tabla 12 resume los datos de las principales publicaciones en las que se ha tratado el tema, reflejando las aportaciones y limitaciones de cada uno (253, 261, 270-299).

La mayor parte de los trabajos incluidos en esta revisión están orientados al estudio de infecciones concretas asociadas a cuidados sanitarios. Son de especial interés dos estudios unicéntricos y observacionales, resaltados en color en la tabla 12, con un diseño similar al que planteamos y enfocados específicamente al postoperatorio inmediato del trasplante cardíaco. Mattner F et al (273) incluye en su estudio enfermos sometidos a trasplante pulmonar además de cardíaco, lo que cambia el patrón de infección y lo vuelve una referencia poco representativa de nuestro contexto. Por su parte, el estudio de Shultes KC et al (261) se refiere a una población de 51 trasplantes cardíacos con una mortalidad precoz anormalmente baja (4%) en comparación con los registros nacionales e internacionales (257, 258), lo que dificulta la extrapolación de los resultados.

En resumen, y considerando las limitaciones comentadas, la revisión bibliográfica realizada sugiere que la infección postoperatoria precoz podría afectar a entre 22% y el 73% de los receptores de trasplante cardíaco, y que estos pacientes podrían tener una mortalidad inmediata prácticamente doble a los receptores que no presentan esta complicación. Como dato a tener en cuenta, destacar que la infección por gérmenes oportunistas, que tradicionalmente se ha relacionado con periodos más tardíos en la evolución tras el trasplante cardíaco, parece constituir una causa no infrecuente de infección nosocomial en estos individuos (261, 270-271).

Independientemente de lo aplicables que puedan ser los resultados de los estudios en base a las características de la población, también se debe considerar que la microbiología y los protocolos de manejo en cuanto a inmunosupresión y profilaxis difieren entre los centros y de las de los registros, pudiendo resultar en diferentes perfiles de infección que es necesario conocer para optimizar los cuidados (216).

Referencia	Autor (año)	Tipo	Población (N)	Objetivo	Seguimiento (periodo de estudio)	Foco	Incidencia	Mortalidad	Estudio de foco microbiológico	Estudio de factores de riesgo	Otros
261	Shultes KC et al. (2018)	OR-UC	TC (51)	Infección	30 días (2009 – 2014)	Todos	29,7%	4%	SI	SI	Estudio de tasa de acierto antibiótico
273	Mattner et al. (2007)	OP-UC	T. Torácico (208, 51 TC)	Infección nosocomial	Posoperatorio (2 – 250 días, 2002-2003)	Todos	25.5%	NE	SI	SI	Mortalidad e infección
274	Sanchez-Lazaro J et al. (2010)	OP-UC	TC (604)	Infección	1 año (1987 – 2009)	Todos	42.9%	NO	SI	SI	Referencia a la distribución cronológica
275	Montoya JG et al. (2001)	OP - UC	TC (620)	Infección	Toda la evolución (1980 – 1996)	Todos	NO	18% al mes 33% al año	SI	SI	Aporta incidencia por focos. La mortalidad es atribuida. Analiza tendencia temporal.
276	Van de Beek D et al. (2008)	OR - UC	TC (313)	Infección	Toda la evolución (1988 – 2006)	Todos	22 % precoz	26% al año	SI	Sólo víricas	Tasa de infección global 87% en 18 años De mortalidad

Tabla 12. Principales artículos publicados con referencia a la infección en el posoperatorio del trasplante cardiaco

OR: Observacional Retrospectivo; UC: unicéntrico; OP: Observacional Prospectivo; TC: Trasplante Cardiaco; NE: No especificado.

Referencia	Autor (año)	Tipo	Población (N)	Objetivo	Seguimiento (período de estudio)	Foco	Incidencia	Mortalidad	Estudio de foco	Estudio microbiológico	Estudio de factores de riesgo	Otros
271	Bernabeu-Wittel M et al. (1999)	OP-UC	TC (69)	Infección	1 año (1991 - 1996)	Todos	73%	62.5%	SI	SI	De mortalidad	La mortalidad es relacionada Referencia a oportunistas y nosocomiales
272	Miller LW et al. (1994)	OP-MC	TC (814)	Infección	1,5 años (1990 - 1991)	Todos	31%	13%	SI	SI	SI	Estudio de la distribución temporal
277	Muñoz P et al. (2012)	Revisión	TOS	Infección	Toda la evolución	Todos	30-60%	4 - 15%	NO	SI	SI	Revisión en función del germen, del periodo y del trasplante
253	Dorschner P et al. (2014)	Revisión	TOS	Infección	30 días	Neumonía	20 -35%	26-55.6%	SI	SI	SI	Revisión por focos y tipo de trasplante.
						Mediastinitis	8 - 40%	35%				
						Bacteriemia	15.8%	59.2%				
						<i>Cl. Difficile</i>	2.7%	NE				Incluye en bacteriemia la primaria y la secundaria

Tabla 12. Principales artículos publicados con referencia a la infección en el posoperatorio del trasplante cardiaco

OP: Observacional Prospectivo; UC: unicéntrico; MC: Multicéntrico; TC: Trasplante Cardiaco; TOS: Trasplante de Órgano Solido; NE: No especificado.

Referencia	Autor (año)	Tipo	Población (N)	Objetivo	Seguimiento (periodo de estudio)	Foco	Incidencia	Mortalidad	Estudio de foco	Estudio microbiológico	Estudio de factores de riesgo	Otros
271	Bernabeu-Wittel M et al. (1999)	OP-UC	TC (69)	Infección	1 año (1991 - 1996)	Todos	73%	62.5%	SI	SI	De mortalidad	La mortalidad es relacionada Referencia a oportunistas y nosocomiales
272	Miller LW et al. (1994)	OP-MC	TC (814)	Infección	1,5 años (1990 - 1991)	Todos	31%	13%	SI	SI	SI	Estudio de la distribución temporal
277	Muñoz P et al. (2012)	Revisión	TOS	Infección	Toda la evolución	Todos	30-60%	4 - 15%	NO	SI	SI	Revisión en función del germen, del periodo y del trasplante
253	Dorschner P et al. (2014)	Revisión	TOS	Infección	30 días	Neumonía	20 - 35%	26-55.6%	SI	SI	SI	Revisión por focos y tipo de trasplante. Incluye en bacteriemia la primaria y la secundaria
282	Ramos A et al. (2008)	OP - MC	TC (292)	Infección de lecho	1 año (2003 - 2005)	Mediastinitis	8 - 40%	35%	-	SI	SI	14 casos de infección
283	Senecal M et al. (2004)	OP - UC	TC (230)	Infección de lecho	Toda la evolución (1996 - 2002)	Bacteriemia	15.8%	59.2%	-	SI	SI	15 casos de infección

Tabla 12. Principales artículos publicados con referencia a la infección en el posoperatorio del trasplante cardiaco

OR: Observacional Retrospectivo; OP: Observacional Prospectivo; UC: unicéntrico; MC: Multicéntrico; TC: Trasplante Cardiaco; TOS: Trasplante de Órganos Sólido; CCA: Cirugía Cardíaca; NE: No especificado.

Referencia	Autor (año)	Tipo	Población (N)	Objetivo	Seguimiento (periodo de estudio)	Foco	Incidencia	Mortalidad	Estudio de foco	Estudio microbiológico	Estudio de factores de riesgo	Otros
284	Abid Q et al. (2003)	OR - UC	T. Torácico (776)	Infección de lecho	Toda la evolución (1985 – 2000)	Mediastinitis	2.7%	28.6%	-	Mínimo	De mortalidad	Estudio orientado al manejo quirúrgico
285	Rodrigues J et al. (2016)	OR - UC	TC (86)	Infección de lecho	Toda la evolución (2010 – 2014)	Inf. Herida y Mediastinitis	9.3 %	20.4%	-	SI	SI	Solo cinco cultivos 62.5% superficiales
286	Lepelletier D et al. (2005)	OP-UC	CCA/TC	Infección de lecho	Toda la evolución (2002-2003)	Mediastinitis	12.5%	Inf. Herida 5% Mediastinitis 22.2%	-	SI	SI	Estudio en todas las CCA, con datos según intervención
287	Carrier M et al. (2001)	OP-UC	TC (237)	Infección de lecho	Toda la evolución (1983 -2000)	Mediastinitis	Inf. Herida 5,7% Mediastinitis 3%	15% a 6 meses	--	NO	SI	Se estudian las intervenciones para control de foco
288	Filsoofi F et al. (2007)	OR-UC	TC (149)	Infección de lecho	Toda la evolución (1998-2005)	Mediastinitis	8,7%	31%	-	SI	SI	Se estudian las intervenciones para control de foco
289	Chou NK et al. (2008)	OR-UC	TC (315)	Infección de lecho	Toda la evolución	Mediastinitis	1,2%	25%	-	SI	NO	Solo 4 casos

Tabla 12. Principales artículos publicados con referencia a la infección en el posoperatorio del trasplante cardiaco

OP: Observacional Prospectivo; OR: Observacional Retrospectivo; UC: unicéntrico; TC: Trasplante Cardiaco; TOS: Trasplante de Órgano Solido; CCA: Cirugía cardiaca; Inf: Infección.

Referencia	Autor (año)	Tipo	Población (N)	Objetivo	Seguimiento (periodo de estudio)	Foco	Incidencia	Mortalidad	Estudio de foco	Estudio microbiológico	Estudio de factores de riesgo	Otros
290	Qasabian et al. (2004)	OR-UC	T. Torácico (953)	Diverticulitis	57 meses (1984-2000)	Diverticulitis	0,9%	NE	-	NO	NO	Análisis del manejo quirúrgico
291	Paudel S et al. (2016)	Metanálisis	TOS (30 estudios, N=21,683)	C. Difficile	Toda la evolución (1991-2014)	Colitis	7,4%	5,7%	-	-	NO	6 estudios en TC (N 1397) El pronóstico es combinado de muerte, colectomía o ingreso en UCI
292	Muñoz P et al. (2007)	OP-UC	TC (235)	C. Difficile	Toda la evolución (1993 -2005)	Colitis	14,9%	0%	-	-	SI	Referencia a las recidivas
293	Len O et al. (2012)	OP-MC	TOS (4472)	C. Difficile	720 días (2003-2006)	Colitis	0,94%	0%	-	-	SI	-
294	Boutros M et al. (2012)	OP-MC	TOS (1331)	C. Difficile	Toda la evolución (1999-2010)	Colitis	12,4%	8,5%	-	-	SI	Se analiza el manejo quirúrgico de los casos complicados

Tabla 12. Principales artículos publicados con referencia a la infección en el posoperatorio del trasplante cardiaco

OP: Observacional Prospectivo; OR: Observacional Retrospectivo; UC: unicéntrico; MC: Multicéntrico; TC: Trasplante Cardiaco; TOS: Trasplante de Órgano Sólido; NE: No Especificado

Referencia	Autor (año)	Tipo	Población (N)	Objetivo	Seguimiento (período de estudio)	Foco	Incidencia	Mortalidad	Estudio de foco	Estudio microbiológico	Estudio de factores de riesgo	Otros
295	Candel FJ et al. (2005)	OP-UC	TOS (382)	Shock séptico	Toda la evolución (1991 – 2000)	Bacteriemia con shock	14%	54,5%	SI	SI	De shock séptico	
298	Hsu RB et al. (2011)	OR-UC	TC (306)	Bacteriemia	Toda la evolución (1987-2008)	Bacteriemia	24%	30% al mes	SI	SI	SI	Análisis en función del momento diagnóstico
296	Rodríguez et al. (2006)	OP-UC	TC (309)	Bacteriemia	Toda la evolución (1988 – 2003)	Bacteriemia	15,8%	Total 59,2% Atribuída 12,2%	SI	SI	SI	Análisis en función del momento diagnóstico
297	Moreno A et al. (2007)	OP-MC	TOS + TPH (3926)	Bacteriemia	Toda la evolución (2003 – 2005)	Bacteriemia	8,2%	33%	SI	SI	De mortalidad	Referencia a la tasa el primer mes (60%)
299	Yeşilkaya et al. (2013)	OR-UC	TOS (927)	Bacteriemia	Toda la evolución (2004-2012)	Bacteriemia	6% en TC	NE	SI	SI	NO	Análisis en función del momento diagnóstico
298	Wagener MM et al. (1992)	OP-UC	TOS (125)	Bacteriemia	1 año (1987)	Bacteriemia	11%	33% a 2 semanas	SI	SI	SI	Análisis en función del momento diagnóstico

Tabla 12. Principales artículos publicados con referencia a la infección en el posoperatorio del trasplante cardiaco

OP: Observacional Prospectivo; OR: Observacional Retrospectivo; UC: unicéntrico; MC: Multicéntrico; TC: Trasplante Cardiaco; TOS: Trasplante de Órgano Sólido; NE: No Especificado

Por todas las razones expuestas, y dada las lagunas de conocimiento evidenciadas en la revisión bibliográfica previa, consideramos oportuno plantear un trabajo de investigación orientado a realizar una descripción de la epidemiología, el perfil microbiológico y la implicación pronóstica de la infección nosocomial postoperatoria en receptores de trasplante cardíaco, teniendo en cuenta las particularidades asistenciales locales de nuestro programa. El fin último del estudio sería detectar áreas de mejora que permitan optimizar los protocolos de cuidados del receptor de trasplante cardíaco, con la intención de mejorar la calidad de la asistencia y de los resultados clínicos.

3. OBJETIVOS

Atendiendo a las razones expuestas en el capítulo anterior, consideramos que la infección en el postoperatorio del trasplante cardiaco es una patología frecuente potenciales repercusiones pronósticas negativas, en la que conocer sus detalles, sobre todos desde el punto de vista etiológico y de manejo, puede llevar a detectar puntos de mejora con los que optimizar los cuidados y el seguimiento, con el consiguiente beneficio clínico para los pacientes.

La intención general del presente trabajo es caracterizar el síndrome de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardiaco desde un punto de vista clínico, microbiológico y etiológico, tomando como muestra a estudio la cohorte histórica de pacientes adultos que han recibido un trasplante cardiaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (antiguo Hospital Juan Canalejo).

El diseño del estudio se ha orientado a responder a los siguientes **objetivos principales**:

- Determinar la incidencia de infección nosocomial en el periodo postoperatorio tras el trasplante cardíaco en nuestra serie.
- Describir estructuradamente las características clínicas y microbiológicas de las infecciones en esta etapa.
- Analizar las pautas de manejo en la práctica y su adaptación a las recomendaciones.

Como añadido, a fin de medir el impacto que tienen en nuestro centro y los efectos del protocolo de cuidados aplicado a lo largo del periodo de estudio, hemos planteado adicionalmente los siguientes **objetivos secundarios**:

- Determinar la repercusión de la infección nosocomial sobre el pronóstico de los receptores de trasplante cardiaco a corto plazo:
 - Asociación con la mortalidad en UCI e intrahospitalaria

- Asociación con el tiempo de ventilación mecánica y la duración de la estancia postoperatoria en UCI y hospitalaria
- Asociación con otras complicaciones del postoperatorio inmediato
- Determinar la repercusión de la infección nosocomial postoperatoria sobre la morbimortalidad de los receptores de trasplante cardíaco a largo plazo:
 - Asociación con el número y la causa de ingresos no programados
 - Asociación con los episodios de rechazo
 - Asociación con la función del injerto 1 año tras el trasplante
 - Asociación con la supervivencia 1 año tras el trasplante
- Describir la variación en la incidencia de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco según:
 - Regímenes de inmunosupresión
 - Protocolos de profilaxis antibiótica de infección
 - Programas de prevención de infección nosocomial
 - Programas de optimización de tratamiento de la sepsis (SSC)

4. MÉTODOS

4.1. Descripción del estudio

Hemos realizado un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo basado en la cohorte histórica de pacientes adultos (edad igual o mayor a 18 años) que han recibido un trasplante cardiaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (antiguo Juan Canalejo) desde el inicio del programa de trasplante en abril de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Este trabajo se incluye en la línea de investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, que dirige la Dra. María G. Crespo Leiro. Dicha línea de investigación cuenta con una colección de muestras y datos dada de alta en el Registro Nacional de Biobancos, Sección de Colecciones con el código de registro C: 0000419. Se solicitó el consentimiento informado de los pacientes para el uso de su información clínica con fines de investigación.

El estudio fue valorado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica de A Coruña-Ferrol (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia), con un dictamen favorable (código de registro 2016/375).

4.2. Selección de la población

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que recibieron un trasplante cardiaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (antiguo Hospital Juan Canalejo) durante el periodo 1991-2015.

Se excluyeron del mismo los pacientes menores de 18 años. Dado que el objeto principal de la investigación es la infección postoperatoria, también se excluyeron los pacientes fallecidos en el curso de la cirugía del trasplante.

El periodo de seguimiento concluyó el 31 de diciembre de 2016, salvo en pacientes fallecidos o retrasplantados, donde el seguimiento se censuró en el momento del éxitus o del retrasplante, respectivamente.

4.3. Fuentes de datos

Para el estudio se revisaron las características demográficas y clínicas de donante y receptor, tanto del estado en el momento del trasplante como de las comorbilidades, además de las condiciones quirúrgicas y de la evolución post -trasplante.

Los datos se extrajeron de la base datos SiMon[®], perteneciente a la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, completada por una revisión de las historias clínicas y de los sistemas de información CareVue[®] e ICIP[®] de UCI. En el Anexo 1 se describen con más detalle las fuentes de datos utilizadas.

4.4. Protocolo Clínico

A lo largo de los 25 años de análisis el proceso asistencial de trasplante cardíaco ha evolucionado en función de las mejoras técnicas y del conocimiento, afectando desde la práctica quirúrgica a los criterios de diagnóstico de infección.

La técnica quirúrgica bicava se impone en nuestro centro sobre la clásica desde 1994. Una vez superada la intervención, todos los enfermos son ingresados en la UCI donde se optimizan los cuidados de soporte vital con una política postoperatoria de cuidados rápidos en cuanto la situación del paciente lo permite.

El régimen de inmunosupresión de todos los pacientes incluye terapia de inducción, con OKT3 hasta 2001 y con basiliximab a partir de entonces. El protocolo de mantenimiento incluye una combinación de esteroides, un inhibidor de la calcineurina (CSA o FK) y un agente antiproliferativo (AZA o MMF). Los inhibidores de m-TOR (sirólimus y everolimus) se utilizan a partir del primer año en lugar de los anticalcineurínicos o del antiproliferativo en pacientes con vasculopatía coronaria del injerto, fallo renal grave, rechazo refractario o neoplasia. EL MMF, FK y los inhibidores de la m-TOR se incluyeron por primera vez en nuestro programa 1998, 2000, and 2005, respectivamente.

El protocolo de profilaxis infecciosa perioperatoria incluye tratamiento frente a infecciones oportunistas, la administración intravenosa de antibióticos para la prevención de la infección de lecho quirúrgico y los lavados orales con clorhexidina y nistatina para la higiene orofaríngea. La profilaxis quirúrgica consiste en la administración de 2g de cefazolina IV inmediatamente antes del traslado a quirófano, seguido de 1g IV cada 6 horas durante 24 horas más, utilizando vancomicina 1g IV cada 12 horas durante 24 horas empezando inmediatamente antes del traslado a quirófano, para los enfermos con alergia a antibióticos betalactámicos. Los pacientes a tratamiento antibiótico por una infección preoperatoria controlada continúan con el tratamiento hasta completar la pauta recomendada por foco y germen, añadiendo la antibioterapia profiláctica frente a la infección de lecho quirúrgico en el momento de la intervención y en la misma posología que la descrita sólo si el espectro del tratamiento en marcha no cubre adecuadamente los principales gérmenes responsables de infección de lecho quirúrgico. Si el enfermo presenta signos de infección inmediatamente después de la intervención, la profilaxis se cambia por una cobertura más amplia en función del foco de infección sospechado. La profilaxis con antibióticos de amplio espectro (piperacilina-tazobactam o un carbapenémico, asociados a vancomicina o linezolid) se

prescriben muy ocasionalmente en enfermos ingresados en UCI en el momento de la intervención, en especial si este ingreso es prolongado y el paciente está sometido a invasividad, según el criterio del equipo médico de UCI.

La profilaxis frente a gérmenes oportunistas incluye cobertura para *P. jirovecii*, CMV, *T. gondii*, *M. tuberculosis* y virus herpes simple. Todos los pacientes reciben profilaxis frente *P. jirovecii* al menos durante los primeros 12 meses con cotrimoxazol 800/160 mg diarios, y contra CMV con 450 a 900 mg de valganciclovir oral diarios durante el primer mes, que se prolongan hasta los seis meses en pacientes seronegativos de donante seropositivo. En aquellos en los que el valganciclovir se retira en el primer mes, la pauta se sustituye por 200 mg cada 8 horas de aciclovir oral hasta los 3 meses para prevenir las reactivaciones del virus herpes simple. Para prevenir la aspergilosis, hasta 2004 se utilizó itraconazol oral a dosis de 200 mg diarios durante los primeros tres meses; a partir de entonces, la profilaxis se realiza con 50 mg de anfotericina B inhalada a la semana. Siempre que sea posible, los receptores son sometidos a un test de Mantoux antes del trasplante cardíaco. Si este resulta positivo, y una vez descartada la enfermedad activa mediante exploración física y estudios radiológicos y microbiológicos si procede, se comienza tratamiento para profilaxis de la reactivación durante 12 meses con 600mg diarios de isoniazida oral. En aquellos enfermos con serología pretrasplante negativa para *T. gondii*, se añade al tratamiento 25mg de pirimetamina diarios durante los seis primeros meses del post-trasplante.

El diagnóstico de infección se realiza en base a la sospecha clínica y se confirma mediante los criterios de las correspondientes guías (15-18, 65-69, 205, 300) basándonos en estudios microbiológicos. Ante sospecha de infección se estudia el organismo causal, incluyendo gérmenes oportunistas, mediante una batería de muestras orientadas a infección nosocomial (sangre periférica y a través de catéter, urocultivo y aspirado traqueal), además

de los orientados por los síntomas, entre las que se encuentra el estudio de toxinas A y B de *C. difficile* en caso de diarrea. El tratamiento de la infección se realiza con antibioterapia de amplio espectro, seguida de una desescalada lo más precoz posible, además del manejo invasivo del foco si procede.

4.5. Variables y definiciones

La variable principal del estudio fue la *infección postoperatoria intrahospitalaria (nosocomial)* tras el trasplante cardíaco, definida como cualquier infección clínicamente relevante que suceda desde el momento del trasplante hasta el alta hospitalaria. Las infecciones se identificaron retrospectivamente de acuerdo con el juicio clínico reflejado en la historia, confirmada por dos investigadores independientes. En caso de duda, las discrepancias se resolvieron aplicando los criterios diagnósticos correspondientes según las recomendaciones de las principales entidades científicas (15-18, 65-69, 205, 300).

Definimos *infección oportunista* como aquella debida a gérmenes que no causarían enfermedad salvo en pacientes con disfunción del sistema inmunitario. En nuestro estudio, consideramos como tales las causadas por protozoos, hongos, virus del grupo herpes (tanto primoinfecciones como reactivaciones) o bacterias oportunistas. En el análisis de la afectación por CMV se consideraron sólo los pacientes con infección por CMV, que se corresponden con aquellos que presentan manifestaciones clínicas locales o sistémicas, descartando los casos de enfermedad por CMV (asintomática).

En el diagnóstico de *bacteriemia* incluimos sólo aquellas de origen incierto, también denominadas bacteriemias primarias, y las relacionadas con catéter o con dispositivo de soporte circulatorio. Los pacientes que padecieron una bacteriemia por extensión de infección

de otro foco, a la que también nos referiremos como bacteriemia secundaria, fueron clasificados dentro del foco de origen de la bacteriemia.

Consideramos como *infección de origen desconocido* a los procesos en los que se mantuvo el tratamiento antibiótico por una alta sospecha clínica de infección a pesar de que los resultados microbiológicos fueron negativos.

Por las limitaciones del análisis retrospectivo de profundidad de las *infecciones de lecho quirúrgico*, estas se dividieron en infección de la herida y mediastinitis, incluyendo en este último apartado todas aquellas en las que así constaba el diagnóstico de la historia clínica y en las que no había referencia a la clasificación de profundidad de las que se sabía que afectaban a órgano o espacio, incluyendo al esternón.

Se han incluido en el grupo de *infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica* a todas aquellas infecciones respiratorias diagnosticadas durante los periodos en los que el enfermo estaba sometido a VMI.

Para describir las características de la población se recogieron variables demográficas y clínicas tanto del receptor como del donante, prestando especial atención a la comorbilidad y a las condiciones en el momento del trasplante del receptor, para la que se utilizó la clasificación INTERMACS (Tabla 11) (260).

Para tipificar los episodios de infección, además de recoger el agente etiológico y el foco, se investigó el grado de disfunción orgánica de cada episodio. Dado que la mayor parte del periodo de estudio coincide con las etapas de uso de las definiciones sepsis 1 y sepsis 2, decidimos clasificar los cuadros infecciosos considerando como *sepsis* aquellos con criterios de SIRS, como *sepsis grave* los que asociaban disfunción orgánica, y como *shock séptico* los

que presentaban fallo circulatorio (6). Para graduar el fallo orgánico, se utilizó la puntuación de SOFA máxima (Tabla 2) (8-9).

Para el análisis del tratamiento, se recogió el enfoque y el espectro de la pauta antibiótica de inicio (dirigido, empírico, empírico de amplio espectro) y el ajuste posterior en función de los cultivos y evolución (desescalada, escalada o no cambio de régimen), así como su eficacia frente al aislamiento microbiológico, considerando como *tratamiento antibiótico inapropiado* a aquel en el que alguno de los microorganismos causales no estaba cubierto por ninguno de los fármacos administrados. También se registró la indicación de manejo quirúrgico del foco.

