



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN EL
POSTOPERATORIO INMEDIATO DEL TRASPLANTE
CARDIACO: FACTORES DE RIESGO Y TENDENCIA
TEMPORAL***

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR:

Dña. Paula Fernández Ugidos

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Eduardo Barge Caballero

Dra. María Generosa Crespo Leiro

A Coruña, Julio 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. MARÍA GENEROSA CRESPO LEIRO, Doctora en Medicina, Profesora Titular de Medicina de la Universidad de A Coruña y Jefa de Sección de la Unidad 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 NOSOCOMIAL EN EL
POSTOPERATORIO INMEDIATO DEL
TRASPLANTE CARDÍACO: FACTORES DE
RIESGO Y TENDENCIA TEMPORAL***

Que para optar al grado de Doctor presenta **Dña. Paula Fernández Ugidos**, 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, 29 de Julio de 2019

Dr. Eduardo Barge Caballero

Dra. María Generosa Crespo Leiro

Resultados parciales de la investigación expuesta en esta Tesis Doctoral han sido comunicados o están admitidos para su presentación en reuniones científicas de carácter nacional. Asimismo, ha dado lugar a una publicación en una revista internacional:

- Bacteriemias en el postoperatorio inmediato del Trasplante Cardíaco: descripción y factores de riesgo. Fernández Ugidos P et al. XXII Congreso SEIMC. Bilbao 24–26 Mayo 2018. Poster 0976. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36 (Esp Cong 1): página 469.
- Infección urinaria en el post – Trasplante Cardíaco. Fernández Ugidos P et al. XXIII Congreso SEIMC. Madrid 23-25 Mayo 2019. Poster 0971. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019; 37 (Esp Cong 1): página 466.
- Shock Séptico en el post – operatorio del Trasplante Cardíaco. Fernández Ugidos P et al. LIV Congreso Nacional SEMICYUC 2019. Palma de Mallorca 9-12 Junio 2019. Comunicación 053. *Med Intensiva* 2019; 43 (Esp Cong): página 23.
- Infección intrabdominal en el Trasplante Cardíaco. Fernández Ugidos P et al. LIV Congreso Nacional SEMICYUC 2019. Palma de Mallorca 9-12 Junio 2019. Comunicación 605. *Med Intensiva* 2019; 43 (Esp Cong): página 241.
- In-hospital postoperative infection after heart transplantation: Risk factors and development of a novel predictive score. Fernández-Ugidos P, Barge-Caballero E, Gómez-López R, Paniagua-Martín MJ, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Solla-Buceta M, Iglesias-Gil C, Aller-Fernández V, González-Barbeito M, Vázquez-Rodríguez JM, Crespo-Leiro MG. *Transpl Infect Dis* 2019. May 11: e13104. doi: 10.1111/tid.13104. [Epub ahead of print]

AGRADECIMIENTOS

Antes de exponer mi Tesis Doctoral, deseo dejar reflejado en las siguientes líneas mi agradecimiento, sincero y profundo, a todos aquellos sin cuyo apoyo este proyecto no habría visto la luz:

- 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 apoyo constante, por sus conocimientos, por su cariño, por su innegable capacidad de trabajo y su profesionalidad y, sobre todo por la confianza depositada en mí y en esta idea.
- 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 su paciencia infinita, sus consejos y sus muchas ideas, sus muchas aportaciones, sus conocimientos y su apoyo a lo largo de todo este proceso, pues sin él, el resultado habría sido muy diferente (y no precisamente mejor).
- A **Rocío**, por ser la otra pata de este equipo, porque sin su energía y optimismo iniciales, posiblemente yo no hubiera llegado hasta aquí. Por ser tabla salvavidas y animadora incansable en mis momentos de duda.
- A todos mis compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, por facilitarme el día a día, por aguantar

estoicamente mi falta de sueño, mi malhumor y mi impaciencia en los últimos tiempos. A **Ana**, por creer en mí, siempre. A **Pablo**, porque su energía, su impulso y su imbatible afán de superación son, para mí, ejemplo y motivación constante. A **Lorena**, por sus ánimos, por su confianza y por enseñarme a buscar perspectivas diferentes.

- A mis antiguos compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, porque a ellos les debo mi desarrollo profesional y mi formación. A **Salvador, José Manuel y Miguel**, por poner su granito de arena en mi fascinación por el trasplante cardiaco. A mis compañeros de residencia, mayores y pequeños, por todo el esfuerzo compartido. A **Mónica**, por darme el empujón final.
- Al equipo de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, porque su trabajo diario es el que hace posible el programa de trasplante cardiaco. A **Paula y Zulaika**, por su amabilidad y buen humor, por su ayuda y su capacidad para resolver dudas y tecnicismos varios, por facilitar el proceso de recogida de datos.
- A **Javier y Elena**, porque aún en la distancia, están ahí, siempre. A **Ana y Antonio**, por su preocupación y su cariño.
- A **Andrea, Paula y Raquel**; a **Ana, Sonia, Lorena, Óscar, Carlos, José, Jorge**. Por su cariño incondicional, las risas absurdas, los cafés infinitos, por todos los “tú puedes” y los “venga que esto ya está”. Por perdonarme las ausencias de los

últimos meses. Por animarme aún sin saberlo. Porque sin ellos este camino habría sido mucho más difícil

- A mis padres, **Carmen** y **José**, porque a ellos les debo quien soy, por sostenerme siempre, por escucharme y acompañarme. Por apoyarme y entenderme, por hacer siempre lo imposible. Porque de ellos aprendí a no rendirme. Porque esta tesis también es vuestra.

A todos vosotros, gracias.

Paula



Vincent van Gogh

Un corazón es una riqueza que no se vende ni se compra, pero que se regala.

G Flaubert

Toda historia es una Historia Interminable

M Ende

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	1
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	9
<i>Resumen</i> (Castellano).....	11
<i>Resumo</i> (Galego)	12
<i>Abstract</i> (Inglés)	13
INTRODUCCIÓN	15
<i>El Trasplante Cardíaco como tratamiento de la Insuficiencia cardíaca terminal</i>	17
1. <i>Definiciones</i>	17
2. <i>Selección de receptor y donante</i>	19
2.a. <i>Selección de receptor</i>	19
2.a.1. <i>Indicaciones</i>	19
2.a.2. <i>Contraindicaciones</i>	22
2.b. <i>Selección de donante</i>	27
2.c. <i>Emparejamiento entre donante y receptor y factores pronóstico</i>	30
3. <i>Trasplante cardíaco urgente</i>	31
4. <i>Técnica quirúrgica</i>	34
4.a. <i>En el donante</i>	34
4.b. <i>En el receptor</i>	34
4.c. <i>Cuidados postoperatorios</i>	37
5. <i>Inmunosupresión</i>	41
5.a. <i>Tratamiento de inducción</i>	42
5.b. <i>Terapia de mantenimiento</i>	44
5.b.1. <i>Fármacos anticalcineurínicos</i>	44

5.b.2. Fármacos inhibidores de la proliferación	46
5.b.3. Corticoesteroides.....	47
5.b.4. Inhibidores de la señal de proliferación.....	48
5.b.5. Estatinas.....	48
5.c. Tratamiento de rescate	52
6. Quimioprofilaxis antimicrobiana	52
6.a. Profilaxis perioperatoria para la infección de la herida quirúrgica.....	52
6.b. Profilaxis frente a las infecciones oportunistas	54
6.b.1. Trimetoprim – Sulfametoxazol.....	54
6.b.2. Isoniacida	54
6.b.3. Pirimetamina	54
6.b.4. Profilaxis antiviral.....	55
6.b.5. Profilaxis antifúngica	56
7. Resultados	60
7.a. Supervivencia y pronóstico.....	60
7.b. Complicaciones.....	63
7.b.1. Fracaso primario del injerto.....	63
7.b.2. Rechazo del injerto	68
7.b.3. Infecciones	72
7.b.4. Enfermedad vascular del injerto	72
7.b.5. Neoplasias	74
7.b.6. Arritmias y muerte súbita.....	74
7.b.7. Otras.....	75
La infección en el trasplante cardíaco.....	78
1. Generalidades	79
2. Evolución temporal.....	80

2.a. Periodo precoz.....	80
2.b. Periodo intermedio.....	82
2.c. Periodo tardío.....	84
3. <i>Agentes infecciosos habituales</i>	85
3.a. Virus.....	85
3.b. Bacterias	88
3.c. Hongos	89
3.d. Tuberculosis	90
3.e. Parásitos.....	91
Programa de Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario A Coruña (antiguo Juan Canalejo)	93
1. <i>Técnica Quirúrgica</i>	94
2. <i>Tratamiento inmunosupresor inicial</i>	94
3. <i>Profilaxis infecciosa</i>	95
4. <i>Resultados</i>	96
JUSTIFICACIÓN	99
Factores de riesgo de infección precoz en el Trasplante Cardíaco: ¿Por qué estudiar esta entidad?	101
OBJETIVOS	105
Objetivo Principal del estudio	107
Objetivos Secundarios	107
METODOLOGÍA	109
Población a estudio	111
Fuentes de información	112
VARIABLES analizadas	113
Análisis estadístico	115
Tamaño muestral	117

RESULTADOS.....	119
<i>Características basales de la población estudiada</i>	<i>121</i>
<i>Características de la cirugía y el donante.....</i>	<i>124</i>
<i>Quimioprofilaxis y terapia inmunosupresora inicial</i>	<i>126</i>
<i>Descripción de la infección nosocomial tras el trasplante cardíaco.....</i>	<i>127</i>
<i>Características de los trasplantes cardíacos con y sin infección nosocomial en el periodo postoperatorio.....</i>	<i>130</i>
<i>Factores de riesgo para el desarrollo de infección nosocomial en el postoperatorio inmediato del trasplante cardíaco.....</i>	<i>133</i>
<i>Modelo multivariante predictivo de infección nosocomial</i>	<i>136</i>
<i>Curvas de supervivencia libre de eventos.....</i>	<i>139</i>
<i>Escala INTERMACS e infección postoperatoria.....</i>	<i>140</i>
<i>Dispositivos de asistencia circulatoria</i>	<i>141</i>
<i>Infección en el donante y su repercusión sobre el receptor.....</i>	<i>143</i>
<i>Infección del receptor previa al trasplante.....</i>	<i>147</i>
<i>Evolución temporal de las infecciones postoperatorias y sus factores de riesgo</i>	<i>149</i>
DISCUSIÓN.....	153
<i>Incidencia, localización y características generales de la infección</i>	<i>155</i>
<i>Factores de riesgo de infección nosocomial: resultados del análisis multivariante.....</i>	<i>157</i>
1. <i>Profilaxis antifúngica: Itraconazol como factor de riesgo de infección</i>	<i>160</i>
<i>Desarrollo de un modelo predictivo del riesgo de infección y su aplicación clínica</i>	<i>165</i>
<i>Papel de la escala INTERMACS</i>	<i>168</i>
<i>Papel de los dispositivos de asistencia circulatoria</i>	<i>169</i>
<i>Infección en el donante.....</i>	<i>170</i>
<i>Infección del receptor previa al trasplante.....</i>	<i>172</i>
<i>Otros factores de riesgo.....</i>	<i>173</i>
<i>Limitaciones del estudio.....</i>	<i>174</i>

CONCLUSIONES	177
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	183
<i>Tablas</i>	185
<i>Figuras</i>	187
BIBLIOGRAFÍA	189
ANEXO 1	225
<i>Aplicación informática SiMon</i>	227
<i>Aplicación informática IANUS</i>	229
<i>Aplicación informática ICIP</i>	231
ANEXO 2	233

ABREVIATURAS

AHA, American Heart Association

BEM, Biopsia endomiocárdica

BGN, Bacilos gram negativos

BIACP, Balón intraórtico de contrapulsación

CDC, Centers for Disease Control and prevention

CEC, Circulación extracorpórea

CGP, Cocos gram positivos

CH, Concentrados de hematíes

CHUAC, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

CMV, Cytomegalovirus

COR, curva operador - receptor

CVC, Catéter venoso central

DAI, Desfibrilador automático implantable

DAV, Dispositivos de asistencia ventricular

DE, Desviación Estándar

ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenator

FEVI, Fracción de eyección de Ventrículo Izquierdo

GC, Gasto cardíaco

GTP, Gradiente Transpulmonar

HFSS, Heart Failure Survival Score

HTP, Hipertensión Pulmonar

IC, Insuficiencia Cardíaca

IC 95 %, Intervalo de confianza 95 %

ICIP, Intellivue clinical information portfolio

ICN, Inhibidores de la Calcineurina

IDSA, Infectious Diseases Society of America

IFI, Infección fúngica invasiva

INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation

MMF, Mofetil Micofenolato

NYHA, New York Heart Association

OKT3, Muromonab – CD3

ONT, Organización Nacional de Trasplante

OR, Odds – ratio

PAD, Presión en Aurícula Derecha

PAM, Presión Arterial Media

PAPS, Presión arterial pulmonar sistólica

PCP, Presión Capilar Pulmonar

RVP, Resistencias vasculares pulmonares

SCN, Estafilococos coagulasa negativos

SERGAS, Servicio Galego de Saúde

SiMon, Sistema de Monitorización Inteligente

SOFA, Sepsis related Organ Failure Assessment

SSC, Surviving Sepsis Campaign

SV, Sonda vesical

TC, Trasplante Cardíaco

TMP-SMX, Trimetoprim sulfametoxazol

UCI, Unidad de Cuidados Intensivos

VEB, Virus de Epstein Barr

VHS, Virus Herpes simplex

VMI, Ventilación mecánica invasiva

VO₂, Consumo de oxígeno

VVZ, Virus Varicela zóster

RESUMEN

Resumen

OBJETIVOS: El objetivo principal de este trabajo es identificar factores de riesgo para el desarrollo de infección precoz postoperatoria tras la cirugía del trasplante cardíaco (TC) y desarrollar un modelo predictivo multivariable para pronosticar esta complicación.

MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo, considerando como variable dependiente la infección nosocomial postoperatoria. Como variables independientes se recopilaron características demográficas y epidemiológicas de donante y receptor, condiciones quirúrgicas y eventos perioperatorios. Se llevó a cabo un análisis mediante regresión logística para identificar los posibles factores de riesgo.

RESULTADOS: Se incluyeron 677 trasplantados, con 348 episodios de infección postoperatoria en 239 pacientes. Se identificaron siete variables independientes como predictores de infección precoz postoperatoria: los antecedentes de *diabetes mellitus* y esternotomía previa, la ventilación mecánica invasiva (VMI) preoperatoria, el fracaso primario del injerto, el sangrado quirúrgico excesivo y el empleo de mofetil micofenolato (MMF) y de itraconazol. En base a estos resultados, se diseñó un *score* predictivo que permite pronosticar el riesgo de infección nosocomial postoperatoria en nuestra población con una calibración y capacidad discriminativa apropiadas.

CONCLUSIONES: La infección nosocomial en el postoperatorio inmediato del TC es una complicación frecuente. La *diabetes mellitus*, la esternotomía previa, la VMI preoperatoria, el fracaso primario del injerto, el sangrado quirúrgico excesivo y el empleo de MMF e itraconazol se han identificado como factores de riesgo independientes de la misma.

Resumo

OBXECTIVOS: O obxectivo principal deste traballo é identificar factores de risco para o desenvolvemento da infección precoz postoperatoria, antes da alta hospitalaria, tras un TC e desenvolver un modelo predictivo multivariable que permita sinalar o risco de infección nestes pacientes.

MÉTODOS: Realizouse un estudo unicéntrico, observacional e retrospectivo, considerando a infección nosocomial postoperatoria como a variable dependente. Como variables independentes, recolléronse características demográficas e epidemiolóxicas de doante e receptor, condicións cirúrxicas e eventos perioperatorios. Levouse a cabo unha análise mediante regresión loxística para identificar os posibles factores de risco.

RESULTADOS: Incluíronse 677 trasplantados, con 348 episodios de infección postoperatoria en 239 pacientes. Identificáronse sete variables independentes como predictores da infección precoz postoperatoria: os antecedentes de *diabetes mellitus* e esternotomía previa, a VMI preoperatoria, o fracaso primario do enxerto, o sangrado cirúrxico excesivo e o emprego de MMF e itraconazol. Seguindo estes resultados, deseñouse unha escala para identificar o risco de infección nosocomial postoperatoria.

CONCLUSIÓNS: A infección nosocomial no postoperatorio inmediato do TC é frecuente. A *diabetes mellitus*, esternotomía previa, a VMI preoperatoria, o fracaso primario do enxerto, o sangrado cirúrxico excesivo e o emprego de MMF e itraconazol identificáronse como factores de risco independentes da infección precoz postoperatoria.

Abstract

OBJECTIVES: The aim of this study was to identify specific risk factors for early postoperative infections in heart transplantation recipients, and to develop a multivariable predictive model to identify patients at high risk.

METHODS: A single-centre, observational, retrospective study was conducted. The dependent variable was in-hospital postoperative infection. We examined demographic and epidemiological data from donor and recipients, surgical features and adverse postoperative events as independent variables. Backward, stepwise multivariable logistic regression with a p-value < 0.05 was used to identify clinical factors independently associated with the risk of postoperative infections.

RESULTS: 677 patients were included. During the in-hospital postoperative period, 348 episodes of infection were diagnosed in 239 patients. Seven variables were identified as independent clinical predictors of early postoperative infection: diabetes mellitus, previous sternotomy, preoperative mechanical ventilation, primary graft failure, major surgical bleeding, use of mycophenolate mofetil and itraconazole. Based on these results, we constructed a score to predict the risk of in-hospital postoperative infection, which showed a reasonable ability to predict it.

CONCLUSIONS: In-hospital postoperative infection is a common complication after heart transplantation. Diabetes mellitus, previous sternotomy, preoperative mechanical ventilation, primary graft failure, major surgical bleeding, mycophenolate mofetil and itraconazole were all independent clinical predictors of early postoperative infection.

INTRODUCCIÓN

El Trasplante Cardíaco como tratamiento de la Insuficiencia cardíaca terminal

1. Definiciones:

El TC se define como la técnica quirúrgica consistente en extraer el corazón de un donante en muerte encefálica e implantarlo en el tórax de un paciente receptor, previa extracción de su corazón propio (1). Es actualmente el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) terminal, definida ésta como una situación irreversible, sin respuesta a otros tratamientos médicos y quirúrgicos y con mal pronóstico vital a corto plazo (2). Comparado con el tratamiento convencional, incrementa la supervivencia y la calidad de vida, la capacidad de realizar ejercicio físico y las posibilidades de retomar una actividad laboral: hasta el 75 % de los receptores refieren no sufrir limitaciones en su actividad física al año de haber recibido el trasplante y, dentro del subgrupo de edad comprendida entre los 25 y 55 años, un 50 % de ellos están trabajando a los 5 años del trasplante (3).

El primer TC fue realizado en Sudáfrica en 1967, por Christiaan Barnard y su equipo (4). Actualmente se llevan a cabo unos 4000 procedimientos anuales a lo largo de todo el mundo. La introducción de la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor (que tuvo lugar en la década de los años ochenta), supuso un punto clave de inflexión, disminuyendo el rechazo y aumentando las tasas de supervivencia (3), lo que permitió la expansión y generalización del TC como tratamiento óptimo en los pacientes con IC terminal, con síntomas severos y pronóstico pobre, siempre y cuando se encuentren bien informados y motivados para llevar a cabo el tratamiento

postoperatorio (2). Su pronóstico y supervivencia han mejorado con el paso de los años, a pesar de que tanto el perfil de riesgo de los receptores como la edad y morbilidades de los donantes también se han ido incrementando (5). La mortalidad durante el primer año post – trasplante es 1.4 veces la mortalidad combinada de los siguientes 4 años, y la más alta de todos los periodos.

En España el primer TC se llevó a cabo en 1984 (6, 7). Desde entonces, a fecha de diciembre de 2015 se habían llevado a cabo un total de 7588 procedimientos (8). La mediana de supervivencia se sitúa en 11.1 años, siendo la mediana condicionada a superar el primer año de 15.1 años. Se han descrito supervivencias superiores a los 20 y a los 25 años, que alcanzan en algunas series el 55 % y el 8 % respectivamente de la población trasplantada (9).

La IC se define como aquella situación patológica en la que el corazón es incapaz de bombear sangre en cantidad suficiente para cubrir los requerimientos metabólicos del organismo (2). Es la vía común final de enfermedades muy diversas, entre las que destaca, por su frecuencia, la cardiopatía isquémica. Como ya se ha señalado anteriormente, en caso de IC terminal a pesar de tratamiento médico y/o quirúrgico óptimo, el TC es el tratamiento de elección y debe evaluarse cuidadosamente a aquellos pacientes que pueden beneficiarse del mismo (indicación de clase I, nivel de evidencia C) (10, 11).

2. Selección de receptor y donante:

2.a. Selección del receptor:

A la hora de indicar un TC, es importante identificar a aquellos pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse de un recurso escaso y finito, como es el corazón de un donante. Deben presentar una cardiopatía terminal, sin posibilidad de mejoría pese a tratamiento óptimo (12), pero sí con opciones de recuperación tras el procedimiento: son pacientes que requieren hospitalizaciones repetidas y que en muchas ocasiones precisan soporte inotrópico intravenoso o incluso soporte circulatorio mecánico, con mal pronóstico a corto plazo: en el primer año tras el TC la mortalidad alcanza el 22 %, por tanto, el candidato, si no recibe el órgano, debe tener una mortalidad estimada aún más elevada (13).

2.a.1. Indicaciones: Siguiendo los criterios de la *American Heart Association* (AHA), se consideran indicaciones absolutas (10):

- Situación de compromiso hemodinámico secundario a IC por, al menos, una de las siguientes:
 - Shock cardiogénico refractario.
 - Dependencia de soporte inotrópico intravenoso para mantener una adecuada perfusión de órganos (e imposibilidad para retirar dicho soporte).
 - Consumo de oxígeno (VO₂) máximo menor a 10 ml/kg/min (habiendo alcanzado el umbral anaeróbico).

- Isquemia miocárdica severa, no susceptible de revascularización (ni quirúrgica ni percutánea) y que limita de forma significativa la actividad rutinaria.
- Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes y refractarias a todos los tratamientos.

Se consideran indicaciones relativas:

- VO₂ máximo entre 11 – 14 ml/kg/min (o 55 % del previsto) y limitación importante de la actividad funcional rutinaria.
- Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otros tratamientos.
- Alteraciones recurrentes del equilibrio hídrico y de la función renal, secundarias a IC y no debidas a incumplimientos terapéuticos.

Se consideran indicaciones insuficientes, por sí solas:

- Baja (< 20 %) fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y/o índice cardíaco < 2.5 l/min/m².
- Clase funcional III – IV de la *New York Heart Association* (NYHA).
- Arritmias ventriculares previas.
- VO₂ máximo > 15 ml/kg/min.

A la hora de establecer el pronóstico de los pacientes ambulatorios con IC crónica, el principal determinante es la limitación grave de su capacidad funcional. El método más objetivo para llevar a cabo dicha evaluación y el que mejor correlación presenta con el pronóstico es la ergometría con determinación del

VO₂ máximo. Un VO₂ máximo mayor de 14 ml/kg/min se asocia con una supervivencia al año similar a la obtenida con el TC mientras que un VO₂ máximo menor de 10 ml/kg/min conlleva una alta mortalidad a corto plazo. Por ello se considera que un VO₂ máximo inferior a 10 – 12 ml/kg/min es indicación de TC, mientras que si se sitúa por encima de 14, el paciente no se beneficia del TC y debe continuar con el tratamiento médico óptimo (14). Ante situaciones intermedias, la *International Society for Heart & Lung Transplantation* (ISHLT) recomienda (14, 15):

- En pacientes tratados con betabloqueantes, utilizar un punto de corte de VO₂ máximo por debajo de 12. En caso de intolerancia al tratamiento betabloqueante, puede establecerse el punto de corte en 14.
- En circunstancias intermedias (VO₂ máximo entre 12 y 14), puede emplearse la *Heart Failure Survival Score* (HFSS) como guía pronóstica (16). Este *score* (que se deriva de un análisis multivariable llevado a cabo en 268 pacientes ambulatorios entre 1986 y 1991, y validado posteriormente en otros 199 pacientes), emplea siete parámetros, identificados como predictores de supervivencia (enfermedad coronaria, frecuencia cardíaca en reposo, FEVI, presión arterial media (PAM), retraso en la conducción intraventricular, natremia y VO₂ máximo) y determina que una puntuación inferior a 7 puntos implica un riesgo elevado de muerte y mayor beneficio del TC (17). En la Tabla 1 se refleja la clasificación de dicho *score*.

- En menores de 50 años y en mujeres se recomiendan parámetros alternativos al VO2 absoluto: así, por ejemplo, el presentar un porcentaje ≤ 50 % del VO2 máximo previsto resulta más relevante.
- No incluir en lista basándose únicamente en los valores de VO2 máximo.
- La terapia de resincronización no supone un cambio en los valores de VO2 empleados como punto de corte.

Tabla 1: Clasificación de la *Heart Failure Survival Score*

	Puntuación	Supervivencia al año, sin trasplante cardíaco
Bajo Riesgo	≥ 8.10	88 %
Riesgo Intermedio	7.20 – 8.09	60 %
Alto Riesgo	≤ 7.19	35 %

2.a.2. Contraindicaciones: se definen como tales aquellas condiciones que van a incrementar la morbimortalidad tras el TC. Es un concepto que ha variado mucho con el paso del tiempo. Clásicamente se dividían en absolutas y relativas, pero cada vez existen menos de las primeras y más de las segundas, por lo que cada caso debe individualizarse y valorarse en su conjunto (15). En la Tabla 2 se enumeran de forma general las contraindicaciones más importantes (18).

Tabla 2: Contraindicaciones para el trasplante cardíaco

- Edad > 70 años
- Neoplasias malignas con alta probabilidad de recidiva
- Infección activa no controlada
- *Diabetes mellitus* con afectación severa de órgano diana
- Disfunción renal o hepática severas (salvo paciente susceptible de trasplante combinado)
- Obesidad con índice de masa corporal > 35
- Enfermedad vascular cerebral o periférica severas y no tratables
- Hipertensión pulmonar severa e irreversible
- Tabaco, etilismo, drogadicción activa
- Entorno psicosocial desfavorable que impida una correcta adherencia al tratamiento y al seguimiento posterior
- Úlcera péptica o enfermedad diverticular activa
- Tromboembolismo pulmonar en las seis semanas previas
- Trombocitopenia inducida por heparina
- Otras enfermedades sistémicas con mal pronóstico

A continuación, se detallan algunas particularidades de las contraindicaciones más importantes:

- Edad avanzada: en líneas generales, en pacientes mayores de 65 años debe descartarse selectivamente la presencia de enfermedades asociadas. La edad superior a 55 años se ha asociado con mortalidad más elevada (19, 20) pero otros estudios reflejan que, seleccionando cuidadosamente al receptor, no hay impacto en la supervivencia (21-23). Y como punto a su favor los mayores presentan menos tasas de rechazo (24). El límite más elevado, en estos momentos, se encuentra entre los 70 – 72 años (25).
- Enfermedad neoplásica: la presencia de una neoplasia activa, del tipo que sea, es una contraindicación absoluta. En caso de que se encuentre en periodo de remisión debe establecerse el riesgo de recidiva: más de 5 años con criterios de curación suele permitir la realización de un trasplante con

seguridad (26); sin embargo, en determinadas ocasiones, según el tipo de tumor y las características del paciente, conviene individualizar y consultar con los especialistas en Oncología.

- La *Diabetes mellitus* ha pasado de contraindicación absoluta a relativa (27): es cierto que favorece la infección de la herida quirúrgica, que genera mayores hiperglucemias con los esteroides, y que se asocia con el desarrollo de nefropatía y neuropatías pero ya hay estudios que muestran que la supervivencia de receptores diabéticos y no diabéticos es comparable (21). Debe evaluarse cuidadosamente la repercusión sobre órganos diana así como el control más o menos óptimo de las glucemias.
- Enfermedades sistémicas concomitantes con afectación multiorgánica, que impliquen una disminución franca de la esperanza de vida (2 años).
- Afectación irreversible de otro órgano vital, como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un volumen espiratorio forzado el primer segundo < 1 l/min (o < 40 % de lo normal), o las disfunciones hepática y renal irreversibles, excepto si el paciente es candidato a un trasplante multiorgánico.
- Enfermedad vascular periférica y/o cerebrovascular graves: resulta difícil establecer un punto de corte que impida la inclusión del paciente en lista de espera. Se contraindica en caso de enfermedad arterial periférica extensa sin posibilidad de reperfusión, estenosis carotídea sintomática, índice tobillo/brazo < 0.7 y/o aneurisma abdominal > 6 cm no corregido. A este respecto conviene señalar que la cardiopatía isquémica es la causa más común de IC y de TC pero la arteriosclerosis subyacente es una

afección sistémica, que puede implicar a múltiples territorios y que incrementa la mortalidad post - trasplante.

- Incapacidad para cumplir un tratamiento médico complejo (25): los criterios psicosociales, la calidad del soporte familiar o el cumplimiento del tratamiento son las características más difíciles de cuantificar, dado que, por su propia naturaleza, no se dispone de métodos plenamente objetivos.
- Hipertensión pulmonar (HTP) irreversible, definida por cifras de presión arterial sistólica pulmonar > 60 mmHg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) > 5 unidades Wood: su evaluación es crítica, ya que la HTP, definida como presión pulmonar media > 25 mmHg, es un predictor importante de mortalidad tras el TC. En pacientes con IC izquierda crónica, la elevación mantenida de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se transmite retrógradamente, causando una elevación de la presión arterial pulmonar y una vasoconstricción reactiva del lecho vascular pulmonar, inicialmente reversibles. Pero cuando el proceso se perpetúa, termina produciéndose un remodelado patológico de los vasos pulmonares que lleva a una elevación fija de las RVP, que a su vez condicionan finalmente una HTP irreversible. Ante un candidato a TC con HTP es fundamental definir en qué momento de esta evolución se sitúa: si la HTP y las RVP elevadas son reversibles, esto permite un manejo farmacológico tras el TC; pero si ya son irreversibles provocarán fracaso del ventrículo derecho del injerto, con la consiguiente morbimortalidad asociada. En presencia de RVP > 5 UW y gradiente transpulmonar (GTP) > 16 mmHg se considera contraindicado el TC (21). Si al realizar los tests farmacológicos

con inotrópicos y vasodilatadores (como, por ejemplo, dobutamina, milrinona, prostaglandinas o inhibidores de la fosfodiesterasa) se consigue una reducción de GTP < 12 mmHg y RVP < 3 UW, la HTP es reversible en su mayor parte y el TC puede llevarse a cabo. Actualmente, en caso de HTP aparentemente irreversible, el paciente puede recibir un dispositivo de asistencia circulatoria permanente, y posteriormente reevaluar su situación cada 3 – 6 meses.

- Infección sistémica activa: la infección bacteriana activa, es una contraindicación temporal, hasta su resolución o hasta su control óptimo con antibioterapia adecuada (28); ciertas infecciones crónicas (fúngicas, virales, micobacterias o parásitos) son consideradas contraindicaciones absolutas, aunque también existen situaciones que deben individualizarse. En las últimas directrices de la ISHLT (15) se hace hincapié en que las infecciones por VHC, VHB (29) y especialmente VIH (30), si se encuentran bien controladas, con adecuada respuesta inmunológica y buena adherencia al tratamiento ya no se consideran una contraindicación. Los inhibidores de la calcineurina (ICN) deben disminuirse al combinarlos con la terapia antirretroviral.

- Índice de masa corporal por encima de 35 kg/m² o por debajo de 18: en el primer caso, se recomienda perder peso antes de incluirlos en lista de espera (25), ya que la obesidad implica mayor riesgo de hipertensión arterial, *diabetes mellitus* y patología cardiovascular; además dificulta la cirugía y predispone al desarrollo de infecciones de la herida quirúrgica

(21). En el caso de la desnutrición / caquexia, conviene también evaluar la situación e intentar la re - nutrición.

2.b. Selección del donante:

El donante cardíaco es un paciente en situación de muerte encefálica, que carezca de contraindicaciones para la donación de órganos en general y para el empleo del corazón en particular. A la hora de su selección, el primer paso, la identificación, lo realiza el coordinador de la organización de trasplantes en el centro donde se encuentra el potencial donante; el segundo paso corresponde al equipo receptor de dicho corazón y, por último, el cirujano lleva a cabo una inspección directa del órgano durante su extracción. Los criterios generales de selección de un donante cardíaco son (12):

- Edad por debajo de los 55 años, aunque ocasionalmente se han aceptado donantes mayores.
- Ausencia de antecedentes personales de cardiopatías y traumatismos torácicos.
- Sin episodios prolongados de hipotensión, de hipoxemia ni de parada cardio – respiratoria previa.
- Con una situación hemodinámica estable (PAM > 60 mmHg, presión venosa central 8 - 12 mmHg), sin precisar dosis elevadas de inotropos ni vasopresores (idealmente, dosis inferiores a 10 µgr/kg/min de dopamina / dobutamina o equivalentes; aunque el uso *per se* de noradrenalina no afecta de forma negativa a la supervivencia).
- Electrocardiograma normal.
- Ecocardiograma normal.

- Angiografía cardíaca normal (se recomienda en donantes de edad avanzada).
- Serología negativa frente a VHB, VHC y VIH.

Teniendo en cuenta la escasez de órganos, en los últimos años se ha producido una expansión progresiva de los criterios de selección (18) lo que lleva a trasplantar órganos de mayor edad (31), con tiempos de isquemia más prolongados e incluso con alteraciones estructurales leves (32):

- Aunque la edad es un factor independiente de mortalidad, en algunos centros se ha elevado a 65 años o más, con buenos resultados, siempre que se realice una cuidadosa evaluación de estos donantes más mayores. Roig y colaboradores (33), en su revisión multicéntrica no hallaron diferencias en la supervivencia en relación con la edad del injerto recibido, aunque si se observó mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular del injerto.
- La coronariografía se lleva a cabo en casos seleccionados: algunos centros muestran resultados aceptables de corazones con enfermedad reparable de un único vaso (34). También es factible emplear órganos que presenten hipertrofia ligera del ventrículo izquierdo o anomalías valvulares leves.
- Menos de 4 horas de isquemia se considera óptimo, pero pueden aceptarse hasta 6 horas (32).
- En algunos casos en que se identifica disfunción del ventrículo izquierdo, y la sospecha clínica es que se deba a la muerte encefálica y que, por tanto, sea reversible, puede intentarse un manejo óptimo

hemodinámico junto con resucitación hormonal (hormonas tiroideas, vasopresina, corticoides) y reevaluar unas horas después.

El tratamiento habitual del donante suele incluir corrección del déficit de volumen, ajuste metabólico y de las alteraciones hormonales. En las lesiones cerebrales catastróficas la isquemia inicial provoca una activación del sistema nervioso simpático con la consiguiente hipertensión, taquicardia y posibilidad de isquemia miocárdica. Conforme avanza la muerte encefálica el tono simpático disminuye dando lugar a vasodilatación, hipotensión y en ocasiones, disfunción cardíaca. El manejo del donante implica minimizar estos daños y optimizar la función orgánica antes de la extracción: esto incluye alcanzar una PAM adecuada, euvolemia, normalización de la fracción de eyección y del gasto cardíaco (GC), corrección de la acidosis, la anemia y las alteraciones iónicas, optimización del intercambio gaseoso y empleo de las mínimas dosis de vasopresores posibles (35).

El corazón óptimo presenta un ritmo cardíaco estable, sin hipocinesias ni alteraciones valvulares, sin factores de riesgo cardiovascular y con una desproporción donante / receptor < 20 % (36).

El TC procedente de donante en asistolia, hoy en día es todavía anecdótico y de carácter experimental, si bien ya se han descrito algunas experiencias con aceptables resultados (37, 38) y es probable su expansión en un futuro, conforme se perfeccionen las técnicas de detección de viabilidad del miocardio tras la parada cardíaca y los sistemas de perfusión *ex vivo* (39).

2.c. Emparejamiento entre donante y receptor y factores pronóstico:

Se busca compatibilidad ABO y en el tamaño corporal (se toleran diferencias en peso y altura de hasta un 20 %). La compatibilidad HLA no es práctica por los tiempos de isquemia, por lo que el estudio prospectivo cruzado con los linfocitos del donante solo se lleva a cabo en receptores con título elevado de anticuerpos del panel reactivo (40). Para los injertos cardíacos se aceptan periodos de isquemia fría de hasta 4 - 6 h.

Existe un número considerable de circunstancias, tanto en el donante como en el receptor, que se han asociado a un ensombrecimiento del pronóstico:

- En el receptor:
 - Soporte circulatorio.
 - Diálisis previa al TC.
 - Soporte ventilatorio invasivo.
 - Trasfusiones previas.
 - Edades extremas de la vida.
 - Pesos extremos.
 - RVP elevadas.
 - Niveles altos de bilirrubina y/o creatinina.
 - Hipoalbuminemia.
 - Paneles de Anticuerpos reactivos.

- En el donante:
 - Edad avanzada.
 - Tiempos prolongados de isquemia.
 - Anorexia como causa de muerte.
 - Ictus isquémico como causa de muerte.

- VHC positivo.
- *Diabetes mellitus*.
- Entre ambos:
 - Disparidad de tamaño (> 20 %).
 - Disparidad HLA.
 - Distancia entre ambos, ya que las isquemias > 4 h. incrementan las tasas de fracaso primario del Injerto.

3. Trasplante cardíaco urgente:

En los últimos años existe una clara tendencia a aumentar el número de pacientes que se trasplantan en situación de urgencia (6). En el 2010 supuso un 34 % del total de los TC llevados a cabo en España. El TC urgente se indica para un paciente que se encuentra en shock cardiogénico, con necesidad de asistencia ventricular, fármacos vasoactivos a dosis altas y VMI, cuyo daño cardíaco es irreversible y que no presenta contraindicaciones para el TC (18). Se trata de un paciente crítico con una mortalidad elevada, pero no extrema: en caso de fracaso multiorgánico con fallo de 2 o más órganos (aparte del cardiovascular, que está presente por definición), con deterioro progresivo pese a soporte óptimo y con datos de irreversibilidad, el trasplante está contraindicado pues la mortalidad es inaceptablemente alta. Esto es especialmente cierto si existe un proceso séptico asociado.

El empleo de los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) como puente al trasplante está en aumento (17): en 2005 menos del 20 % de los receptores llegaban al TC con un DAV mientras que en 2011 esta cifra se incrementó hasta un 37 % (41, 42) y esta tendencia sigue en alza: pese a sus complicaciones (infecciones, sangrado, trombosis, ictus)

ofrecen una mejoría clara en la supervivencia y en la calidad de vida. La duración superior a 180 días de una asistencia ventricular pre - trasplante no parece tener un impacto adverso en la supervivencia posterior: al año de insertar un dispositivo de flujo continuo el 80 % de pacientes continúan vivos (aunque sólo un 30 % permanecen libres de efectos adversos mayores). Se está convirtiendo en un estándar el iniciar las asistencias en momentos más precoces del fallo cardíaco en vez de emplearlas como rescate de última hora para el shock cardiogénico avanzado.

La decisión de indicar un trasplante urgente es compleja y requiere una evaluación completa de la situación del paciente, su gravedad y sus opciones de supervivencia. En España, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) revisa de forma anual los criterios de inclusión en dicha lista, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios de Prioridad para el Trasplante cardíaco en España, 2018

<http://www.ont.es/infesp/CriterioDeDistribucion/Criterios%20distribuci%C3%B3n%20Coraz%C3%B3n%202018.pdf>

ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxigenator*

Urgencia Grado 0	Incluye	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con asistencia ventricular de corta duración de soporte completo. - Pacientes que lleven un mínimo de 48 h en ECMO o asistencia ventricular de corta duración de soporte parcial, siempre que no presenten criterios de fallo multiorgánico. El tiempo máximo de permanencia en urgencia grado 0 será de 7 días. Transcurrido ese tiempo, el paciente pasará a Urgencia grado 1. - Pacientes con asistencia ventricular de media - larga duración disfuncionante por disfunción mecánica o tromboembolismo. - En el caso de los receptores infantiles, pacientes que precisen asistencia circulatoria (incluye ECMO).
	Implica	Prioridad nacional
Urgencia Grado 1	Incluye	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con asistencia ventricular de media - larga duración externa normofuncionante. - Pacientes con asistencia ventricular de media - larga duración disfuncionante por infección de la línea, hemorragia digestiva o fallo grave de ventrículo derecho. - En caso de receptores infantiles, pacientes en cualquiera de las siguientes situaciones: shock cardiogénico con necesidad de soporte inotrópico intravenoso, Fontan con enteropatía pierde-proteínas grave, miocardiopatía restrictiva con índice de resistencias vasculares pulmonares ≥ 6 UW/m².
	Implica	<ul style="list-style-type: none"> - Para receptores infantiles, prioridad sobre el resto de Urgencias grado 1 de otras zonas y sobre el trasplante electivo a nivel nacional. - Para adultos, prioridad sobre el trasplante electivo exclusivamente dentro de la zona.
Trasplante Electivo	Incluye	Restantes pacientes en lista de espera.
	Implica	La prioridad en este grupo tendrá carácter interno en cada equipo de trasplante.

4. Técnica Quirúrgica:

4.a. En el Donante (43):

Se inicia el proceso con una esternotomía media. Se lleva a cabo una revisión minuciosa del corazón y los grandes vasos, con la finalidad de excluir signos de contusión cardíaca o de infarto, así como alteraciones congénitas y enfermedad coronaria no conocidas; como ya se ha señalado previamente, la última palabra con respecto a la viabilidad del injerto la tiene el cirujano durante esta valoración del órgano *in situ*. A continuación, se administra heparina, se canula la aorta y se infunde la solución cardiopléjica. El corazón izquierdo se descomprime mediante una incisión en una de las venas pulmonares. Cuando se completa la infusión, se escinde el corazón dividiendo la vena cava superior, las cuatro venas pulmonares, la aorta y la arteria pulmonar en su bifurcación.