Como variables secundarias, se estudiaron varios desenlaces clínicos, tanto durante el seguimiento postoperatorio intrahospitalario como durante el primer año de seguimiento tras el trasplante. Como desenlaces intrahospitalarios, analizamos la *mortalidad por cualquier causa, la mortalidad atribuida a infección y la mortalidad relacionada con la infección*, la duración de la estancia postoperatoria en UCI y de la estancia postoperatoria total, la duración de la VMI y la aparición de complicaciones como fracaso primario del injerto, sangrado quirúrgico excesivo, shock post-trasplante, necesidad de transfusión de hemoderivados y reingreso en UCI.

Se definió *mortalidad atribuida a la infección nosocomial* como la proporción de pacientes fallecidos en los que proceso infeccioso se consideró la causa principal del fallecimiento entre el número total de pacientes estudiados, y *mortalidad relacionada con la infección nosocomial* como la suma de la mortalidad atribuida a la infección más la proporción de pacientes fallecidos en los que la infección nosocomial se consideró un factor que contribuyó de forma relevante a la mala evolución clínica aunque no hubiese sido recogida

como la causa principal del fallecimiento entre el número total de pacientes estudiados. Se definió como *letalidad* de un proceso infeccioso –p.ej. aspergilosis, sepsis grave– como la proporción de pacientes fallecidos por cualquier causa durante la hospitalización postoperatoria entre el número de pacientes que presentaron dicha complicación infecciosa.

Como desenlaces clínicos relevantes a lo largo del primer año de seguimiento tras el trasplante, analizamos la *mortalidad por cualquier causa* y la incidencia acumulada de rechazo agudo, vasculopatía del injerto, disfunción del injerto y reingreso hospitalario no programado.

Se consideró el *rechazo agudo* como desenlace clínico en aquellos pacientes que presentaban síntomas atribuibles al mismo, o, en pacientes asintomáticos, si la biopsia endomiocárdica mostraba un rechazo celular grado $\geq 3R$ de acuerdo con la clasificación ISHLT (Tabla 13) (301) o un rechazo mediado por anticuerpos grado $pAMR \geq 1$ (Tabla 14) (213). Se definió la presencia de *vasculopatía coronaria del injerto* por la presencia de un grado CAV- ISHLT ≥ 1 en la coronariografía realizada 1 año tras el trasplante (Tabla 15) (214). Se definió *disfunción del injerto cardiaco* como la presencia de una FEVI $\leq 45\%$ por ecocardiografía un año después del trasplante cardiaco.

Con el objetivo de correlacionar posibles cambios temporales en la incidencia y perfil clínico de las infecciones nosocomiales con los sucesivos cambios introducidos en el protocolo asistencial de trasplante cardiaco de nuestro centro y en las recomendaciones de prevención y control de la infección nosocomial, se realizaron los siguientes análisis exploratorios y descriptivos:

- Correlación entre tendencia anual de la incidencia acumulada de infección nosocomial y de la mortalidad atribuida y relacionada con la misma, y los sucesivos cambios en el régimen de inmunosupresión.

- Correlación entre la incidencia anual de infecciones producidas por gérmenes oportunistas y los cambios en el protocolo de quimioprofilaxis.
- Correlación entre la puesta en marcha de los programas Neumonía Zero y Bacteriemia Zero con la proporción anual de los principales focos infecciosos y con el número de casos y la densidad de incidencia anual de la infección respiratoria asociada a ventilación mecánica y la bacteriemia y, expresando la densidad de incidencia según las recomendaciones en número de casos por cada mil días de VMI o catéter, respectivamente.
- Correlación entre la proporción anual de pacientes con sepsis nosocomial, su letalidad y los cambios sucesivos en la definición de sepsis y las recomendaciones de cuidados de la SSC.

4.6. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como recuento y proporción mientras que las cuantitativas se expresan como media y DE. La comparación entre variables categóricas se realizó mediante test χ^2 o test exacto de Fisher según procediese, y la comparación entre variables cuantitativas mediante test t de Student.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar la probabilidad acumulada de infección nosocomial en relación a la duración de la estancia postoperatoria, censurando el seguimiento de los pacientes que no presentaron infección en el momento del alta. Dicho método se empleó también para construir las curvas de supervivencia global durante el primer año tras el trasplante cardíaco en pacientes con o sin infección nosocomial postoperatoria; la comparación de dichas curvas se realizó mediante el test de rangos logarítmicos (log rank).

En el caso de aquellos desenlaces clínicos ocurridos durante el primer año de seguimiento tras el trasplante para los que el análisis univariante demostró una asociación significativa con la infección nosocomial postoperatoria, se empleó la regresión de Cox para controlar el efecto de potenciales factores de confusión. Se fijó un nivel de significación estadística $p < 0.05$ para todos los análisis realizados.

Dado el diseño del estudio, observacional y retrospectivo, no se ha realizado una estimación previa de tamaño muestral, siendo éste el reflejo del número de pacientes que cumplieron los criterios de selección para el estudio a lo largo del periodo de reclutamiento analizado.

Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, versión 19.0. Armonk, NY, USA), salvo los cálculos de las tasas de incidencia, para los que se utilizó el programa Epidat (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia en cooperación con OPS-OMS y la Universidad CES. Epidat: programa para el análisis epidemiológico de datos, versión 4.2. Julio 2016).

Grado de rechazo		Hallazgos de la biopsia endomiocárdica
0R	No rechazo	
1R	Ligero	Infiltrado intersticial y/o perivascular con hasta un foco de daño de miocito
2R	Moderado	Dos o más focos de infiltrado con daño de miocitos asociado
3R	Severo	Infiltrado difuso con daño multifocal de miocitos, edema, hemorragia o vasculitis

Tabla 13. Clasificación de la International Society for Heart and Lung Transplantation del rechazo celular agudo. *En Stewart S et al. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1710-1720 (304).*

Grado de rechazo	Hallazgos de la biopsia endomiocárdica
pAMR 0 Negativo para AMR	Estudio histológico e inmunopatológico negativos
pAMR 1 (H⁺) Solo lesión histopatológica	Estudio histológico positivo e inmunopatológico negativo
pAMR 1 (I⁺) Solo reacción inmunopatológica	Estudio histológico negativo e inmunopatológico positivo (CD68+ y/o C4d+)
pAMR 2 Reacción patológica	Estudio histológico e inmunopatológico positivos
pAMR 3 Reacción muy patológica	Hemorragia intersticial, fragmentación capilar, infiltrados inflamatorios mixtos, picnosis de células endoteliales, cariorexis, edema con inmunopatología positiva.

Tabla 14. Clasificación de la International Society for Heart and Lung Transplantation del rechazo mediado por anticuerpos. En Berry GJ et al. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:1147-62 (213).

AMR: Antibody-mediated rejection (rechazo mediado por anticuerpos).

Grado de rechazo	Hallazgos de la coronariografía
ISHLT CAV0 No significativa	Sin lesión angiográfica detectable.
ISHLT CAV1 Leve	TCl < 50%, o vaso primario < 70% o cualquier estenosis de rama < 70% (incluyendo estrechamiento difuso) SIN disfunción injerto.
ISHLT CAV2 Moderada	TCl < 50%, un único vaso primario ≥ 70%, o rama ≥ 70% de dos sistemas, SIN disfunción del injerto.
ISHLT CAV3 Severa	TCl ≥ 50%, 2 o más vasos primarios ≥70% o ramas aisladas ≥70% de los 3sistemas, o CAV1 o CAV2 CON disfunción del injerto (bien FEVI ≤ 45% o fisiología restrictiva).

Tabla 15. Clasificación de la International Society for Heart and Lung Transplantation de la vasculopatía coronaria del injerto. En Mehra MR et al. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(7):717-27. (214)

CAV: Cardiac allograft vasculopathy; TCl: Tronco coronario izquierdo; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

5. RESULTADOS

5.1. Características de la población estudiada

Desde el 5 de abril de 1991 al 31 de diciembre de 2015, 726 pacientes recibieron un trasplante cardíaco en nuestro centro. Los receptores menores de 18 años ($n = 35$) y los pacientes que fallecieron durante la intervención ($n = 14$) se excluyeron del análisis. Así, la población a estudio la formaron 677 pacientes que sobrevivieron al acto quirúrgico (Figura 7).

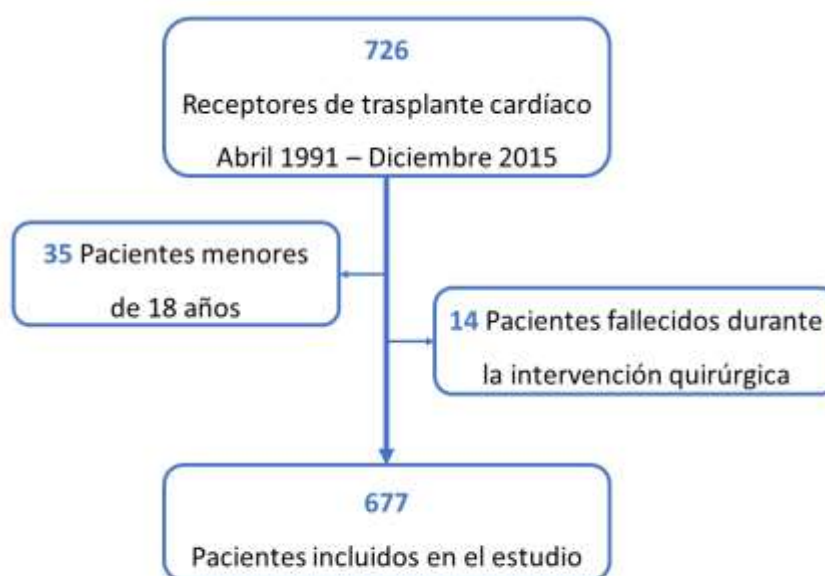


Figura 7. Diagrama de flujo del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.

La mayor parte de los pacientes estudiados eran varones ($n=565$, 83.5%), con una edad media de 54.4 ± 11.2 años. La cardiopatía isquémica ($n=280$, 41.4%) y la miocardiopatía dilatada ($n=270$, 40%) fueron las principales causas del trasplante. Doscientos setenta y un pacientes (40%) estaban hospitalizados en el momento del trasplante, y de ellos 145 (21.4%) se trasplantaron en código urgente. El soporte preoperatorio con balón de contrapulsación intraaórtico, asistencia mecánica circulatoria y VMI fue necesario en 123 (18.2%), 16 (2.3%) y 74 (10.9%) casos, respectivamente.

El perfil INTERMACS 1 estaba presente en 43 (6.4%) pacientes, el INTERMACS 2 en 51 (7.5%) y el INTERMACS 3 en 107 (15.8%). Los demás 476 (70.3%) candidatos presentaban un INTERMACS 4 o superior. Presentaban alguna infección preoperatoria activa –a tratamiento en el momento del trasplante– 64 (9.5%) receptores y 74 (10.9%) donantes. Las principales características de la población estudiada se describen en la Tabla 16.

Características del receptor	
Edad, años (media±DE)	54.4 ± 11.2
Varones (n, %)	565 (83.5%)
Cardiopatía que motiva el trasplante	
Cardiopatía isquémica	280 (41.4%)
Miocardiopatía dilatada	271 (40%)
Otras	126 (18.6%)
Tabaquismo	217 (32.1%)
Alcoholismo	100 (14.8%)
Diabetes Mellitus	110 (16.2%)
Daño de órgano diana	37 (5.5%)
Hipertensión	188 (27.8%)
Insuficiencia renal crónica	106 (15.7%)
Enfermedad arterial periférica	29 (4.3%)
ACV	47 (6.9%)
Enfermedad autoinmune	21 (3.1%)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	77 (11.4%)
Disfunción hepática crónica	19 (2.8%)
Neoplasia	14 (2.1%)
Portador de DAI	116 (17.1%)
Intervención cardíaca previa	187 (27.6%)
Creatinina, mg/dL	1.4 ± 1.1
Bilirrubina, mg/dL	1.2 ± 0.9
Índice Cardíaco, L/min	2.2 ± 0.6
Presión arterial pulmonar media, mmHg	28.6 ± 10.8
Resistencias Vasculares Pulmonares, Unidades Wood	2.2 ± 0.6
Receptores hospitalizados en el momento del trasplante cardiaco	271 (40%)

INTERMACS 1 o 2 antes del trasplante	94 (13.9%)
Soporte mecánico circulatorio pretrasplante	
Dispositivo de asistencia circulatoria	10 (1.5%)
ECMO	6 (0.9%)
Balón de contrapulsación intraaórtico	123 (18.2%)
Drogas vasoactivas	145 (21.4%)
Ventilación mecánica	74 (10.9%)
Infección activa	64 (9.5%)

Características del donante

Causa de la muerte	
ACV	298 (44%)
TCE	334 (49.3%)
Otras	45 (6.6%)
Varones	503 (74.3%)
Edad, años	36 ± 15.4
Donantes con infección probada	74 (10.9%)
Donante a tratamiento antibiótico	205 (30.3%)
Estancia en UCI, días	3.8 ± 6.5

Características de la intervención quirúrgica

Retrasplante	10 (1.5%)
Trasplante multiorgánico	25 (3.6%)
Trasplante urgente	145 (21.4%)
Tiempo de isquemia, minutos	187.2 ± 77.1
Tiempo de circulación extracorpórea, minutos	124.5 ± 41.2
Fracaso primario del injerto	152 (22.4%)
Sangrado quirúrgico excesivo	109 (16.1%)
Reintervención	74 (10.9%)
Transfusión de hemoderivados	416 (61.4%)

Tratamiento inmunosupresor

Pauta de inducción	
Sin inducción	24 (3.5%)
Muromonab-CD3	344 (50.8%)
Basiliximab	300 (44.3%)
Timoglobulina	4 (0.6%)

Pauta de mantenimiento	
Ciclosporina A	515 (76.1%)
Tacrólimus	147 (21.7%)
Sirólimus o everólimus	8 (1.2%)
Azatioprina	264 (39%)
Micofenolato de mofetilo	391 (57.7%)

Profilaxis infecciosa	
Profilaxis quirúrgica	
No	5 (0.7%)
Cefazolina	633 (93.5%)
Vancomicina	17 (2.5%)
Otros	15 (2.2%)
Profilaxis post-trasplante	
Cotrimoxazol	513 (75.7%)
Isoniazida	138 (20.4%)
Pirimetamina	58 (8.5%)
Nistatina	561 (82.8%)
Itraconazol	316 (46.7%)
Anfotericina	173 (25.5%)
Ganciclovir	442 (66.3%)
Aciclovir	66 (9.8%)

Tabla 16. Características clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio.

ACV: Accidente Cerebral Vascular; DAI: Desfibrilador Automático Implantable; DE: Desviación Estándar; ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenator; INTERMACS: Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support; TCE: Traumatismo Craneoencefálico; DE Desviación Estándar.

5.2. Incidencia de la infección nosocomial postoperatoria

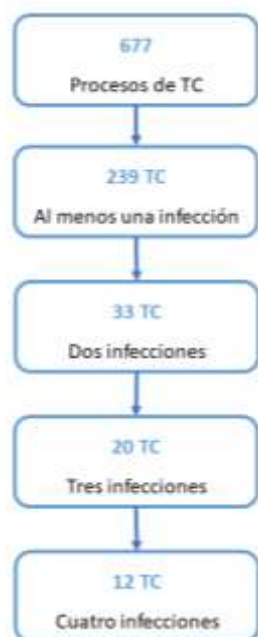


Figura 8. Distribución de los pacientes según el número de episodios de infección nosocomial postoperatoria.

TC: Trasplante cardíaco

Durante una estancia postoperatoria intrahospitalaria media de 25.4 ± 37.3 días, que se corresponde con un tiempo de seguimiento total de 17.196 días de 677 procesos de trasplante, 239 receptores (35.3%, IC 95% 31.7–39) sufrieron al menos un episodio de infección nosocomial. Se detectaron un total de 348 episodios de infección, 175 (50.3%) durante la estancia en UCI y 173 (49.7%) durante la estancia en planta de hospitalización convencional. Sufrieron un episodio de infección nosocomial 174 (25.7%) pacientes, dos episodios 33 (4.9%) pacientes, tres episodios 20 (2.9%) pacientes y cuatro episodios 12 (1.8%) pacientes (Figura 8). El número medio de episodios de infección

nosocomial por paciente considerando la población global fue de 0.52 ± 0.86 , y de 1.45 ± 0.85 al considerar únicamente los pacientes con infección.

La tasa (densidad) de incidencia de infección nosocomial fue de 2.0 (IC 95% 1.82–2.25) episodios por 100 pacientes-día de estancia hospitalaria postoperatoria. La tasa de incidencia de infección nosocomial durante la estancia en UCI alcanzó los 3.2 (IC 95% 2.76–3.69) episodios por cada 100 pacientes-día, y se redujo a 1.5 (IC 95% 1.27–1.71) episodios por cada 100 pacientes-día durante la estancia en planta de hospitalización convencional.

El tiempo medio transcurrido desde la cirugía hasta el primer episodio de infección nosocomial fue de 13.3 ± 10.1 días (rango 0–79 días). La Figura 9 representa la estimación de la probabilidad acumulada de infección intrahospitalaria postoperatoria tras el trasplante cardíaco en nuestra población, de acuerdo con el método de Kaplan-Meier.

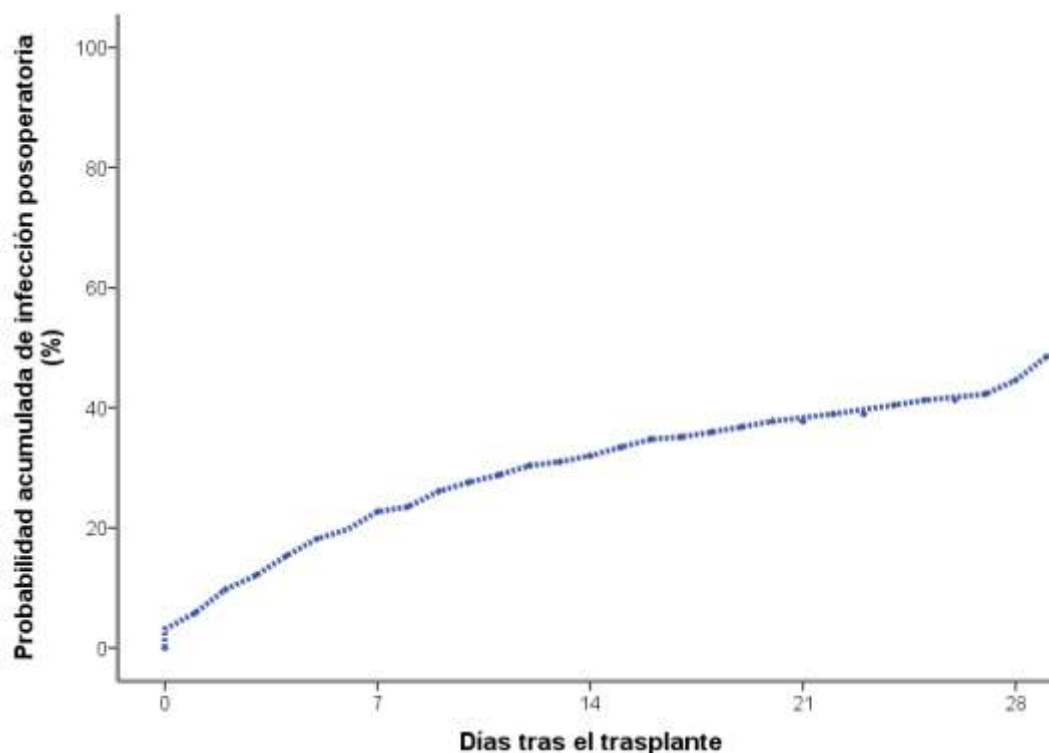


Figura 9. Probabilidad acumulada de infección nosocomial postoperatoria en 677 receptores de trasplante cardíaco que sobrevivieron a la intervención quirúrgica. Análisis de Kaplan–Meier.

5.3. Focos de infección nosocomial

Los focos de infección nosocomial más frecuentes fueron las infecciones respiratorias (n = 115, 33%), las ITU (n = 47, 13.5%), las bacteriemias (n = 42, 12.4%), las infecciones intraabdominales (n = 33, 9.5%) y las infecciones de lecho quirúrgico (n = 25, 7.2%). De las 115 infecciones respiratorias, 60 (52,2%) se diagnosticaron durante los periodos de ventilación mecánica.

Además, se diagnosticaron infecciones de otros focos diferentes a estos cuatro en 51 pacientes (14.6%) (Figura 10). Treinta y cinco episodios de infección correspondieron a infecciones de origen desconocido, que clínicamente se manifestaron como fiebre sin foco (23 casos, 65.1%) o como shock distributivo de causa desconocida (12 casos, 35.5%).

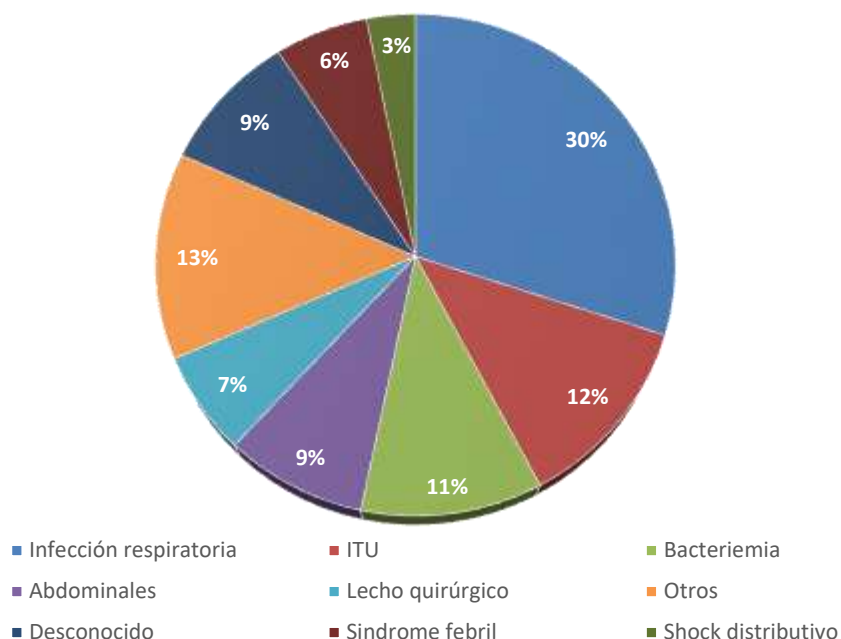


Figura 10. Distribución de los focos de infección en 348 episodios de infección nosocomial postoperatoria diagnosticadas en 239 receptores de trasplante cardíaco.
ITU: Infección de tracto urinario

5.4. Microbiología de la infección nosocomial

Se detectó el germen causal en 225 (64.6%) de los episodios de infección nosocomial, correspondiendo en 162 (46.5%) casos a bacterias, en 34 (9.8%) casos a virus, en 23 (6.6%) casos a hongos y en 6 (1.7%) casos a protozoos. Las enterobacterias fueron el grupo de gérmenes aislado con más frecuencia (n=76, 21.8%), seguido por los cocos Gram positivos (n=58, 16.7%). Se identificaron 16 infecciones polimicrobianas (4.6%). En la Tabla 17 se hace una descripción detallada de los gérmenes aislados en función del foco infeccioso.

Se identificaron gérmenes oportunistas en 69 (19.8%) de los episodios de infección. En este tipo de cuadros predominaron los herpes virus (n=33; 47.8%) y los hongos (n=23; 33.3%), mientras que las infecciones por bacterias oportunistas (n=6; 8,7%) y protozoos (n=7, 10,1%) fueron menos habituales (Figura 11).

Foco de infección	Microorganismo	N
Infección respiratoria		115 (33%)
Durante la ventilación mecánica		60 (17,2%)
	<i>Aspergillus spp</i>	6
	<i>S. aureus</i>	7
	<i>E.coli</i>	7
	<i>P. aeruginosa</i>	5
	<i>E. cloacae</i>	3
	<i>Candida spp</i>	2
	SCN	2
	<i>P. mirabilis</i>	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>S. marcescens</i>	1
	<i>H. influenzae</i>	1
	<i>M. catarrhalis</i>	1
	<i>T. gondii</i>	1
	CMV	1
	Desconocido	20
	Polimicrobiana	1
No asociada a ventilación		55(15,8%)
	<i>Aspergillus spp</i>	6
	<i>S. aureus</i>	2
	<i>E. coli</i>	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1
	<i>Candida spp</i>	1
	<i>P. mirabilis</i>	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>S. marcescens</i>	1
	<i>H. influenzae</i>	1
	<i>M. catarrhalis</i>	1
	<i>T. gondii</i>	1
	<i>R. mucilaginosa</i>	1
	<i>E. faecalis</i>	1
	Influenzavirus A	1
	Desconocido	33
	Polimicrobiana	2

ITU		47 (13,5%)
	<i>E. coli</i>	21
	<i>P. aeruginosa</i>	5
	<i>E. faecalis</i>	5
	<i>Candida spp</i>	3
	<i>P. mirabilis</i>	3
	SCN	2
	<i>E. cloacae</i>	1
	<i>M. morganii</i>	1
	Desconocido	5
	Polimicrobiana	1
Bacteriemia		43 (12,3%)
Asociada a catéter o dispositivo		31 (8,9%)
	SCN	19
	<i>E. faecalis</i>	4
	<i>Candida spp</i>	2
	<i>S. aureus</i>	1
	<i>C. freundii</i>	1
	<i>P. acnes</i>	1
	<i>E. cloacae</i>	1
	Desconocido	1
	Polimicrobiana	1
Primaria		11 (3,2%)
	<i>E. coli</i>	4
	<i>S. aureus</i>	2
	SCN	1
	<i>C. canimorsus</i>	1
	Polimicrobiana	3
Infección Abdominal		33 (9,5%)
Colecistitis		6 (1,7%)
	<i>E. coli</i>	1
	Desconocido	5

Peritonitis		15 (4,3%)
	<i>E. cloacae</i>	2
	<i>P. mirabilis</i>	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>E. faecalis</i>	1
	Desconocido	4
	Polimicrobiana	6
Colitis		12 (3,4%)
	CMV	6
	<i>C. difficile</i>	1
	<i>Candida spp</i>	1
	Desconocido	4
Infección del lecho quirúrgico		25
Infección de herida quirúrgica		9 (2,6%)
	<i>P. aeruginosa</i>	3
	<i>E. coli</i>	1
	<i>C. canimorsus</i>	1
	<i>E. faecalis</i>	1
	Desconocido	3
Mediastinitis		16 (4,6%)
	<i>E. coli</i>	4
	SCN	3
	<i>Streptococcus spp.</i>	2
	<i>P. aeruginosa</i>	1
	<i>Microbacterium spp</i>	1
	<i>E. faecalis</i>	1
	Desconocido	4
Otros		48
Enfermedad diseminada		24 (6,9%)
	CMV	21
	<i>Candida spp</i>	1
	<i>T. gondii</i>	2

Infección de piel y partes blandas		8 (2,3%)
	SCN	3
	<i>E. coli</i>	1
	<i>P. mirabillis</i>	1
	Desconocido	1
	Polimicrobiana	2
Esofagitis		5 (1,4%)
	<i>Candida spp</i>	1
	Virus herpes simple	4
Meningitis		4 (1,1%)
	<i>T. pallidum</i>	1
	Desconocido	3
Miocarditis		4 (1,1%)
	CMV	1
	<i>E. coli</i>	1
	<i>T. gondii</i>	2
Infección de bolsa de DAI		3 (0,9%)
	<i>P. mirabillis</i>	1
	Desconocido	2
Flebitis	Desconocido	1 (0,3%)
Infección periodontal	Desconocido	1 (0,3%)
Endocarditis	Desconocido	1 (0,3%)
Desconocido	Desconocido	35 (10%)

Tabla 17. Distribución de gérmenes aislados en los diferentes focos de infección nosocomial

CMV: Citomegalovirus; DAI: desfibrilador automático implantable; ITU: Infección del tracto urinario; SCN: Staphylococcus coagulasa negativos;

De forma individual, el CMV fue el germen oportunista más habitual, ocasionando 21 síndromes de mononucleosis (19 casos de reactivación y 2 casos de primoinfección), así como 8 casos de daño orgánico, que incluyeron 6 casos de colitis (4 reactivaciones, 2 primoinfecciones), 1 caso de neumonitis por reactivación y un caso de miocarditis también por reactivación. Se diagnosticaron 12 episodios de aspergilosis pulmonar invasiva.