4.b. En el receptor:

Aquí el proceso consta de dos fases: la extirpación del órgano nativo y el posterior implante del injerto. Se lleva a cabo también una esternotomía media y apertura del pericardio (que se rechaza lateralmente). Se procede a disecar y canular la aorta y ambas venas cavas, superior e inferior. Se hepariniza al receptor y se inicia la circulación extracorpórea (CEC) con hipotermia (28 grados). Con el corazón del donante ya en quirófano se inicia la cardiectomía: se pinza la aorta transversalmente; se escinden las paredes de aurícula derecha, aurícula izquierda, tabique interauricular, arteria pulmonar y aorta (inmediatamente por encima de las válvulas semilunares). La aurícula derecha se abre desde la cara lateral de la vena cava inferior, extendiéndose hacia la base de la orejuela derecha; ésta es la *Técnica Clásica o Biauricular*, descrita por Lower y Shumway (44): a continuación se

anastomosan aurícula izquierda, aurícula derecha, arteria pulmonar y aorta. Después de 30 min de reperfusión, se retira CEC, se instaura el soporte inotrópico que precise y se administra protamina. En la *Técnica Bicava* (45, 46) la vena cava superior del receptor se canula por debajo de la unión de la vena innominada y la vena cava inferior a nivel del diafragma. La cardiectomía se lleva a cabo en dos fases: primero, se secciona el corazón en la zona medioauricular, se dividen la aorta y la arteria pulmonar y se extrae el órgano; después, se extraen las paredes de ambas aurículas: se conserva la zona de unión de ambas cavas con la aurícula derecha y en la aurícula izquierda se deja un manguito de tejido rodeando la vena pulmonar. En el corazón del donante, se recorta la aurícula izquierda, dejando un orificio en la entrada de la vena pulmonar y se deja intacta la aurícula derecha. La secuencia habitual de anastomosis es aurícula izquierda, cava inferior, cava superior, arterias pulmonares y aorta. La técnica biauricular es más rápida y cursa con menos complicaciones a nivel de las cavas (especialmente, disminuye la tasa de trombosis de vena cava superior). Sin embargo, distorsiona la geometría aurículo - ventricular, por lo que aumenta la incidencia de dilatación auricular, insuficiencia de las válvulas aurículo - ventriculares, episodios de trombosis auricular y bloqueos aurículo - ventriculares, al comparar con la técnica bicava, que es la más empleada en el momento actual, ya que es la que ofrece mejores resultados clínicos (47) y una supervivencia superior (48).

La *Técnica del TC Total* (49, 50) se desarrolló con la intención de mejorar los resultados obtenidos mediante la biauricular, pero su excesiva complejidad técnica la ha dejado relegada frente a la bicava, según datos de la IHSIT se emplea en menos del 8 % de los trasplantes.

El *Trasplante Heterotópico* (51, 52) es un procedimiento quirúrgico que permite conectar el injerto al corazón nativo en paralelo; en este caso, tras la esternotomía, se crea

un *flap* pleuro - pericárdico en cavidad derecha. La primera anastomosis se realiza entre ambas aurículas izquierdas, con el objetivo de obtener una aurícula común desde la que la sangre pueda desplazarse a cualquiera de los dos ventrículos izquierdos (donante y nativo). La siguiente anastomosis es la que conecta ambas aurículas derechas. Y la tercera conexión es entre ambas aortas; por último, se conectan las arterias pulmonares (lo que requerirá un injerto de *dacron* en la del donante); el resto de la técnica es similar al TC ortotópico. Se llevó a cabo por primera vez en 1974 por Barnard, y fue bastante útil durante la era pre - ciclosporina, por las siguientes ventajas teóricas (53):

- La principal es la asistencia que aporta el corazón nativo en casos de rechazo agudo muy grave. Estos episodios de rechazo profundo han disminuido drásticamente desde la introducción de la ciclosporina A en 1983.
- También puede ser ventajoso en receptores con HTP irreversible; aunque también se trata de una opción en desuso, frente a la posibilidad de un trasplante cardio - pulmonar y, aún más importante, el implante de una asistencia mecánica circulatoria.
- Para disminuir los tiempos en lista de espera, aunque sea usando donantes marginales o con desproporción de tamaños, circunstancia que puede ser relevante en niños, cuyas listas de espera son más largas y con importantes dificultades para encajar tamaños adecuados de corazón.
- En algunos estudios se ha visto que los trasplantados heterotópicos parecen presentar menos tasas de hipertensión arterial que los ortotópicos, aún con pautas de inmunosupresión idénticas.

- En los modelos animales de experimentación se sigue empleando para testar la monitorización de fármacos inmunosupresores.

Con la ciclosporina desapareció la principal ventaja del TC heterotópico, y con las asistencias ventriculares, todavía más, por lo que el TC ortotópico es la técnica estándar y preferible (si bien, pueden darse consideraciones especiales en las que deba recurrirse a técnicas alternativas).

4.c. Cuidados postoperatorios:

El postoperatorio precoz suele definirse como los 30 primeros días tras el TC, si bien puede también circunscribirse al periodo que el paciente pasa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); en esta etapa la mortalidad es hasta 10 veces superior a la de cualquiera de los meses posteriores, y la entidad responsable de esto es fundamentalmente el fracaso primario del injerto, que se define como la incapacidad del corazón trasplantado de asumir la hemodinámica del receptor, y del que se hablará con detalle más adelante. El objetivo fundamental del postoperatorio es alcanzar un adecuado GC (12), que es lo que va a permitir la recuperación óptima del resto del organismo. Para ello debe tenerse en cuenta que estamos en un escenario peculiar: implantamos un órgano no sano en un receptor, también enfermo. El injerto cardíaco presenta prácticamente siempre cierto grado de disfunción miocárdica, debida por un lado a los periodos de shock e hipoxia que suele sufrir el donante, a la descarga de catecolaminas que implica la muerte encefálica y a la agresión que se produce durante la preservación y el transporte del órgano. Por otra parte, el receptor es, por definición, un paciente en IC terminal, debilitado, con HTP secundaria y frecuentemente con cirugías previas y malnutrición que, además, va a someterse a una intervención bajo CEC

(la cual provoca una respuesta inflamatoria sistémica, más o menos marcada, que en ocasiones puede condicionar una situación de shock y bajo gasto con afectación multiorgánica tras la cirugía). Así, en líneas generales, durante el postoperatorio se llevarán a cabo los siguientes cuidados (54):

- Sistema Cardiovascular: el objetivo principal es normalizar la función cardíaca, que inicialmente, tras la retirada de la CEC, suele estar disminuida. Para ello lo indicado es:

- Mantener una oxigenación óptima.
- Buscar frecuencias cardíacas entre 100 – 120 lpm, para lo que se emplea como primera elección el isoproterenol (rango terapéutico: 0.01 – 0.1 µgr/kg/min), pues es cronotropo positivo, inotropo positivo y vasodilatador beta.

El sistema de conducción es muy sensible a la isquemia por lo que hasta el 15 % de los TC precisan inicialmente marcapasos (aunque menos del 6 % lo requerirán de forma definitiva, especialmente desde la generalización de la técnica bicava).

- Optimizar la precarga de forma que garantice un adecuado llenado ventricular, pero sin sobrecargar al ventrículo derecho.

A partir del segundo día, una vez atenuada la fase inflamatoria, el GC va incrementándose hasta la normalidad e incluso hasta la hipercinesia, situación que suele pronosticar una buena evolución.

- Sistema Respiratorio: el objetivo fundamental es retirar la VMI de forma precoz pero sin causar hipoxia (pues ésta incrementaría la HTP), estimulando la

fisioterapia respiratoria, evitando atelectasias y corrigiendo el balance positivo inicial (36).

- Función renal: es frecuente que empeore (en relación con la CEC, el empleo de nefrotóxicos, las condiciones hemodinámicas, el sangrado...); y también es habitual la recuperación espontánea conforme mejora el GC. Para minimizar este daño, se intenta mantener un filtrado glomerular elevado, evitar la hipovolemia y secuenciar la administración de nefrotóxicos. Si la situación se agrava, con anuria y sobrecarga hídrica, están indicadas las terapias de reemplazo renal (e incluso este cuadro de fracaso renal establecido suele ser reversible, si bien es cierto que es una complicación que eleva la morbimortalidad).
- Situación Neurológica: es característica una fase inicial de desorientación temporo - espacial y agitación psicomotriz, cuya etiología es multifactorial (CEC, corticoides a dosis altas, fármacos anticalcineurínicos y catecolaminas...). Generalmente es autolimitado y se resuelve tras las primeras 24 – 48 h, pero puede prolongarse más y puede necesitar tratamiento con neurolépticos o ansiolíticos.
- Otros: en esta primera etapa se introducen ya los inmunosupresores y las pautas de quimioprofilaxis. En los postoperatorios no complicados el tránsito digestivo se restablece en pocas horas, por lo que a partir del segundo día tanto la dieta como la medicación pueden administrarse por vía oral. Es muy habitual la presencia de hiperglucemias, que requieren control mediante insulina, debidas al tratamiento corticoideo y al estrés quirúrgico.

PUNTOS CLAVE: Definición y generalidades del trasplante cardíaco

- ❖ El TC es el tratamiento de elección en pacientes con IC avanzada, que han agotado las terapias médicas y quirúrgicas óptimas, y que no presentan contraindicaciones.
- ❖ Son indicaciones absolutas de TC:
 - El compromiso hemodinámico secundario a IC (sea por shock cardiogénico refractario, por dependencia de soporte inotrópico intravenoso para mantener una adecuada perfusión de órganos o por VO₂ máximo menor a 10 ml/kg/min)
 - La isquemia miocárdica severa con limitación importante de la actividad rutinaria y sin opciones de revascularización
 - Las arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes y refractarias a todos los tratamientos.

Las indicaciones relativas y las contraindicaciones deben evaluarse cuidadosamente e individualizarse

- ❖ El donante óptimo es un paciente joven, sin antecedentes de patología cardíaca, que se encuentra hemodinámicamente estable, bien oxigenado y que fallece en muerte encefálica. Sin embargo, la disminución en su número ha obligado a expandir los criterios de inclusión, con buenos resultados clínicos.
- ❖ El TC urgente se encuentra en aumento, y los pacientes en lista de espera que precisan un DAV de corta duración son los que cuentan con la máxima prioridad.
- ❖ La técnica quirúrgica que se emplea de forma más habitual es el Trasplante Ortotópico, que consiste en la extracción del corazón del donante y su posterior implante en el tórax del receptor, previa extracción del corazón nativo, mediante Técnica Bicava.

5. Inmunosupresión:

El tratamiento inmunosupresor es, sin duda, uno de los pilares del éxito de los trasplantes de órganos, pues sin él, los injertos están condenados al rechazo, esto es, a que la presencia de antígenos extraños en el organismo lleve al sistema inmune a enfrentarse a ellos, generando en poco tiempo la disfunción del órgano trasplantado. La inmunosupresión permite la supervivencia de los receptores de un trasplante de órgano sólido, pero también es la causante de la gran mayoría de las complicaciones que sufren a largo plazo como infecciones, neoplasias y toxicidades medicamentosas. Y esto se debe a que, hoy por hoy, la inmunosupresión empleada es inespecífica, es decir, causa una hiporreactividad generalizada frente a todo tipo de antígenos extraños; de ahí que a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado se busca alcanzar el mejor equilibrio posible entre tolerar el injerto y minimizar los efectos secundarios. En el TC el rechazo está mediado fundamentalmente por las células T (55) por lo que se busca de forma prioritaria suprimir su función y su activación. Las pautas habituales de mantenimiento en el TC suelen componerse de tres fármacos: un ICN, un inhibidor de la proliferación o diferenciación de los linfocitos T y un corticoesteroide. Esta inmunosupresión se inicia ya intra - cirugía (con la primera dosis de corticoides administrándose antes de revascularizar el injerto). En este primer momento también puede emplearse la llamada terapia de inducción, que se lleva a cabo con anticuerpos policlonales frente a células T (preparados antitimocitos) o monoclonales (CD3 de ratón, daclizumab, basiliximab...). Existe controversia sobre su uso y no en todos los programas de TC se emplea: a nivel mundial se utiliza en aproximadamente el 50 % de los trasplantes (31), pero en nuestro medio, en España su uso está mucho más extendido: más del 80 % de los TC reciben terapia de inducción, actualmente casi siempre con basiliximab. A continuación, se detallan un poco más estos tratamientos.

5.a. Tratamiento de inducción:

Recibe este nombre la inmunosupresión más intensa y profunda que se emplea en los primeros momentos del TC con objeto de inhibir de forma rápida y profunda la respuesta inmune. Con ello se consigue disminuir considerablemente la incidencia de rechazo agudo durante el postoperatorio inmediato y también permite introducir los ICN de forma más tardía (lo que reduce el riesgo de deterioro de la función renal en el momento del postoperatorio). Sin embargo, también se asocia a mayor riesgo de infección, y quizás por ello su empleo sigue siendo controvertido: no hay grandes ensayos clínicos que hayan probado su superioridad en términos de aumento de supervivencia, si se compara con el inicio directo de los tratamientos de mantenimiento. Fundamentalmente, se utilizan anticuerpos monoclonales y policlonales:

- *Muromonab – CD3 (OKT3)*: se trata de una preparación de anticuerpos monoclonales Anti - CD3, de origen murino, que bloquean el receptor CD3, con lo que las células unidas a este anticuerpo son opsonizadas y retiradas de la circulación por los macrófagos. Se ha utilizado como terapia de inducción y como tratamiento del rechazo persistente, pero presenta múltiples efectos secundarios, consecuencia de la liberación de citoquinas: fiebre, escalofríos, dolor torácico, vómitos y diarrea, edema de pulmón y meningitis aséptica. Además se relacionaba con tasas más elevadas de infecciones tanto virales (incluyendo mayor reactivación de *Cytomegalovirus (CMV)*), como bacterianas y fúngicas (56). Hoy en día está prácticamente en desuso.
- *Anticuerpos Anti - CD25*: son específicos frente a los receptores de citoquinas, se unen al receptor de la interleuquina 2 (subunidad CD25), que se expresa en

las células T activadas por antígeno, de forma que impiden su proliferación. Comparados con OKT3, presentan una eficacia similar en cuanto a episodios de rechazo y supervivencia, pero son más ventajosos por menor incidencia y severidad de los efectos adversos, ya que no se produce síndrome de liberación de citoquinas; sí se han descrito reacciones de hipersensibilidad. Fundamentalmente se emplean dos, el daclizumab y sobre todo el basiliximab; este último es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino que se liga específicamente a la cadena alfa CD25 de la interleuquina 2, se emplea en dosis de 20 mg los días 0 y 4 post - trasplante, y hoy por hoy es el fármaco más empleado para la inducción en España (8). Al compararlo con los restantes fármacos empleados en la inducción, es el que actualmente presenta mejor perfil de seguridad (56).

- *Anticuerpos antilinfocíticos policlonales:* van dirigidos frente a moléculas de las células T y B, bloqueando los receptores de superficie y disminuyendo la interacción con las células presentadoras de antígeno. Producen opsonización y lisis celular mediada por complemento, con lo que contribuyen a la apoptosis. Se han utilizado en el tratamiento de inducción (57) y siguen empleándose en el rechazo persistente con fracaso a corticoides (58). Debido a su origen animal existe riesgo de reacciones alérgicas. También puede aparecer síndrome de liberación de citoquinas, leucopenia o trombopenia y aumentan el riesgo de enfermedad por CMV. Existen estudios controvertidos acerca del riesgo de infección asociado, por lo que parece razonable, acompañar su uso de quimioprofilaxis antibióticas y de monitorización estrecha de la infección, junto con realización de contajes frecuentes de leucocitos (56). Fundamentalmente

son dos: las globulinas antitimocito obtenidas de conejo (timoglobulina) y las globulinas antitimocito obtenidas de caballo (ATGAM).

5.b. Terapia de mantenimiento:

Consiste en la combinación de distintos fármacos, que actúen a diferentes niveles dentro de la secuencia de activación inmunológica, lo que permite disminuir la dosis individual de cada uno de ellos con la consiguiente reducción de efectos secundarios y toxicidades. En el TC suelen emplearse tres fármacos: un ICN, un antiproliferativo y un corticosteroide. Entre los 3 y 6 meses post – trasplante el riesgo de rechazo se sitúa en su punto más alto; es en ese momento cuando se quiere alcanzar la inmunosupresión máxima; posteriormente, si la situación clínica y las biopsias del paciente lo permiten, se van disminuyendo las dosis hasta las mínimas posibles (especialmente se intentan reducir los efectos metabólicos de los corticoides y la nefrotoxicidad de los ICN). Algunos programas de TC incluyen un cuarto grupo de fármacos, los inhibidores de la señal de proliferación (everolimus y sirolimus) para reducir o incluso eliminar los ICN.

5.b.1. Fármacos anticalcineurínicos (59): inhiben la transcripción de diferentes genes que codifican la expresión de citoquinas, con lo que evitan de forma irreversible la fase precoz de activación y proliferación de las células T. Fundamentalmente se emplean dos, la ciclosporina A y el tacrolimus. Ambos son igual de eficaces en la prevención del rechazo y la muerte durante el primer año post – TC. Su farmacocinética presenta una gran variabilidad y su ventana terapéutica es estrecha, de ahí que sus niveles deban monitorizarse en sangre. Las dosis más altas se emplean al inicio del TC y en caso de rechazo y se minimizan ante toxicidades. Su aclaramiento

se produce por oxidación hepática, a través del citocromo P450, lo que provoca importantes interacciones farmacológicas (en la Tabla 4 se muestran algunas de las más importantes). Presentan múltiples efectos adversos, entre los que destaca la nefrotoxicidad, que con el paso del tiempo, aparece en algún grado en todos los pacientes que toman ICN, y que generalmente es la que limita su uso.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas de los Inhibidores de la Calcineurina

Fármacos que aumentan su concentración	Fármacos que disminuyen su concentración:
Azoles Macrólidos Metronidazol Calcio-antagonistas Metilprednisolona Cimetidina y omeprazol Antidepresivos Progestágenos y estrógenos Lidocaína Quinidina	Fenitoína Fenobarbital Rifampicinas Carbamazepina

- *Ciclosporina A*: su introducción marcó un antes y un después en la calidad de vida de los trasplantados y supuso un incremento muy significativo en su supervivencia. Ha sido el fármaco inicial de referencia. Su empleo puede verse limitado por los múltiples efectos adversos que presenta: nefrotoxicidad, hipertensión arterial, dislipemia, *diabetes mellitus*, toxicidad neurológica, náuseas, hirsutismo, hiperplasia gingival y alteraciones iónicas.
- *Tacrolimus*: es posterior y con mayor potencia inmunosupresora, por ello se asocia con mayor riesgo de infección (60); su uso se ha ido incorporando especialmente en intolerancias a la ciclosporina A y como tratamiento del

rechazo. Comparado con la ciclosporina A, disminuye las cifras de rechazo, tanto a los 6 meses como al año del TC, y también presenta menores tasas de enfermedad vascular del injerto, pero sin diferencias significativas en la supervivencia (61). Los efectos adversos son similares: la incidencia de hipertensión arterial y dislipemia es menor, pero causa más frecuentemente *diabetes mellitus*, toxicidad neurológica, alteraciones iónicas y alopecia.

5.b.2. *Fármacos inhibidores de la proliferación* (59): interfieren en la división celular: inhiben la síntesis de ADN e impiden la proliferación clonal de los linfocitos T y B. Al igual que ocurre con los ICN, sus dosis deben ajustarse en caso de aparecer efectos adversos (especialmente mielotoxicidad, leucopenia e intolerancia gastrointestinal).

- *Azatioprina*: su mecanismo de acción consiste en convertirse en un análogo de las purinas e incorporarse al ADN, inhibiendo su síntesis e impidiendo la proliferación de los linfocitos. Es potente pero no específico, por lo que actúa sobre todas las células en proliferación. Puede producir mielosupresión (dosis-dependiente, que se suele resolver en 7 - 10 días), hepatotoxicidad, pancreatitis y urticaria. Fue el que primero se empleó, pero se ha visto claramente desbancado por el MMF.
- *Mofetil Micofenolato* (MMF): también inhibe la síntesis de las purinas e impide la proliferación de linfocitos B, T y de las células del músculo liso. Prácticamente ha reemplazado a la Azatioprina porque provoca menos mielosupresión, es más eficaz tratando los episodios de rechazo, provoca menos neoplasias y menos insuficiencia renal y ha demostrado aumentar la supervivencia; su mayor potencia inmunosupresora permite disminuir la dosis de los anticalcineurínicos y además también parece proteger frente a la

enfermedad vascular del injerto. Como efectos secundarios puede aparecer leucopenia, trombopenia, náuseas, vómitos y diarrea.

5.b.3. *Corticoesteroides* (59): forman parte de todos los regímenes de inmunosupresión, inicialmente se emplean dosis elevadas, y posteriormente se intentan descender hasta la mínima pauta posible, para evitar sus efectos secundarios, e incluso en algunos casos se llegan a retirar, cuando el riesgo de rechazo es bajo (especialmente importante su disminución en los pacientes con *diabetes mellitus*, osteoporosis, obesidad e infecciones de repetición). Según los registros del ISHLT la tasa de retirada con éxito de los esteroides al año y a los cinco años es del 20 y el 49 % respectivamente. Tienen efecto antiinflamatorio inespecífico y suprimen la acción de las células presentadoras de antígenos; también alteran la expresión de genes implicados en la respuesta inmune (como factores de crecimiento, citoquinas, ligando CD40, factor estimulante de colonias, moléculas de adhesión...) y afectan al número, distribución y función de todos los tipos de leucocitos. Por ello, forman parte tanto de la inducción, como del mantenimiento y de los tratamientos de rescate. En el perioperatorio y en el rechazo agudo el fármaco más empleado es la metilprednisolona (125 mg intravenosos / 8 h durante 3 días), mientras que para el mantenimiento suele preferirse la prednisona oral (en dosis descendente, hasta una cifra de 0.2 – 0.1 mg/kg/día). Entre sus múltiples efectos secundarios se encuentran el desarrollo de hipertensión arterial, labilidad emocional, cataratas, úlcera gástrica, mala cicatrización, miopatía proximal, insuficiencia suprarrenal, hirsutismo, acné, fragilidad cutánea, obesidad troncular, hiperlipidemia, *diabetes mellitus*, osteopenia y retraso en el crecimiento.

5.b.4. Inhibidores de la señal de proliferación o inhibidores de mTOR: Everolimus y Sirolimus: familia de fármacos más reciente que actúa interfiriendo en la proliferación y crecimiento tanto de los linfocitos T como de los B (y también de otras células como son las del músculo liso). Para ello inhiben la acción de una proteína nuclear, TOR, que se encarga de regular el ciclo celular. Su eliminación depende del citocromo P450 (por lo que presentan las mismas interacciones que los ICN) y también es preciso monitorizar sus niveles sanguíneos. Aunque todavía faltan datos por conocer sobre sus efectos, se han empleado con éxito en el trasplante renal y en el cardíaco, sustituyendo a los ICN en casos de fracaso renal, en episodios de rechazo y también como antineoplásicos. En el TC es especialmente prometedor su papel en la prevención de la enfermedad vascular del injerto. Dentro de sus efectos adversos destacan la dislipemia, hepatotoxicidad, mielosupresión, alteraciones gastrointestinales, ototoxicidad, pancreatitis, reacciones psicopatológicas y nefrotoxicidad. Sus efectos son dosis - dependientes y reversibles. El primero en desarrollarse fue el sirolimus (o rapamicina), que es un producto del *Streptomyces*; el everolimus es un derivado semisintético, más reciente. La ciclosporina actúa de forma sinérgica con el sirolimus, por lo que puede incrementar sus concentraciones. En casos de enfermedad vascular del injerto establecida, sustituyen al MMF; en caso de toxicidad por los ICN, pueden sustituirlos o usarse combinados para minimizar dosis; y, por último, se emplean también como antineoplásicos. Sí parecen aumentar el riesgo de infecciones bacterianas, y no mejoran la supervivencia al compararlos con los ICN.

5.b.5. Estatinas: además de su actuación como hipolipemiantes, son agentes inmunomoduladores y en el TC se ha visto que su introducción precoz se asocia con

menor riesgo de rechazo y con menores tasas de enfermedad vascular del injerto durante el primer año de seguimiento, por lo que se recomienda su introducción desde la primera o segunda semana post - TC, con independencia de sus niveles de colesterol (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) (59). La tasa de retirada de estos fármacos por intolerancia o efectos adversos es inferior al 5 % (62, 63), aunque el riesgo de rabdomiolisis es mayor que en la población general (por el uso concomitante de ICN), por lo que se intenta evitar combinarlos con otros fármacos que también la incrementen (como fibratos, azoles, macrólidos, diltiazem y verapamilo).

En 2010, la ISHLT publicó sus guías para la inmunosupresión tras el TC. En la Tabla 5 se describen las 6 recomendaciones mayores de estas guías (59).

Tabla 5: Recomendaciones mayores acerca de la inmunosupresión en el Trasplante Cardíaco, *International Society of Heart and Lung Transplantation* 2010

Clase II A	Nivel de evidencia B	La terapia basada en inhibidores de la calcineurina continúa siendo el estándar en los protocolos empleados post - trasplante.
		Mofetil - micofenolato, everolimus o sirolimus, deben incluirse en los regímenes contemporáneos porque han demostrado reducir el comienzo y progresión de la enfermedad vascular del injerto.
		Evitar los corticoides, o retirarlos precozmente o dejar una dosis de mantenimiento muy baja son todas ellas aproximaciones terapéuticas aceptables.
	Nivel de evidencia C	Si se usan, los corticoides deben retirarse si aparecen efectos secundarios significativos y no hay episodios de rechazo reciente (ej: en 6 meses previos).
Clase II B	Nivel de evidencia B	El resultado de los ensayos clínicos realizados sugiere que los regímenes basados en el tacrolimus pueden asociarse con menores tasas de rechazo, pero no son superiores en cuanto a supervivencia que los basados en la ciclosporina A.
	Nivel de evidencia C	Los efectos adversos de los inmunosupresores son los que hacen que se deba tender a la individualización de los tratamientos de acuerdo con los riesgos y características propias de cada individuo

Dado que la inmunosupresión es fundamental para la supervivencia de los trasplantados y a su vez es la causa de la mayor parte de sus complicaciones, la tendencia es individualizar la estrategia terapéutica en función del riesgo de rechazo y las comorbilidades de cada paciente. Todas las combinaciones de mantenimiento tienen efectos positivos y negativos, por lo que la elección de uno u otro régimen inicial, suele basarse en la experiencia de cada centro. Los pacientes trasplantados presentan supervivencias cada vez más prolongadas, por lo que se continúan descubriendo complicaciones de la inmunosupresión a largo plazo, siendo este un campo con múltiples frentes de investigación abiertos (64):

- Pacientes ancianos: el sistema inmune también envejece, adquiriendo mayor sensibilidad a infecciones, neoplasias, procesos autoinmunes y toxicidades medicamentosas; a cambio, aumenta la tolerancia con lo que se reducen los episodios de rechazo. De ahí, que cobren especial interés las pautas libres de corticoides y ciclosporina.
- Insuficiencia renal pre - trasplante: este grupo de pacientes se beneficia especialmente de emplear terapia de inducción y retrasar la introducción de los ICN.
- Pacientes sensibilizados: son pacientes que presentan anticuerpos circulantes contra antígenos leucocitarios humanos (que se desarrollan tras recibir transfusiones de sangre, embarazos, trasplantes previos o empleo de asistencias circulatorias). Estos pacientes tienen un riesgo incrementado de presentar rechazo hiperagudo y rechazo mediado por anticuerpos. Los protocolos de desensibilización pre - trasplante incluyen inmunoglobulinas, plasmaféresis, rituximab y ciclofosfamida (40, 55).

También aquí la terapia de inducción es claramente beneficiosa; y parece que la combinación de tacrolimus, MMF y corticoides es actualmente la mejor pauta de mantenimiento.

- Insuficiencia renal crónica: como ya se ha dicho previamente, disminuir al máximo el empleo de ICN e incluir pautas con everolimus y sirolimus parecen las opciones más adecuadas.
- Cáncer: es una de las complicaciones de los TC a largo plazo por lo que debe optimizarse el ajuste de los inmunosupresores. Los inhibidores de mTor parecen tener un efecto sinérgico con otros tratamientos antineoplásicos especialmente en el caso de cánceres cutáneos y renales.
- Tolerancia: se ha observado que algunos pacientes, por diversos motivos, no tienen tendencia al rechazo. Por ejemplo, los receptores de trasplantes combinados, cardio – renal y cardio – hepático, parecen desarrollar menos episodios de rechazo, e incluso menos enfermedad vascular del injerto (65), aunque esto no repercute en una mayor supervivencia (posiblemente debido a que se suman complicaciones de dos trasplantes). Identificar que factores del sistema inmune (como el fenotipo CD4+CD25+ de las células T reguladoras o la capacidad de producir interleuquina 10) se relacionan con los fenómenos de tolerancia e intentar potenciarlos es un objetivo clave en muchas investigaciones actuales.

5.c. Tratamiento de rescate:

Es el que se instaura ante un episodio de rechazo, y consiste en llevar a cabo una, o varias, de las siguientes estrategias:

- Aumentar las dosis de los fármacos de mantenimiento
- Administrar pulsos de corticoesteroides
- Emplear Anticuerpos antilinfocitarios, plasmaféresis e inmunoglobulinas.

La elección de la estrategia más adecuada depende del grado de afectación miocárdica y del tipo de rechazo. Tras un episodio, es importante replantearse la inmunosupresión basal y, frecuentemente, modificarla.

6. Quimioprofilaxis antimicrobianas:

6.a. Profilaxis perioperatoria para la infección de la herida quirúrgica:

Se realiza siguiendo las directrices habituales (66), por lo que generalmente se lleva a cabo con cefazolina; en caso de alergia a betalactámicos las alternativas son básicamente vancomicina, pero también clindamicina (con o sin gentamicina), aztreonam o una fluorquinolona. La cirugía cardíaca se considera en general una cirugía “limpia” (pero la infección del esternón y sobre todo la mediastinitis presentan una gravedad elevada) y, aunque no hay estudios randomizados específicos en la población de trasplantados, se ha asumido que su profilaxis debe ser similar a la de otros procedimientos cardiorácicos, en los que su empleo ha disminuido la incidencia de la infección de la herida quirúrgica en cinco veces. Por ello, se emplean cefalosporinas de primera y segunda generación, durante 24 – 48 h. Un caso particular lo conforman los portadores de una asistencia ventricular que estén

crónicamente infectados (67) y también los pacientes que se encuentren colonizados por algún multirresistente (68); en estas circunstancias debe cubrirse específicamente el microorganismo aislado. En el caso de los portadores de *S aureus* meticilin resistente se emplea vancomicina y, si es posible, se aconseja la descolonización previa al trasplante (69). Ya se ha señalado con anterioridad que las recomendaciones para el TC se extrapolan de las pautas de cirugía cardio - torácica general: lo cierto es que, aunque a priori parece un grupo de más riesgo (inmunosupresión, complejidad quirúrgica, riesgo de transmisión de infecciones desde el donante...), las tasas de infección de herida quirúrgica en los trasplantados que reciben profilaxis oscila entre 5.8 y 8.8 % (70), y con respecto a la mediastinitis, aunque existe poca literatura al respecto, Abid y colaboradores (71) presentan una incidencia del 2.7 %, en su población de trasplantados torácicos (cardíacos, pulmonares y cardio - pulmonares), mientras que en la serie de Filsoufi (72), se eleva al 13.7 % (incluyendo infección esternal profunda y mediastinitis).

La ISHLT se posiciona haciendo las siguientes recomendaciones (59), de clase I y con un nivel de evidencia B:

1. Se debe usar profilaxis antibiótica perioperatoria antibacteriana.
2. Los fármacos deben seleccionarse basándose en su actividad frente a la flora usual de la piel, específicamente *Stafilococcus spp.*
3. Si hay un dispositivo crónicamente infectado (asistencias ventriculares, marcapasos) los antibióticos perioperatorios deben seleccionarse basándose en sensibilidades microbianas.
4. En caso de que el donante presente una infección bacteriana en curso debe darse un curso de antibióticos apropiados.

6.b. Profilaxis frente a las infecciones oportunistas:

6.b.1. *Trimetoprim – Sulfametoxazol (TMP-SMX) o Cotrimoxazol*: indicada para todos los pacientes, es quizás la más eficiente de todas las profilaxis empleadas (73). Es muy eficaz en la reducción de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; de hecho, en algunas series, como la de Stanford se ha visto que, desde su introducción, los únicos casos de infección han aparecido en pacientes que no toleraron el TMP-SMX (74); además, también reduce el riesgo infección por *Toxoplasma gondii*, *Legionella spp*, *Listeria* y *Nocardia* (18, 75, 76). Se indica fundamentalmente durante los primeros 6 - 12 meses y puede prolongarse en quien reciba inmunosupresión extra. En caso de contraindicación para su empleo podría utilizarse pentamidina, dapsona o atovaquona (77).

6.b.2. *Isoniacida*: se emplea como profilaxis frente al *Mycobacterium tuberculosis*, pero no de forma universal: la incidencia de esta infección en receptores de trasplantes varía desde 0.35 % hasta 20 % (74, 78), con importantes diferencias geográficas a lo largo de todo el planeta; en zonas de elevada prevalencia (y eso incluye nuestro entorno) se realiza determinación de PPD previa al TC, y aquellos pacientes que presenten un test de Mantoux positivo, recibirán profilaxis con 300 mg / día durante 6 – 12 meses (12, 18, 79, 80). Se trata de una medida preventiva eficaz, pues se ha publicado la ausencia de infecciones por micobacterias entre los pacientes que recibieron la isoniacida (81).

6.b.3. *Pirimetamina*: Se emplea como profilaxis frente a la infección por *Toxoplasma gondii*, y se administra cuando el receptor presenta una serología negativa, mientras que la del donante es positiva o desconocida (74, 76, 80) durante 4 – 6 semanas (junto con el cotrimoxazol durante los 6 primeros meses). El riesgo de reactivación es

muy bajo, de ahí que el receptor con serología positiva no precise profilaxis. En cambio la primoinfección en el postrasplante es grave, con hasta un 25 % de casos mortales entre los receptores seronegativos sin profilaxis (74).

6.b.4. Profilaxis antivirales:

- *Infecciones por Virus Herpes simplex (VHS):* se hace con *Aciclovir*, si bien, su eficacia no está claramente demostrada y no todos los programas lo emplean; sin embargo sí parece disminuir las infecciones mucocutáneas (79) por lo que se administra durante los 15 – 90 primeros días postrasplante (18, 82) y algunos autores refieren que también puede disminuir la reactivación del *Virus Varicela zóster (VVZ)* (76). La reactivación del VHS es, en general, la más precoz de las infecciones víricas que desarrollan los trasplantados (80, 83), pero su curso suele ser benigno.
- *Infecciones por CMV:* como se describirá más adelante con mayor detalle, es una de las infecciones más importantes en el TC (y es la infección más frecuente en el conjunto de todos los trasplantes de órgano sólido), por lo que su prevención también lo es. Su administración difiere en función del *status* serológico del receptor: cuando su serología es positiva, nunca es necesaria la profilaxis. Cuando la serología del donante es positiva y la del receptor negativa (D+/R-), está recomendado su empleo (12, 18, 84, 85). Suele emplearse Valganciclovir oral durante 6 meses, algunos centros inician la profilaxis con Ganciclovir intravenoso durante 14 - 30 días (80, 86). Los receptores seronegativos que reciben un injerto también

seronegativo (lo cual es infrecuente) deben ser trasfundidos con hemoderivados negativos pero la profilaxis tampoco se emplea (76).

6.b.5. *Profilaxis antifúngica*: aunque en los trasplantes de pulmón, páncreas e intestino delgado se considera una profilaxis universal, tanto en el TC como en el hepático se mantiene cierto grado de controversia, pues sus beneficios no son tan claros y no siempre se emplea (18, 79): muchos centros prefieren que sea selectiva, en función de los factores de riesgo específicos que presente el paciente, mientras que otros la han generalizado con buenos resultados.

- *Nistatina*: se emplea como profilaxis de las candidiasis orofaríngeas desde 1980 (76, 84), administrándose 3 veces al día (80, 87), de forma tópica u oral. También se han usado el ketaconazol y el fluconazol (88).
- *Profilaxis de la infección fúngica invasiva (IFI): Aspergilosis invasiva*. Se han utilizado fundamentalmente itraconazol oral y anfotericina B inhalada. El *Itraconazol* ha demostrado ser un factor protector frente a la aspergilosis pulmonar (85, 89). Su empleo administrado al inicio del periodo post - TC o posteriormente, en períodos en que aparezcan factores de riesgo para el desarrollo de aspergilosis parece seguro y coste - efectivo (90).

También se ha empleado la *Anfotericina B inhalada* (74, 84, 91), y tanto la formulación desoxicolato como la liposomal han resultado igualmente seguras y eficaces (92-95).

Uribe y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática para intentar establecer la mejor pauta de profilaxis antifúngica (96); identificaron cinco estudios retrospectivos (anfotericina B inhalada versus

placebo; itraconazol versus placebo; itraconazol versus anfotericina B inhalada versus placebo; e itraconazol versus equinocandina) y ningún ensayo clínico randomizado. Tanto la anfotericina como el itraconazol redujeron significativamente la incidencia de aspergilosis pulmonar, con lo que los autores concluyen que parece razonable emplear profilaxis antifúngica primaria en centros que tengan una incidencia de aspergilosis $\geq 5\%$, aunque son necesarios más estudios que permitan estandarizar dosis y fármacos. En nuestro centro se llevó a cabo una revisión sobre la profilaxis antifúngica empleada, y como resultados, tanto el itraconazol como la anfotericina inhalada disminuyeron la incidencia de aspergilosis, al compararlas con el no empleo de profilaxis (97); al comparar ambos fármacos entre ellos no se hallaron diferencias.

Aunque mucho más minoritarias, algunos programas han optado por pautas de profilaxis con otros azoles como posaconazol (98, 99) y voriconazol (100) o con equinocandinas (101).

En la Tabla 6 se enumeran las recomendaciones de la ISHLT sobre profilaxis de la infección fúngica en los trasplantes cardiorácicos (100).

Tabla 6: Recomendaciones para la profilaxis antifúngica en el trasplante cardio - torácico, *International Society of Heart and Lung Transplantation 2015*

	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
La decisión de cada centro de trasplante sobre usar profilaxis universal o tratamiento anticipado debe estar determinada por la epidemiología local, por el tiempo transcurrido desde el trasplante y por los medios diagnósticos y de monitorización farmacológica disponibles.	II	B
Tanto la profilaxis universal como el tratamiento anticipado pueden ser adecuados.	II	B
Dependiendo de la epidemiología local, la profilaxis universal con agentes que presenten actividad sistémica frente a <i>Candida spp</i> debe considerarse en el período inmediato posterior al trasplante (es decir, las primeras 2 a 4 semanas).	II	B
Después de ese período inmediato, se debe usar profilaxis universal o terapia anticipada frente a <i>Aspergillus spp</i> .	II	B
Anfotericina B, fluconazol o una equinocandina (según la epidemiología local) pueden usarse en las primeras 2 a 4 semanas posteriores al trasplante	I	B
Todos los centros deben realizar una vigilancia para determinar la incidencia de <i>Candida spp</i> y <i>Aspergillus spp</i> resistentes y la aparición de otros hongos.	I	B
Se recomiendan de 4 a 6 meses de profilaxis universal.	II	C
La profilaxis debe considerarse durante los períodos de mayor riesgo de enfermedad fúngica invasiva (por ejemplo, inmunosupresión aumentada).	II	C

PUNTOS CLAVE: Inmunosupresión y Quimioprofilaxis

- ❖ El tratamiento inmunosupresor es clave para el éxito de los trasplantes, pero también es el responsable de gran parte de sus complicaciones.
- ❖ Terapia de mantenimiento: combinación de tres fármacos:
 - ICN: Ciclosporina A y Tacrolimus; éste último es más potente pero no presenta mejor supervivencia. Ambos causan *diabetes mellitus*, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica.
 - Fármacos Antiproliferativos: MMF y Azatioprina (prácticamente en desuso, por la mayor eficacia y seguridad del primero).
 - Corticoides: dosis elevadas al principio, con reducción posterior e incluso retirada.
 - Inhibidores de mTOR: combinación o sustitución de los anteriores en casos de toxicidades, enfermedad vascular del injerto y neoplasias.
- ❖ Terapia de inducción inicial (Basiliximab): para conseguir una inmunosupresión rápida y profunda inicial que disminuya el rechazo precoz.
- ❖ Las profilaxis frente a oportunistas que, en líneas generales, suelen emplearse durante los primeros seis meses:
 - TMP-SMX (universal) para evitar la infección por *Pneumocystis jirovecii*.
 - Pirimetamina, frente a *Toxoplasma gondii*, en caso de receptor negativo / donante positivo o desconocido.
 - Isoniacida, en caso de receptor con prueba de Mantoux positiva, para evitar el *Mycobacterium tuberculosis*.
 - Ganciclovir en caso de receptores negativos frente a CMV que reciben un órgano CMV positivo o desconocido.
 - Anfotericina inhalada o Itraconazol oral para evitar la aspergilosis pulmonar.

7. Resultados:

7.a. Supervivencia y Pronóstico:

Actualmente la mediana de supervivencia tras recibir un TC se sitúa en 11.1 años, siendo el primer año el de mayor mortalidad, de tal modo, que la mediana condicionada a superar el primer año post - TC se eleva hasta los 15.1 años (8). No es despreciable la proporción de pacientes que sobreviven aún más allá: Deuse y colaboradores (102) ya en el año 2008 presentaban unas tasas de supervivencia por encima de los 20 años del 12.5 % entre los pacientes trasplantados antes de 1988, y en poblaciones más recientes, estas cifras siguen aumentando (9, 39, 103).