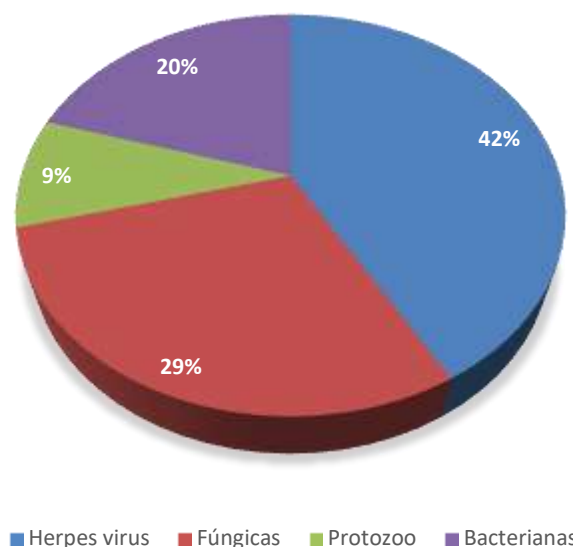


Figura 11. Proporción de los principales grupos de gérmenes oportunistas en los 69 episodios de infección provocados por este tipo de microorganismos

5.5. Gravedad de la infección nosocomial

Se detectó la presencia de algún grado de disfunción orgánica en 95 episodios de infección nosocomial (27.3%), que ocurrieron en 75 pacientes. Veintiséis casos (7.5%) correspondieron a sepsis graves y 69 (19.8%) a shock séptico. El puntaje SOFA medio fue de 9.5 ± 5.3 puntos.

La incidencia de disfunción orgánica por sistemas fue de 90.5%, 89.5%, 85.3%, 71.6%, 62.1%, y 47.4% para disfunción renal (n=91), respiratoria (n=86), hemodinámica (n=79), hematológica (n=66), hepática (n= 54) y neurológica (n=43), respectivamente (Figura 12). La severidad valorada por el puntaje SOFA de 2.93 ± 1.56 , 2.49 ± 1.48 , 1.96 ± 1.11 , 1.49 ± 1.23 , 1.05 ± 1 , y 0.77 ± 1.1 puntos para la disfunción hemodinámica, renal, respiratoria, hematológica, hepática y neurológica, respectivamente (Figura 13).

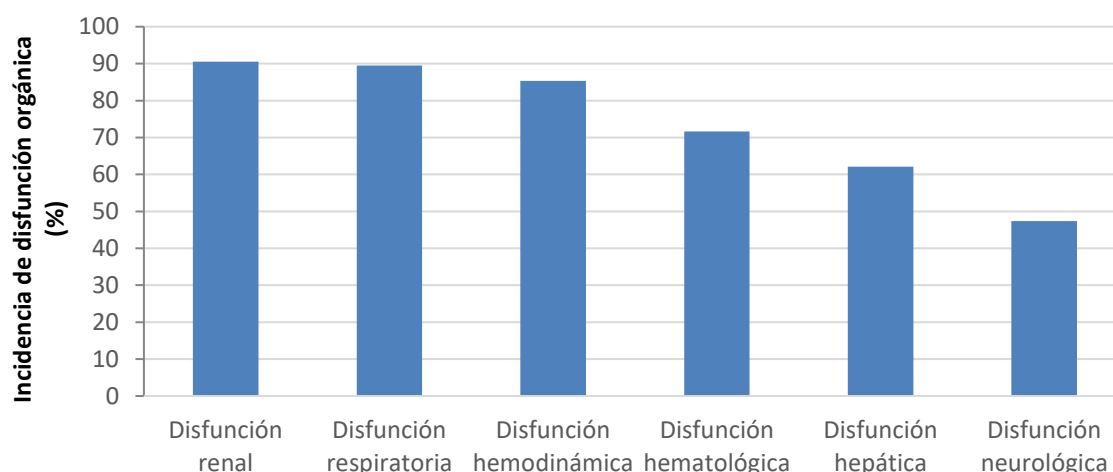


Figura 12. Incidencia de la disfunción orgánica de cada sistema en los 95 episodios de sepsis postoperatoria ocurridos en 75 receptores de trasplante cardiaco.

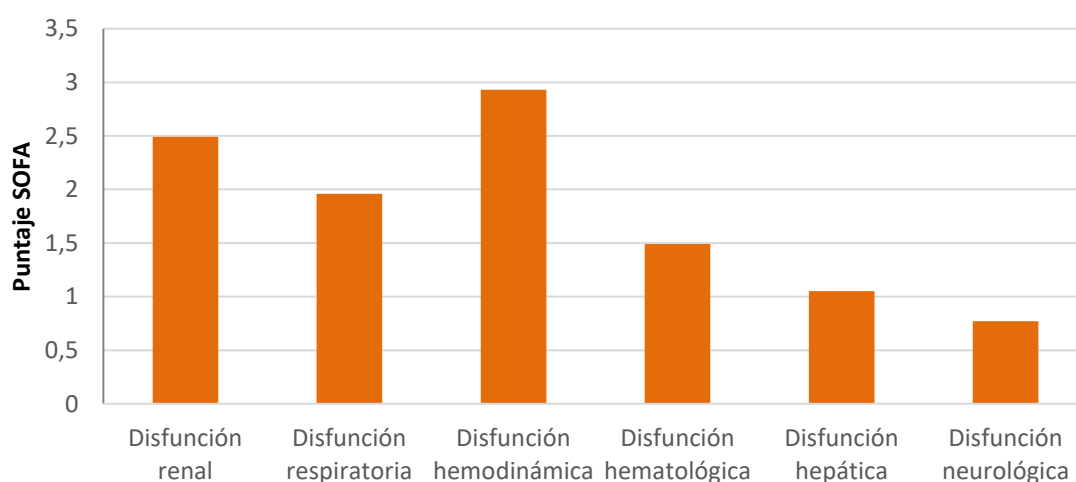


Figura 13. Severidad de la disfunción de órganos, medida por el puntaje SOFA de cada sistema, en 95 episodios de sepsis nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardiaco.

SOFA: Sepsis-related organ failure assessment

5.6. Manejo terapéutico de la infección nosocomial

Todas las infecciones se trataron con antimicrobianos, con una duración media de las pautas terapéuticas de 15.2 ± 10.8 días. Se indicó tratamiento empírico en 270 (77.6%) episodios de infección, utilizando antibioterapia de amplio espectro en 239 (68.7%) casos.

El tratamiento antibiótico inicial fue inapropiado—i.e., el germen no mostraba una adecuada sensibilidad— en 13 (3.7%) episodios de infección, siendo necesario escalar en el espectro antibiótico en estos casos.

En total, 171 (46.3%) pacientes recibieron un ciclo completo de antibioterapia de amplio espectro. Se realizó tratamiento antimicrobiano guiado por cultivos en 143 (41.1%) episodios de infección, en 78 (22.4%) de ellos ya como tratamiento inicial y en los restantes 65 (18.7%) casos como desescalada de tratamiento de amplio espectro previo. La Figura 14 muestra la distribución de las pautas de antibióticos de los 348 episodios de infección en función del enfoque, el espectro y el ajuste según los resultados del antibiograma.

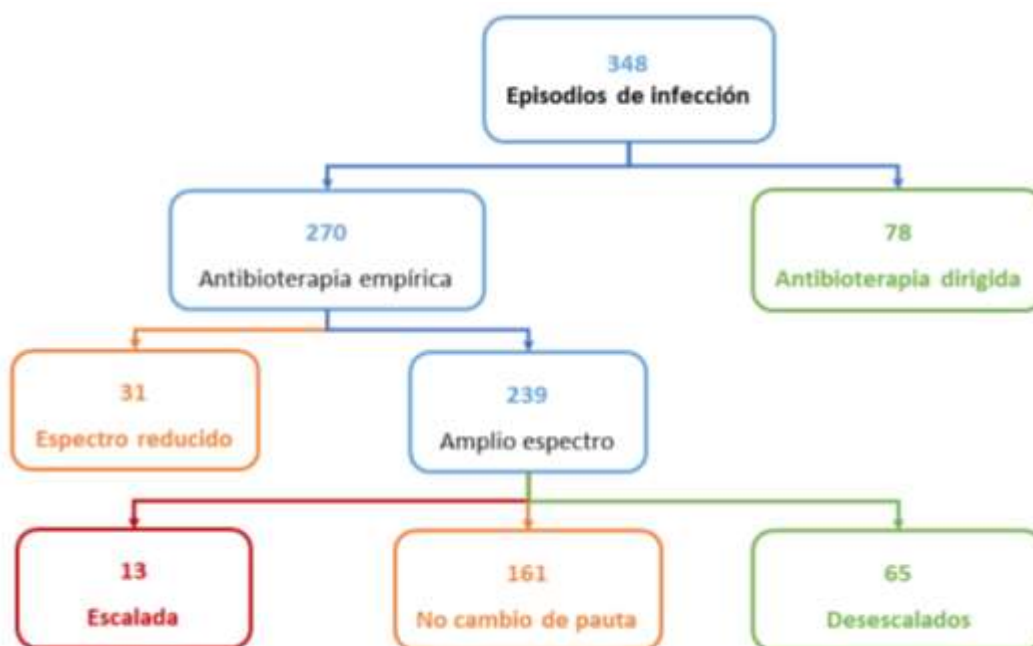


Figura 14. Pautas de tratamiento antibiótico en 348 episodios de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco.

El manejo quirúrgico del foco infeccioso fue necesario en 48 episodios de infección (13.8%), siendo las infecciones del lecho quirúrgico y las infecciones de partes blandas las que más frecuentemente lo requirieron. Se realizaron 22 intervenciones de este tipo, correspondientes a 11 mediastinitis de las 16 diagnosticadas, 5 de las 9 infecciones de herida quirúrgica, 4 de las 8 fascitis y 2 de las 3 infecciones de la bolsa de generador del desfibrilador automático implantable.

Además, se realizó cirugía abdominal en 18 casos, que correspondieron a 5 colecistectomías (5 colecistitis intervenidas de 6 diagnosticadas) y 13 laparotomías para drenaje de abscesos o resección intestinal por isquemia o perforación (13 peritonitis intervenidas de 15 diagnosticadas). La Figura 15 representa la proporción de manejo conservador y quirúrgico de los principales focos intervenidos.

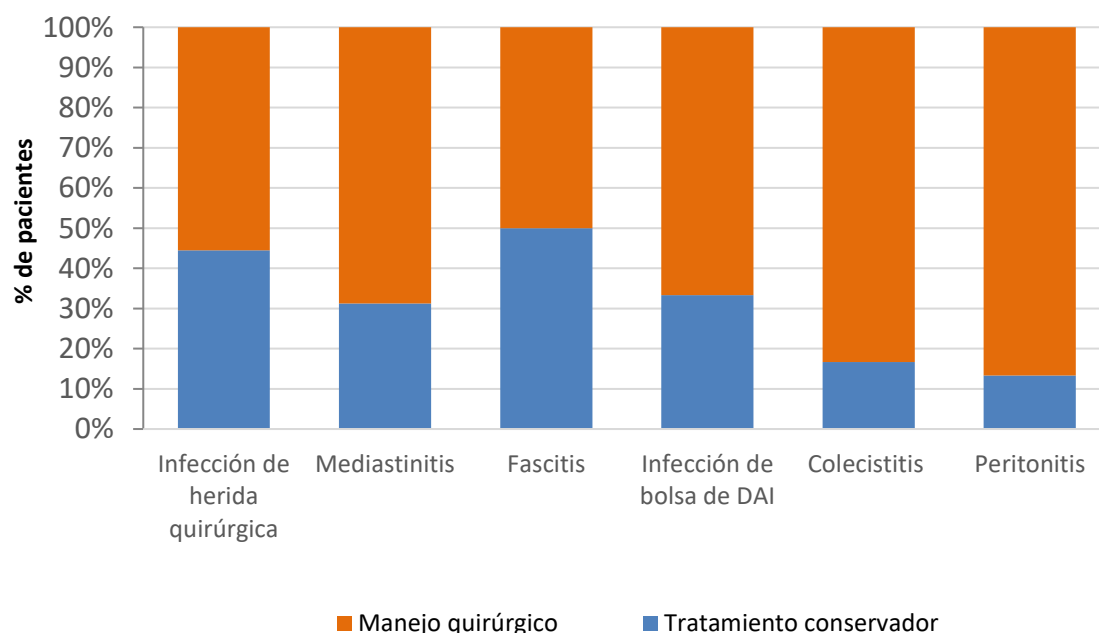


Figura 15. Frecuencia de indicación de manejo quirúrgico en diferentes tipos de infección nosocomial postoperatoria

Algunos pacientes requirieron manejos menos invasivos para el control de la infección, como la retirada diferida de 3 catéteres centrales por bacteriemia o la colocación de 3 drenajes pleurales por empiema, un drenaje pericárdico por derrame pericárdico purulento y de un catéter de doble J por sobreinfección tras un episodio de uropatía obstructiva.

Cinco pacientes (10.4%) fallecieron a causa de la infección a pesar de un manejo quirúrgico. Dos casos requirieron un nuevo procedimiento por un segundo foco infeccioso (peritonitis con posterior mediastinitis en un caso; fascitis y posterior mediastinitis en otro caso).

5.7. Impacto de la infección nosocomial sobre el pronóstico durante el seguimiento intrahospitalario

En total, 81 pacientes estudiados fallecieron durante el periodo postoperatorio tras el trasplante, lo que corresponde a una mortalidad intrahospitalaria postoperatoria por cualquier causa del 12% (IC 95% 9.6–14.7).

El fallo primario del injerto fue la principal causa de muerte (n=29, 35.8% de los fallecimientos), mientras que la infección nosocomial se consideró la causa principal de muerte en 14 pacientes (17.5% de los fallecimientos) y un factor contribuyente relevante en otros 14 pacientes (17.5% de los fallecimientos).

En la globalidad de la cohorte estudiada, se estimó una mortalidad intrahospitalaria postoperatoria relacionada con la infección nosocomial de un 4.1% (IC 95% 2.8–5.9) y una mortalidad intrahospitalaria postoperatoria directamente atribuible a la infección nosocomial de un 2.1% (IC 1.1–3.4).

Los pacientes que presentaron infección nosocomial postoperatoria también presentaron una mayor incidencia acumulada de fracaso primario del injerto (34.7% vs 15.7%, $p < 0.001$), sangrado quirúrgico excesivo (28.9% vs 10.5%, $p < 0.001$), transfusión de hemoderivados (70% vs 54.1%, $p < 0.001$) y shock postoperatorio por cualquier causa (63.6% vs 32.1%, $p < 0.001$) en comparación con los pacientes que no presentaron infección nosocomial.

La mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa de los receptores que presentaron infección nosocomial postoperatoria fue de 15.1% ($n=36/239$), frente al 10.3% ($n=45/438$) de los pacientes que no presentaron infección; esta diferencia, no obstante, no alcanzó la significación estadística en el análisis univariante ($p=0.067$). Dicho análisis tampoco reveló una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes con respecto a la mortalidad durante la estancia postoperatoria en UCI (13.4% ($n=32/239$) vs 9.8% ($n=43/438$), $p=0.157$).

La mortalidad intrahospitalaria fue especialmente elevada en pacientes que presentaron determinadas formas de infección nosocomial postoperatoria, como es el caso de la infección con algún tipo de disfunción orgánica ($n=29/75$, 38.7%), las infecciones por *E. coli* ($n=9/41$, 21.9%), la mediastinitis ($n=4/16$, 25%), la bacteriemia ($n=10/43$, 23.2%), las infecciones respiratorias ($n=26/115$, 22.6%).

La aspergilosis pulmonar invasiva fue la forma individual de infección con mayor tasa de letalidad en nuestra serie ($n=7/12$, 58.3%). Todos los pacientes que sufrieron esta complicación habían recibido terapia de inducción, 8 con OKT3 y 4 con basiliximab, y 8 de los 12 habían recibido quimioprofilaxis con itraconazol.

La mortalidad por cualquier causa observada en los pacientes con un tratamiento antibiótico inapropiado de la infección postoperatoria fue de 33.3% (3/9), mientras que la de los pacientes con tratamiento eficaz fue del 14.3% (33/230) ($p = 0.11$). Los pacientes en los que se pudo dirigir el tratamiento según antibiograma presentaron el mejor pronóstico relativo, con una mortalidad hospitalaria de 9.7% (9/93).

La diferencia de mortalidad entre los pacientes que precisaron manejo quirúrgico de la infección y los que se manejaron médicamente no alcanzó la significación estadística (21.7% vs. 13.5%, $p=0.158$). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad de los pacientes con mediastinitis que fueron tratados con cirugía o manejo médico (18.2% vs. 20%, $p=0.93$); ni en un análisis similar relativo a la peritonitis (25% vs. 33.3%, $p=0.82$). Otros tipos de infección en los que el manejo invasivo podría haber jugado un papel relevante no fueron lo suficientemente frecuentes como para realizar un análisis específico.

El tiempo medio de VMI fue significativamente mayor en los receptores que presentaron infección nosocomial con respecto a los receptores sin infección (8.2 ± 13.1 vs 1.0 ± 2.3 días, $p<0.001$). Tanto la duración de la estancia en UCI (14 ± 17.9 vs. 4.9 ± 3.1 días, $p<0.001$) como la duración de la estancia hospitalaria postoperatoria total (43.0 ± 57.6 vs. 15.7 ± 8.7 días, $p<0.001$) fueron también significativamente más largas en los receptores que presentaron infección intrahospitalaria.

La incidencia de reingreso en UCI durante el periodo postoperatorio intrahospitalario fue del 15.1% ($n=36/239$) en los pacientes con infección nosocomial y del 4.6% ($n=20/438$) en los pacientes sin infección nosocomial ($p<0.001$). El principal motivo del reingreso en UCI fue un episodio de infección nosocomial en 5 de estos casos.

5.8. Impacto de la infección nosocomial sobre el pronóstico durante el primer año tras el trasplante

A lo largo del seguimiento durante el primer año tras el trasplante, incluyendo también el periodo postoperatorio intrahospitalario, fallecieron 104 pacientes (15.4%). De acuerdo al método de Kaplan-Meier (Figura 16), la probabilidad de supervivencia 1 año después del trasplante fue de 82% (IC 95% 79.5% - 84.5%) en los pacientes con infección nosocomial postoperatoria y de 86.1% (IC 95% 84.4% - 87.8%) en los pacientes sin infección nosocomial. El test de rangos logarítmicos no mostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia de ambos subgrupos de pacientes ($p=0.213$).

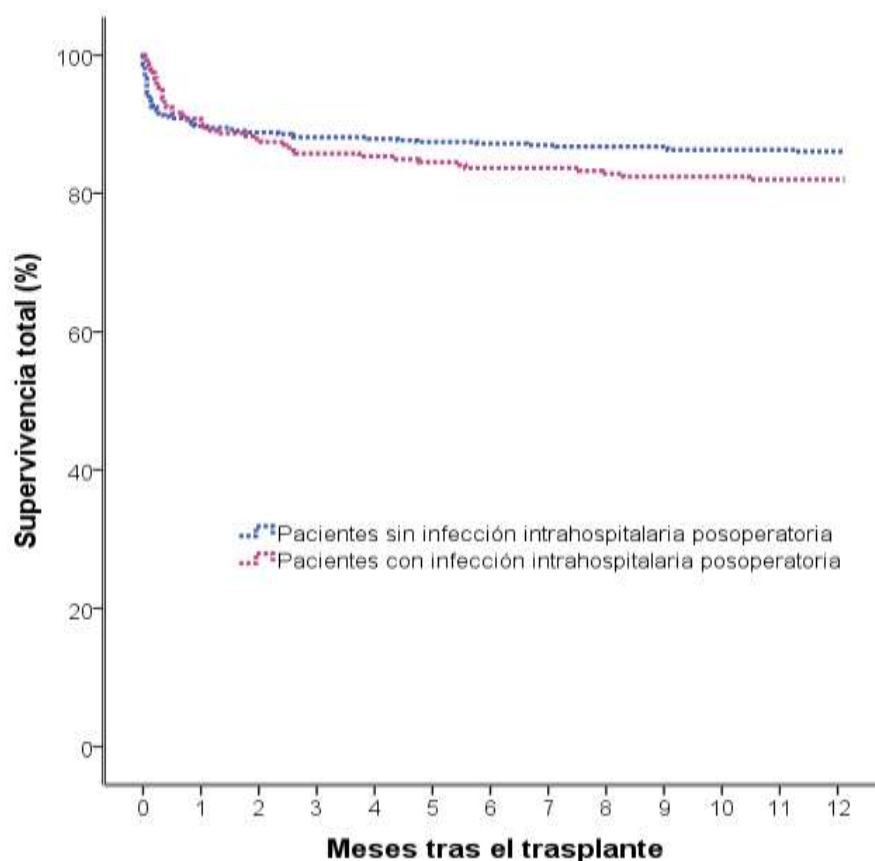


Figura 16. Probabilidad acumulada de supervivencia durante el primer año tras el trasplante cardíaco en 239 receptores de trasplante cardíaco que sufrieron al menos una infección nosocomial postoperatoria, en comparación con 438 receptores sin infección: Análisis de Kaplan-Meier

Durante el primer año tras el trasplante cardíaco, 95 (46.8%) de los pacientes que presentaron infección nosocomial postoperatoria y 183 (46.6%) de los pacientes que no la presentaron requirieron al menos un ingreso hospitalario no programado, sin observarse una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia acumulada de este desenlace ($p=0.9$). Durante este periodo, tampoco se observó una diferencia significativa con respecto a la necesidad de reingreso en UCI, desenlace que aconteció en 29 (14.3%) de los pacientes con infección nosocomial postoperatoria y en 69 (17.5%) de los pacientes sin infección ($p=0.82$).

La Tabla 18 muestra la incidencia acumulada de otros desenlaces clínicos relevantes durante el primer año de seguimiento tras el trasplante en pacientes con y sin infección nosocomial postoperatoria.

Presentaron disfunción del injerto cardíaco 13 (6.6%) pacientes con infección nosocomial postoperatoria y 39 (10.3%) pacientes sin infección, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.14$). Se detectó vasculopatía coronaria del injerto en 7 (3.6%) pacientes con infección nosocomial postoperatoria y 23 (6.1%) pacientes sin infección postoperatoria, también sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.19$).

La incidencia acumulada de rechazo agudo durante el primer año tras el trasplante fue de 53.5% ($n=128/239$) en el grupo de pacientes con infección nosocomial postoperatoria y de 63.4% ($n=278/438$) en el grupo de pacientes sin infección. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa en el análisis univariante ($p=0.011$); sin embargo, tras realizar un ajuste multivariante por potenciales factores de confusión –edad, sexo, uso de FK, uso de MMF y uso de basiliximab– mediante el método de Cox, se perdió la significación de dicha asociación estadística (hazard ratio 1.32; IC 95% 0.93-1.88).

	Pacientes con infección nosocomial postoperatoria (N=239)	Pacientes sin infección nosocomial postoperatoria (N=438)	Valor p (análisis univariante)
Mortalidad a 1 año, n (%)	43 (17.9%)	61 (13.9%)	0.16
Mortalidad intrahospitalaria	36 (15.1%)	45 (10.3%)	0.067
Mortalidad tras el alta	7 (2.9%)	16 (4.6%)	0.62
Rechazo agudo	128 (53.5%)	278 (63.4%)	0.01
Reingreso hospitalario*	95 (46.8%)	183 (46.6%)	0.90
Reingreso en la unidad de cuidados intensivos*	29 (14.3%)	69 (17.5%)	0.82
Disfunción del injerto**	13 (6.6)	39 (10.3)	0.14
Vasculopatía coronaria del injerto**	7 (3.6)	23 (6.1)	0.19

Tabla 18. Principales desenlaces clínicos durante el primer año de seguimiento tras el trasplante cardíaco, en pacientes con o sin infección nosocomial postoperatoria.