Son predictores de mortalidad temprana tras el TC el fracaso primario del injerto, la asistencia circulatoria, el trasplante combinado, el trasplante urgente, la duración de la cirugía por encima de 180 minutos y la existencia de cirugías previas. En cambio, se han identificado como predictores de supervivencia a largo plazo la edad menor de 55 años, los tiempos de isquemia cortos, el donante joven, la raza blanca, la intervención en un centro que lleve a cabo más de 9 TC / año y la educación universitaria del receptor (104).

Actualmente se realizan en el mundo unos 7000 TC anuales. A continuación, se describe la situación en España, siguiendo los datos proporcionados por el Registro Español de TC, que actualiza sus informes de forma anual (105):

- Desde 1984 hasta finales de 2017, en España se han realizado 8173 TC.
- En el año 2017 se llevaron a cabo 304 TC: el 7.6 % entre menores 16 años, el 75 % en varones, y menos del 3 % fueron retrasplantes y trasplantes combinados. Un 44 % de los casos se realizaron con carácter urgente (el 39.1 % portaban algún dispositivo de asistencia circulatoria).

- Respecto a años previos se ha observado un incremento de los DAV de flujo continuo, a expensas de una disminución del uso del balón intraórtico de contrapulsación (BIACP), mientras que se han mantenido estables el uso de sistemas de oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) y los DAV de flujo pulsátil.
- En relación a los donantes, su edad está en aumento, con un 60 % mayores de 45 años. También ha cambiado la causa de muerte: el 54.9 % fallecieron por accidentes cerebro - vasculares y sólo el 17.4 % por traumatismos cráneo – encefálicos.
- La supervivencia en el periodo 2008 – 2017, al compararla con fechas anteriores, ha mejorado significativamente, presentando cifras del 86.7 %, el 78 % y el 69.7 % a los 30 días, al año y a los cinco años, respectivamente.
- El uso de ECMO previo al TC conlleva un exceso de mortalidad del 40 % respecto a los pacientes trasplantados sin asistencia. Sin embargo, los resultados de los receptores portadores de BIACP o de otros DAV son superponibles a los trasplantados sin asistencia. Lo cierto es que los pacientes trasplantados con un DAV presentan una mayor mortalidad inicial, pero pasados los seis primeros meses se iguala con el resto de la población trasplantada.
- El fracaso primario del injerto es la causa más frecuente de muerte en el primer año post TC (32.6 %), particularmente durante primer mes (43.5 %), seguido por la infección (22.9 %). Entre los años 1 y 5, la causa más frecuente es la enfermedad vascular del injerto / muerte súbita (27.8 %) y las neoplasias (21.1 %). De forma global, el rechazo es causa de muerte en el 8 % de los casos

(pero en el primer año supone un 6.1 %, mientras que entre los años 1 y 5, el 17.8 %). Desde el año 2011 se observa un aumento de los fallecimientos secundarios a infecciones, mientras que están en descenso los relacionados con el fracaso primario del injerto y se mantiene estable la mortalidad asociada al rechazo.

Lo cierto es que el momento actual, no se espera que la mortalidad continúe disminuyendo de forma significativa, ya que la proporción de pacientes con comorbilidades importantes, portadores de una asistencia mecánica, con desarrollo de sensibilizaciones múltiple o con necesidad de recibir un trasplante multiorgánico se encuentra en aumento (106); también la edad, tanto de donantes (42) como de receptores (107), se eleva progresivamente. Por el contrario, sí es previsible que mejore la calidad de vida: el 90 % no presentan limitación de su actividad al año ni a los 5 años (13). Sin embargo, en conjunto menos del 30 % retornan a un trabajo a tiempo completo (aunque este porcentaje se eleva si se selecciona la subpoblación de pacientes más jóvenes). Durante el primer año del TC, un 43 % de los pacientes sufrirán al menos un ingreso hospitalario por morbilidades asociadas (103).

El retrasplante, que es la opción final de tratamiento en casos de enfermedad vascular del injerto o de fracaso primario del injerto irreversibles, representa aproximadamente, el 2.6 % del total de TC en adultos y el 6 % en niños (3), pero dado que su mortalidad y sus complicaciones son elevadas (103), no está al alcance de todos los pacientes y los candidatos deben seleccionarse cuidadosamente.

Otra situación que está claramente en aumento es el empleo de soporte mecánico circulatorio: aproximadamente un tercio de los trasplantados han llegado a la cirugía con un dispositivo de asistencia, pero además se encuentra en aumento el número de pacientes que

reciben una asistencia mecánica como terapia de destino (108). Esto hace que los criterios de inclusión en lista de espera y las indicaciones del TC seguramente vayan a presentar cambios importantes en los próximos años. Así, en la era de las asistencias circulatorias, ante un fallo cardíaco agudo se pueden diferenciar tres escenarios (109):

- Pacientes candidatos a recibir un TC, que a su vez podrían subdividirse en:
 - Situaciones de shock cardiogénico recibiendo una asistencia mecánica de corta duración, del tipo que sea.
 - Disfunción aguda o infección incontrolable de una asistencia de larga duración, sin contraindicaciones para recibir el TC.
 - IC aguda o descompensación de IC crónica, en paciente con indicación de TC y que no puede recibir un DAV.
- Pacientes con contraindicaciones para recibir un TC pero que pueden beneficiarse de una asistencia mecánica definitiva
- Pacientes no candidatos a ninguna de las dos estrategias.

7.b. Complicaciones:

7.b.1. Fracaso Primario del Injerto: Es la incapacidad del corazón trasplantado para asumir la hemodinámica del receptor y supone la causa más importante de mortalidad en el primer mes (36, 107, 110, 111): representa un 43 % de los fallecimientos precoces y un 18 % de la mortalidad global. Además, se ha visto que, entre los supervivientes, el fracaso primario del injerto supone un factor de riesgo de mortalidad a largo plazo (112, 113). Su incidencia es muy variable, según las series: entre el 2.3 % y el 28.2 %, variabilidad que hace referencia a las distintas definiciones que se le aplican, siendo muy probable que las formas leves y transitorias estén

infradiagnosticadas. Su inicio es precoz, por definición, debe aparecer en las primeras 24 h, pero dentro de esto puede directamente impedir la salida de CEC o bien instaurarse de forma un poco más progresiva, a lo largo del primer día del postoperatorio.

Su etiopatogenia es multifactorial, en relación con las múltiples agresiones que sufre el corazón durante todo el procedimiento:

- En el donante: miocardiopatía de la muerte encefálica, descarga de catecolaminas y alteraciones hormonales, shock, hipoxia, anemia....
- En el procedimiento quirúrgico y transporte: cardioplejia, isquemia, hipotermia, daño por reperfusión y CEC.
- En el receptor: situación previa de IC y de HTP, así como activación de una respuesta inflamatoria sistémica que en ocasiones conlleva un estado vasopléjico con difícil respuesta a vasopresores.

Russo y colaboradores (114) identificaron, en su análisis de más de 16000 trasplantados, los siguientes factores de riesgo: los tiempos de isquemia inferiores a una hora y superiores a seis, donante mujer para un receptor hombre, la edad del donante, el trasplante cardio - pulmonar, el soporte con ECMO o con DAV, las cardiopatías congénita e hipertrófica como causa de la IC y el TC previo. El mayor volumen de trasplantes por centro y año resultó ser un factor protector. Posteriormente, en el score RADIAL (115, 116) se identificaron 6 factores predictores de desarrollo de fracaso primario del injerto: presión en aurícula derecha (PAD) > 10 mmHg, edad del receptor > 60 años, *diabetes mellitus* en el receptor, necesidad de soporte inotrópico en receptor, edad mayor de 30 años del donante y tiempo de

isquemia > 240 minutos; en función de que variables estén presentes se establecen tres grupos: de bajo riesgo con 0 - 1 punto, de riesgo medio con 2 puntos, y de riesgo alto con más 3 puntos, que presentan unas incidencias respectivas de fracaso primario del injerto de 12, 19 y 28 %. Nicoara y colaboradores identificaron como factores de riesgo los tiempos de isquemia prolongados, la raza afroamericana y el uso previo al TC de amiodarona (117). Cuando la causa del trasplante es una cardiopatía congénita, la presencia de fracaso primario del injerto es más frecuente que en las restantes patologías causantes de IC (118).

El punto más importante del tratamiento es, posiblemente, optimizar su prevención:

- Evitar el shock y la hipoxemia en el donante.
- Minimizar los tiempos de isquemia (pues la relación entre ésta y el fracaso primario del injerto es directa) y de CEC.
- Optimizar la volemia, la anemia, el equilibrio ácido - base y el hidroelectrolítico.

Una vez establecido, en función de su severidad, tratamiento del bajo GC:

- Inicialmente, aporte de inotrópicos como dobutamina, milrinona o levosimendan.
- Si resultan insuficientes, se recurre a los dispositivos de soporte mecánico: BIACP, ECMO, DAV.
- En caso de refractariedad, la última opción es el retrasplante (descartando contraindicaciones, especialmente el daño neurológico irreversible).

- En caso de shock cardiogénico con fracaso multiorgánico, aportar el soporte preciso: se trata de una situación que va a provocar hipoperfusión de los distintos órganos, con deterioro precoz de la función renal (inicialmente de causa prerrenal, pero con evolución posterior a la necrosis tubular), edema de pulmón e insuficiencia respiratoria, hepatitis isquémica con posibilidad de fracaso hepático si no se corrige la hipoperfusión, encefalopatía y empeoramiento todavía mayor de la función cardíaca. La VMI está indicada como soporte respiratorio en presencia de edema de pulmón y también para disminuir el esfuerzo mecánico respiratorio (que supone una importante fracción del GC del paciente). Las técnicas continuas de depuración extrarrenal consiguen una depuración óptima y mantienen el equilibrio ácido – base.
- En caso de HTP y fallo de ventrículo derecho, se debe maximizar la perfusión coronaria, reducir precarga y postcarga derechas, optimizar el aporte de oxígeno y considerar de forma temprana los vasodilatadores pulmonares (óxido nítrico, levosimendán, milrinona, inhibidores de la fosfodiesterasa, prostaglandinas) y el soporte mecánico (17). En este periodo precoz, el óxido nítrico, solo o combinado con otros, es el fármaco de elección, ya que es el factor relajante del endotelio, y administrado de forma inhalatoria es un vasodilatador pulmonar potente y selectivo que mejora la relación ventilación / perfusión.

La clasificación del fracaso primario del injerto ha sido objeto de controversia, y en 2014 la ISHLT publicó una conferencia de consenso (119), donde se define la disfunción precoz del injerto como primaria (que sería el fracaso primario

propiamente dicho) o secundaria (aquella que tiene una causa claramente discernible, como HTP, rechazo hiperagudo y agudo precoz, sangrado y complicaciones quirúrgicas o enfermedad coronaria del donante), y como derecha o izquierda, en función del daño ventricular predominante. Si bien, algunos autores consideran que el fracaso primario propiamente dicho es izquierdo o biventricular, mientras que el fallo derecho es generalmente secundario a HTP; además, el fallo ventricular derecho aislado no tiene repercusión en el pronóstico a largo plazo (113).

En la Tabla 7 se describe la clasificación del fracaso primario del injerto propuesta por la ISHLT (119) y en la Tabla 8 se resumen los puntos clave de dicha conferencia de consenso.

Tabla 7: Escala de gravedad del Fracaso Primario del Injerto, *International Society of Heart and Lung Transplantation 2014*

BIACP: Balón intraaórtico de contrapulsación. DAV: Dispositivo de asistencia ventricular. ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenator*. ETT: Ecocardiograma transtorácico. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: índice cardíaco. PAD: Presión en aurícula derecha. PAM: Presión arterial media. PAPS: Presión arterial pulmonar sistólica. PCP: Presión capilar pulmonar

Ventrículo izquierdo	Leve: (Debe cumplirse 1 de los criterios)	<ul style="list-style-type: none"> - FEVI \leq 40 % mediante ETT - Compromiso hemodinámico con: PAD > 15 mmHg, PCP > 20 mmHg, IC < 2 l/min/m² (durante al menos 1 hora, con dosis bajas de inotrópicos)
	Moderado: (Debe cumplirse un criterio del grupo I y uno del II)	Grupo I: <ul style="list-style-type: none"> - FEVI \leq 40 % - PAD > 15 mmHg, PCP > 20 mmHg, IC < 2 l/min/m², PAM < 70 mmHg
		Grupo II: <ul style="list-style-type: none"> - Altas dosis de inotrópicos - Empleo de BIACP
Severo	Paciente dependiente de soporte mecánico, incluyendo ECMO, DAV izquierdas y DAV biventriculares (se excluye el BIACP)	
Ventrículo Derecho	Debe cumplirse un criterio del grupo I y uno del grupo II, o bien el grupo III aisladamente	Grupo I: PAD > 15 mmHg, PCP < 15 mmHg, IC < 2 l/min/m ²
		Grupo II: gradiente de presión transpulmonar < 15 mmHg y/o PAPS > 50 mmHg
		Grupo III: Necesidad DAV derecha

Los criterios de fracaso severo identifican bien aquellos pacientes con alto riesgo de muerte o necesidad de retrasplante urgente (120).

Tabla 8: Puntos clave sobre el Fracaso Primario del Injerto, *International Society of Heart and Lung Transplantation* 2014 (119)

- La disfunción precoz del injerto se clasifica en primaria y secundaria.
- El diagnóstico debe hacerse en primeras 24 h post - cirugía.
- El fracaso primario del injerto se divide en derecho o izquierdo.
- Debe establecerse su gravedad, en función de criterios específicos.
- Sus factores de riesgo dependen de donante, receptor y procedimiento (y optimizarlos puede descender su frecuencia de aparición).
- El manejo médico con inotrópicos es el primer paso. El levosimendan puede ser beneficioso. Para el fallo de ventrículo derecho, óxido nítrico e inhibidores de la fosfodiesterasa.
- El soporte circulatorio mecánico, incluyendo las membranas de oxigenación extracorpóreas, es el siguiente paso.
- El retrasplante puede estar indicado en los casos más graves.
- Si el paciente fallece, se recomienda realizar estudio autopsico.

7.b.2. *Rechazo del injerto*: es la respuesta normal del sistema inmune del receptor, al entrar en contacto con el corazón trasplantado y detectar sus antígenos extraños (18, 121). Las células diana son los miocitos y las células endoteliales. Representa una causa de mortalidad importante (111, 122), si bien ha disminuido con el paso del tiempo y las mejoras en el tratamiento inmunosupresor (9, 84).

- *Rechazo Hiperagudo*: es el más grave, ya que se debe a la presencia en el receptor de anticuerpos preformados circulantes, bien contra antígenos del endotelio vascular o bien por incompatibilidad ABO (12). Se manifiesta a los pocos minutos tras el implante (antes incluso de terminar el acto quirúrgico) y su curso es fulminante, con inflamación, isquemia y necrosis generalizada, que lleva al shock cardiogénico. Puede intentar tratarse con plasmaféresis, altas dosis de inmunosupresores e

incluso con el retrasplante, pero en todo caso la mortalidad es elevadísima. Actualmente es excepcional.

- *Rechazo Agudo Celular*: es el más frecuente, entre el 20 y el 40 % de los trasplantados desarrollarán al menos un episodio durante primer año (123); lo origina una respuesta inmunológica mediada por células T, que causa infiltración miocárdica, edema y muerte celular (124). Como consecuencia genera daño cardíaco progresivo: inicialmente aparece disfunción diastólica, en segundo lugar, disfunción sistólica y finalmente fracaso del injerto y shock cardiogénico. La clínica sigue esta misma secuencia temporal: al principio será asintomático o se manifestará por astenia, mareo y febrícula; a continuación aparecerán síntomas de IC congestiva (disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas, distensión abdominal...) y finalmente bajo GC y shock con fracaso multiorgánico (125). Además, es importante tener en cuenta que la inflamación celular puede causar arritmias (tanto auriculares como ventriculares y tanto rápidas como lentas).

Se diagnostica mediante biopsia endomiocárdica (BEM), que es una técnica invasiva pero fundamental (126): en los protocolos de cuidado del TC se establece su realización de forma rutinaria y periódica, para diagnosticar el rechazo antes de que aparezca la clínica. En 1990 la ISHLT estableció una clasificación del rechazo celular agudo basada en los hallazgos de la BEM, cuyos criterios se revisaron en 2004 (127), y que se muestra en la Tabla 9.

El tratamiento se realiza mediante dosis elevadas de corticoesteroides, que se administran, de forma empírica en caso de sospecha clínica y también en el paciente asintomático con presencia en la BEM de $\geq 2/R$. Los anticuerpos antilinfocitarios se emplean en episodios de rechazo refractario a corticoides, y en caso de inestabilidad hemodinámica, se usan ya de entrada (59).

- *Rechazo Humoral*: es una forma menos frecuente de rechazo, con una incidencia en el primer año que oscila entre el 10 y el 20 % (128), y más difícil de identificar, mediado por células B, que cursa con generación de anticuerpos frente al endotelio vascular y con activación del complemento (129).

Se sospecha cuando existe disfunción del injerto con una BEM sin signos de rechazo celular, o bien cuando se observa afectación vascular y depósitos de complemento en los capilares del injerto. También cuando se identifican los criterios establecidos por la ISHLT en su documento de consenso (130). En la Tabla 10 se describe dicha clasificación.

Para su tratamiento se emplean corticoides, rituximab, bortezomib, anticuerpos antilinfocitos policlonales, timoglobulina y plasmaféresis (131).

Tabla 9: Clasificación del Rechazo Celular Agudo según la *International Society of Heart and Lung Transplantation*

1990	2004
GRADO 0 (Ausencia de rechazo agudo)	GRADO 0R
GRADO 1A: rechazo agudo leve focal GRADO 1B: rechazo agudo leve difuso GRADO 2: rechazo agudo moderado focal	GRADO 1R: leve infiltrado intersticial y/o perimiocítico con un solo foco de daño de miocitos
GRADO 3A: rechazo agudo moderado multifocal	GRADO 2R: dos o más focos de infiltrado inflamatorio con daño de miocitos
GRADO 3B: rechazo agudo severo borderline GRADO 4: rechazo agudo severo	GRADO 3R: infiltrados inflamatorios difusos con múltiples focos de daño de miocitos, edema, hemorragia y vasculitis

Tabla 10: Clasificación del rechazo mediado por anticuerpos. Consenso *International Society of Heart and Lung Transplantation 2011*

H: Histopatología. I: Inmunopatología

	Hallazgos de la Biopsia endomiocárdica
pAMR0 o Negativo	H -, I +
pAMR1 o Sospecha	H +, I - // H -, I +
pAMR2 o Positivo	H +, I +
pAMR3 o Positivo severo	H +, I + Hemorragia intersticial, edema, fragmentación capilar

En los casos de rechazo severo, con compromiso hemodinámico importante es muy probable que se combinen tanto un componente de rechazo celular como del mediado por anticuerpos. El tratamiento va a incluir altas dosis de corticoides, plasmaféresis, inmunoglobulinas, anticuerpos antitimocíticos, soporte inotrópico, y asistencia mecánica (55).

7.b.3. Infecciones: Complicación importante, principal causa de mortalidad entre los 6 meses y el primer año postrasplante, y a la que se dedica de forma exclusiva un apartado más adelante

7.b.4. Enfermedad vascular del injerto: Es la principal causa de morbimortalidad a largo plazo (132, 133) y consiste en un engrosamiento difuso y concéntrico de la íntima de todo el árbol vascular del injerto, que causa un importante remodelado vascular con grave afectación al flujo sanguíneo (134). A los cinco años, se identifica en el 30 % de los trasplantados.

Su etiopatogenia, todavía parcialmente desconocida, es multifactorial (18) e incluye:

- Una respuesta inmunológica crónica, especialmente en los casos en que existe disparidad HLA entre donante y receptor (135).
- Episodios repetidos de rechazo agudo, especialmente humoral (136-138).
- Factores de riesgo clásicos de aterosclerosis (se ha descrito como una forma difusa y acelerada de la enfermedad coronaria).
- Infección por CMV (139-141).

Las manifestaciones clínicas se correlacionan con el grado de disfunción cardíaca que esté provocando: inicialmente disfunción diastólica, que es silente y posteriormente disfunción sistólica, que cursa con síntomas de IC congestiva; el ángor es infrecuente por la denervación del injerto y en ocasiones la enfermedad vascular del injerto debuta como muerte súbita. El diagnóstico se lleva a cabo

mediante Coronariografía con ecografía intravascular (59). La angio – tomografía coronaria no debe usarse para el diagnóstico (142).

Para su prevención se recomienda mantener un estricto control de los factores de riesgo cardiovascular, profilaxis y tratamiento precoz de la infección por CMV, y empleo de estatinas.