**La incidencia de reingreso hospitalario y de reingreso en cuidados intensivos tras el alta* se calcularon tomando como población de referencia a aquellos pacientes que sobrevivieron al ingreso hospitalario (pacientes con infección intrahospitalaria postoperatoria n= 203; pacientes sin infección intrahospitalaria postoperatoria n= 393)

***La incidencia al año de disfunción del injerto y de vasculopatía coronaria del injerto* se calculó tomando como población de referencia al conjunto de pacientes que estaban vivos un año después del trasplante cardíaco (pacientes con infección intrahospitalaria postoperatoria n= 196; pacientes sin infección intrahospitalaria postoperatoria n= 377)

5.9. Cambios temporales en la incidencia y características de la infección nosocomial postoperatoria

5.9.1. Cambios en el régimen inmunosupresor, incidencia de infección nosocomial y mortalidad relacionada con la misma

En la Figura 17 se representa gráficamente la variación anual de la incidencia acumulada de infección postoperatoria nosocomial tras el trasplante cardíaco y la mortalidad relacionada con esta complicación a lo largo del periodo 1991-2015, así como los sucesivos cambios introducidos en el protocolo de inmunosupresión.

La incidencia acumulada anual de infección nosocomial postoperatoria se ha incrementado de forma significativa (p asociación lineal = 0.001) a lo largo del periodo estudiado, pasando del 6.7% observado en el año 1991 a un 40% en el año 2015, con un pico máximo histórico de 63.1% en el año 2014. Esta mayor incidencia de infección nosocomial muestra cierta coincidencia en el tiempo con la introducción de FK y basiliximab en el régimen inmunosupresor basal de los receptores de trasplante cardíaco.

Por su parte, tanto la incidencia de muerte intrahospitalaria relacionada con la infección nosocomial como la incidencia de muerte intrahospitalaria atribuida a la infección nosocomial, ha sufrido fluctuaciones a lo largo de los años, sin una clara tendencia temporal. El pico histórico de mortalidad intrahospitalaria relacionada con infección nosocomial fue de 13.5% en el año 2001. Sin embargo, en la era más actual ésta se ha reducido sensiblemente, hasta el punto de que no se han detectado fallecimientos directamente atribuibles a la infección nosocomial en los últimos años del periodo analizado.

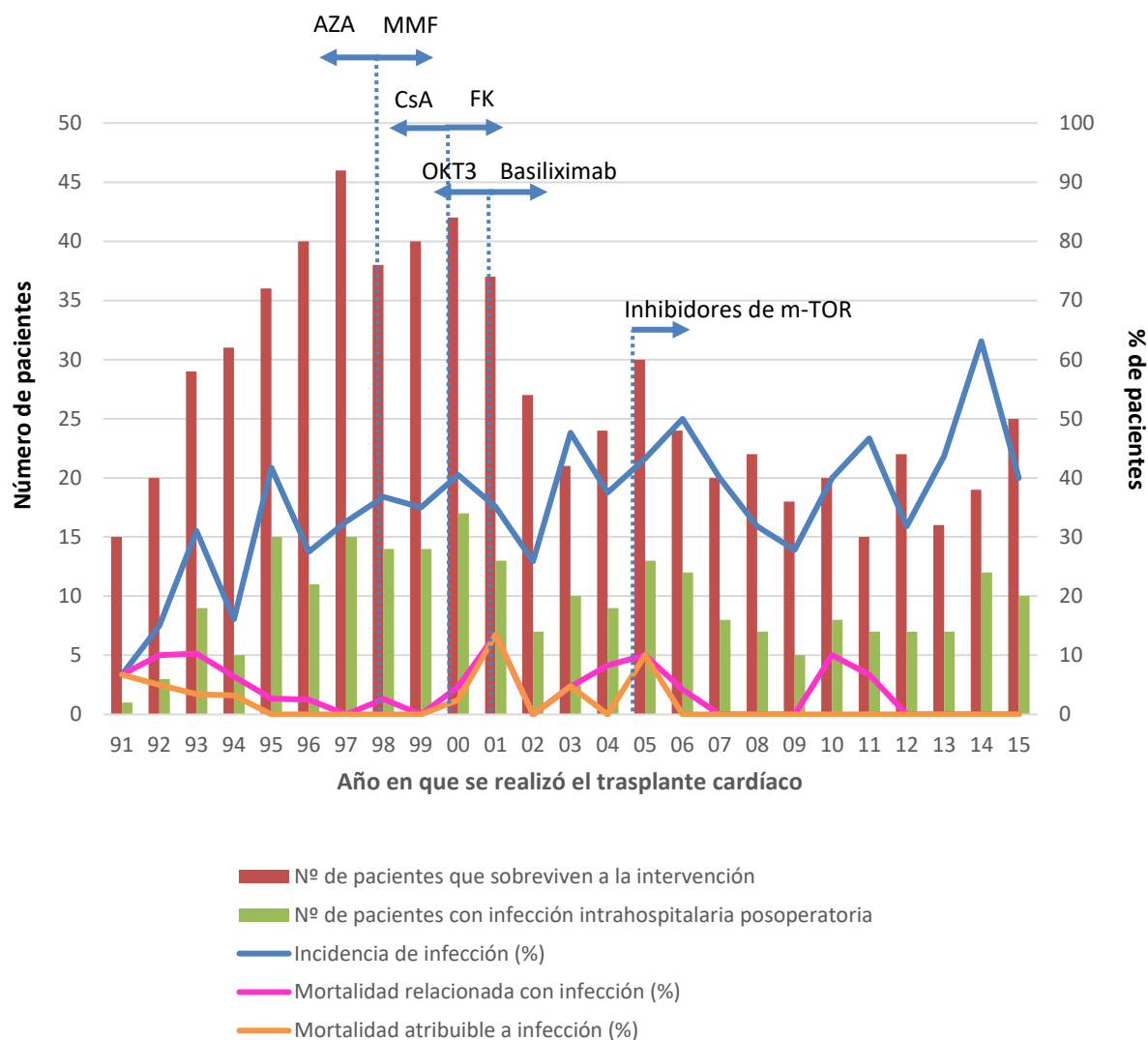


Figura 17. Tendencia temporal de la incidencia anual de infección nosocomial postoperatoria y mortalidad anual relacionada y atribuible a la misma y cambios en el protocolo de inmunosupresión a lo largo del periodo 1991-2015.

AZA: azatioprina; CsA: Ciclosporina A; FK: Tacrolimus; MMF: Micofenolato de mofetilo; m-TOR: OKT3: muronab-CD3Mammalian target of rapamycin.

5.9.2. Cambios en los protocolos de quimioprofilaxis y ocurrencia de infecciones oportunistas

En la Figura 18 se representa gráficamente la incidencia anual de infección nosocomial por gérmenes oportunistas tras el trasplante cardiaco a lo largo del periodo 1991-2015, a la vez que su relación con el único cambio relevante en el protocolo de quimioprofilaxis antibiótico introducido en el programa, que es el empleo de anfotericina B inhalada en lugar de itraconazol en el año 2003.

La ocurrencia global de infecciones oportunistas durante el periodo postoperatorio nosocomial es baja, con una frecuencia habitual de 0-5 casos por año, y un pico máximo histórico de 7 casos en el año 1995.

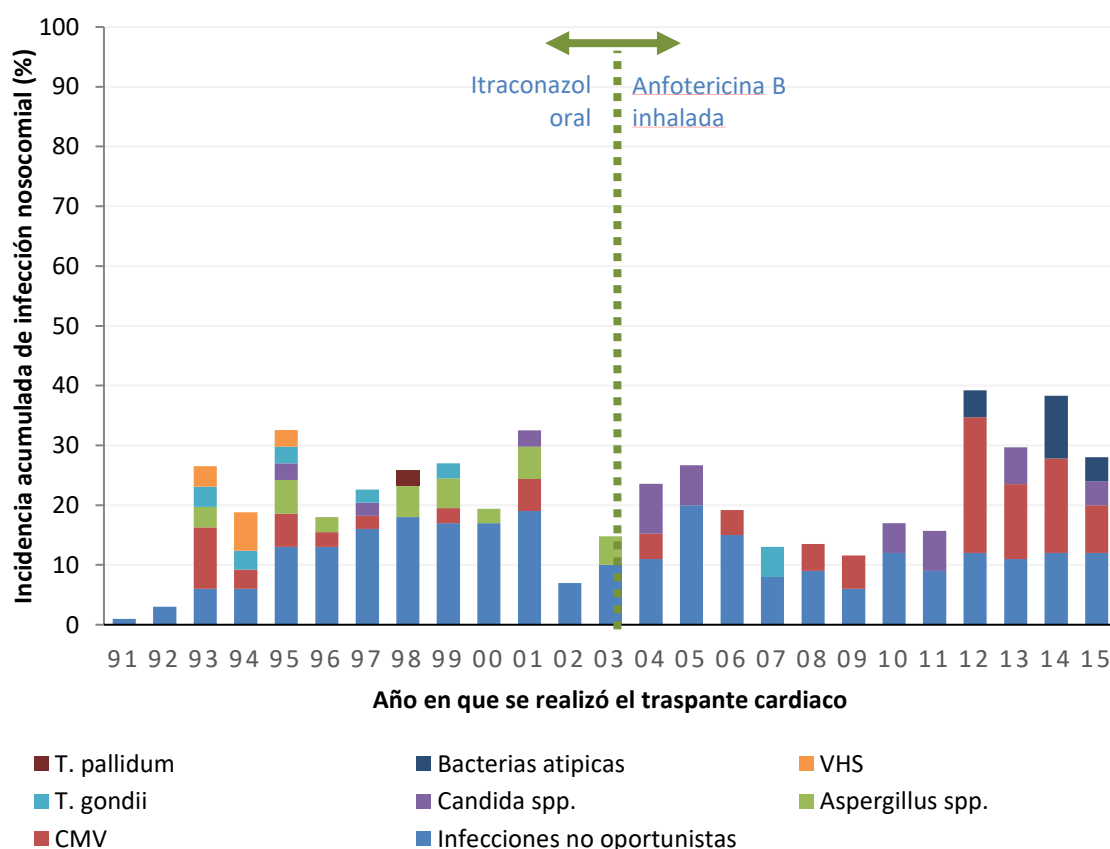


Figura 18. Incidencia anual de infecciones por gérmenes oportunistas y no oportunistas y cambios en función de las pautas de quimioprofilaxis.

VHS: Virus herpes simple; CMV: citomegalovirus

Puede observarse cómo a partir de 2003 y hasta el año 2015 no se diagnosticó ningún caso de aspergilosis en nuestra cohorte. Desde 2003, los agentes oportunistas causales se limitan casi en exclusiva a CMV y *Candida*, con un caso puntual de toxoplasmosis y la emergencia en la era más reciente de las bacterias oportunistas atípicas (*Microbacterium spp*, *Citrobacter freundii*, *Rothia mucilaginosa*, *Propionibacterium spp* y *Capnocytophaga canimorsus*)

5.9.3. Incidencia de neumonía nosocomial y bacteriemia y su relación con los programas de prevención y control

La Figura 19 muestra la variación anual de los focos de infección nosocomial postoperatoria en nuestra cohorte de trasplante cardíaco a lo largo del periodo 1991-2015, y en relación con la puesta en marcha de los protocolos Bacteriemia Zero (año 2009) y Neumonía Zero (año 2011). Puede observarse un claro predominio de las infecciones respiratorias nosocomiales en las primeras etapas del programa, con un pico histórico en 1998, en el que este foco fue el responsable de un 85.7% de los episodios de infección nosocomial, así como una emergencia progresiva de las bacteriemias y, sobre todo, las ITU, en los años más recientes.

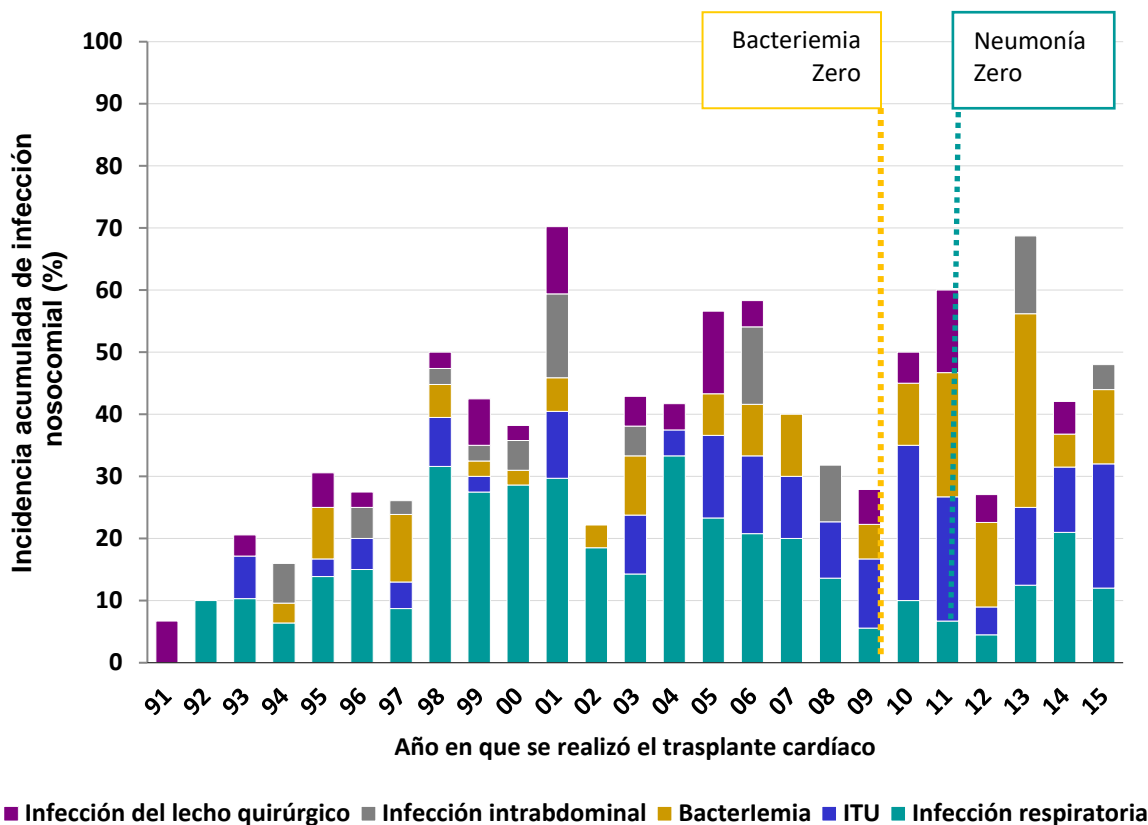


Figura 19. Evolución anual de la distribución de los diferentes focos de infección nosocomial en función de la puesta en marcha de los programas Bacteriemia y Neumonía Zero

En la Figura 20 se representa de forma más específica la variación anual del número y densidad de incidencia de las infecciones por catéter o dispositivo y en la Figura 21 la de infección respiratoria nosocomial e infección respiratoria asociada a ventilación mecánica, expresadas, según las recomendaciones de consenso, como número de infecciones por 1000 días de catéter central y por 1000 días de ventilación mecánica invasiva.

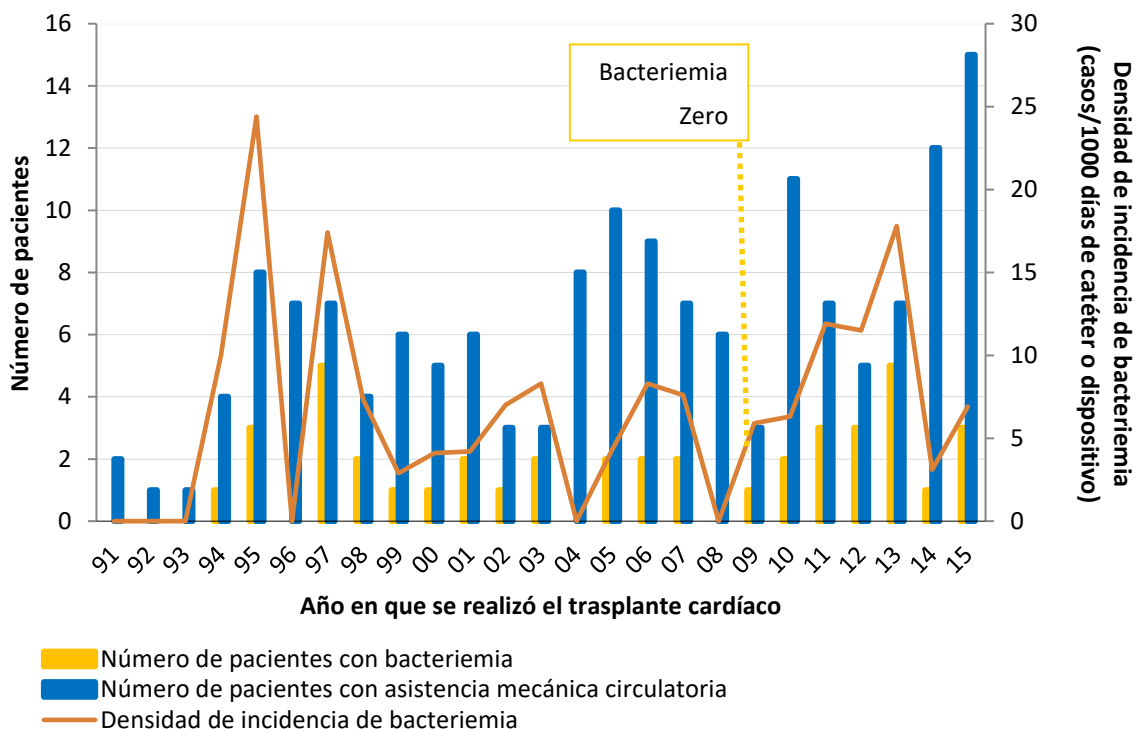


Figura 20. Variación anual de la densidad de incidencia de bacteriemia nosocomial, expresada en número de episodios por cada mil días de catéter o dispositivo, en relación con la puesta en marcha del programa bacteriemia Zero y con el número de receptores con asistencia mecánica circulatoria.

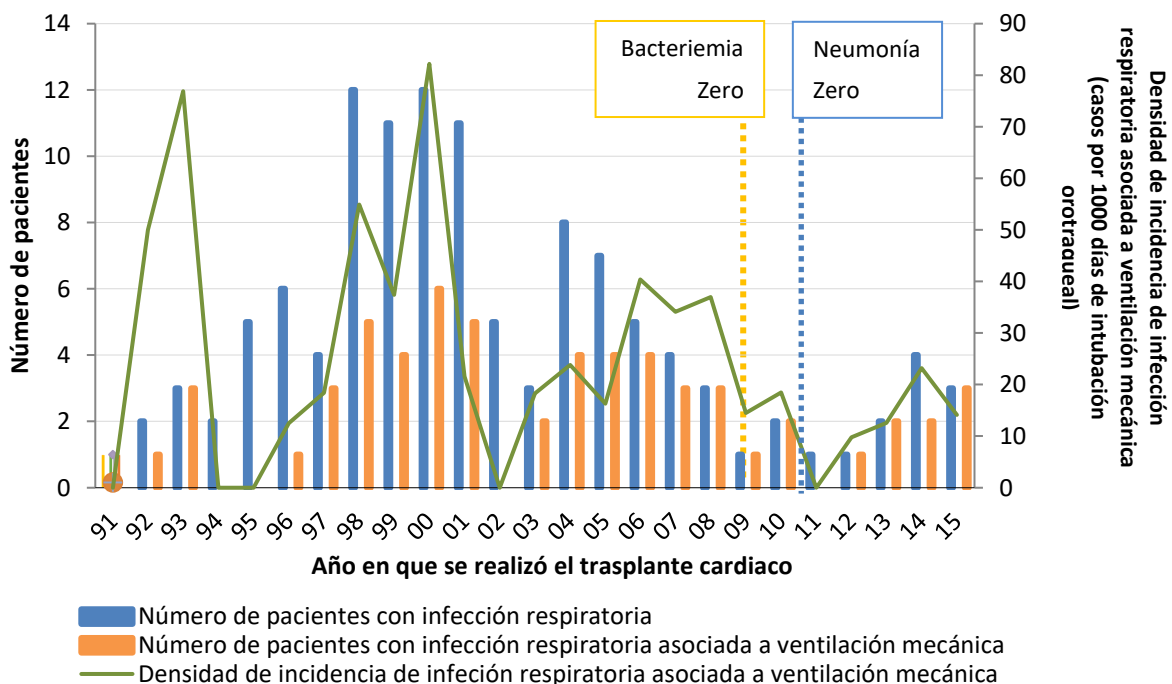


Figura 21. Densidad de incidencia de infección respiratoria asociada a ventilación mecánica, expresada en número de casos por cada mil días de intubación, en relación con la puesta en marcha de los programas Neumonía Zero y Bacteriemia Zero.

5.9.4. Incidencia de sepsis nosocomial y su relación con cambios en las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento.

La proporción de pacientes con sepsis se ha mantenido a lo largo del periodo de estudio y su tendencia es paralela a la del número global de infecciones. La proporción máxima de pacientes infectados que desarrolló algún grado de sepsis fue del 94.1% en 2001, mientras que en 2002 no hubo ningún caso de disfunción orgánica por infección.

La mortalidad por cualquier causa de los pacientes sépticos es sin embargo irregular, sin relación en todos los años con el número de casos de sepsis o shock séptico. La Figura 22 muestra la proporción anual de cada nivel de gravedad y la variación anual de la mortalidad de los pacientes sépticos en relación con los cambios en la definición de sepsis y de la publicación de las guías de la SSC.

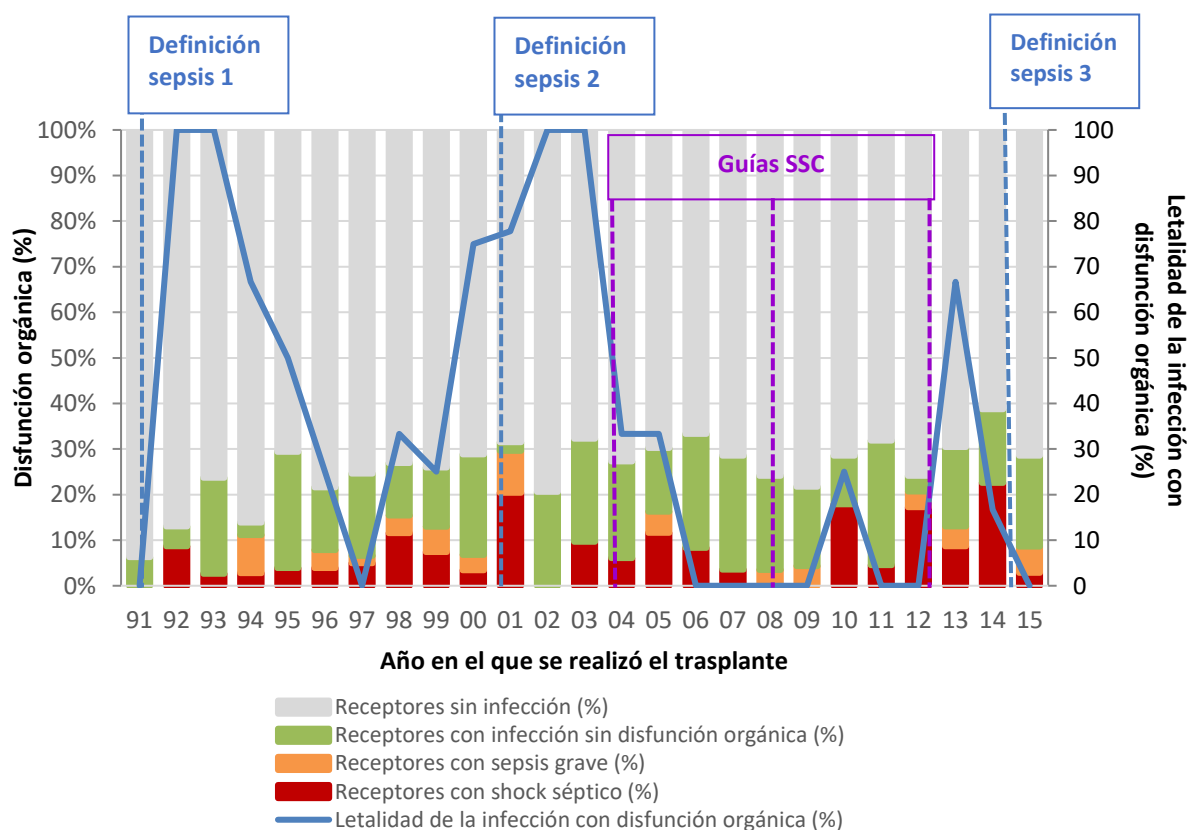


Figura 22. Tendencia temporal de la prevalencia de disfunción orgánica (sepsis grave y shock séptico) asociada a la infección nosocomial, así como de su letalidad, a lo largo del periodo 1991-2015. SSC: Surviving Sepsis Campaigne

6. DISCUSIÓN

6.1. Incidencia de la infección intrahospitalaria postoperatoria

Este estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo de 677 adultos que recibieron de forma consecutiva un trasplante cardíaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña entre 1991 y 2015 y sobrevivieron al acto quirúrgico muestra una incidencia acumulada de infección intrahospitalaria postoperatoria del 35.3%, con una tasa de incidencia de 2 casos por cada 100 pacientes y día de estancia hospitalaria. Estos resultados indican que la infección intrahospitalaria postoperatoria es una complicación frecuente tras el trasplante. Los estudios previos registran una incidencia acumulada muy variable, entre un 22% y un 73% (261,270-276), que se justifica por las diferencias en las características de la población, los criterios diagnósticos y el momento de estudio.

El número absoluto de episodios de infección detectados durante la estancia en UCI fue ligeramente superior al de la planta de hospitalización convencional, mientras que la tasa de incidencia fue casi el triple. La distribución del momento de aparición sugiere que, en general, las infecciones aparecen en las fases precoces del ingreso, coincidiendo con el mayor momento de vulnerabilidad del receptor por el inicio de la inmunosupresión, el estado crítico post-CEC y la invasividad de los procedimientos. En consonancia, los focos infecciosos más frecuentes fueron el respiratorio, la ITU, la bacteriemia y las infecciones de lecho quirúrgico, apoyando la hipótesis de que la manipulación es una de las principales fuentes de infección en este contexto. La forma de abordar el estudio de los focos infeccioso en la literatura ha sido muy irregular, pero a grandes rasgos los datos aportados son superponibles con los de nuestra serie (261,270-299).