El tratamiento, una vez establecida, consiste en:

- Introducir sirolimus / everolimus en el tratamiento inmunosupresor.
- Antiagregantes plaquetarios.
- Revascularización coronaria, si hay lesiones con anatomía favorable (situación infrecuente), que puede hacerse mediante intervencionismo percutáneo (empleando *stents* liberadores de fármacos) o mediante cirugía de revascularización.
- Retrasplante, en casos específicos y sin contraindicaciones, como tratamiento definitivo (143).

En 2010, la ISHLT estableció una clasificación para definir su severidad (139, 142), que se describe en la Tabla 11. Cuando hay enfermedad severa, la incidencia de muerte o retrasplante es del 50 %, por lo que hay implicaciones pronósticas de la clasificación (144). También el ritmo de instauración marca el pronóstico: la progresión rápida o fulminante (lesión > 70 % detectada menos de un año después de una angiografía normal) acarrea un pronóstico pobre (142).

Tabla 11: Clasificación de la Enfermedad Vascul ar del Injerto, ISHLT 2010	
CAV: <i>Cardiac Allograft Vasculopathy</i> . FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ISHLT: <i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i> . TCI: tronco coronario izquierdo.	
ISHLT CAV 0: No Significativa	Sin lesión angiográfica detectable
ISHLT CAV 1: Leve	TCl < 50 %, o vaso primario < 70 % o cualquier estenosis de rama < 70 % SIN disfunción del injerto
ISHLT CAV 2: Moderada	TCl < 50 %, un único vaso primario ≥ 70 %, o rama ≥ 70 % de dos sistemas, SIN disfunción del injerto
ISHLT CAV 3: Severa	TCl ≥ 50 %, 2 o más vasos primarios ≥ 70 % o ramas aisladas ≥ 70 % de los 3 sistemas. O CAV 1 o 2 CON disfunción del injerto (FEVI ≤ 45 % o fisiología restrictiva)

7.b.5. Neoplasias: Es una causa importante de mortalidad tardía, ya que son tres o cuatro veces más frecuentes que en la población general. Su incidencia está en aumento por la mayor supervivencia de los trasplantados: tras 20 años de seguimiento, se sitúa en el 14.4 % (145). Su manejo es similar al de los pacientes no trasplantados (59), con dos particularidades:

- Reducción de la inmunosupresión, dentro de lo posible.
- Introducción los inhibidores de la señal de proliferación, dada su actividad como antineoplásicos.

Los tumores cutáneos son los más frecuentes (suponen el 50 % de todas las neoplasias), junto con los procesos linfoproliferativos y los cánceres de pulmón y próstata.

7.b.6. Arritmias y muerte súbita:

- *Bradiarritmias:* durante el postoperatorio aparecen en un 20 % de los casos y se tratan con isoproterenol o con estimulación cardíaca, suelen resolverse en pocos días y la necesidad de implantar un marcapasos

definitivo es inferior al 2 %. A medio – largo plazo es una complicación rara y si aparecen debe sospecharse un episodio de rechazo.

- *Taquiarritmias*: el *flutter* auricular es la más frecuente, y si aparece está indicada una biopsia para descartar rechazo. Una vez descartado, el tratamiento de elección es la ablación con radiofrecuencia. Si hay que recurrir a fármacos, la amiodarona es el preferido. Las arritmias ventriculares también obligan a descartar rechazo agudo (sobre todo en el primer año) o enfermedad vascular del injerto. La muerte súbita puede representar el 10 % de las muertes en TC y suele asociarse a enfermedad vascular del injerto. La indicación de los desfibriladores automáticos implantables (DAI) en estos casos es controvertida.

7.b.7. Otras:

- Hipertensión arterial: Es la complicación más frecuente tras el TC, pues está presente en el 95 % de los pacientes a los 5 años. Se relaciona directamente con los ICN (aparece entre el 70 y 90 % de los tratados con ciclosporina A y entre el 30 y 50 % de los que reciben tacrolimus (59)) y en menor medida, con los corticoesteroides y con la denervación del injerto. Se trata con antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
- *Diabetes mellitus*: también relacionada con los ICN y los corticoides, su incidencia es del 32 % a los cinco años del TC.

- Dislipemia: afecta al 60 – 80 % de los receptores de un TC, y al igual que las anteriores se correlaciona con el tratamiento inmunosupresor.
- Insuficiencia renal crónica: A los 5 años del TC, un 10 % de los trasplantados presentarán un filtrado glomerular inferior a 30. Se relaciona de forma directa con el tratamiento con ICN. Y se recomienda realizar un seguimiento anual de la función renal de los trasplantados, estricto control de los factores de riesgo cardiovascular y reducir la exposición a ICN. Por último, en los casos de insuficiencia renal crónica terminal, sin contraindicaciones, debe considerarse el trasplante renal.
- Osteopenia y osteoporosis: frecuente por el tratamiento corticoideo y porque la gran mayoría de los receptores de un TC llegan al mismo ya con una densidad ósea anormal. La incidencia de fracturas vertebrales se sitúa en un 35 % (146). Su tratamiento consiste en bifosfonatos, calcio y vitamina D junto con ejercicio físico y minimización o retirada de los corticoides.

PUNTOS CLAVE: Resultados y complicaciones

- ❖ El pronóstico de los receptores de un TC ha ido mejorando con el paso de los años, con una mediana de supervivencia actual cercana a los 12 años.
- ❖ El primer año es el que presenta las cifras de mortalidad más elevadas.
- ❖ El Fracaso Primario del Injerto es la complicación más importante en el primer mes post - trasplante, responsable de más del 40 % de los fallecimientos precoces.
 - Incapacidad del corazón trasplantado para asumir la hemodinámica del receptor, que se inicia durante las primeras 24 horas.
 - Optimizar manejo de donante, cirugía y cuidados postoperatorios para intentar prevenirlo. Una vez instaurado, tratamiento inotrópico, asistencia circulatoria e incluso retrasplante, en función de su severidad.
- ❖ El Rechazo Hiperagudo es casi siempre fatal pero hoy en día es inexistente
- ❖ El Rechazo Agudo Celular es el más frecuente. Se encuentra mediado por células T y se diagnostica mediante BEM. Tratamiento habitual con corticoides y anticuerpos antilinfocitarios.
- ❖ El Rechazo Agudo Humoral es más infrecuente y más difícil de diagnosticar. Mediado por células B (por lo que cursa con producción de anticuerpos y activación del complemento).
- ❖ La Enfermedad Vasculardel Injerto consiste en un engrosamiento difuso y concéntrico de la íntima de todo el árbol coronario del injerto y es la principal causa de mortalidad tardía. Su etiopatogenia es multifactorial y su tratamiento complejo, con el retrasplante como solución definitiva.
- ❖ Otras complicaciones frecuentes son las neoplasias, las arritmias, la hipertensión arterial, la *diabetes mellitus*, la dislipemia y la osteoporosis.

La Infección en el Trasplante Cardíaco

Como ya se ha señalado previamente, el pronóstico y la calidad de vida del paciente receptor de un TC han mejorado considerablemente; sin embargo persisten complicaciones, y la infección es todavía una de las más importantes causas de morbi - mortalidad tras la realización de un TC (126, 147-149), pues tiene relación directa con la inmunosupresión necesaria para evitar el rechazo del injerto (predominando especialmente aquellas que requieren mayor intervención de la inmunidad celular).

Es una complicación frecuente: Van de Beek y colaboradores describen una incidencia acumulada a los 18 años del 93 % (150). Y Montoya y colaboradores presentan una tasa de 1.73 episodios infecciosos por paciente (74). Otros estudios describen incidencias que oscilan entre el 30 y el 60 % (151).

Es responsable de hasta un 20 % de la mortalidad global de la población trasplantada (6), cobrando especial relevancia durante el primer año, periodo en que se sitúa como primera causa de fallecimiento en la mayoría de las series (152, 153), excluyendo el primer mes, donde es la segunda, detrás del fracaso primario del injerto (110).

1. Generalidades:

Los trasplantados son una población de enfermos con una serie de características propias, y en líneas generales, a la hora de diagnosticar y tratar sus infecciones se deben tener en cuenta una serie de particularidades:

- Es fundamental tener un diagnóstico específico y lo más precoz posible, pero este es más complicado que en la población general, debido a lo siguiente:
 - Las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden estar sensiblemente disminuidas o ser muy atípicas (154), ya que su respuesta inflamatoria se encuentra alterada. Por ello suele ser necesario recurrir a técnicas diagnósticas más sensibles como la resonancia magnética nuclear o la tomografía computerizada.
 - El diagnóstico etiológico debe ser microbiológico o histológico; las serologías tienen un valor escaso por la alteración de la inmunidad humoral.
- Aunque los gérmenes habituales son los más frecuentes, también deben tenerse presentes los oportunistas.
- Al elegir la antibioterapia, hay que tener en cuenta la gravedad del cuadro, la virulencia del microorganismo y el espectro del tratamiento (como en todo paciente con una infección) pero también las toxicidades e interacciones con los inmunosupresores.
- Puede ser útil reducir la inmunosupresión durante el proceso agudo, pero ello va a conllevar un mayor riesgo de rechazo.

Es importante señalar además, que en la población de TC fallecidos, el principal diagnóstico clínico no identificado antes de la autopsia lo constituye la patología infecciosa, que supone en conjunto un 26.7 % de los diagnósticos discordantes (155). De ahí la elevada importancia de la sospecha clínica y la búsqueda activa de los cuadros infecciosos.

2. Evolución temporal:

Tras la realización del TC, se distinguen tres periodos, durante cada uno de los cuales predominan diferentes tipos de infecciones (154).

2.a. Periodo Precoz:

Suele definirse como el primer mes post - TC y en esta etapa hay que tener en cuenta tres grupos de infecciones con distintos orígenes:

- La *Infección Nosocomial*, que es, sin duda, la más importante, de etiología bacteriana hospitalaria y en clara relación con la manipulación del acto quirúrgico y el grado de invasividad que precise el paciente: necesidad de intubación y VMI prolongada, uso de catéter venoso central (CVC), de sonda vesical (SV), de DAV, estancias prolongadas en UCI... El cuadro más frecuente es la neumonía asociada a VMI, seguida de las infecciones del tracto urinario y de las bacteriemias (tanto primarias como asociadas a catéter), pero también se incluye aquí la infección de la herida quirúrgica y la mediastinitis (79).

Las bacteriemias asociadas a catéter son cuadros claramente hospitalarios (156, 157), causados en su mayoría por cocos gram positivos (CGP): *S aureus*, estafilococos coagulasa negativos (SCN) y *Enterococcus spp.* En la población

pediátrica es el foco más frecuente (158), predominando los SCN como agente causal prioritario.

La neumonía es la infección más frecuente en todos los momentos del trasplante, siendo en este periodo postoperatorio inmediato fundamentalmente de origen bacteriano.

Las tasas de infección de la herida quirúrgica en los TC oscilan entre 5.8 y 8.8 %, situándose las de mediastinitis entre 3 y 7 % (159), en las series en que se emplea profilaxis. Se han descrito como factores de riesgo para su desarrollo la edad avanzada, la *diabetes mellitus*, la profilaxis con ciprofloxacino, el índice de masa corporal superior a 30, el sexo femenino, la esternotomía previa, el empleo de asistencias mecánicas circulatorias y la necesidad de inotrópicos (72, 160). No se disponen de muchos datos, pero Filsoufi y colaboradores (72) en un análisis retrospectivo si identifican que la infección esternal profunda es más frecuente y más grave entre los TC que en el resto de los postoperados cardíacos, alcanzando cifras de mortalidad del 31 %.

- *Reactivación de infecciones asintomáticas*, presentes previamente en el receptor que se exacerbaban al iniciar la inmunosupresión; para minimizarlas lo fundamental es la detección y el tratamiento previos, así como la vacunación antes del TC, si es posible.
- *Infecciones transmitidas con el injerto*, que a su vez puede ser debidas a infección no diagnosticada en el donante o a contaminación de los líquidos de preservación (161), de ahí que sea necesario garantizar su esterilidad de forma extremadamente cuidadosa y minimizar su manipulación. El despistaje de infecciones en el donante debe ser lo más extenso y meticuloso posible, incluyendo serologías, toma de muestras para cultivo y estudios moleculares, así como exploración física y revisión

de la historia clínica (162). Son infrecuentes, pero se han descrito casos de transmisión de VHS, *Rhabdovirus*, Virus del West Nilo, VIH y *Tripanosoma cruzii*, entre otros (163-165). Las recomendaciones que propone la ISHLT (59) sugieren que el corazón de un donante infectado puede emplearse en las siguientes circunstancias (Clase IIa, nivel de evidencia C):

- La infección se ha adquirido en la comunidad y la muerte tiene lugar antes de 96 horas.
- Los hemocultivos son repetidamente negativos antes de la extracción.
- El donante está siendo tratado con antibióticos específicos frente al patógeno causal.
- La función cardíaca es normal.
- No hay evidencia de endocarditis (por inspección directa del corazón).

Tras el trasplante, el receptor debe recibir tratamiento antibiótico específico y deben realizarse cultivos de vigilancia. La evaluación del donante para descartar transmisión de infecciones debe ser meticulosa y estar debidamente protocolizada, incluyendo situación clínica, antecedentes epidemiológicos y realización de los estudios adecuados a cada caso, si bien, alcanzar el riesgo "0" es imposible (166).

2.b. Periodo Intermedio:

Entre el segundo y sexto mes. Es el momento de máxima inmunosupresión, por lo que predominan las infecciones por oportunistas: microorganismos intracelulares (pues la

inmunidad celular es la que más se altera con las terapias de mantenimiento), las infecciones víricas (especialmente si se han empleado anticuerpos monoclonales), los hongos resistentes a azoles, las micobacterias y los parásitos. La reactivación endógena de infecciones latentes es más importante que en el periodo previo, como ocurre con la enfermedad de Chagas (167). Algo a tener en cuenta es que, desde la generalización del empleo de quimioprofilaxis durante los primeros 6 – 12 meses, la aparición de estas infecciones se está retrasando a momentos más tardíos de la evolución del trasplante.

La neumonía, como ya se ha señalado, es la infección más frecuente en todos los momentos del trasplante. Durante el postoperatorio inmediato es fundamentalmente de origen bacteriano, posteriormente se va incrementando la frecuencia de oportunistas, encapsulados y atípicos; la mortalidad más elevada se relaciona con el *Aspergillus*. Respecto a la presentación clínica, conviene destacar que en ocasiones tanto la tos como la fiebre están ausentes y el único signo inicial es la hipoxemia.

Este es el periodo de más riesgo para desarrollar infecciones del sistema nervioso central tales como las meningoencefalitis por herpesviridae, hongos o parásitos (168); con el paso del tiempo va en aumento el riesgo de infección por *Listeria* y *Criptococcus spp*. El síntoma primordial es la somnolencia o confusión (169): en todo trasplantado con alteración del estado mental debe realizarse una prueba de imagen y, si no hay contraindicación, punción lumbar posterior; si se detectan lesiones ocupantes de espacio puede estar indicada la biopsia para diagnosticar infecciones por *Nocardia spp*, *Aspergillus spp* o toxoplasmosis.

2.c. Período Tardío:

A partir de los 6 meses, va disminuyendo el riesgo de oportunistas; las infecciones más habituales son equiparables a las infecciones comunitarias de la población general, aunque con mayor sensibilidad para desarrollar neumonías, infecciones gastrointestinales e infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. Sigue siendo importante resaltar que:

- Si hay episodios repetidos de rechazo y dosis altas de inmunosupresión, se mantiene elevado el riesgo de infecciones oportunistas.
- Con contacto hospitalario frecuente, permanece alto el riesgo nosocomial y de multirresistentes.

Las infecciones cutáneas son habituales en este periodo y presentan algunas características diferenciales: el aspecto de las lesiones puede ser engañoso (170) y su evolución cronológica suele ser más lenta que en un paciente inmunocompetente. De forma global las más habituales son de etiología bacteriana (los cuadros de erisipela y celulitis son más frecuentes que en la población general). Además, tanto *Candida spp* como las micobacterias no tuberculosas también causan infecciones cutáneas.

Respecto a las infecciones gastrointestinales, ante la presencia de odinofagia / disfagia en un trasplantado está indicada la realización de una endoscopia digestiva alta, ya que las esofagitis por *Candida spp* o por VHS son relativamente frecuentes. Las gastroenteritis por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* o *Yersinia* pueden ser graves. Durante la toma de antibióticos, debe vigilarse la posibilidad de infección por *Cl difficile*. Ante un cuadro de diarrea crónica, es preciso sospechar giardiasis y criptosporidiasis. Y, pese a las profilaxis, no se debe olvidar la importancia de las infecciones por CMV en los cuadros intestinales y las colitis.

Aunque la infección es un diagnóstico que debe tenerse en cuenta siempre, al comparar los TC con otros trasplantes de órgano sólido, es llamativo como su riesgo infeccioso disminuye a partir del primer año (171).

3. Agentes Infecciosos Habituales:

3.a. Virus:

Causan infecciones con frecuencia y su curso es más agresivo que en la población general; además muchos de ellos son inmunomoduladores (172) con lo que favorecen episodios de rechazo, otras infecciones y desarrollo de neoplasias . Es frecuente que su origen esté en reactivaciones de una infección ya latente en el receptor, pero la adquisición *de novo* también es posible.

- **CMV:** individualmente, es la infección más frecuente en la población de trasplantados; entre un 60 – 90 % de los pacientes han estado infectados por el CMV, y sin profilaxis hasta un 50 % desarrollarán la enfermedad. Los receptores seronegativos que reciben un órgano positivo son los de más riesgo (173). Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, desde un cuadro asintomático, hasta afectación del propio injerto, pasando por cuadros digestivos y respiratorios (174). La forma más frecuente de presentación es el síndrome febril con leuco – trombocitopenia. El momento clásico de aparición se situaba entre los 3 y 6 meses post - trasplante, pero desde la introducción de las profilaxis suele retrasarse. Se diagnostica mediante técnicas moleculares (detección del antígeno pp65 en leucocitos de sangre periférica o detección del ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa). Su tratamiento se lleva a cabo con ganciclovir o con valganciclovir (141, 175); en

caso de resistencias puede recurrirse al foscarnet e incluso al cidofovir, ambos con importantes toxicidades. Una característica sumamente importante es que se trata de un virus con propiedades inmunomoduladoras, por lo que aumenta las infecciones por otros oportunistas (176) y aumenta el riesgo de rechazo (y a su vez los episodios de rechazo requieren más inmunosupresión, con lo que se eleva otra vez el riesgo de nuevas reactivaciones). Tanto las infecciones por CMV como las debidas a VHS, a lo largo del tiempo, se encuentran en descenso (84), y además aparecen más tardíamente, hechos ambos relacionados con el empleo de profilaxis.

- *VHS*: el VHS 1 es el virus más temprano, ya en las primeras semanas puede dar síntomas y generalmente se debe a reactivación, con clínica oro - labial o genital. La enfermedad diseminada, con esofagitis, hepatitis, neumonitis o encefalitis es rara. El tratamiento de elección se realiza con aciclovir intravenoso (en infecciones localizadas puede emplearse valaciclovir o famciclovir orales).
- *VVZ*: también suele deberse a reactivación del virus latente, y en comparación con la población inmunocompetente es más frecuente la presentación diseminada y la afectación de varios dermatomas. Si es primoinfección causa manifestaciones más graves (neumonitis, hepatitis, encefalitis...), por lo que se recomienda vacunar pre - trasplante a aquellos pacientes seronegativos. Y en caso de exposición al virus en el postrasplante, profilaxis con inmunoglobulinas y antivirales. Suele aparecer a partir del sexto mes y se trata con aciclovir.

- *Otros Herpesviridae*: el VHH 6 y el VHH 7 pueden producir, al igual que el CMV, efectos tanto directos como indirectos. El VHH8, cuya incidencia es baja (0.5 – 5 %) se relaciona, al igual que en otros inmunosuprimidos, con el desarrollo de Sarcoma de Kaposi y de linfomas primarios (y parece que el sirolimus puede prevenirlos).
- *Virus de Epstein Barr (VEB)*: no cuenta con medidas profilácticas específicas y es más frecuente en niños, pero tiene un papel fundamental en el desarrollo de los síndromes linfoproliferativos post - trasplante (83): éstos generalmente derivan de las estirpes de células B y son CD 20 positivos y, aunque son infrecuentes (aparecen entre el 3 y el 10 % de todos los trasplantes de órgano sólido), su tasa de mortalidad es elevada, oscilando entre el 40 e incluso el 60 % de los casos. Como factores de riesgo para su desarrollo se han identificado la infección primaria por VEB tras el trasplante (receptores seronegativos con injerto positivo), los episodios de rechazo repetido, el contacto con sueros antilinfocíticos y la coinfección por CMV (161). Como tratamiento se emplea el rituximab, y es además básico minimizar la terapia inmunosupresora.
- *Otros*: las infecciones respiratorias virales son frecuentes (y generalmente, a partir del sexto mes, con etiología y evolución similares a las de la población general). El Virus BK o poliomavirus produce nefropatía del injerto renal, pero en el TC es muy poco habitual. Los Virus JC se han implicado en casos de leucoencefalopatía focal y también son muy infrecuentes en el TC. En estos casos, no existen antivirales eficaces y el tratamiento consiste en disminuir los inmunosupresores (161).