Todo esto nos hace argumentar que la vigilancia, la prevención y la sospecha clínica, en especial en el periodo postoperatorio precoz, podrían ser cruciales para la buena evolución de los receptores de trasplante cardíaco, subrayando el papel positivo que podría jugar el implementar medidas de asepsia, las profilaxis antibióticas de la infección quirúrgica y los programas de control de infección nosocomial dentro del protocolo clínico para este contexto (52-56, 302).

6.2. Características de la infección intrahospitalaria postoperatoria. Análisis de los focos y agentes causales.

La visión global de la distribución de focos de infección en nuestra población es similar a la descrita en estudios previos (261,270-299), con algunas particularidades justificables por diferencias geográficas o de las características del diseño del trabajo. Un hallazgo uniforme es encontrar las infecciones asociadas a invasividad como las más frecuentes, con la infección respiratoria en primer lugar por frecuencia y la ITU entre las principales. Sin embargo, la incidencia acumulada de bacteriemia es muy diferente entre estudios, dependiendo de la definición empleada. En nuestro análisis estimamos una incidencia acumulada de bacteriemia intrahospitalaria de 6.3%, que resulta menor de lo referido en series previas (10–28%) (238, 261, 273, 295-299). Este resultado lo atribuimos al hecho de que en nuestro estudio la definición de bacteriemia únicamente tuvo en cuenta las bacteriemias primarias y las bacteriemias relacionadas con catéter o dispositivo, atribuyendo las bacteriemias de otro origen –secundarias– al foco primario de infección del que proceden. Paradójicamente, las bacteriemias primarias y por catéter parecen asociarse en la bibliografía con un pronóstico más favorable (174, 298); sin embargo, en nuestra población, los pacientes con bacteriemia

así definida presentaron alta mortalidad. Este hallazgo podría estar en relación con el hecho de que en nuestra serie la infecciones por dispositivos de asistencia circulatoria, más graves y con un peor pronóstico (175, 223), también se clasificaron dentro del grupo de bacteriemia, y la mortalidad expresada podría no tener relación únicamente con la infección, sino también con un estado preoperatorio más crítico de esos receptores.

A pesar de la escasa literatura previa relativa a la incidencia de infecciones intraabdominales en receptores de trasplante cardíaco (290, 303), éstas representan una parte importante de los episodios de infección nosocomial detectados en nuestro estudio, en el que ocupan el cuarto lugar en frecuencia, por delante incluso de las infecciones de lecho quirúrgico. La incidencia de colecistitis observada en nuestra cohorte resulta comparable con la descrita en otras series de pacientes sometidos a cirugía cardíaca (177-179); sin embargo, llama la atención el elevado número de casos de peritonitis secundaria a perforación intestinal, atribuida en todos los casos a isquemia mesentérica perioperatoria. El territorio esplácnico sufre un deterioro de la perfusión tanto por la insuficiencia cardíaca preoperatoria, como durante la CEC y a consecuencia del shock postoperatorio (95-96), siendo especialmente frecuentes los episodios de isquemia visceral tras la cirugía cardíaca en pacientes con disfunción ventricular en clase funcional NYHA IV, y en pacientes que se someten a una cirugía urgente, a una reintervención o que reciben politransfusión (180-181). Estas razones explicarían por qué los receptores de trasplante cardíaco son más propensos a la isquemia intestinal y a la perforación, pero no aclaran por completo la alta incidencia complicaciones abdominales observada en nuestro estudio, que podría ser atribuible a un peor perfil clínico de los receptores –edad avanzada, alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, soporte mecánico circulatorio– y/o donantes –edad avanzada, isquemia larga– con respecto a otros estudios y/o a peculiaridades en el manejo clínico, que no resultan evidentes para esta

investigación. En este sentido, y con el objeto de identificar áreas de mejora, resultaría de interés la realización futura de análisis más detallados acerca del perfil de riesgo de los pacientes, las condiciones en las que se realiza la cirugía bajo CEC y las pautas específicas de manejo postoperatorio.

La colitis infecciosa no se ha analizado de forma sistemática en los estudios previos centrados en la infección precoz tras el trasplante cardíaco, salvo en revisiones dirigidas a procesos específicos. En nuestra serie, la mayor parte de los episodios de colitis infecciosa fueron atribuibles a enfermedad precoz por CMV, lo que resulta similar a lo descrito en otras series (261, 270, 304-305). La incidencia de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* fue baja en nuestra serie, a pesar de que el protocolo asistencial recomienda su despistaje rutinario ante cualquier cuadro de diarrea o colitis (291-294). Factores como una política de antibioterapia restrictiva y los protocolos de nutrición enteral precoz que forman parte de nuestra rutina asistencial podrían estar relacionados con estos resultados.

Los hallazgos sobre la infección de lecho quirúrgico de nuestra serie merecen una reflexión. Si bien la incidencia de esta complicación fue similar a la descrita en trabajos previos (253, 261, 272, 281-289), la microbiología resulta atípica. En prácticamente la mitad de los cuadros de este tipo de infecciones en los que se identificó un germen causal la infección fue atribuible a BGN, principalmente *E. coli* y *P. aeruginosa*; sin embargo, la bibliografía previa describe estos procesos como un cuadro causado preferentemente por CGP (158-161, 281-289). Este resultado podría interpretarse en relación con la eficacia de las pautas de descontaminación y profilaxis de infecciones por CGP aplicadas en nuestro centro; no obstante, esta información debe tomarse con cautela, ya que el germen causal no pudo ser identificado en aproximadamente un tercio de los casos de mediastinitis. Cabe destacar,

además, que en 11 de los 25 episodios de infección de lecho quirúrgico – todos ellos mediastinitis- detectamos que el paciente ya había presentado algún tipo de infección nosocomial previa, por lo que la diseminación desde otros focos, por contigüidad o vía hematógena, podría jugar un papel en el perfil microbiológico descrito. Es posible que la profilaxis antibiótica perioperatoria también juegue un cierto papel a la hora de explicar este hallazgo, si bien la inmensa mayoría de los receptores fueron tratados de acuerdo al protocolo con cefazolina, y únicamente menos del 3% no recibieron profilaxis contra BGN, al ser tratados con vancomicina en monoterapia. Para explorar áreas de mejora, sería deseable un análisis más profundo de la idoneidad de las pautas de profilaxis perioperatoria empleadas que tenga en cuenta la sensibilidad de los gérmenes causales aislados, siendo éste un objetivo que se escapa a la intención inicial del presente trabajo.

Las bacterias, en particular las nosocomiales, son los gérmenes predominantes en todos los trabajos centrados en la infección precoz postoperatoria, si bien las especies difieren en función de la flora local y el diseño de los estudios (270-271). De acuerdo con la literatura previa, los BGN y los CGP también son, por frecuencia, los grupos de gérmenes más habituales en nuestros aislamientos. Resulta especialmente común la identificación de enterobacterias como germen causal de infección nosocomial en nuestra serie, mientras que la presencia de *Acinetobacter spp* es prácticamente anecdótica. Este último resultado sugiere que los esfuerzos para el control de las infecciones por bacilos no fermentadores quizá deberían dirigirse en primer lugar hacia *Pseudomonas spp*, responsable del 20% de las infecciones provocadas por BGN. Entre las enterobacterias, el aislamiento de *E. Coli* fu el más frecuente, asociándose además con un riesgo de mortalidad inesperadamente elevado en nuestra serie (21.9%) si se compara con otros trabajos previos (272). Si bien la interpretación de este hallazgo resulta controvertida, ya que no es posible atribuir la mortalidad únicamente a estas

infecciones sin otra información clínica adicional como la resistencia a los antibióticos empleados o los serotipos implicados, debe tomarse como una llamada de atención que podría justificar un futuro análisis en mayor profundidad.

En nuestra serie, los CGP constituyeron el grupo más frecuentemente aislado en los episodios de bacteriemia, teniendo también una presencia relevante en infecciones respiratorias y del lecho quirúrgico. Los SCN y los *Enterococcus spp* fueron los gérmenes más frecuentes en los episodios de bacteriemia, de manera similar a lo sucedido en series publicadas con anterioridad (270-272, 295-299).

En las infecciones respiratorias, *S. aureus* fue el CGP más prevalente, provocando el 14.5% de los episodios en los que el patógeno fue identificado y el 11.7% de las infecciones diagnosticadas durante los periodos de VMI, con una presencia por tanto superior a lo descrito en trabajos anteriores (278-280). Paradójicamente, *S. aureus* se demostró como germen causal de un único episodio de infección del lecho quirúrgico –en concreto, un caso de mediastinitis– de los 25 diagnosticados, cuando en otras series tanto de trasplante cardíaco (281-289) como en el general de la cirugía cardíaca (155-161) se encuentra entre los microbios más comunes en este tipo de cuadros. La diferencia con respecto a otras series es probable que tenga que ver con la distinta proporción de receptores colonizados, además de con las diferencias de los protocolos de cuidados. Para explicar la diferencia entre focos dentro de nuestra propia serie, es probable que este último punto sea el más relevante. Así, los programas de prevención de la infección de lecho quirúrgico, implementados en nuestro centro durante todo el periodo de estudio y característicamente dirigidos frente a *S. aureus* y los CGP en general, podrían explicar la baja tasa de este germen en este tipo de infecciones; por su parte, la alta tasa proporcional de *S. aureus* en la infección respiratoria podría ser el

reflejo real de la colonización poblacional, dado que no se establecen medidas específicas de control de este problema hasta 2011 y dado que éstas no son orientadas específicamente a *S. aureus*.

Globalmente, casi un 20% de los episodios de infección nosocomial postoperatoria detectados en nuestra cohorte fueron causados por gérmenes oportunistas, lo que resulta similar a otras series publicadas (271). Entre ellas, el CMV fue el germen predominante, siendo la enfermedad sistémica su manifestación clínica más habitual, seguida de la colitis, la neumonía y la miocarditis, de forma concordante con la literatura previa (261, 270). Aun así, la incidencia de enfermedad sintomática por CMV en nuestra cohorte es, comparación con otras poblaciones (304-305), relativamente baja, lo que parece atribuible a un estricto protocolo local de profilaxis universal y tratamiento preventivo precoz de las reactivaciones asintomáticas (306).

La aspergilosis fue la infección fúngica más habitual de nuestra serie, manifestada en todos los casos en forma de aspergilosis pulmonar invasiva. Aunque su incidencia acumulada fue baja (1.7%), su mortalidad precoz fue especialmente significativa (58.3%). Es destacable que la mayor parte de los episodios de aspergilosis sucedieron antes de 2001, momento en el que basiliximab se introdujo en el protocolo de inmunosupresión en sustitución de OKT3, y todas antes de 2003, momento en el que la anfotericina B inhalada se incorporó a nuestro protocolo de profilaxis en lugar del itraconazol oral, dato que refleja el positivo impacto de ambos tratamientos en la prevención y evolución de dicha complicación infecciosa (231, 307-308).

En nuestro estudio, hemos observado una baja incidencia de infecciones por *Candida spp*, en comparación con otros trabajos previos (261, 270). Además, si bien la infección del lecho quirúrgico y la fungemia fueron las manifestaciones más frecuentes de la infección por este hongo en otras series (270), en nuestra cohorte la mayoría de los casos correspondieron a ITU y peritonitis. El uso de nistatina como parte del protocolo local de quimioprofilaxis y una política antibiótica restrictiva son dos de las circunstancias que, de forma hipotética, podrían favorecer esta baja incidencia de infección por *Candida spp*.

6.3. Gravedad de la infección postoperatoria intrahospitalaria

Casi un tercio de los pacientes que presentaron infección nosocomial en nuestra serie desarrollaron sepsis con criterios de disfunción orgánica en algún momento de su evolución. La disfunción hemodinámica fue sustancialmente más frecuente que la descrita tras otros tipos de trasplante (233, 250), además de la forma de disfunción orgánica más severa, lo que probablemente se justifica por el impacto deletéreo de la CEC, la isquemia perioperatoria y la adaptación del injerto cardíaco a la función hemodinámica (97, 233).

La disfunción renal fue, en términos globales, la forma más frecuente de disfunción orgánica, si bien, dado su carácter multifactorial, es muy difícil desligar el componente de disfunción renal propiamente justificable por la sepsis de otras causas intercurrentes de daño renal como el síndrome cardio-renal o la nefrotoxicidad por fármacos inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina o antibióticos como los aminoglucósidos y glucopéptidos, empleados frecuentemente en estos pacientes.

6.4. Manejo terapéutico de la infección nosocomial

El tratamiento antibiótico inapropiado y el retraso en el manejo quirúrgico del foco, cuando este está indicado, se asocian en estudios previos con un incremento de la mortalidad relacionada con la infección (241, 255, 298). En nuestra serie, hemos observado una elevada tasa de acierto con la selección de la pauta antibiótica inicial (96.3%), que se fundamenta en una elevada frecuencia de empleo inicial de pautas empíricas de amplio espectro. Algunos autores advierten sobre el riesgo de que se desarrollen más efectos secundarios e interacciones con el tratamiento inmunosupresor con el empleo indiscriminado de combinaciones de antibióticos de amplio espectro (241), además del auge de los gérmenes multirresistentes y atípicos por la presión antibiótica (83, 148, 241-243, 266), repercutiendo negativamente en el pronóstico del injerto y del paciente.

En la misma línea, los pacientes de nuestra serie que pudieron ser tratados con antibioterapia dirigida presentaron un pronóstico mejor que los pacientes tratados con un ciclo completo de antibioterapia de amplio espectro; no obstante, la mayor mortalidad se observó en los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico inicial incorrecto. Estos resultados parecen indicar que el inicio precoz de tratamiento antibiótico de amplio espectro es una estrategia razonable para asegurar la eficacia terapéutica en receptores de trasplante cardíaco con sospecha de infección nosocomial, pero que, en la medida de lo posible, ésta debería seguirse de una posterior desescalada terapéutica según los resultados del antibiograma cuando éstos se encuentren disponibles.

El manejo quirúrgico es un punto clave para la infección del lecho quirúrgico, la infección de partes blandas y las infecciones intraabdominales. En nuestra serie, la frecuencia de tratamiento quirúrgico en este tipo de cuadros resultó similar a lo descrito previamente

(281-290, 303). No hemos observado diferencias significativas en cuanto al pronóstico de los pacientes que precisaron cirugía para el control de la fuente de infección con respecto al resto de la cohorte, si bien el número de procedimientos realizados para cada foco concreto fue pequeño, lo que dificulta la realización de análisis específicos en este sentido.

6.5. Impacto pronóstico de la infección postoperatoria

La bibliografía previa muestra una clara asociación de la infección con un incremento del riesgo de muerte en los receptores de trasplante cardíaco (224, 255, 270-277). En nuestra serie, los pacientes que presentaron infección nosocomial postoperatoria presentaban, en general, una situación clínica más grave, con mayor probabilidad de reingreso en UCI durante su estancia, tiempos de ingreso hospitalario más prolongados y mayor duración de la VMI. Como resultado, los pacientes con infección nosocomial postoperatoria presentaron una mortalidad intrahospitalaria cuantitativamente mayor (15.1%) que los pacientes sin infección nosocomial (10.3%), sin que esta diferencia alcanzase la significación estadística. La mortalidad intrahospitalaria fue especialmente elevada (38.7%) en pacientes que presentaron sepsis con disfunción orgánica asociada, en la línea con lo publicado en el trabajo de Candel FJ et al en una cohorte de receptores de órgano sólido en la que, sin embargo, sólo se consideró un receptor de trasplante cardíaco (295).

Globalmente, la mortalidad relacionada con la infección nosocomial fue del 4.1%, cifra que se redujo a un 2.1% considerando únicamente las muertes directamente atribuibles a un episodio infeccioso. Estimamos que en torno a un 35% de todas las muertes durante la fase postoperatoria intrahospitalaria estuvieron relacionadas en mayor o menor medida con la infección nosocomial.

Un protocolo rápido y agresivo de resucitación y la política antibiótica descrita anteriormente podrían haber contribuido a mitigar el impacto pronóstico desfavorable de la infección nosocomial en nuestra serie, en vista de que tanto la frecuencia de sepsis nosocomial con disfunción orgánica y la mortalidad intrahospitalaria relacionada con la infección nosocomial no son especialmente elevadas. En todo caso, la ausencia de un efecto estadísticamente significativo de la infección nosocomial sobre el riesgo de muerte intrahospitalaria podría guardar también relación con el limitado tamaño muestral del estudio.

La asociación de la infección con otras complicaciones postoperatorias como la disfunción del injerto, el sangrado excesivo posquirúrgico o el shock perioperatorio es clara en nuestra cohorte. Sin embargo, la mayor parte de ellas suceden cronológicamente antes de la infección, sugiriendo que podrían constituir más bien una causa que una consecuencia de misma. De hecho, el modelo predictivo de infección nosocomial post-trasplante cardíaco propuesto por Fernández-Ugidos P et al, basado en la cohorte histórica de pacientes de nuestro centro, incluye el fracaso primario del injerto y el sangrado quirúrgico excesivo como factores de riesgo independientes para el desarrollo de dicha complicación (222).

En nuestra cohorte, la supervivencia durante el primer año de seguimiento tras el trasplante cardíaco fue similar independientemente de que el receptor hubiese sufrido o no alguna infección nosocomial postoperatoria, sugiriendo que una vez superada la complicación infecciosa aguda no existe repercusión a medio-largo plazo sobre el estado clínico del paciente o la evolución del trasplante.

Tampoco hubo diferencia entre pacientes con o sin infección nosocomial en cuanto a la incidencia de otros desenlaces clínicos relevantes adicionales a la supervivencia. Así, pese a

que la función contráctil del injerto cardiaco puede afectarse de forma aguda por la disfunción miocárdica asociada a la sepsis (233), no observamos diferencias en cuanto a la incidencia de disfunción sistólica del injerto a 1 año de seguimiento. La vasculopatía coronaria del injerto, que algunos autores han relacionado con las infecciones por CMV (309), fue, en general, un hallazgo infrecuente en la coronariografía realizada al final del primer año de seguimiento, sin evidenciar diferencias en su incidencia con respecto a la presencia o ausencia de infección nosocomial postoperatoria. En su Tesis Doctoral (306), presentada en la Universidad de A Coruña en 2017, la Dra. Elizabet Méndez Eirín no pudo corroborar una asociación independiente entre la infección precoz por CMV y el riesgo de vasculopatía coronaria o disfunción del injerto cardiaco en la cohorte histórica de nuestro centro.

De forma inesperada, los pacientes con infección nosocomial postoperatoria presentaron en el análisis univariante una menor incidencia de rechazo agudo del injerto durante el primer año de seguimiento. La significación estadística de esta asociación desapareció tras un ajuste multivariante en el que se consideraron la edad y el sexo del receptor, así como la pauta basal de inmunosupresión, lo que sugiere un efecto de confusión derivado de diferencias en las características clínicas basales de los pacientes con y sin infección nosocomial.

6.6. Variación de la incidencia de infección

El análisis histórico de nuestro programa de trasplante cardiaco sugiere un incremento progresivo de la incidencia acumulada de infección nosocomial a lo largo del tiempo. Este resultado va en una línea opuesta a la tendencia general de la incidencia global de infección en el receptor de trasplante cardiaco, que parece seguir una suave línea descendente (226,

262), pero, a su vez, apoya la hipótesis de que los cambios en los programas de trasplante y la complejidad de los pacientes podrían acarrear esta consecuencia indeseada (223, 233).

Por otra parte, la mortalidad por infección es muy variable durante el periodo de estudio en probable relación con la diversidad de factores que influyen en el resultado final para cada paciente. Resulta destacable que, pese al incremento en la incidencia acumulada de infección nosocomial a lo largo del tiempo, en los últimos años de nuestro periodo de estudio no se ha evidenciado mortalidad directamente atribuible a esta complicación. Una posible explicación a este resultado sería que el incremento de la incidencia de infección nosocomial hubiese ocurrido a expensas de infecciones menos graves; sin embargo, el análisis de la prevalencia de disfunción orgánica –sepsis grave y shock séptico– durante los episodios de infección nosocomial no muestra un cambio significativo a lo largo del periodo estudiado. Esto nos hace suponer que los resultados podrían ser una consecuencia de la superación de la curva de aprendizaje y las continuas mejoras en el manejo terapéutico de la infección introducidas en los últimos años.

6.6.1. Evolución anual de la incidencia de infección nosocomial, mortalidad relacionada y pautas de inmunosupresión

El análisis de la incidencia acumulada de infección nosocomial postoperatoria a lo largo del periodo 1991-2015 revela una tendencia creciente constante, siendo máxima en la época más reciente. Este incremento ha sido paralelo a la adopción de regímenes de inmunosupresión más potentes. El uso de FK, MMF, terapia de inducción e inhibidores de m-TOR se correlaciona con un incremento del riesgo de infección en receptores de trasplante cardíaco en comparación con las pautas clásicas, con menor potencial de inmunosupresión

(310). No obstante, es posible que existan también otros factores que contribuyan a la tendencia observada, como es el cambio del perfil clínico del receptor, con un incremento de los casos de shock cardiogénico y las indicaciones de trasplante cardíaco urgente, así como el incremento progresivo de la frecuencia de empleo de dispositivos de soporte vital como ventilación mecánica, sustitución renal o dispositivos de asistencia mecánica circulatoria al que estamos asistiendo en los últimos años (257-258).

Cabe destacar que la tendencia incremental en la incidencia anual de infección nosocomial postoperatoria no parece seguirse de un incremento similar en la mortalidad relacionada ni en la mortalidad directamente atribuible a dicha complicación, que en los años más recientes de nuestro estudio ha sido nula. Este resultado orientaría hacia la eficacia de las medidas de diagnóstico precoz y control de la sepsis nosocomial, así como de las mejoras terapéuticas introducidas en los últimos años y a la progresiva experiencia adquirida por el equipo asistencial en el manejo de la misma. No obstante, esta información debe interpretarse con precaución, dada la naturaleza observacional del estudio, y la posibilidad, no descartable, de que puedan existir sesgos en la codificación de las causas de muerte.

6.6.2. Incidencia anual de infecciones oportunistas y su relación con cambios en los regímenes de quimioprofilaxis

El cambio más relevante en el protocolo de quimioprofilaxis introducido en nuestro centro a lo largo de nuestro periodo de estudio fue dirigido a la mejora del manejo de la aspergilosis pulmonar invasiva. La sustitución de itraconazol oral diario por anfotericina B inhalada semanal se ha correlacionado temporalmente con una desaparición de los casos de aspergilosis, teniendo como contrapunto el aumento de la proporción de casos de candidiasis,

aunque su recuento total sigue siendo reducido. En la era más reciente, la infección oportunista nosocomial dominante es la causada por CMV, con práctica desaparición de otros cuadros oportunistas clásicos como la toxoplasmosis, la neumocistosis y la infección por herpes simple. Destaca, asimismo, la emergencia reciente de las infecciones nosocomiales por bacterias atípicas como *Microbacterium spp*, *Citrobacter freundii*, *Rothia mucilaginosa*, *Propionibacterium spp* o la *Capnocytophaga canimorsus*.

Se ha sugerido que el uso de itraconazol sistémico como profilaxis podría incrementar el riesgo de otras infecciones diferentes a la aspergilosis (222) en base a un mayor riesgo de inmunosupresión secundaria por la interacción con los inhibidores de la calcineurina (311-313), así como por un hipotético efecto inmunosupresor directo por la inhibición de la proliferación de las células T (314-315). En todo caso, este fármaco resulta activo contra *Candida spp* (204), lo que podría explicar, al menos en parte, el incremento observado en las infecciones por este germen en la era más reciente de nuestro estudio.

Más allá de los efectos puramente farmacológicos del cambio en el protocolo de quimioprofilaxis, es probable que la optimización de otras medidas de prevención y una mayor meticulosidad con respecto al momento de inicio de la quimioprofilaxis, a la selección de la dosis apropiada y al ajuste de otros tratamientos concomitantes, hayan contribuido de forma importante a la erradicación de la aspergilosis pulmonar en los años más recientes de nuestro programa.

En el caso particular de la infección por CMV, que en nuestra serie está en aumento, este perfeccionamiento de la profilaxis puede no haberse reflejado en un descenso del número de episodios al verse superado por el aumento de la capacidad diagnóstica de la infección. Los cambios introducidos en el protocolo diagnóstico de la infección por CMV

mediante el uso de pruebas de detección de ADN vírico, disponibles en nuestro centro desde 2008, es probable que haya desembocado en un aumento del número de casos, ensombreciendo así el potencial efecto positivo de la teórica mejoría de la profilaxis. El citado estudio de la Dra. Elizabet Mendez Eirín mostró que la mortalidad atribuible a la infección por CMV es, en general, baja en nuestro programa de trasplante cardíaco (306).

6.6.3. Incidencia anual de bacteriemia e infección respiratoria asociada a VMI y su variación con los programas de prevención de la infección nosocomial

A lo largo del periodo estudiado, hemos detectado un incremento del peso relativo de la bacteriemia y la ITU como causas de infección nosocomial, con una menor preponderancia de los focos respiratorios en los últimos años. Cabe destacar que en el periodo en el que se realizó este trabajo, no se había implementado aun en nuestro centro el programa de control ITU Zero (56), pero sí los programas Bacteriemia Zero (53) y Neumonía Zero (54).

Un resultado aparentemente paradójico de nuestro trabajo y que precisa cierta reflexión es el incremento de la incidencia de bacteriemia nosocomial incluso después de la puesta en marcha del programa Bacteriemia Zero en el año 2009 (53). En este sentido, cabe destacar que en la definición de bacteriemia empleada en el presente estudio, se consideran también aquellas asociadas a las cánulas y las bombas de los dispositivos de soporte circulatorio mecánico, cuyo empleo como puente al trasplante cardíaco urgente se ha incrementado de forma muy notable en los últimos años (257-258). La extrema gravedad de estos pacientes y las particularidades de las canulaciones vasculares empleadas pueden hacer

que en estos casos las medidas habituales para el control de la infección por catéter no sean suficientes y que debamos plantearnos otras formas de control (175, 223).