3.b. Bacterias:

En conjunto, representan las infecciones más frecuentes. Las manifestaciones clínicas frecuentemente están atenuadas (la fiebre y los signos inflamatorios pueden verse enmascarados por la inmunosupresión y, en caso de que la infección asiente sobre el órgano trasplantado, el dolor suele estar ausente por su denervación), lo que complica el diagnóstico. La frecuencia de la infección bacteriana es máxima en el primer mes y va disminuyendo posteriormente hasta niveles similares a la población general a partir del sexto mes, pero con dos características propias:

- Los organismos intracelulares como *Listeria*, *Nocardia* o *Legionella* aparecen con mayor frecuencia que en la población no trasplantada. Su presentación es cada vez más tardía (177), en relación con la generalización de las profilaxis y con el ajuste de la inmunosupresión.
- En los pacientes con descompensaciones e ingresos hospitalarios repetidos, con cursos postoperatorios más tórpidos o que han recibido el órgano de los llamados donantes marginales (que a su vez también suelen ser pacientes con más patologías y más días de ingreso en UCI) tienen un riesgo elevado de presentar infecciones por multirresistentes.

El foco de infección más frecuente en el TC es la neumonía (84).

El tratamiento empírico en el postoperatorio inicial debe cubrir nosocomiales, después es similar a la población no trasplantada. En cuanto sea posible, debe guiarse por antibiograma. Y los betalactámicos son los fármacos antibióticos que en líneas generales menos interactúan con los inmunosupresores. A lo largo del tiempo han ido aumentando las infecciones por CGP (84), pero como en cualquier otro proceso infeccioso es importante

conocer la epidemiología local y los factores de riesgo individuales a la hora de establecer un tratamiento.

3.c. Hongos:

Afectan a entre un 5 – 20 % de pacientes y su mortalidad sigue siendo muy elevada, aunque, en conjunto se encuentran en descenso (84).

- Las infecciones por *Candida spp* son las más frecuentes (178, 179) y las más precoces (180), y frecuentemente su origen es hospitalario. Su incidencia se encuentra en descenso (181). Entre otros cuadros clínicos pueden causar muguet, esofagitis, sepsis por catéter, infecciones de la herida quirúrgica e infecciones urinarias. El tratamiento empírico se realiza con equinocandinas, que posteriormente se ajusta a fluconazol si el fungograma lo permite. En los pacientes portadores de una asistencia circulatoria se recomiendan los cultivos de vigilancia, la terapia anticipada y los tratamientos más prolongados (100).
- *Aspergillus spp* causa infecciones más tardíamente (y en últimos años, cada vez más allá de los 6 primeros meses, precisamente por las profilaxis). En los trasplantes de órgano sólido está presente aunque no exista neutropenia y su mortalidad es muy elevada, entre el 50 y el 100 % según las series. El inicio precoz del tratamiento es fundamental pero es complejo porque el tratamiento prolongado va a interaccionar con los inmunosupresores. En líneas generales, se emplea voriconazol como primera opción (182), y en su defecto, anfotericina B liposomal. Fundamentalmente causa neumonías y traqueobronquitis, pero también cuadros diseminados e infecciones del sistema nervioso central. Se han descrito como factores de riesgo para su aparición la

reintervención quirúrgica, la enfermedad por CMV, la hemodiálisis y la colonización ambiental por el hongo (85, 183). El inicio del tratamiento debe ser precoz si la sospecha clínica es elevada, antes incluso de tener resultados diagnósticos. El tratamiento de primera línea es el voriconazol, como ya se ha señalado, siendo alternativas la anfotericina B liposomal y la caspofungina (184), y pudiendo emplearse como rescate el posaconazol (185), el itraconazol, la micafungina, el tratamiento combinado y el isavuconazol.

- La infección por *Pneumocystis jirovecii* prácticamente se ha erradicado gracias a la profilaxis con TMP-SMX. Así, en la serie de Montoya y colaboradores (74) todas las infecciones por *Pneumocystis* tuvieron lugar en pacientes que no recibieron la profilaxis.
- También la incidencia de la *Nocardiosis* ha disminuido mucho (84), por el mismo motivo (empleo de TMP- SMX).
- La *Criptococosis*, que es una infección fúngica rara en esta población, suele causar infección del sistema nervioso central y se trata con anfotericina B junto a flucitosina durante 15 días, seguidas por fluconazol durante varios meses.

3.d. Tuberculosis:

Su incidencia es mayor que en la población general (hasta 70 veces más). Aparece de forma tardía y es más frecuente la presentación extrapulmonar y la coinfección con otros patógenos. La principal dificultad se debe a las interacciones de la rifampicina con los inmunosupresores.

3.e. Parásitos:

Muchos de ellos se relacionan con factores de riesgo epidemiológico, y su incidencia está en aumento por los fenómenos migratorios y el incremento de los viajes internacionales.

- *Toxoplasmosis*: Distribución mundial. Especialmente importante en el TC (en caso de donante positivo / receptor negativo, siempre debe administrarse profilaxis específica), aunque el uso de TMP-SMX también ha reducido su incidencia. Es el parásito más frecuente y puede causar infección sistémica con neumonitis, hepatitis, miositis, encefalitis y miopericarditis.
- *Leishmaniasis*: Debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido, especialmente si el paciente proviene de regiones endémicas como el trópico y el subtropico. Es una zoonosis transmitida por mamíferos pequeños y en el paciente inmunosuprimido puede provocar cuadros diseminados graves.
- Otras parasitosis, raras en nuestro medio, pero que deben considerarse si el paciente ha estado en sus hábitats son la infección por *Strongyloides spp*, por *Trypanosoma cruzi*, el paludismo... En caso de que sea el donante el que proceda de regiones endémicas, deben descartarse de forma específica.

PUNTOS CLAVE: Infecciones en el trasplante cardíaco

- ❖ La infección es una causa importante de morbi - mortalidad en el TC.
- ❖ Se pueden distinguir tres patrones temporales bien diferenciados:
 - Periodo precoz (Primer mes): con predominio de las infecciones nosocomiales, generalmente bacterianas y relacionadas con el empleo de dispositivos invasivos.
 - También están presentes las infecciones transmitidas por el donante y las reactivaciones de infecciones latentes en el receptor.
 - Periodo intermedio (Segundo a sexto mes): destacan las infecciones por oportunistas, ya que es la etapa de máxima inmunosupresión. El empleo de profilaxis está reduciendo y retrasando estas infecciones.
 - Periodo tardío (Sexto mes en adelante): destacan las infecciones adquiridas en la comunidad, con un perfil similar al de la población inmunocompetente. Se mantiene una mayor frecuencia de infecciones gastrointestinales, cutáneas y por micobacterias y bacterias intracelulares.
- ❖ En conjunto el foco infeccioso más común en todas las etapas del TC es la neumonía.
- ❖ De forma global, las infecciones bacterianas son las más frecuentes. Pero, el agente infeccioso individual más habitual es el CMV.
- ❖ Las manifestaciones clínicas suelen estar disminuidas o enmascaradas.
- ❖ El tratamiento debe tener en cuenta la epidemiología local, la gravedad del cuadro, la situación clínica del receptor y las interacciones farmacológicas.

Programa de Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario A Coruña (Antiguo Juan Canalejo)

Este programa da sus primeros pasos en 1991; desde entonces y hasta finales del año 2015 se han realizado 726 TC. En la Figura 1 se muestra la evolución del número de TC / año:

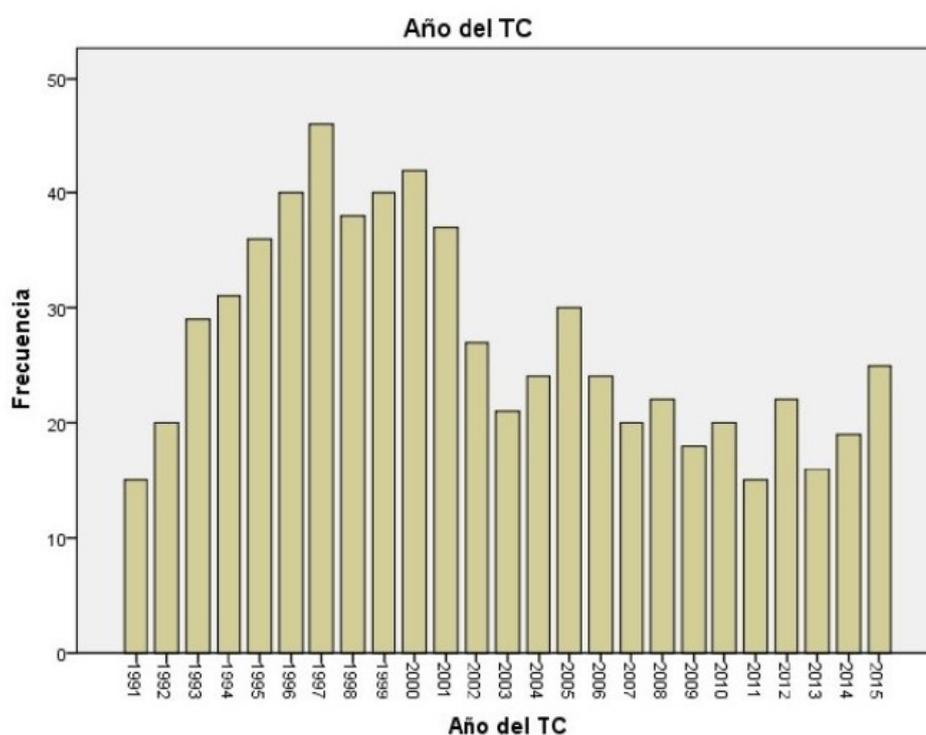


Figura 1: Número de TC por año en el programa del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (cortesía Dra M. Crespo Leiro)

TC: Trasplante Cardíaco

La cohorte global presenta una supervivencia media de 12.36 ± 0.36 años con una supervivencia a los 10 años del 56 % y a los 15 y 20 años de 39 % y 25 %, respectivamente.

La mejoría de la supervivencia a lo largo del tiempo ha sido constante, como se muestra en la Figura 2.

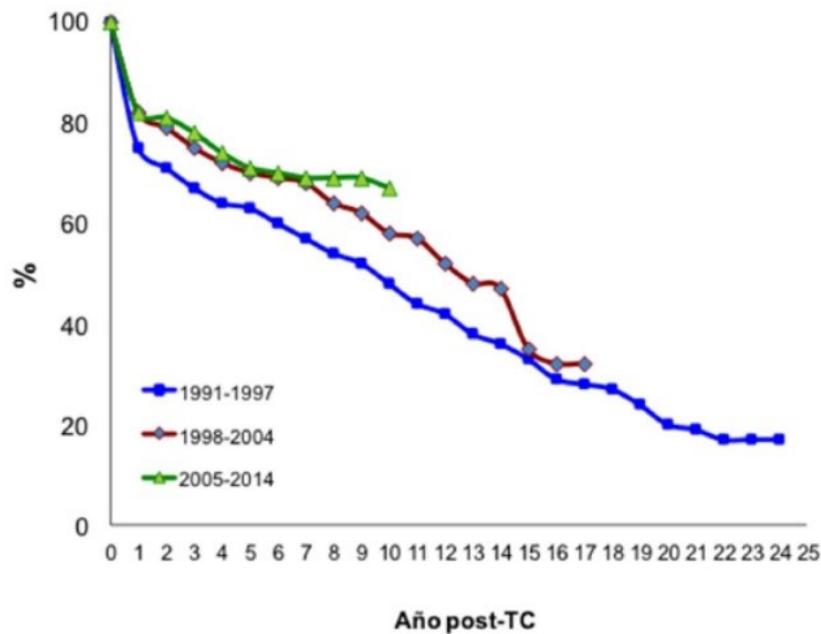


Figura 2: Supervivencia a largo plazo de los receptores de trasplante cardíaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña: análisis por eras. (Cortesía Dra. M. Crespo Leiro).

TC: Trasplante cardíaco

1. Técnica quirúrgica:

Desde 1994 se realiza rutinariamente mediante técnica bicava.

2. Tratamiento inmunosupresor inicial:

Prácticamente todos los pacientes (excepto contraindicaciones) reciben terapia de inducción: hasta el año 2001 se llevaba a cabo con OKT3, y desde entonces, el basiliximab es el agente de elección (20 mg en bolo intravenoso los días 0, antes de la sexta hora del postoperatorio, y 4 del trasplante).

La terapia de mantenimiento incluye un ICN (ciclosporina A o tacrolimus), un agente antiproliferativo (azatioprina o MMF) y corticoides (en pauta descendente, hasta la mínima

dosis posible; se inician con 3 dosis de metilprednisolona 125 mg intravenosos / 8 h y se continua hasta 0.1 mg/kg/día de prednisona oral). En pacientes seleccionados (enfermedad vascular del injerto, insuficiencia renal, episodios repetidos de rechazo o desarrollo de neoplasias) se sustituye el ICN por un inhibidor de mTOR (sirolimus y everolimus); éstos se emplean preferiblemente transcurrido el primer año del TC, aunque en unos pocos casos muy seleccionados se han usado desde el inicio. El MMF se introdujo por primera vez en el programa de TC en el año 1998, el tacrolimus se emplea desde el 2000 y los inhibidores mTOR fueron introducidos en 2005.

3. Profilaxis infecciosa:

La profilaxis antimicrobiana quirúrgica se realiza habitualmente con cefazolina (y con vancomicina en alérgicos a betalactámicos), siguiendo las recomendaciones internacionales al respecto (66): cefazolina 1 gr / 6 h intravenosa (3 dosis) o vancomicina 1 gr / 12 h intravenosa (también 3 dosis).

Con respecto a los oportunistas, desde el inicio del programa de TC, todos los pacientes reciben quimioprofilaxis oral frente a *P jirovecii* con cotrimoxazol (800 / 160 mg) durante los primeros 12 meses post - TC. Además, aquellos pacientes con un test de Mantoux positivo previo al TC reciben 600 mg diarios de isoniacida oral durante 12 meses. A partir de 1993, se asoció pirimetamina: 25 mg / día, vía oral, durante los primeros seis meses en aquellos receptores cuya serología frente a *T gondii* fuese negativa (con suplementos de ácido fólico asociado). Con respecto a la profilaxis frente a la aspergilosis pulmonar, en el año 1995 comenzó a administrarse itraconazol oral (200 mg / día), durante los primeros tres meses; a partir de 2004, y hasta el momento actual, se sustituyó por anfotericina inhalada

(50 mg semanales). Para prevenir las candidiasis orofaríngeas se emplea nistatina 5 cc oral / 8 h. Por último, como prevención de la infección por CMV, se emplea valganciclovir oral (450 – 900 mg / día) durante el primer mes post – TC (o ganciclovir si es preciso emplear la vía endovenosa); a partir de ese momento, y por un período de 3 meses más, se sustituye por aciclovir (200 mg / 8 h vía oral), como profilaxis frente a las infecciones por *Herpes Simplex*. En los receptores seronegativos frente a CMV que reciben un órgano seropositivo, el valganciclovir se mantiene hasta el sexto mes post – TC. El aciclovir se introdujo en 1994 y el ganciclovir en 1996.

4. Resultados:

Si nos remitimos a los datos obtenidos por nosotros mismos, en el antiguo Hospital Juan Canalejo de A Coruña, entre 1991 y 2009 se llevaron a cabo casi 600 trasplantes, obteniendo los siguientes datos: un 82 % de los trasplantados fueron varones con una edad media de 52.95 años; el 19.5 % de los trasplantes se llevaron a cabo de forma urgente, siendo electivos un 80.5 %. Llegaron al trasplante portando algún tipo de asistencia mecánica el 21.2 %. La mortalidad en el primer mes post - trasplante fue del 12.3 % y al año del 17.5 %. La infección en el postoperatorio inmediato del trasplante tuvo una incidencia del 42 %; dentro de los pacientes infectados el 63.92 % padecieron infecciones localizadas, el 9.28 % sepsis grave y el 26.8 % shock séptico; la mortalidad intrahospitalaria alcanzó el 18.7 %; el foco infeccioso más frecuente fue la neumonía asociada a VMI, seguida de la bacteriemia por catéter; en un 38.14 % de casos se aislaron bacilos gram negativos (BGN), en un 35.08 % CGP y sólo en un 16 % gérmenes oportunistas.

PUNTOS CLAVE: Programa de trasplante cardíaco en el CHUAC

- ❖ El programa de TC se inició en el CHUAC en el año 1991.
- ❖ Hasta diciembre del año 2015 se han llevado a cabo un total de 726 procedimientos.
- ❖ La supervivencia media es superior a los 12 años, con un 56 % de pacientes vivos a los 10 años.
- ❖ Esta supervivencia ha mejorado de forma continuada desde el inicio del programa hasta el momento actual, a pesar de la mayor complejidad de los pacientes.
- ❖ EL protocolo clínico de este programa incluye actualmente tratamiento de inducción con basiliximab, triple terapia de mantenimiento con un ICN (ciclosporina A o tacrolimus), un antiproliferativo (actualmente MMF) y corticoides. Y profilaxis infecciosa con TMP-SMX, isoniacida, pirimetamina, anfotericina B inhalada, ganciclovir / valganciclovir y aciclovir

JUSTIFICACIÓN

Factores de riesgo de infección precoz en el Trasplante

Cardíaco: ¿Por qué estudiar esta entidad?

Las infecciones son una importante fuente de morbilidad y mortalidad en el TC (111, 112, 126, 161). Tienen su importancia desde el primer momento tras la cirugía y a lo largo de toda la evolución posterior (76, 153, 171, 186, 187), pero no en todas las etapas se comportan de igual manera, como ya se ha señalado previamente.

A largo plazo el principal determinante del riesgo de infección en los trasplantes de órgano sólido es la necesidad de dosis altas de inmunosupresión (161). Y esto también se confirma en el TC (60, 188, 189).

Aparte de la terapia inmunosupresora (74), los episodios repetidos de rechazo (80), la hipogammaglobulinemia (171, 190-192) y la disfunción de las células T (193), la infección por CMV (74, 194, 195), la estancia prolongada en las UCI (81, 151, 194), el shock previo a la cirugía (72, 196), la ventilación mecánica prolongada (186, 195) o la realización de un trasplante combinado (197, 198) son algunas de las circunstancias que se han descrito en la literatura como factores de riesgo para el desarrollo de infección en el periodo posterior al TC. Sin embargo, casi todos estos estudios hacen referencia a la infección en el paciente trasplantado a largo plazo, pero se registran pocos datos específicos acerca de los primeros días. Se ha descrito una mortalidad precoz del TC en torno al 15 – 19 % (6, 13), y sus causas más destacadas son el fracaso primario del injerto, el rechazo agudo y la infección, con una tendencia en aumento de esta última. En algunas series, la infección es la segunda causa de mortalidad postoperatoria, por detrás del fracaso primario del injerto (42, 74, 110) mientras que en otras se sitúa en el tercer lugar (111).

Por tanto, el postoperatorio es un periodo con sus propias peculiaridades y durante el cual la infección juega un papel importante en la supervivencia y pronóstico del paciente trasplantado. En el primer mes postrasplante, el riesgo de infección viene marcado por la situación previa del receptor, las complicaciones del acto quirúrgico (151), la posibilidad de infecciones latentes en el injerto así como las complicaciones derivadas de su isquemia y preservación y, sobre todo, por el empleo de dispositivos invasivos que rompen las barreras defensivas del paciente como son la VMI, los CVC, SV, heridas quirúrgica y drenajes (151). Es el periodo en el que predominan las infecciones por bacterias nosocomiales (y las levaduras); pero sin olvidar que ya se han iniciado las pautas de inmunosupresión y que esto puede condicionar el comportamiento de las infecciones nosocomiales en esta población.

Otro factor particular es el donante: En algunas series su infección se ha relacionado con mayor tasa de infección en el receptor, así como a mayor edad y comorbilidad del receptor (criterios extendidos), mayor riesgo (199). La evaluación y búsqueda de infecciones en el potencial donante debe ser activa y cuidadosa, y la infección bacteriana con mala respuesta al tratamiento, con datos de diseminación y shock séptico o de etiología desconocida es una contraindicación para emplear ese órgano, pero en algunos estudios se ha visto que hasta el 10 % de los trasplantes de órgano sólido provenían bien de un donante infectado o de un líquido de preservación contaminado, sin embargo aún en estos la tasa de transmisión de la infección se situaba en el 1 - 7 % (200).

En el periodo inmediato postoperatorio, están menos estudiadas pero entre sus factores de riesgo se encuentra el Trasplante urgente; en la clasificación *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) también se ha visto la relación: la incidencia de infecciones postoperatorias alcanza el 51.6 % de los trasplantados en

INTERMACS 1, el 47.3 % de los INTERMACS 2 y el 28 % en los grados 3 y 4, aunque sin significación estadística (201). También el empleo de DAV se relaciona con mayor riesgo de infección (17, 202).