Un efecto interesante ya descrito por otros autores (58) es que con la puesta en marcha de las medidas de Bacteriemia Zero se han reducido otras infecciones asociadas a cuidados sanitarios, lo que se atribuye a la implementación de las medidas generales de asepsia (53). En nuestra serie este fenómeno se refleja en la reducción del número de infecciones asociadas a ventilación mecánica, a la que a partir de 2011 se suma además el efecto del programa Neumonía Zero. En los últimos años del periodo de estudio de este trabajo se observa no obstante un ligero repunte de la incidencia de infección asociada a ventilación, que podría atribuirse al cumplimiento menos riguroso de las medidas de control una vez pasada la campaña de puesta en marcha de los programas de prevención y por la mayor complejidad de los pacientes de nuestro programa de trasplante.

6.6.4. Variación de la incidencia de sepsis y su letalidad en relación con los cambios en las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento

A lo largo del periodo analizado, no hemos observado una clara tendencia en cuanto a la proporción de pacientes con infección nosocomial que desarrollan disfunción orgánica, representada por los casos de sepsis grave o shock séptico, sino que, más bien, existe una cierta fluctuación errática de la misma que no se correlaciona claramente con la sucesiva redefinición de los criterios diagnósticos de estas entidades.

La tendencia en la letalidad de los pacientes sépticos es de igual manera errática, aunque precisamente el periodo en el que se pone en marcha la SSC coincide cronológicamente en nuestro centro con los años de menor proporción de enfermos sépticos

fallecidos por cualquier causa. Así, parece que el conjunto de medidas de detección y tratamiento precoz de la sepsis que fundamentan la SSC (72, 76-79, 81) podrían ejercer un efecto positivo en el resultado clínico de este grupo de pacientes. De forma similar al repunte que describimos de las infecciones asociadas a ventilación y de bacteriemias nosocomiales en los últimos años del periodo de estudio, a partir del año 2012 también existe un pico de letalidad de la sepsis, sugiriendo que los cambios recientes en las características del programa de trasplantes podrían estar limitando el impacto de las medidas de la SSC.

6.7. Limitaciones del estudio

Para la adecuada valoración de la información aportada en este trabajo, es necesario reseñar las limitaciones que le afectan. La primera de ellas es el propio diseño observacional y retrospectivo, que implica riesgo de sesgos de selección, confusión e información. Por ello, estos resultados deben considerarse como una orientación para plantear hipótesis que generen nuevos estudios. Uno de los principales déficits derivados del carácter retrospectivo del estudio es la pérdida de datos en cuanto al tiempo de instauración del tratamiento antibiótico, difícil de medir en registros históricos.

Otro de los aspectos a reseñar es la limitación en cuanto a la validez externa. Por una parte, el carácter unicéntrico del diseño podría hacerlo no aplicable en otros contextos por diferencias en las poblaciones, los protocolos terapéuticos o la microbiota. Por otra parte, el criterio empleado para definir la infección tiene un componente subjetivo a considerar, ya que las infecciones se identificaron en base al diagnóstico expresado en la historia clínica por el médico responsable, que además puede estar afectado por los cambios a lo largo del periodo

de estudio de los criterios diagnósticos de las múltiples infecciones y por la disponibilidad o no de determinados estudios complementarios.

Este riesgo de sesgo temporal secundario a la duración del periodo de estudio va más allá del proceso diagnóstico, ya que en los 25 años que abarca nuestro análisis se han producido cambios significativos en los protocolos de manejo clínico tanto del trasplante cardíaco y como de la infección, resultando en una muestra heterogénea. Se ha intentado controlar esta limitación aportando descripciones de resultados de acuerdo a su tendencia temporal.

Por último, aunque el tamaño global de la muestra analizada es considerable en comparación con otros trabajos previos, la limitada representación de algunos cuadros infecciosos y/o contextos clínicos concretos ha llevado a que buena parte de los resultados que se presentan tengan un carácter fundamentalmente descriptivo, y deban ser interpretados con las debidas reservas.

7. CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte de 677 pacientes que recibieron un trasplante cardíaco durante el periodo 1991-2015 y sobrevivieron al acto quirúrgico, se diagnosticaron 348 episodios de infección nosocomial en 239 pacientes durante la estancia hospitalaria postoperatoria, resultando en una tasa de incidencia de dicha complicación de 2.0 (IC 95% 1.82–2.25) episodios por 100 pacientes-día.
2. La estancia postoperatoria inmediata en UCI fue la fase de mayor riesgo de infección nosocomial, con una tasa de incidencia que alcanzó los 3.2 (IC 95% 2.76–3.69) episodios por 100 pacientes-día. La tasa de incidencia de infección nosocomial durante la estancia en planta de hospitalización fue de 1.5 (IC 95% 1.27–1.71) episodios por 100 pacientes-día.
3. Los focos de infección intrahospitalaria postoperatoria más frecuentes en nuestra serie fueron las infecciones del sistema respiratorio (33%), las ITU (13%), las bacteriemias (12%) y las infecciones intraabdominales (9%).
4. Las enterobacterias fueron el grupo microbiológico causal más frecuente de infección nosocomial postoperatoria, aislándose en el 22% de los episodios. Destaca especialmente su alta prevalencia como causa de infecciones del lecho quirúrgico, de las que se consideraron responsables en un 55% de los casos en los que el agente causal fue identificado.
5. Los cocos Gram positivos fueron el germen causal predominante en los episodios de bacteriemia, aislándose en un 64% de los casos.
6. En su conjunto, el 20% de las infecciones nosocomiales postoperatorias de nuestra serie fueron causadas por gérmenes oportunistas, siendo el CMV el agente causal más frecuente de este grupo microbiológico.

7. En total, el 96% de los episodios de infección se trataron inicialmente con una pauta antibiótica apropiada, a expensas del empleo de pautas empíricas de amplio espectro en el 46% de los casos. Se indicó un manejo quirúrgico en 14% de los episodios, siendo la infección de la herida quirúrgica y la infección de partes blandas los focos que lo requirieron con más frecuencia.

8. Se evidenció algún grado de disfunción orgánica en un 27% de los episodios de infección, siendo el fracaso renal la forma más frecuente.

9. Los pacientes con infección nosocomial postoperatoria presentaron un exceso de mortalidad intrahospitalaria que no alcanzó la significación estadística. Globalmente, la infección nosocomial fue causa directa o factor contribuyente de un 35% de las muertes ocurridas durante este periodo, resultando en una mortalidad intrahospitalaria relacionada de un 4.1% (IC 95% 2.8–5.9) y una mortalidad intrahospitalaria directamente atribuible de un 2.1% (IC 95% 1.1–3.4).

10. Los pacientes con infección nosocomial postoperatoria presentaron tiempos de ventilación mecánica y estancias postoperatorias en UCI y hospitalarias más prolongadas, así como mayor incidencia de otras complicaciones postoperatorias como disfunción primaria del injerto, sangrado excesivo, necesidad de transfusión de hemoderivados y shock postoperatorio de cualquier origen.

11. La mortalidad intrahospitalaria fue especialmente alta en algunos subgrupos de pacientes con infección nosocomial, como es el caso de los pacientes con aspergilosis invasiva, los pacientes con disfunción orgánica asociada a la infección y los pacientes con pautas antibióticas iniciales inadecuadas.

12. No observamos un impacto significativo de la infección nosocomial postoperatoria sobre la incidencia de desenlaces clínicos adversos tales como mortalidad por cualquier causa, hospitalización no programada, vasculopatía del injerto o disfunción del injerto durante el primer año de seguimiento tras el trasplante cardíaco.

13. El análisis univariante reveló una menor incidencia de rechazo agudo del injerto durante el primer año tras el trasplante cardíaco entre los pacientes que presentaron infección nosocomial postoperatoria. Sin embargo, esta asociación estadística perdió su significación tras el ajuste multivariante por potenciales factores de confusión, incluyendo edad y sexo del receptor y la pauta de inmunosupresión basal empleada.

14. Hemos detectado una tendencia creciente en la incidencia acumulada de infección nosocomial postoperatoria a lo largo del periodo estudiado que, si bien coincide con la introducción de tacrólimus y basiliximab en el régimen inmunosupresor basal, podría estar condicionada por cambios en el perfil clínico de los receptores de trasplante.

15. En nuestra serie, no hemos observado un impacto significativo de los programas Neumonía Zero y Bacteriemia Zero sobre la incidencia de infección respiratoria asociada a ventilación mecánica y de bacteriemia, que siguen incrementándose en la era más reciente. Este resultado sugiere que, en la compleja realidad asistencial actual, las medidas propuestas por estos programas son insuficientes para controlar dichas infecciones.

16. Hemos observado una coincidencia temporal de los años de menor letalidad de la sepsis de nuestro periodo de estudio con los años de publicación de las dos primeras recomendaciones propuestas por la SSC para la detección y tratamiento precoces de la sepsis. Esta coincidencia no se mantiene tras las recomendaciones de 2012, lo que podría estar relacionado con los cambios en la complejidad médica de los receptores.

8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

8.1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de sepsis según las distintas definiciones publicadas.....	22
Tabla 2. Escala SOFA.....	24
Tabla 3. Epidemiología de la infección asociada a cuidados sanitarios.....	28
Tabla 4. Epidemiología de la infección en UCI. (Datos expresados en N (%)).....	34
Tabla 5. Medidas de prevención de las infecciones durante el postoperatorio de la cirugía cardíaca.	53
Tabla 6. Principales procesos y fármacos asociados a inmunodepresión. Mecanismos subyacentes y manifestaciones clínicas.....	65
Tabla 7. Recomendaciones para la prevención de la infección en los principales grupos de enfermos inmunodeprimidos.....	72
Tabla 8. Factores determinantes del estado neto de inmunosupresión.	81
Tabla 9. Factores de riesgo de infección post-trasplante	87
Tabla 10. Enfoque de la enfermedad por CMV. Aproximación a las pautas de profilaxis y tratamiento.	88
Tabla 11. Clasificación INTERMACS de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada...	100
Tabla 12. Principales artículos publicados con referencia a la infección en el postoperatorio del trasplante cardíaco.....	109
Tabla 13. Clasificación de la International Society for Heart and Lung Transplantation del rechazo celular agudo. <i>En Stewart S et al. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1710-1720 (304).</i>	132
Tabla 14. Clasificación de la International Society for Heart and Lung Transplantation del rechazo mediado por anticuerpos. <i>En Berry GJ et al. J Heart Lung Transplant. 2013;32:1147-62 (213).</i>	133

Tabla 15. Clasificación de la International Society for Heart and Lung Transplantation de la vasculopatía coronaria del injerto. <i>En Mehra MR et al. J Heart Lung Transplant. 2010;29(7):717-27. (214)</i>	133
Tabla 16. Características clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	140
Tabla 17. Distribución de gérmenes aislados en los diferentes focos de infección nosocomial	147
Tabla 18. Principales desenlaces clínicos durante el primer año de seguimiento tras el trasplante cardíaco, en pacientes con o sin infección nosocomial postoperatoria.....	157

8.2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación huésped-microorganismo según el grado de respuesta y la severidad.	20
Figura 2. Escenarios clínicos en la sepsis.....	23
Figura 3. Paquete de medidas de la primera hora según las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign. En www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/default.aspx (72).....	40
Figura 4. Propuesta de algoritmo de ajuste de inmunosupresión para la sepsis post-trasplante	95
Figura 5. Curvas de supervivencia por eras de los programas de trasplante cardíaco en España (1984 – 2017).....	106
Figura 6. Curvas de supervivencia por eras de los trasplantes cardíacos incluidos en el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (1982-2016).....	106
Figura 7. Diagrama de flujo del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.....	137
Figura 8. Distribución de los pacientes según el número de episodios de infección nosocomial postoperatoria.....	141
Figura 9. Probabilidad acumulada de infección nosocomial postoperatoria en 677 receptores de trasplante cardíaco que sobrevivieron a la intervención quirúrgica. Análisis de Kaplan–Meier.	142
Figura 10. Distribución de los focos de infección en 348 episodios de infección nosocomial postoperatoria diagnosticadas en 239 receptores de trasplante cardíaco.	143
Figura 11. Proporción de los principales grupos de gérmenes oportunistas en los 69 episodios de infección provocados por este tipo de microorganismos.....	148
Figura 12. Incidencia de la disfunción orgánica de cada sistema en los 95 episodios de sepsis postoperatoria ocurridos en 75 receptores de trasplante cardíaco.	149

Figura 13. Severidad de la disfunción de órganos, medida por el puntaje SOFA de cada sistema, en 95 episodios de sepsis nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardiaco.	149
Figura 14. Pautas de tratamiento antibiótico en 348 episodios de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardiaco.....	150
Figura 15. Frecuencia de indicación de manejo quirúrgico en diferentes tipos de infección nosocomial postoperatoria	151
Figura 16. Probabilidad acumulada de supervivencia durante el primer año tras el trasplante cardiaco en 239 receptores de trasplante cardiaco que sufrieron al menos una infección nosocomial postoperatoria, en comparación con 438 receptores sin infección: Análisis de Kaplan-Meier	155
Figura 17. Tendencia temporal de la incidencia anual de infección nosocomial postoperatoria y mortalidad anual relacionada y atribuible a la misma y cambios en el protocolo de inmunosupresión a lo largo del periodo 1991-2015.....	159
Figura 18. Incidencia anual de infecciones por gérmenes oportunistas y no oportunistas y cambios en función de las pautas de quimioprofilaxis.	160
Figura 19. Evolución anual de la distribución de los diferentes focos de infección nosocomial en función de la puesta en marcha de los programas Bacteriemia y Neumonía Zero	162
Figura 20. Variación anual de la densidad de incidencia de bacteriemia nosocomial, expresada en número de episodios por cada mil días de catéter o dispositivo, en relación con la puesta en marcha del programa bacteriemia Zero y con el número de receptores con asistencia mecánica circulatoria.	163
Figura 21. Densidad de incidencia de infección respiratoria asociada a ventilación mecánica, expresada en número de casos por cada mil días de intubación, en relación con la puesta en marcha de los programas Neumonía Zero y Bacteriemia Zero.	163

Figura 22. Tendencia temporal de la prevalencia de disfunción orgánica (sepsis grave y shock séptico) asociada a la infección nosocomial, así como de su letalidad, a lo largo del periodo 1991-2015.....	164
Figura 23. Aplicación SiMon: Pantalla de inicio	247
Figura 24. Aplicación SiMon: Pantalla de datos de laboratorio correspondientes a una visita clínica.....	248
Figura 25. Aplicación SiMon: Pantalla de tratamientos activos del paciente en una visita clínica.	248
Figura 26. Aplicación SiMon: Pantalla de resumen del seguimiento, que muestra la evolución de algunas variables de laboratorio a lo largo de varias visitas clínicas consecutivas.	249
Figura 27. Plataforma IANUS: Menú de acceso	250
Figura 28. Plataforma IANUS: Menú principal del paciente.	250
Figura 29. Aplicación informática ICIP. Pantalla de constantes, medicación y resultados....	251
Figura 30. Carta de aceptación para la publicación del artículo	254

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. OMS [Internet]. Ginebra (Suiza): OMS; [Revisado el 12 de marzo de 2019]. Global burden disease. Causes of death 2000-2016. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. El Bcheraoui C, Mokdad AH, Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, Morozoff C et al. Trends and Patterns of Differences in Infectious Disease Mortality Among US Counties, 1980-2014. JAMA. 2018; 319:1248-1260.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101:1644-55.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.
5. Vincent JL, Mira JP, Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. Lancet Respir Med. 2016; 4: 237–40.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003; 31: 1250–56.
7. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018; 392: 75–87.
8. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related

- problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998; 26:1793–1800.
9. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999; 25:686–696.
 10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13:818–829.
 11. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993; 270:2957–2963.
 12. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today’s critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006; 34:1297–1310.
 13. Yadav H, Harrison AM, Hanson AC, Gajic O, Kor DJ, Cartin-Ceba R. Improving the Accuracy of Cardiovascular Component of the Sequential Organ Failure Assessment Score. *Crit Care Med.* 2015; 43:1449–1457.
 14. Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Kotecha AA, Murphree DH, Barreto EF, Khanna AK et al. Development and performance of a novel vasopressor-driven mortality prediction model in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2018;8:112-120.
 15. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 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.* 2008;36:309-32.
 16. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33:1538-48.

17. Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, Mattner F, Singh N, Avery R et al. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:361-74.
18. Hannan MM, Husain S, Mattner F, Danziger-Isakov L, Drew RJ, Corey GR et al. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:375-84.
19. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *N Engl J Med*. 2014;370:1198-208.
20. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Solna (Suiza): ECDC; [revisado el 21 de marzo de 2019]. ECDC point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals [216 páginas]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/health-care-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
21. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health Care–Associated Infections. A Meta-analysis of Costs and Financial Impact on the US Health Care System. *JAMA Intern Med*. 2013;173:2039-2046.
22. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and Sterilization in Health Care Facilities: An Overview and Current Issues. *Infect Dis Clin N Am*. 2016; 30: 609–637.
23. Nagel JL, Kaye KS, LaPlante KL, Pogue JM. Antimicrobial Stewardship for the Infection Control Practitioner. *Infect Dis Clin N Am*. 2016; 30: 771–784.
24. Chang YJ, Yeh ML, Li YC, Hsu CY, Lin CC, Hsu MS, et al. Predicting hospital acquired infections by scoring system with simple parameters. *PLoS ONE*. 2011;6:e23137.

25. Rodríguez-Acelas AL, Abreu Almeida M, Engelman B, Cañon-Montañez W. Risk factors for health care–associated infection in hospitalized adults: Systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2017;45: e149-e156.
26. Ferreira E, Pina E, Sousa-Uva M, Sousa-Uva A. Risk factors for health care–associated infections: From better knowledge to better prevention. *Am J Infect Control.* 2017; 45:e103-e107.
27. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol.* 1985;121:182–205.
28. Dhar S, Cook E, Oden M, Kaye KS. Building a Successful Infection Prevention Program. Key Components, Processes, and Economics. *Infect Dis Clin N Am.* 2016; 30: 567–589.
29. Vincent JL, Marshall JC, Ñamendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 380–86
30. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344–353
31. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:259–72.
32. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.

33. Hospital Vall d'Hebron. Envin Helics [Internet]. Barcelona: Hospital Vall d'Hebron; [Consultado 19 de marzo de 2019]. Informe ENVIN -UCI 2018 [104 páginas]. Disponible en <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202018.pdf>
34. Venet F, Rimmelé T, Monneret G. Management of Sepsis-Induced Immunosuppression. *Crit Care Clin.* 2018; 34: 97–106.
35. Landelle C, Lepape A, Voirin N, Tognet E, Venet F, Bohé J et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* 2010;36:1859–66.
36. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med.* 2018; 44:337–344.
37. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; 348:1546–1554.
38. Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C et al. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *J Crit Care.* 2016; 31: 58–62.
39. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest.* 2011; 140:1223–1231.
40. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006–2011). *BMC Infect Dis.* 2015; 14:717 – 730.
41. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009 Dec 2;302:2323-9.

42. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Franc A, Vesim A, Descorps-Declere A et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886 –1895.
43. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2004; 32:1510 –1526.
44. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes. *Chest*. 2016;150:1251–9.
45. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The direct costs of intensive care management and risk factors for financial burden of patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30:929-34.
46. Filbin MR, Arias SA, Camargo CA, Barche A, Pallin DJ et al. Sepsis visits and antibiotic utilization in U.S. emergency departments. *Crit Care Med*. 2014;42:528–35.
47. Sakhuja A, Nanchal RS, Gupta S, Amer H, Kumar G, Albright RC et al. Trends and outcomes of severe sepsis in patients on maintenance dialysis. *Am J Nephrol*. 2016;43:97–103.
48. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med*. 2004;32:2234–40.
49. Bauer ME, Bateman BT, Bauer ST, Shanks AM, Mhyre JM. Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery: temporal trends and independent associations for severe sepsis. *Anesth Analg*. 2013;117:944–50.
50. Pavon A, Biquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, NavellouJC et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med*. 2013;41:2600–9.

51. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med.* 2009;37:81–8.
52. Hospital Vall d’Hebron. Envin Helics [Internet]. Barcelona: Hospital Vall d’Hebron; [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/index.asp>
53. Hospital Vall d’Hebron. Envin Helics [Internet]. Barcelona: Hospital Vall d’Hebron; [Consultado 19 de marzo de 2019]. Bacteriemia zero. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/bacteriemia-zero/Bzero.asp>
54. Hospital Vall d’Hebron. Envin Helics [Internet]. Barcelona: Hospital Vall d’Hebron; [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/neumonia-zero/Nzero.asp>
55. Hospital Vall d’Hebron. Envin Helics [Internet]. Barcelona: Hospital Vall d’Hebron; [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/resistencia-zero/RZero.asp>
56. Hospital Vall d’Hebron. Envin Helics [Internet]. Barcelona: Hospital Vall d’Hebron.; [Consultado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/itu-zero/index.asp>
57. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355:2725-32.
58. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. SEMICYUC. [Internet]. Madrid: SEMICYUC; [Consultado 21 de marzo de 2019]. Informe de la

- Reunión Bacteriemia Zero 2017 [47 páginas]. Disponible en:
http://www.semicyuc.org/sites/default/files/bz_madrid_12_diciembre_2017_0.pdf
59. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. SEMICYUC. [Internet]. Madrid: SEMICYUC; [Consultado 21 de marzo de 2019]. Informe ENVIN UCI 2018 [104 páginas] Disponible en:
<http://www.semicyuc.org/temas/investigacion/registros/envin>
60. López MJ, Cortés JA. Urinary tract colonization and infection in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2012;36:143-51.
61. Filius PM, Gyssens IC, Kershof IM, Roovers PJ, Ott A, Vulto AG et al. Colonization and resistance dynamics of gram-negative bacteria in patients during and after hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2879-86.
62. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117-23.
63. Bone RC. Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Gulliver in Laputa*. *JAMA*. 1995; 273:155-6.
64. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med*. 1997; 25:372-4.
65. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008; 36:1330–1349.
66. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related

- Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 49:1–45.
- 67.** Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter- Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010; 50:625–663.
- 68.** Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB et al. Executive summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63:575-82.
- 69.** Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010; 50:133–64.
- 70.** Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. 2014; 42:1749-55.
- 71.** Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006; 34:1589-96
- 72.** Surviving Sepsis Campaign. SSC. [Internet]. Mt Prospect: SCCM; [Consultado el 10 de abril de 2019]. Disponible en <http://www.survivingsepsis.org/Pages/default.aspx>

73. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Seguridad del paciente. [Internet]. Madrid: MSCBS; [Consultado el 10 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/>
74. Servicio Galego de Saúde [Sergas]. Asistencia Sanitaria [Internet]. Santiago de Compostela: SERGAS; [Consultado el 10 de abril de 2019] <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/sepse?idioma=es>
75. Surviving Sepsis Campaign. SSC. Declaración de Barcelona [Internet]. Mt. Prospect: SSC; [Consultado el 10 de abril de 2019]; [1 pantalla]. Disponible en <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/About-Barcelona-Declaration.pdf>
76. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-73.
77. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
78. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:367-74.
79. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.

80. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015;4:1620-8.
81. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377.
82. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiva.* 2011;35:41—53.
83. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: A nested case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69:1972-80.
84. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:1-55.
85. Michalopoulos A, Geroulanos S, Rosmarakis ES, Falagas ME. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29:456-460.
86. Jiang WL, Hu XP, Hu ZP, Tang Z, Wu HB, Chen LH et al. Morbidity and Mortality of Nosocomial Infection after Cardiovascular Surgery: A Report of 1606 Cases. *Curr Med Sci.* 2018;38:329-335.
87. Gelijns AC, Moskowitz AJ, Acker MA, Argenziano M, Geller NL, Puskas JD et al. Management practices and major infections after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:372-81.

88. Mazzeffi M, Gammie J, Taylor B, Cardillo S, Haldane-Lutterodt N, Amoroso A et al. Healthcare-Associated Infections in Cardiac Surgery Patients With Prolonged Intensive Care Unit Stay. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:1165-1170.
89. Oliveira DC, Oliveira JB, Silva RF, Moura SS, Silva DJ, Egito ES et al; Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: Problem description. *Arg Bras Cardiol.* 2010; 94:332-336.
90. Olsen MA, Krauss M, Agniel D, Schootman M, Gentry CN, Yan Y et al. Mortality associated with bloodstream infection after coronary artery bypass surgery. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1537-1546.
91. Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S. Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur J Surg.* 1998; 164:217-222.
92. Howitt SH, Herring M, Malagon I, McCollum CN, Grant SW. Incidence and outcomes of sepsis after cardiac surgery as defined by the Sepsis-3 guidelines. *Br J Anaesth.* 2018;120:509-516.
93. Chen LF, Arduino JM, Sheng S, Muhlbaier LH, Kanafani ZA, Harris AD et al. Epidemiology and outcome of major postoperative infections following cardiac surgery: Risk factors and impact of pathogen type. *Am J Infect Control.* 2012; 40:963-968.
94. Moore LJ, Moore FA. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis. *J Intensive Care Med.* 2011; 28:107-117.
95. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg.* 1997. 85:766-782.

96. Kats S, Schonberger JP, Brands R, Seinen W, van Oeveren W. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Pathophysiology and possible therapeutic strategies. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:451-458.
97. Paternoster G, Guarracino F. Sepsis After Cardiac Surgery: From Pathophysiology to Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:773-80.
98. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* 2007; 38:1336-1345.
99. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:862-874.
100. Santonocito C, DeLoeckerl ,Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A et al. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg.* 2014; 119:624-629.
101. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000; 28: 3171-3176.
102. Delannoy B, Guye ML, Slaiman DH , Lehot JJ, Cannesson M. Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Crit Care.* 2009; 13:R180.
103. Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova N, Abramyan M, Popok Z et al. Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery. *J Inflamm.* 2013;10:8.
104. Merrill WH, Akhter SA, Wolf RK, Schneeberger EW, Flege JB Jr. Simplified treatment of postoperative mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:608-612.

- 105.** Yamashiro T, Kamiya H, Murayama S, Unten S, Nakayama T, Gibo M et al. Infectious mediastinitis after cardiovascular surgery: Role of computed tomography. *Radiat Med.* 2008; 26:343-347.
- 106.** Quirce R, Carril JM, Gutiérrez-Mendiguchía C, Serrano J, Rabasa JM, Bernal JM. Assessment of the diagnostic capacity of planar scintigraphy and SPECT with ^{99m}Tc HMPAO-labelled leukocytes in superficial and deep sternal infections after median sternotomy. *Nucl Med Commun.* 2002; 23:453-459.
- 107.** Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795-815.
- 108.** Yaroustovsky M, Abramyan M, Krotenko N, Popov D, Plyushch M, Popok Z. Endotoxin adsorption using polymyxin B immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery. *Int J Artif Organs.* 2014; 37: 299-307.
- 109.** Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152:784-791.
- 110.** Chiwera L, Wigglesworth N, McCoskery C, Lucchese G, Newsholme W. Reducing adult cardiac surgical site infections and the economic impact of using multidisciplinary collaboration. *J Hosp Infect.* 2018;100:428-436.
- 111.** Miyahara K, Matsuura A, Takemura H, Mizutani S, Saito S, Toyama M. Implementation of bundled interventions greatly decreases deep sternal wound infection following cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:2381-8.

- 112.** Fowler VGJ, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation*. 2005; 112: 1358-1365.
- 113.** Haley VB, Van Antwerpen C, Tsivitis M, Doughty D, Gase KA, Hazamy P et al. Risk factors for coronary artery bypass graft chest surgical site infections in New York State. *Am J Infect Control*. 2012;40: 22-28.
- 114.** Lola I, Levidiotou S, Petrou A, Arnaoutoglou H, Apostolakis E, Papadopoulos GS. Are there independent predisposing factors for postoperative infections following open heart surgery? *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:151.
- 115.** Meszaros K, Fuehrer U, Grogg S, Sodeck G, Czerny M, Marschall J et al. Risk Factors for Sternal Wound Infection After Open Heart Operations Vary According to Type of Operation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:1418-25.
- 116.** Lazar HL, Salm TV, Engelman R, Orgill D, Gordon S. Prevention and management of sternal wound infections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:962-72
- 117.** Borger MA, Rao V, WeiselRD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:1050-6.
- 118.** Trick W, SchecklerW, TokarsJ, Jones KC, Reppen ML, Smith EM et al. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:108-14.
- 119.** Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk BF. Risk factors for surgical wound infections following cardiac surgery. *J Infect Dis*. 1987;156:967.
- 120.** Santos JM, Favaloro RR, Lowenstein D, Sanabria H, Raffaelli H, Hershson A. Medium-term glycemic control in diabetics before coronary bypass surgery. *Medicina*. 2015;75:277-81.

121. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4338-44.
122. Diez C, Koch D, Kuss O, Silber RE, Friedrich I, Boergermann J. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2007; 2:23.
123. Sajja LR. Strategies to reduce deep sternal wound infection after bilateral internal mammary artery grafting. *Int J Surg.* 2015;16:171-8.
124. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Clinical characteristics of preoperative hypoalbuminemia predict outcome of cardiovascular surgery. *J Parenter Enteral Nutr.* 1997;21:81.
125. Engelman DT, Adams DH, Byrne JG, Ranki SF, Collins JJ, Caper GS, et al. Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118: 866-73.
126. Aspen Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parental and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26: 15A-138A.
127. Lu JC, Grayson AD, Jha P, Srinivasan AK, Fabri BM. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:943-9.
128. Kuduvalli M, Grayson AD, Oo AY, Fabri BM, Rashid AA. The effect of obesity on mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:368-73.

129. Baimas-George M, Hennings DL, Al-Qurayshi Z, Emad Kandil, DuCoin C. No more broken hearts: weight loss after bariatric surgery returns patients' postoperative risk to baseline following coronary surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:1010-1015.
130. Nicholson MR, Huesman LA. Controlling the usage of intranasal mupirocin does impact the rate of *Staphylococcus aureus* deep sternal wound infections in cardiac surgery patients. *Am J Infect Control.* 2006; 34:44-48.
131. Konvalinka A, Errett L, Fong IW. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect.* 2006; 64:162-168.
132. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010. 362:9-17.
133. Liu Z, Norman G, Ihezor-Ejiofor Z, Wong JK, Crosbie EJ, Wilson P. Nasal decontamination for the prevention of surgical site infection in *Staphylococcus aureus* carriers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 18;5:CD012462.
134. Maillet JM, Oghina G, Le Besnerais P, Thierry S, Bouquet G, Mesnildrey P et al. Preoperative carriage and postoperative same-species sternal wound infection after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13:381-5.
135. Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database System Rev.* 2015;4:CD003949.
136. Kowalewski M, Pawlitzak W, Zaborowska K, Navarese EP, Szwed KA, Kowalkowska ME et al. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1631-40.

- 137.** Lazar HL, Ketchedjian A, Haime M, Karlson K, Cabral H. Topical vancomycin in combination with perioperative antibiotics and tight glycemc control helps to eliminate sternal wound infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148: 1035–1038.
- 138.** Thimour-Bergstrom L, Roman-Emanuel C, Schersten H, Friberg O, Gudbjartsson T, Jeppsson A. Triclosan-coated sutures reduce surgical site infection after open vein harvesting in coronary artery bypass grafting patients: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:931-938.
- 139.** Lazar HL, McDonnell M, Chipkan S, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87:663-9.
- 140.** Pérez-Granda MJ, Barrio JM, Hortal J, Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Impact of selective digestive decontamination without systemic antibiotics in a major heart surgery intensive care unit. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156:685-693.
- 141.** Chan MXF, Buitinck S, Stoker W, Haak EAF, Wester JPJ, Bosman RJ et al. Clinical Effects of Perioperative Selective Decontamination of the Digestive Tract (SDD) in Cardiac Surgery: A Propensity Score Matched Cohort Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Apr 20.
- 142.** Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1569-76.
- 143.** Lador A, Nasir H, Mansur N, Sharoni E, Biderman P, Leibovici L et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 67:541-550.

144. Phuphuakrat A, Choomai A, Kiertiburanakul S, Malathum K. Antibiotic prophylaxis for cardiac surgery in a setting with high prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect.* 2016;93:362-3.
145. Garey KW, Lai D, Dao-Tran TK, Gentry LO, Hwang LY, Davis BR. Interrupted time series analysis of vancomycin compared to cefuroxime for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:446-451.
146. Vos RJ, Van Putte BP, Kloppenburg GTL. Prevention of deep sternal wound infection in cardiac surgery: a literature review. *J Hosp Infect.* 2018;100:411-420
147. Ryan T, McCarthy JF, Rady MY, Serkey J, Gordon S, Starr NJ et al. Early bloodstream infection after cardiopulmonary bypass: frequency rate, risk factors, and implications. *Crit Care Med.* 1997;25:2009–2014.
148. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortun J, Gudiol C et al. Management of multidrug resistant gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando).* 2018; 32:36–57.
149. Koch CG, Nowicki ER, Rajeswaran J, Gordon SM, Sabik JF, Blackstone EH. When the timing is right: Antibiotic timing and infection after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:931-937
150. de Jonge SW, Gans SL, Ateama JJ, Solomkin JS, Dellinger PE, Boermeester MA. Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6903.

151. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, armeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000;101:2916-2921,
152. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:397-404
153. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A et al: Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95:2194-2201.
154. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-1567.
155. Gudbjartsson T, Jeppsson A, Sjögren J, Steingrímsson S, Geirsson A, Friberg O et al. Sternal wound infections following open heart surgery - a review. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50:341-348.
156. Lemaignan A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder S, Lolom I, Belorgey S et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:674.
157. Cossin S, Malavaud S, Jarno P, Giard M, L'Hériteau F, Simon L et al. Surgical site infection after valvular or coronary artery bypass surgery: 2008-2011 French SSI national ISO-RAISIN surveillance. *J Hosp Infect*. 2015;91:225-30.
158. Manniën J, Wille JC, Kloek JJ, van Benthem BH. Surveillance and epidemiology of surgical site infections after cardiothoracic surgery in The Netherlands, 2002-2007. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:899-904.

- 159.** Troughton R, Birgand G, Johnson AP, Naylor N, Gharbi M, Aylin P et al. Mapping national surveillance of surgical site infections in England: needs and priorities. *J Hosp Infect.* 2018;100:378-385.
- 160.** Figuerola-Tejerina A, Rodríguez-Caravaca G, Bustamante-Munguira J, María San Román-Montero J, Durán-Poveda M. Epidemiological Surveillance of Surgical Site Infection and its Risk Factors in Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:842-8.
- 161.** Perrault LP, Kirkwood KA, Chang HL, Mullen JC, Gulack BC, Argenziano M et al. A Prospective Multi-Institutional Cohort Study of Mediastinal Infections After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:461-468.
- 162.** Sjögren J, Malmsjö M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy mediastinitis: A review of conventional surgical treatments, vacuum assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30:898-905.
- 163.** Molina JE, Nelson EC, Smith RR. Treatment of postoperative sternal dehiscence with mediastinitis: Twenty-four-year use of a single method. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:782-787
- 164.** Petzina R, Hoffmann J, Navasardyan A, Malmsjö M, Stamm C, Unbehaun A et al. Negative pressure wound therapy for post-sternotomy mediastinitis reduces mortality rate and sternal re-infection rate compared to conventional treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:110-113,
- 165.** Sjogren J, Gustafsson R, Nilsson J, Lindstedt S, Nozohoor S, Ingemansson R. Negative-pressure wound therapy following cardiac surgery: bleeding complications

- and 30-day mortality in 176 patients with deep sternal wound infection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:117–120.
- 166.** Tarzia V, Carrozzini M, Bortolussi G, Guglielmi C, Testolin L, Bottio T et al. Impact of vacuum assisted closure therapy on outcomes of sternal wound dehiscence. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:70–75
- 167.** Peinemann F, McGauran N, Sauerland S, Lange S. Negative pressure wound therapy: potential publication bias caused by lack of access to unpublished study results data. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:4.
- 168.** Ennker IC, Pietrowski D, Vöhringer L, Kojcici B, Albert A, Vogt PM et al. Surgical debridement, vacuum therapy and pectoralis plasty in poststernotomy mediastinitis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:1479-1483.
- 169.** Tamayo E, Alvarez FJ, Martinez-Rafael B, Bustamante J, Bermejo-Martin JF, Fierro I et al. Ventilator associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery. *J Crit Care.* 2012;27:18-25.
- 170.** Bouza E, Pérez A, Muñoz P, Jesús Pérez M, Rincón C, Sánchez C et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: A prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med.* 2003;31:1964-1970.
- 171.** Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA.* 2003; 290:2588-2598.
- 172.** Cove ME, Spelman DW, MacLaren G. Infectious complications of cardiac surgery: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:1094-100.
- 173.** Álvarez Lerma F, Carrasco M, Otal JJ, Palomar M, Olaechea P, Peris X et al. Invasive device-related infections after heart surgery. *Med Intensiva.* 2013;37:584-92

- 174.** Raad I, Kassar R, Ghannam D, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia: Remove or retain? *Clin Infect Dis.* 2009;49:1187-1194.
- 175.** Kusne S, Mooney M, Danziger-Isakov L, Kaan A, Lund LH, Lyster H, et al. An ISHLT consensus document for prevention and management strategies for mechanical circulatory support infection. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1137-53.
- 176.** de Lange MP, Sonker U, Kelder JC, de Vos R. Practice variation in treatment of suspected asymptomatic bacteriuria prior to cardiac surgery: are there differences in postoperative outcome? A retrospective cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22:769-75.
- 177.** Chaudhry R, Zaki J, Wegner R, Pednekar G, Tse A, Sheinbaum R et al. Gastrointestinal Complications After Cardiac Surgery: A Nationwide Population-Based Analysis of Morbidity and Mortality Predictors. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:1268-1274.
- 178.** Andersson B, Nilsson J, Brandt J, Höglund P, Andersson R. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg.* 2005;92:326-33.
- 179.** Viana FF, Chen Y, Almeida AA, Baxter HD, Cochrane AD, Smith JA. Gastrointestinal complications after cardiac surgery: 10-year experience of a single Australian centre. *ANZ J Surg.* 2013;83:651-6.
- 180.** D'Ancona G, Baillet R, Poirier B, Dagenais F, de Ibarra JI, Bauset R et al. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J.* 2003;30:280-5.

181. Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, Riordan CJ, Durham SJ, Engoren M et al. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J.* 2000;27:93-9.
182. Hackert T, Kienle P, Weitz J, Werner J, Szabo G, Hagl S et al. Accuracy of diagnostic laparoscopy for early diagnosis of abdominal complications after cardiac surgery. *Surg Endosc.* 2003;17:1671-4.
183. Alemanno G, Prosperi P, Di Bella A, Socci F, Batacchi S, Peris A et al. Bedside diagnostic laparoscopy for critically ill patients in the Intensive Care Unit: Retrospective study and review of literature. *J Minim Access Surg.* 2019;15:56-62.
184. Vondran M, Schack S, Garbade J, Binner C, Mende M, Rastan AJ et al. Evaluation of risk factors for a fulminant *Clostridium difficile* infection after cardiac surgery: a single-center, retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18:133.
185. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35:696-726.
186. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S195-203.
187. Cuéllar-Ponce de León LE. Infections in immunocompromised hosts. *Rev Med Hered.* 2013; 24:156-161.
188. Juan Otero M, Engel Rocamora P, Lozano Soto F, Jaraquemada Perez de Guzmán D, García Cepeda EA, Soldevila Melgarejo MG. Capítulo 331. Sistema inmunitario: introducción, principales elementos y respuesta inmunitaria. En: Rozman

- C, Cardellach F. Farreras Rozman. Medicina Interna. Edición 18. Barcelona: Elsevier; 2016. 2541-2580.
- 189.** Juan Otero M, Fresno Escudero M, Solana Lara R, Regueiro González JR, Alsina Manrique de Lara L. Capítulo 332 Respuesta inmune a la infección e inmunopatología. Inmunodeficiencias. En: Rozman C, Cardellach F. Farreras Rozman. Medicina Interna. Edición 18. Barcelona: Elsevier; 2016. 2581-2594.
- 190.** CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report. 2000;49:1-125.
- 191.** Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. JAMA. 2003;290:1899-905.
- 192.** Florescu DF, Sandkovsky U, Kalil AC. Sepsis and Challenging Infections in the Immunosuppressed Patient in the Intensive Care Unit. Infect Dis Clin North Am. 2017;31:415-434.
- 193.** Tran K, Bell C, Stall N, Tomlinson G, McGeer A, Morris A et al. The Effect of Hospital Isolation Precautions on Patient Outcomes and Cost of Care: A Multi-Site, Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study. J Gen Intern Med. 2017;32:262-268.
- 194.** Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Guidelines [Internet] Druid Hills; CDC: [Revisado el 11 de abril de 2019]. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings [206 páginas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>

195. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis.* 2017; 49: 1289–1297.
196. Caplan A, Fett N, Rosenbach M. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. *Infectious complications and vaccination recommendations. J Am Acad Dermatol.* 2017;76:191-8.
197. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Baraia-Etxaburu J, Gutiérrez F et al. Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:517–523
198. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1308-11.
199. Fischer SA, Lu K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13(Suppl 4):9–21.
200. Green M. Introduction: infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):3–8.
201. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309–18.

- 202.** Danziger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4): 311–7.
- 203.** Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients with Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:3043-3054.
- 204.** Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W et al. Infectious diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95:1435-55.
- 205.** Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L et al. The Third International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102:900-931.
- 206.** Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017; 17: 856–879
- 207.** Vidal-Cortés P, Lameiro-Torres P, Fernández-Ugidos P, Gómez-López R. Enfermo VIH crítico. Uso de antirretrovirales: sí. En: Zaragoza R, Ramírez P, Sancho S. Infecciones en el paciente inmunodeprimido y trasplantado. Primera edición. Madrid. *Entheos;* 2012:251-272.
- 208.** Hardy D, Spector S, Polsky B, Crumpacker C, van der Horst C, Holland G et al. Combination of ganciclovir and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13 (Suppl 2):S34-40
- 209.** Schulz U, Solidoro P, Müller V, Szabo A, Gottlieb J, Wilkens H et al. CMV Immunoglobulins for the Treatment of CMV Infections in Thoracic Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016; 100 (Suppl 3):S5-10.

- 210.** Husain S, Raza K, Pilewski JM, Zaldonis D, Crespo M, Toyoda Y et al. Experience with immune monitoring in lung transplant recipients: Correlation of low immune function with infection. *Transplantation*. 2009; 87: 1852–1857.
- 211.** Furiase N, Kobashigawa JA. Immunosuppression and adult heart transplantation: emerging therapies and opportunities. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:59-69.
- 212.** Kaczmarek I, Deutsch MA, Kauke T, Beiras-Fernandez A, Schmoeckel M, Vicol C et al. Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on Cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2008;6:229–35.
- 213.** Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:1147-62.
- 214.** Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:717-27.
- 215.** Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 2;(12):CD008842.
- 216.** Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International

Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:914-56.

- 217.** Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation.* 1998;66:507–515.
- 218.** Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:336–345.
- 219.** Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant.* 2006;6:1377–1386.
- 220.** Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant.* 2013;13:1203–1216.
- 221.** Poole D, Skurzak S, Mehra MR. Prediction of optimal outcomes in organ transplantation. *Intensive Care Med* 2019;45:367-370.
- 222.** Fernández-Ugidos, P, Barge-Caballero E, Gómez-López R, Paniagua-Martín MJ, Barge Caballero G, Couto-Mallón D et al. In-hospital postoperative infection after heart transplantation: risk factors and development of a novel predictive score. *Transpl Infect Dis.* 2019 May 11:e13104.
- 223.** Pons S, Sonnevile R, Bouadma L, Styfalova L, Ruckly S, Neuville M, et al. Infectious complications following heart transplantation in the era of high-priority allocation and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care.* 2019;9:17

- 224.** Hsu J, Griffith BP, Dowling RD, Kormos RL, Dummer JS, Armitage JM et al. Infections in mortally ill cardiac transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98: 506–509.
- 225.** Fernandez-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology*. 2014; 3: e12.
- 226.** Haddad F, Deuse T, Pham M, Khazanie P, Rosso F, Luikart H et al. Changing trends in infectious disease in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:306-15.
- 227.** Garrido RS, Aguado JM, Diaz-Pedroche C, Len O, Montejo M, Moreno A et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. *Transplantation*. 2006;82:1457-62.
- 228.** Muñoz P, Arencibia J, Rodríguez C, Rivera M, Palomo J, Yañez J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole as toxoplasmosis prophylaxis for heart transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2003;36:932-3.
- 229.** Gourishankar S, Doucette K, Fenton J, Purych D, Kowalewska-Grochowska K, Preiksaitis J. The use of donor and recipient screening for toxoplasma in the era of universal trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *Transplantation*. 2008;85:980-5.
- 230.** Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E, Palomo J, Yañez JF, Domínguez MJ et al. Risk factors of invasive aspergilosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis. *Am J Transpl*. 2004;4:636–43.

- 231.** Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 (Suppl. 7):27–48.
- 232.** Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblaz A et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1276-84.
- 233.** Timsit JF, Sonnevile R, Kalil AC, Bassetti M, Ferrer R, Jaber S et al. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Intensive Care Med.* 2019;45:573-591.
- 234.** Ison MG, Hager J, Blumberg E, Burdick J, Carney K, Cutler J et al. Donor derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *Am J Transplant.* 2009; 9:1929–1935.
- 235.** Fishman JA, Greenwald MA, Grossi PA. Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening. *Clin Infect Dis.* 2012; 55:720–727.
- 236.** Nanni Costa A, Grossi P, Gianelli Castiglione A, Grigioni WF; Italian Transplant Research Network. Quality and safety in the Italian donor evaluation process. *Transplantation.* 2008;85(Suppl 8):S52-6.
- 237.** Jung B, Cisse M, Chanques G, Arsac E, Bismuth M, Panaro F et al. Causes of early mortality after liver transplantation: a twenty years single centre experience. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30:899–90.

- 238.** Hsu RB, Chang CI, Fang CT, Chang SC, Wang SS, Chu SH. Bloodstream infection in heart transplant recipients: 12-year experience at a university hospital in Taiwan. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40:1362–1367.
- 239.** Nellore A, Fishman JA. The microbiome, systemic immune function, and allotransplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29: 191–199.
- 240.** Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity.* 2015; 42: 805–813.
- 241.** Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, Brunton J, Papadimitropoulos EA, Wong GG et al. Delay of adequate empiric antibiotic therapy is associated with increased mortality among solid-organ transplant patients. *Am J Transplant.* 2009; 9:1657–1665.
- 242.** Paterson DL. Serious infections due to enteric gramnegative bacilli—mechanisms of antibiotic resistance and implications for therapy of Gram-negative sepsis in the transplanted patient. *Seminars in Respir Infect.* 2002; 17: 260–64.
- 243.** Silva JT, Fernandez-Ruiz M, Aguado JM. Multidrug-resistant gramnegative infection in solid organ transplant recipients: implications for outcome and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31:499–505.
- 244.** Trofe-Clark J, Lemonovich TL. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13(Suppl 4):S318–326.
- 245.** Sun HY, Alexander BD, Huprikar S, Forrest GN, Bruno D, Lyon GM et al. Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:36–44.

- 246.** Cervera C, van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratala J. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 Suppl 7: 49–7.
- 247.** Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2: 16045.
- 248.** Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence.* 2016;7:329-40.
- 249.** Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *New Engl J Med.* 2018; 378:809–818.
- 250.** Bafi AT, Tomotani DY, de Freitas FG. Sepsis in solid-organ transplant patients. *Shock.* 2017;47:12–16
- 251.** Kirklin JK, Pambukian SV, McGiffin DC, Benza RL. Current outcomes following heart transplantation. *SeminThorac Cardiovasc Surg.* 2004;16:395-403.
- 252.** Luckraz H, Goddard M, Charman SC, Wallwork J, Parameshwar J, Large SR. Early mortality after cardiac transplantation: should we do better? *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:401-5.
- 253.** Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:171–187.
- 254.** Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2601–2614.
- 255.** Kalil AC, Syed A, Rupp ME, Chambers H, Vargas L, Maskin A et al. Is bacteremic sepsis associated with higher mortality in transplant recipients than in nontransplant

- patients? A matched case-control propensity-adjusted study. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:216–222.
- 256.** Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, Esposito L, Lavergne RA, Cardeau-Desangles I et al. Risk factors of pneumocystis pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant.* 2015; 15:190–199.
- 257.** González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, González-Costelo J, Sobrino-Márquez JM et al. Spanish Heart Transplant Registry. 29th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71:952-960.
- 258.** Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr., Kucheryavaya AY et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report 2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:1155-1168.
- 259.** Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535-41.
- 260.** Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Campo-Pérez, Rodríguez-Fernández JA, Pérez-Pérez A et al. Utilidad de la escala INTERMACS para estratificar el pronóstico tras el trasplante cardíaco urgente. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:193-200.
- 261.** Shultes KC, Shuster JE, Micek S, Vader JM, Balsara K, Itoh A et al. Outstrasplante cardíaco y Predictores de Early Infection after Heart Transplantation. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19:516-522.

- 262.** Singh N. Impact of current transplantation practices on the changing epidemiology of infections in transplant recipients. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 156–161.
- 263.** Zeyneloglu P. Respiratory complications after solid-organ transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2015; 13:115–125.
- 264.** Bodro M, Sabe N, Tubau F, Llado L, Baliellas C, Roca J et al. Risk factors and outtrasplante cardiacoomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2013; 96:843–849.
- 265.** Kalil AC, Dakroub H, Freifeld AG. Sepsis and solid organ transplantation. *Curr Drug Targets.* 2007;8:533–541.
- 266.** van Duin D, van Delden C. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (Suppl 4): 31–41.
- 267.** Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12:220–229.
- 268.** Paterson DL, Singh N, Panebianco A, Wannstedt CF, Wagener MM, Gayowski T et al. Infectious complications occurring in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 1998; 66: 593–98.
- 269.** Rubin RH. Infection in the Organ Transplant Recipient. En: Rubin RH and Young LS. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host (Fourth Edition).* New York. Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 2002. 573-679.
- 270.** Gurguí M, Muñoz P. Infecciones en el trasplante cardíaco. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:587-98.
- 271.** Bernabeu-Wittel M, Cañas García-Otero E, Herrero Romero M, Ordóñez Fernández A, Martínez Martínez A et al. Infectious complications of heart

transplantation. A prospective study for the first 6 years of a transplantation program.

Rev Clin Esp. 1999;199:489-95.

- 272.** Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J et al. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. Cardiac Transplant Research Database Group. J Heart Lung Transplant. 1994;13:381-93.
- 273.** Mattner F, Fischer S, Weissbrodt H, Chaberny IF, Sohr D, Gottlieb J et al. Post-operative nosocomial infections after lung and heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2007;26:241-9.
- 274.** Sánchez-Lázaro J, Almenar L, Blanes M, Martínez-Dolz L, Portolés M, Roselló E et al. Timing, etiology, and location of first infection in first year after heart transplantation. Transplant Proc. 2010;42:3017-9.
- 275.** Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. Clin Infect Dis. 2001;33:629-40.
- 276.** van de Beek D, Kremers WK, Del Pozo JL, Daly RC, Edwards BS, McGregor CG et al. Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. Mayo Clin Proc. 2008;83:304-8.
- 277.** Muñoz P, Fernández NS, Fariñas MC. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30 Suppl 2:10-8.
- 278.** Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodriguez-Hernandez MJ, Aguado JM et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. Clin Infect Dis. 1998; 27:324 –31.

- 279.** Jastrzebski D, Zakliczyński M, Sioła M, Dworniczak S, Kozielski J, Zembala et al. Lower respiratory tract infections in patients during hospital stay after heart transplantation. *Ann Transplant.* 2003;8:37-9.
- 280.** Cervera C, Agustí C, Angeles Marcos M, Pumarola T, Cofán F, Navasa M et al. Microbiologic features and outcome of pneumonia in transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;55:47-54.
- 281.** Zuckermann A, Barten MJ. Surgical wound complications after heart transplantation. *Transpl Int.* 2011; 24: 627–636.
- 282.** Ramos A, Asensio A, Muñoz E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Carratalá J et al. Incisional surgical infection in heart transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2008;10:298-302.
- 283.** Senechal M, LePrince P, Tezenas du Montcel S, Bonnet N, Dubois M, El Serafi M et al. Bacterial Mediastinitis After Heart Transplantation: Clinical Presentation, Risk Factors and Treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:165–170.
- 284.** Abid Q, Nkere U, Hasan A, Gould K, Forty J, Corris P et al. Mediastinitis in Heart and Lung Transplantation: 15 Years Experience. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1565–71.
- 285.** Rodrigues J, Ferretti-Rebustini R, de Brito Poveda R. Surgical site infection in patients submitted to heart transplantation. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2016;24:e2700.
- 286.** Lepelletier D, Perron S, Bizouarn P, Caillon J, Drugeon H, Michaud JL et al. Surgical-site infection after cardiac surgery: incidence, microbiology, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:466-72.

- 287.** Carrier M, Perrault LP, Pellerin M, Marchand R, Auger P, Pelletier GB et al. Sternal wound infection after heart transplantation: incidence and results with aggressive surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:719-24.
- 288.** Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Pinney S, Broumand SR, Adams DH. Incidence, treatment strategies and outcome of deep sternal wound infection after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:1084-90.
- 289.** Chou NK, Wang JL, Chi NH, Wu IH, Huang SC, Chen YS et al. Surgical treatment of mediastinitis after cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:2629-30.
- 290.** Qasabian RA, Meagher AP, Lee R, Dore GJ, Keogh A. Severe diverticulitis after heart, lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:845-9.
- 291.** Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Prevalence of *Clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. *PLoS One.* 2015 Apr 17;10:e0124483.
- 292.** Muñoz P, Giannella M, Alcalá L, Sarmiento E, Fernandez Yañez J, Palomo J et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in heart transplant recipients: is hypogammaglobulinemia the answer? *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:907-14.
- 293.** Len O, Rodríguez-Pardo D, Gavaldà J, Aguado JM, Blanes M, Borrell N et al. Spanish Research Network for the Study of Infection in Transplantation. Outcome of *Clostridium difficile*-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study. *Transpl Int.* 2012;25:1275-81.
- 294.** Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, Cantarovich M, Rahme E, Paraskevas S et al. *Clostridium difficile* colitis: increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93:1051-7.

- 295.** Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M et al. Bacteremia and Septic Shock After Solid-Organ Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2005;37: 4097–4099.
- 296.** Rodríguez C, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Yañez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among heart transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81:384-91.
- 297.** Moreno A, Cervera C, Gaval J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I, et al. Bloodstream Infections Among Transplant Recipients: Results of a Nationwide Surveillance in Spain. *Am J Transplant*. 2007; 7: 2579–2586.
- 298.** Wagener MM, Yu VL Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outtrasplante cardiaco. *Am J Infect Control*. 1992;20:239-47.
- 299.** Yeşilkaya A, Azap OK, Demirkaya MH, Ok MA, Arslan H, Akdur A. Bloodstream Infections among Solid Organ Transplant Recipients: Eight Years' Experience from a Turkish University Hospital. *Balkan Med J*. 2013;30:282-6.
- 300.** De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTRASPLANTE CARDIACO/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1813–1821.
- 301.** Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710-20.

- 302.** Dellinger EP. Prevention of hospital-acquired infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17:422-6.
- 303.** de'Angelis N, Esposito F, Memeo R, Lizzi V, Martínez-Pérez A, Landi F et al. Emergency abdominal surgery after solid organ transplantation: a systematic review. *World J Emerg Surg*. 2016;11:43-55.
- 304.** Aguado JM, Navarro D, San Juan R, Castón JJ. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(Supl 2):57-62.
- 305.** Mendez-Eirin E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Grille-Cancela Z, Cañizares A et al. Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade: effect of preemptive therapy. *Transplant Proc*. 2012;44:2660-2.
- 306.** Mendez-Eirin E. Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y la supervivencia [Tesis Doctoral]. A Coruña: Universidade de A Coruña; 2017.
- 307.** Paniagua-Martin MJ, Marzoa -Rivas R, Barge-Caballero E, Grille Cancela Z, Fernández CJ, Solla M et al. Efficacy and tolerance of different types of prophylaxis for prevention of early aspergillosis after heart transplantation. *TransplantProc*. 2010;42:3014-6.
- 308.** Rabin AS, Givertz MM, Couper GS, Shea MM, Peixoto D, Yokoe DS. Risk factors for invasive fungal disease in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:227-32.
- 309.** Braga R, Santos ISO, McDonald M, Shah PS, Ross HJ. Factors associated with the development of cardiac allograft vasculopathy a systematic review of observational studies. *Clin Transplant*. 2012 Mar;26:E111–24.

- 310.** Peraira JR, Segovia J, Arroyo R, Ortiz P, Fuertes B, Moñivas V, et al. High incidence of severe infections in heart transplant recipients receiving tacrolimus. *Transplant Proc.* 2003;35:1999-2000.
- 311.** Perrella A, Pisaniello D, Marcos A, Utech W, Cuomo O. Universal Oral Itraconazole Prophylaxis in Liver Transplantation: Boostering Immunosuppressive Drugs While Protecting from Fungal Infection: 349 Transplantation. 2012;94(10S):394.
- 312.** Muñoz P, Valerio M, Palomo J, Giannella M, Yañez JF, Desco M, et al. Targeted antifungal prophylaxis in heart transplant recipients. *Transplantation.* 2013;96:664-9.
- 313.** Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:325-34.
- 314.** Vuddhakul V, Mai GT, McCormack JG, Seow WK, Thong YH. Suppression of neutrophil and lymphoproliferative responses in vitro by itraconazole but not fluconazole. *Int J Immunopharmacol.* 1990;12:639-45.
- 315.** Pawelec G, Jaschonek K, Ehninger G. The anti-fungal agent itraconazole exerts immunosuppressive effects on alloreactivity but not on natural immunity in vitro. *Int J Immunopharmacol.* 1991;13:875-9.



ANEXO 1

APLICACIÓN INFORMÁTICA SiMon

La aplicación informática SiMon (Sistema de Monitorización Inteligente) es un gestor de datos sanitarios desarrollado por el Servicio de Informática del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña para la explotación de información clínica tanto con fines asistenciales como de investigación.

Se dispone de una variante para cubrir las necesidades de seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y trasplante cardíaco, que comparte recursos e información con otros sistemas de información clínica del Complejo, que ha sido empleado como origen de muchos de los datos analizados en esta Tesis Doctoral.

Las siguientes figuras muestran ejemplos de las pantallas de trabajo de la aplicación.

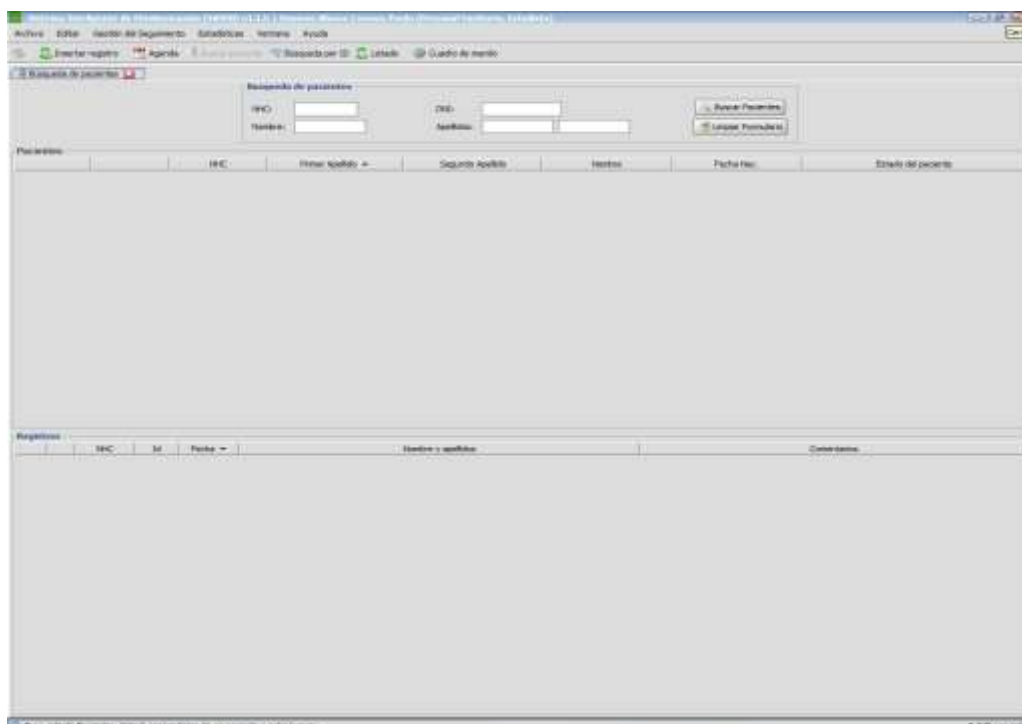


Figura 23. Aplicación SiMon: Pantalla de inicio

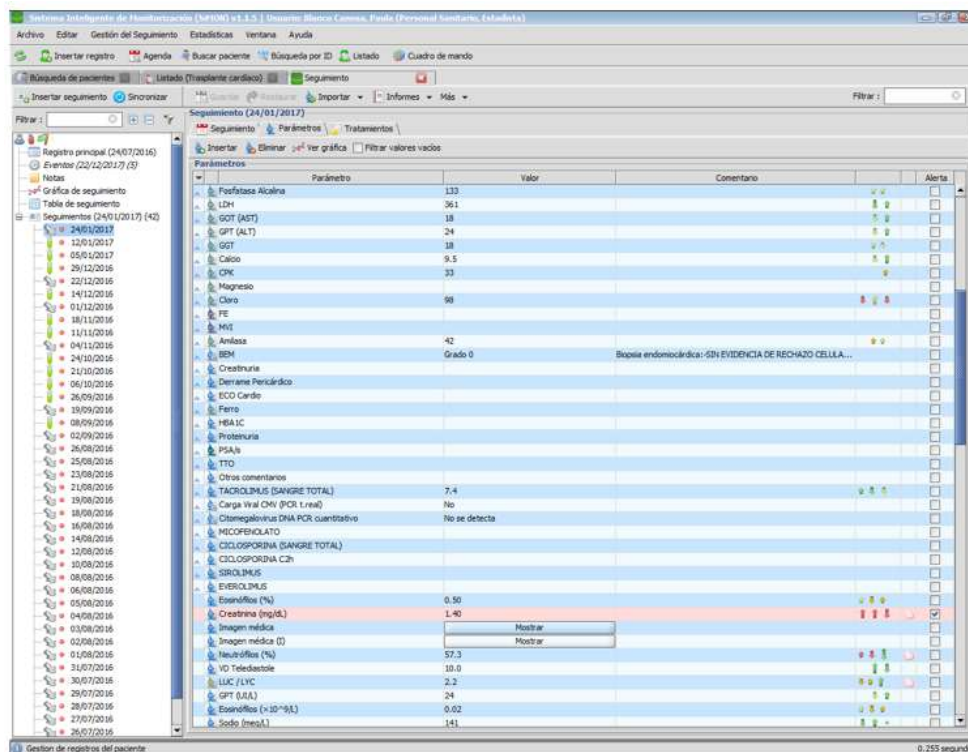


Figura 24. Aplicación SiMon: Pantalla de datos de laboratorio correspondientes a una visita clínica

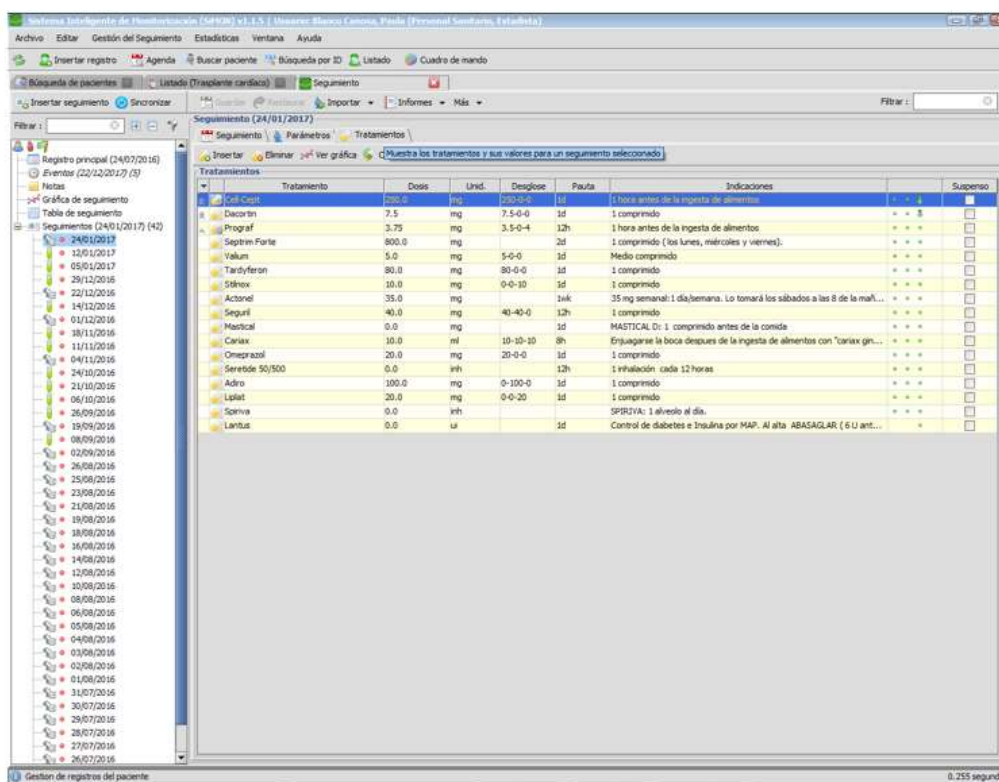


Figura 25. Aplicación SiMon: Pantalla de tratamientos activos del paciente en una visita clínica.

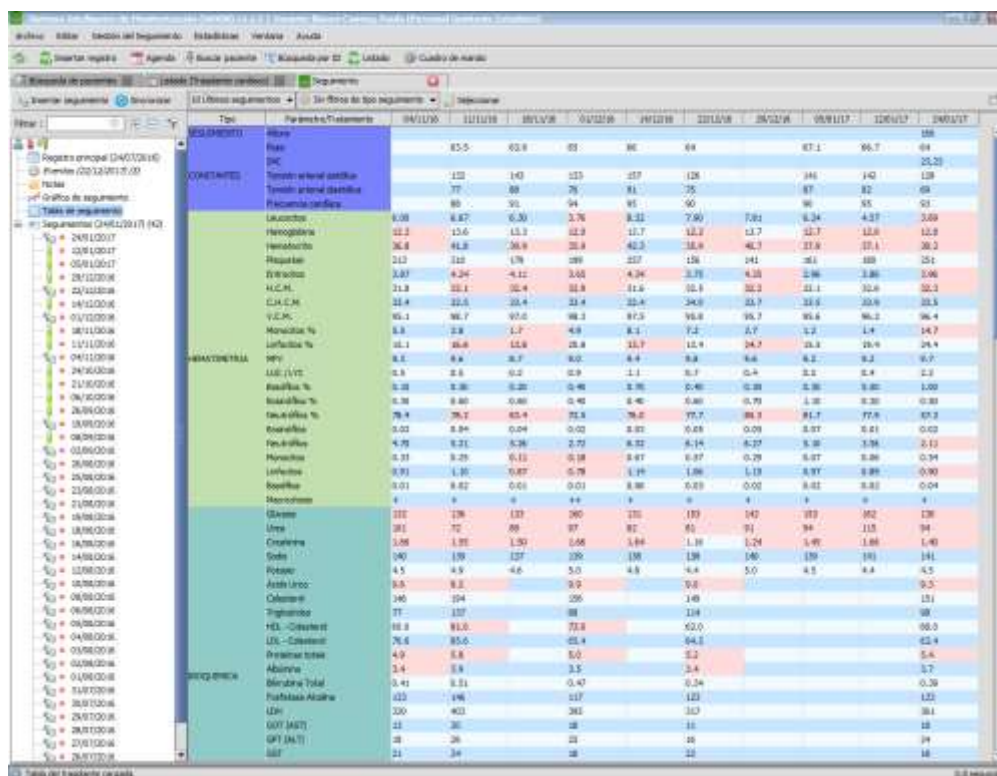


Figura 26. Aplicación SiMon: Pantalla de resumen del seguimiento, que muestra la evolución de algunas variables de laboratorio a lo largo de varias visitas clínicas consecutivas.

APLICACIÓN INFORMÁTICA IANUS

La plataforma IANUS es la base de la historia clínica electrónica de todos los centros y niveles asistenciales del SERGAS. Mediante ella se integran los diferentes sistemas de la información y registros, haciendo accesibles los datos a los responsables de la atención del paciente en una misma aplicación e independientemente del lugar de asistencia dentro del sistema.

Muchos de los datos analizados en esta tesis doctoral se han extraído de esta aplicación, de especial importancia para obtener los datos de seguimiento a largo plazo de pacientes de otras áreas sanitarias.

Las siguientes figuras muestran ejemplos de la interfaz de trabajo de la plataforma.

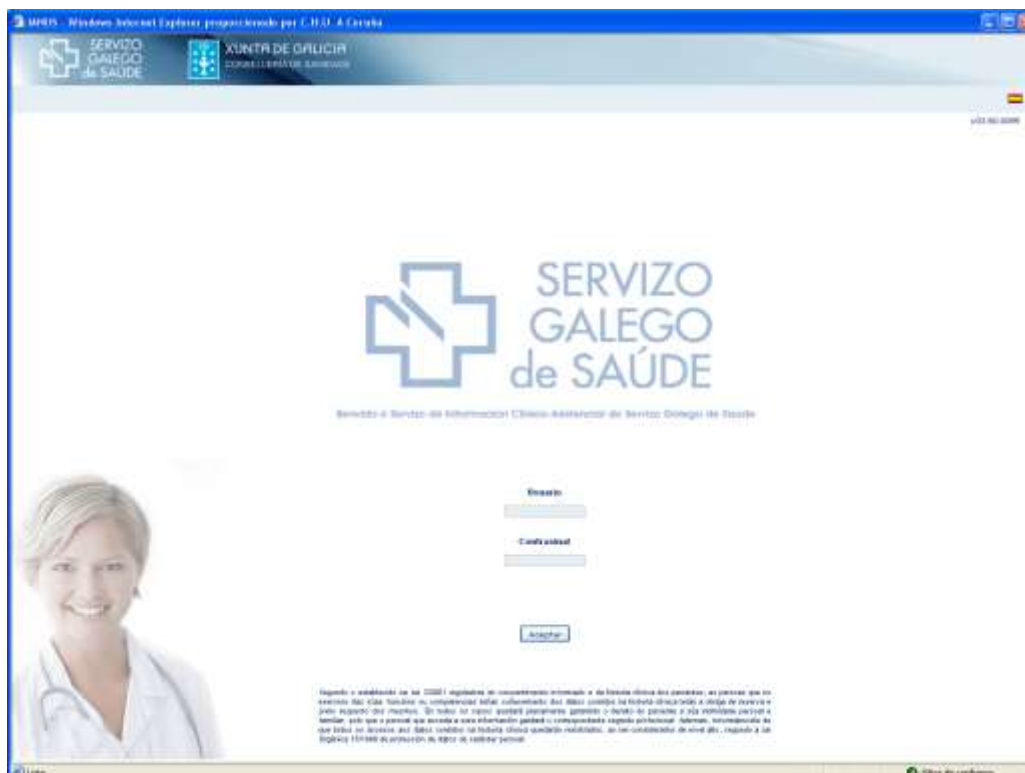


Figura 27. Plataforma IANUS: Menú de acceso

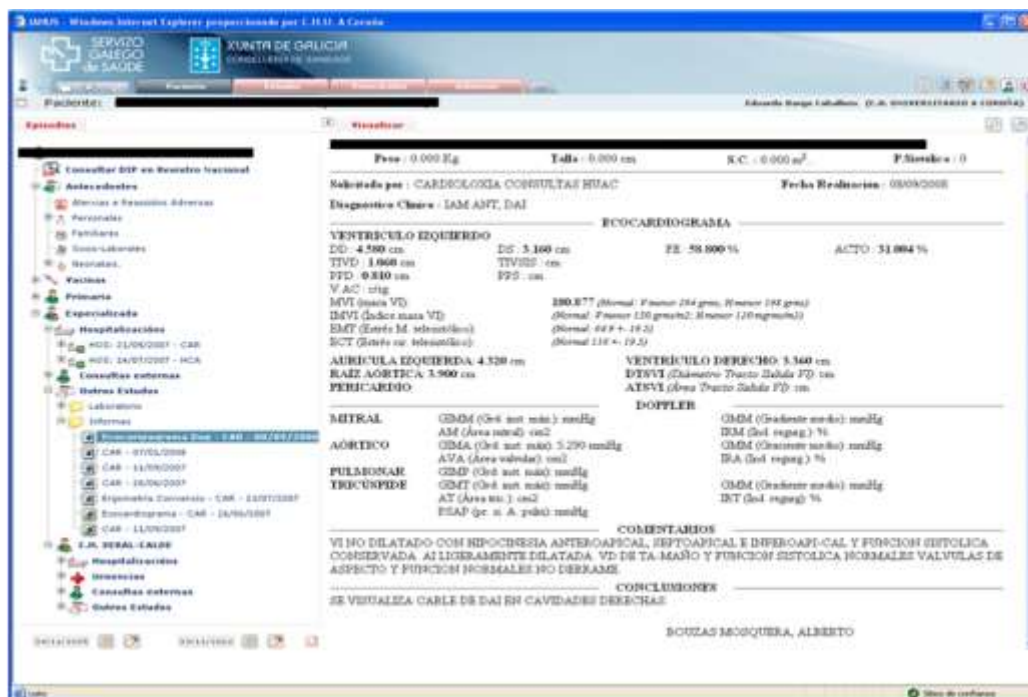


Figura 28. Plataforma IANUS: Menú principal del paciente.

APLICACIÓN INFORMÁTICA ICIP

La aplicación informática ICIP (Intellivue Clinical Information Portfolio) es un sistema de gestión y almacenamiento de la información sanitaria desarrollada por Philips especialmente dirigido al contexto del paciente crítico. En él se integra la información de diferentes registros incluyendo las notas de evolución clínica y de enfermería, los registros de administración de fármacos y los datos recogidos por los sistemas de monitorización.

La información de nuestro trabajo respectiva al periodo de ingreso en UCI se ha extraído en su mayor parte de esta aplicación, en especial los datos necesarios para el cálculo de gravedad y para el análisis de los procedimientos invasivos.

La Figura 29 representa la pantalla de trabajo de la aplicación.



Figura 29. Aplicación informática ICIP. Pantalla de constantes, medicación y resultados

ANEXO 2

En este Anexo se adjunta la carta de aceptación para su publicación en la revista ***Surgical Infections*** del artículo científico:

Gómez-López R, Barge-Caballero E, Fernández-Ugidos P, Paniagua-Martín MJ, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Solla-Buceta M, Carlos Velasco-García de Sierra, Aller-Fernández V, Laura Fernández-Arias, Vázquez-Rodríguez JM, Crespo-Leiro MG. In-hospital postoperative infection after heart transplantation: Epidemiology, clinical management and outcome.

En dicho manuscrito se resumen los principales hallazgos de la investigación de la que ha surgido esta Tesis Doctoral. Enviado para su valoración a la revista en marzo de 2019, el artículo ha sido finalmente aceptado para publicación en julio de 2019.

La revista ***Surgical Infections*** muestra un factor de impacto de 1.921 según el *SCI Journal Citation Reports* de 2018, lo que la sitúa en el segundo cuartil del área de conocimiento de Cirugía (“Surgery”).

Decision Letter (SUR-2019-073.R1)

From: dfry81646@yahoo.com
To: rociogmzlpz@gmail.com
CC: dfry81646@yahoo.com
Subject: Surgical Infections - Decision on Manuscript ID SUR-2019-073.R1
Body: 02-Jul-2019

Dear Dr. Gómez-López:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "In-hospital postoperative infection after heart transplantation: Epidemiology, clinical management and outcome." in its current form for publication in Surgical Infections.

Please be sure to cite this article to ensure maximum exposure of your work.

All authors will receive a follow-up email with instructions on how to complete our online Copyright Agreement.

FAILURE BY ALL AUTHORS TO SUBMIT THIS FORM MAY RESULT IN A DELAY OF PUBLICATION.

The corresponding author is responsible for communicating with coauthors to make sure they have completed the online copyright form. Authors not permitted to release copyright must still return the form acknowledging the statement of the reason for not releasing the copyright. The corresponding author will receive notification when all copyright forms have been submitted.

Consider Liebert Open Option to have your paper made free online immediately upon publication for a one-time fee. Benefits of Liebert Open Option include: accelerated e-pub ahead of print publication; email message highlighting the article; increased readers, citations and downloads; an identifying icon in the table of contents showing that the paper is permanently available for free to all readers; and immediate deposition into PubMed Central®. Please contact OpenAccess@liebertpub.com or call (914) 740-2194 for more information.

If your institution is not currently subscribing to this journal, please ensure that your colleagues have access to your work by recommending this title (http://www.liebertpub.com/mcontent/files/lib_rec_form.pdf) to your Librarian.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Surgical Infections, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Donald E. Fry
Editor-in-Chief, Surgical Infections
dfry@consultmpa.com

Date Sent: 02-Jul-2019

 Close Window

Figura 30. Carta de aceptación para la publicación del artículo