Y, lógicamente, la infección de la herida quirúrgica, es una infección nosocomial y del postoperatorio temprano. Se han descrito como factores de riesgo la *diabetes mellitus*, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el índice de masa corporal > 30, edad avanzada, reintervención quirúrgica, tiempos prolongados de cirugía y colonización nasal por *S aureus*. La mediastinitis es una complicación poco frecuente pero importante, ya que se trata de una infección grave, con estancia hospitalaria prolongada, reintervención quirúrgica casi obligatoria y mortalidad elevada.

Por todo esto, dilucidar que factores previos al TC puede asociarse con mayor riesgo de infección es relevante porque permitiría diseñar estrategias específicas para cada programa, con el objetivo de mejorar la supervivencia y la morbilidad del periodo postoperatorio inmediato, hecho que también podría mejorar la evolución posterior de estos pacientes. Así pues, dadas las razones previamente expuestas, consideramos justificada la realización del presente estudio.

OBJETIVOS

Objetivo Principal del estudio

- Determinar predictores independientes del riesgo de infección nosocomial en el periodo postoperatorio tras el TC.

Objetivos Secundarios

- Construir modelos multivariantes que permitan predecir el riesgo de infección nosocomial en el periodo postoperatorio tras el TC basados en variables del donante, del receptor, y de la complejidad quirúrgica.
- Determinar la posible asociación entre los perfiles INTERMACS del receptor antes del TC y el riesgo de infección nosocomial postoperatoria.
- Determinar el impacto de los dispositivos de soporte circulatorio sobre la incidencia y gravedad de las infecciones postoperatorias en receptores de TC.
- Determinar la repercusión de la infección del donante sobre la incidencia y gravedad de infecciones nosocomiales en el periodo postoperatorio tras el TC.
- Determinar la repercusión de la complejidad quirúrgica sobre la incidencia de infección nosocomial en el periodo postoperatorio tras el TC.
- Determinar la evolución de los factores de riesgo y la incidencia y tipo de infecciones nosocomiales en el periodo postoperatorio tras el TC según eras.

METODOLOGÍA

Población a Estudio

Se ha llevado a cabo un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo basado en la cohorte histórica de pacientes que han recibido un TC en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), antiguo Hospital Juan Canalejo, desde el inicio de su programa de trasplante, en Enero 1991, hasta Diciembre 2015.

El criterio de inclusión fue el haber recibido un TC durante el periodo de estudio.

Los criterios de exclusión fueron una edad del receptor menor a 18 años y la muerte en quirófano durante la realización del TC.

Este trabajo se enmarca dentro de 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.

El protocolo del presente estudio ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de A Coruña – Ferrol (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia) con un dictamen favorable (Código de Registro 2016/374).

Fuentes de información

La información necesaria para la realización de este trabajo se ha extraído de las siguientes fuentes:

- Consulta retrospectiva de la aplicación informática SiMon (Sistema de monitorización Inteligente), gestor de información clínica propio de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del CHUAC, cuya actualización se lleva a cabo de forma prospectiva por su personal de apoyo a la investigación.
- Revisión de historias clínicas, tanto en soporte informático (Aplicación informática IANUS, historia clínica electrónica del Servicio Galego de Saúde), como en papel.
- Revisión de los datos recogidos en la aplicación informática ICIP (Intellivue Clinical Information Portfolio), gestor y sistema de almacenamiento de información clínica empleado por la UCI del CHUAC.

En el Anexo 1 se adjunta una explicación más detallada de estas aplicaciones.

Variables analizadas

El desarrollo de infección en el postoperatorio inmediato del TC es la variable dependiente principal de este estudio; y se ha definido como aquella infección clínicamente relevante que tiene lugar tras la realización del TC y antes del alta hospitalaria del paciente. El diagnóstico específico de cada tipo de infección se ha llevado a cabo siguiendo el criterio, recogido en la historia clínica, del médico tratante (se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo), y se ha confirmado por dos investigadores independientes; en caso de duda, las posibles discrepancias se resolvieron aplicando las definiciones de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (203-205) y del *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) (206). La clasificación en sepsis, sepsis grave y shock séptico se ha hecho siguiendo los criterios de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) (207).

Como variables independientes se han recogido datos epidemiológicos del donante y del receptor, antecedentes personales, condiciones quirúrgicas y eventos durante la estancia en UCI (procedimientos invasivos, fracaso de órganos, datos microbiológicos). A continuación, se exponen con mayor detalle:

- Epidemiología y antecedentes personales del receptor: sexo, edad, hábito tabáquico, consumo excesivo de alcohol (definido como un consumo superior a 40 g / día), *diabetes mellitus*, hipertensión arterial, disfunción renal (filtrado glomerular estimado $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$; en su defecto, valores de creatinina $> 1.5 \text{ mg / dl}$ de forma persistente) y creatinina basal, necesidad de diálisis, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebro – vascular, patología autoinmune, enfermedad respiratoria crónica, hepatopatía y bilirrubina basal, neoplasia, ulcus gástrico,

- enfermedad cardíaca subyacente, empleo de DAI, cirugía cardíaca previa, índice cardíaco, fracción de eyección, PAM en arteria pulmonar y RVP, serología de toxoplasma y CMV, determinación de Mantoux
- Situación clínica del receptor, previa a la cirugía: hospitalización, ingreso en UCI, infección pre - trasplante, grado de urgencia, fiebre, empleo de dispositivos de asistencia circulatoria, empleo de vasopresores, necesidad VMI, uso de CVC, uso de SV, fracaso renal agudo, clasificación INTERMACS.
 - Características del donante: sexo, edad, estancia media en UCI, causa de la muerte, infección, empleo de antibióticos, serologías de toxoplasma y CMV.
 - Características de la cirugía y del postoperatorio: retrasplante, trasplante combinado, tiempo de isquemia, tiempo de CEC, sangrado excesivo (definido como necesidad de transfusión superior a 10 concentrados de hematíes (CH), transfusión de CH durante primeras 48 horas tras la cirugía, fracaso primario del injerto, necesidad de reintervención, VMI más de 24 horas, shock perioperatorio.
 - Características de la profilaxis antiinfecciosa y de la inmunosupresión inicial: profilaxis antibiótica perioperatoria, profilaxis frente oportunistas (TMP-SMX, isoniacida, pirimetamina, nistatina, itraconazol, anfotericina, ganciclovir, aciclovir), tratamiento inmunosupresor de inducción y de mantenimiento inicial.
 - Descripción de los procesos infecciosos: foco, agente causal, duración, gravedad, necesidad de cirugía, antibioterapia y pronóstico.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como número absoluto de pacientes y como proporciones, mientras que las cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar (DE). El análisis descriptivo se ha llevado a cabo mediante los tests de Chi - Cuadrado y Exacto de Fisher en el caso de las primeras, y mediante la prueba T de Student para las segundas.

Para identificar los posibles factores de riesgo de infección postoperatoria se realizó primero un análisis univariante y a continuación, un multivariante mediante regresión logística binaria. En el análisis multivariante se empleó el método “por pasos hacia atrás”, incluyendo inicialmente aquellas variables que mostraban una asociación univariante con la infección nosocomial postoperatoria con un valor $p < 0.10$. Como criterio de salida (“p-out”) para la exclusión sucesiva de variables se estableció un valor $p < 0.05$.

En todos los demás análisis estadísticos realizados el nivel de significación se fijó en un valor $p < 0.05$.

Basándonos en la magnitud del “odds-ratio” (OR) estimado para cada variable clínica independiente identificada mediante el análisis multivariante, se diseñó un *score* con el objetivo de predecir el riesgo de desarrollar una infección nosocomial durante el periodo postoperatorio inmediato. Para estimar la incidencia acumulada de infección entre las diferentes categorías de riesgo se emplearon la regresión de Cox y el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

La calibración interna del modelo se valoró mediante el test de Hosmer-Lemeshow, de modo que las categorías de riesgo con un número de pacientes inferior a 5 se incluyeron en la categoría más cercana. Para determinar su capacidad discriminativa se recurrió al área bajo la curva COR (curva operador - receptor).

Para la realización de todos los análisis estadísticos de este trabajo se ha empleado el programa SPSS versión 20.0.

Tamaño muestral

No se ha estimado previamente el tamaño muestral necesario para llevar a cabo este trabajo, dada su naturaleza observacional y retrospectiva. Éste se ha definido por el reclutamiento de todos los pacientes que han cumplido los criterios de inclusión a lo largo del período del estudio.

Asumiendo como población diana los aproximadamente 100000 pacientes que a nivel mundial han recibido un TC, y un nivel de confianza del 95 %, la muestra de 677 pacientes analizada conferiría una precisión de ± 3.5 % para estimar la incidencia acumulada de infección postoperatoria durante el periodo intrahospitalario tras el TC.

RESULTADOS

Características basales de la población estudiada

En el CHUAC (antiguo Hospital Juan Canalejo) se realizaron 726 trasplantes durante el periodo del estudio. Tras excluir los receptores menores de 18 años ($n = 35$) y los pacientes fallecidos en quirófano ($n = 14$), la población final analizada en este estudio quedó constituida por 677 pacientes (Figura 3).

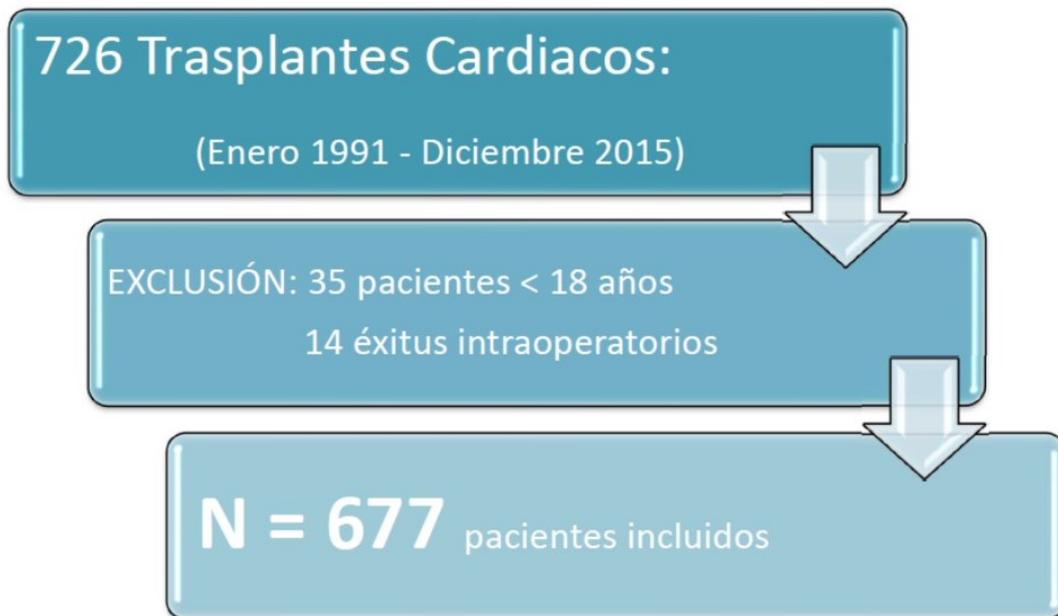


Figura 3: Diagrama de flujo. Criterios de inclusión y exclusión

En la muestra estudiada, 565 pacientes (83.5 %) eran hombres, con una edad media de 54.4 años (± 11.2 DE). En total, 188 (27.8%) receptores presentaban historia de hipertensión arterial, 110 (16.2 %) eran diabéticos y 106 (15.7 %) presentaban algún grado de insuficiencia renal; ciento ochenta y siete (27.6%) receptores habían pasado al menos una cirugía cardíaca previa. Doscientos setenta y un (40 %) pacientes se encontraban ingresados previamente al TC y 145 (21.4 %) recibieron el órgano en código urgente.

En la Tabla 12 se detallan los antecedentes personales y la situación clínica de los receptores del TC.

Tabla 12: Características clínicas basales de los 677 receptores de trasplante cardíaco incluidos en el estudio.

BIACP: Balón intraórtico de contrapulsación. CVC: Catéter venoso central. DE: Desviación estándar. ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenator*. INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*. PAM: Presión arterial media. RVP: Resistencias vasculares pulmonares. UCI: Unidad de cuidados intensivos. VMI: Ventilación mecánica invasiva

	N (%)
Sexo: hombres	565 (83.5 %)
Edad en años (media ± DE)	54.41 ± 11.20
Hábito tabáquico	217 (32.1 %)
Consumo excesivo de Alcohol	100 (14.8 %)
<i>Diabetes mellitus</i>	110 (16.2 %)
Hipertensión arterial	188 (27.8 %)
Disfunción renal	106 (15.7 %)
Creatinina (mg/dl; media ± DE)	1.43 ± 1.12
En programa de diálisis	10 (1.5 %)
Enfermedad vascular periférica	29 (4.3 %)
Enfermedad cerebro - vascular	47 (6.9 %)
Patología autoinmune	21 (3.1 %)
Enfermedad respiratoria crónica	77 (11.4 %)
Hepatopatía	19 (2.8 %)
Bilirrubina (mg/dl; media ± DE)	1.24 ± 0.87
Neoplasia	14 (2.1 %)
Úlcus gástrico	25 (3.7 %)
Enfermedad cardíaca subyacente:	
- Miocardiopatía dilatada no isquémica	271 (40 %)
- Cardiopatía isquémica	280 (41.4 %)
- Otras	126 (18.6 %)
Portador desfibrilador automático implantable	116 (17.1 %)
Cirugía cardíaca previa	187 (27.6 %)
Índice cardíaco (l/min/m ² ; media ± DE)	2.23 ± 0.59
PAM en arteria pulmonar (mmHg; media ± DE)	28.59 ± 10.83
RVP (mmHg, media ± DE)	2.16 ± 1.27
Hospitalización previa al trasplante	271 (40 %)
- Días de hospitalización (media ± DE)	6.10 ± 14.37
Ingreso previo en UCI	197 (29.1 %)
Trasplante urgente	145 (21.4 %)
Infección pre – trasplante	64 (9.5 %)
Fiebre	63 (9.3 %)
Clasificación INTERMACS:	
- INTERMACS 1	43 (6.4 %)
- INTERMACS 2	51 (7.5 %)
- INTERMACS 3	107 (15.8 %)
- INTERMACS 4 y 5	227 (33.5 %)
- INTERMACS 6 y 7	249(36.8 %)

Soporte con BIACP	123 (18.2 %)
Otros dispositivos de Asistencia circulatoria:	
- No	661 (97.6 %)
- Impella®	4 (0.6 %)
- ECMO	6 (0.9 %)
- Otros	6 (0.9 %)
Tiempo medio (días) ± DE*	7.63 ± 6.19
Empleo vasopresores	145 (21.4 %)
- Tiempo medio (días) ± DE**	6.72 ± 9.36
VMI pre – trasplante	74 (10.9 %)
- Tiempo medio (días) ± DE***	6.22 ± 10.95
Uso de CVC pre - trasplante	121 (17.9 %)
- Tiempo medio con CVC (días) ± DE	7.43 ± 9.44
- Número medio de CVC ± DE****	1.38 ± 1.10
Fracaso renal agudo pre - trasplante	66 (9.7 %)
Sonda Vesical pre – trasplante	136 (20.1 %)
- Tiempo medio (días) ± DE*****	6.67 ± 8.63

* entre los 118 pacientes que recibieron BIACP y/o otras asistencias más de 24 h

** entre los 145 pacientes que recibieron catecolaminas

*** entre los 74 pacientes que recibieron VMI

**** entre los 121 pacientes con CVC

***** entre los 136 pacientes con sonda vesical

Características de la cirugía y el donante

Entre los donantes, 502 (74.3 %) eran hombres, con una edad media de 35.9 años (± 15.4 DE). En aproximadamente la mitad de ellos la causa de la muerte fue traumatismo cráneo - encefálico.

Se llevó a cabo TC ortotópico mediante técnica bicava en todos los casos, con tiempos medios de isquemia y de CEC de 187.2 ± 77.1 y de 124.5 ± 41.2 minutos respectivamente. En nuestra población hubo 10 (1.5 %) retrasplantes y 25 (3.7 %) trasplantes combinados, 22 (3.6%) de ellos cardio-renales.

Se llevó a cabo reintervención quirúrgica durante el postoperatorio inmediato en 74 pacientes (10.9 %). Ciento cincuenta y dos (22.5 %) receptores presentaron fracaso primario del injerto.

En la Tabla 13 se describen las características del donante y del acto quirúrgico.

Tabla 13: Características de la cirugía y del donante (N = 677)

CEC: Circulación extracorpórea. CH: Concentrados de hematies. DE: Desviación estándar. UCI: Unidad de cuidados intensivos

	N (%)
<i>Características del donante:</i>	
Sexo: hombre	502 (74.3 %)
Edad (años; media \pm DE)	35.99 \pm 15.38
Estancia media en UCI (días) \pm DE	3.78 \pm 6.48
Causa de la muerte:	
- Accidente cerebro - vascular	298 (44 %)
- Traumatismo craneo - encefálico	334 (49.3 %)
- Otras	45 (6.6 %)
Infección	74 (10.9 %)
Tratamiento antibiótico	205 (30.4 %)
Serología Toxoplasma:	
- Desconocida	133 (19.6 %)
- Positiva	252 (37.2 %)
- Negativa	292 (43.1 %)
Serología CMV	
- Desconocida	6 (0.9 %)
- Positiva	493 (72.8 %)
- Negativa	178 (26.3 %)
<i>Eventos quirúrgicos:</i>	
Re – trasplante	10 (1.5 %)
Trasplante combinado:	25 (3.6 %)
- Renal	22 (3.2 %)
- Hepático	2 (0.3 %)
- Hepato – pancreático	1 (0.1 %)
Tiempo de isquemia (minutos; media \pm DE)	187.24 \pm 7.11
Tiempo de CEC (minutos; media \pm DE)	124.47 \pm 41.22
Fracaso primario del injerto	152 (22.5 %)
Shock perioperatorio	292 (43.1 %)
Reintervención quirúrgica	74 (10.9 %)
Trasfusión CH (durante cirugía y en primeras 48 h)	406 (61.4 %) *
Sangrado quirúrgico excesivo	108 (16 %)

* Sobre 661 pacientes (16 pérdidas)

Quimioprofilaxis y terapia inmunosupresora inicial

En la Tabla 14 se describen las quimioprofilaxis y las pautas de inmunosupresión empleadas inicialmente, siguiendo el protocolo del programa de TC del CHUAC descrito en el capítulo de Introducción.

Tabla 14: Quimioprofilaxis y pautas de inmunosupresión basal	
	N (%)
<i>Profilaxis antibiótica quirúrgica*</i>	
Ninguna	5 (0.7 %)
Cefazolina	633 (94.5 %)
Vancomicina	17 (2.5 %)
Otros	15 (2.2 %)
<i>Quimioprofilaxis frente a oportunistas</i>	
Empleo Trimetoprim-sulfametoxazol	606 (89.5 %)
- Inicio primeras 48 h	465 (68.7 %)
Empleo Isoniacida	161 (23.8 %)
- Inicio primeras 48 h	121 (17.9 %)
Empleo Pirimetamina	66 (9.7 %)
- Inicio primeras 48 h	46 (6.8 %)
Empleo Nistatina	647 (95.6 %)
- Inicio primeras 48 h	580 (85.7 %)
Empleo Itraconazol	360 (53.2 %)
- Inicio primeras 48 h	287 (42.4 %)
Empleo Anfotericina	198 (29.2 %)
- Inicio primeras 48 h	104 (15.4 %)
Empleo Ganciclovir	507 (74.9 %)
- Inicio primeras 48 h	360 (53.2 %)
Empleo Aciclovir	76 (11.2 %)
- Inicio primeras 48 h	51 (7.5 %)
<i>Inmunosupresión inicial</i>	
Terapia de inducción	
No	24 (3.5 %)
Muromonab - CD3	344 (50.8 %)
Basiliximab	300 (44.3 %)
Daclizumab	5 (0.7 %)
Timoglobulinas	4 (0.6 %)
Pauta inmunosupresora inicial	
Ciclosporina A	514 (76 %)
Tacrolimus	147 (21.7 %)
Azatioprina	264 (39.1 %)
Mofetil micofenolato	390 (57.7 %)
Sirolimus / Everolimus	8 (1.2 %)

* Sobre 670 pacientes, 7 pérdidas

Descripción de la infección nosocomial tras el trasplante cardíaco

Durante el periodo postoperatorio intrahospitalario, cuya duración media fue de 25.4 días (± 37.3 DE), se diagnosticaron 348 episodios de infección en 239 (35.3%, IC 95 % 31.7 - 39) de los receptores de TC estudiados. Ciento setenta y cinco (50.3 %) episodios de infección tuvieron lugar durante la estancia del receptor en UCI y 171 (49.1 %) durante la estancia en planta de hospitalización; en 2 episodios no disponemos de información al respecto.

En la Tabla 15 se describen en detalle los focos y agentes causales del primer episodio de infección nosocomial que presentaron los pacientes del estudio. De ellos, 170 (71.1 %) correspondieron a infecciones localizadas, 17 (7.1 %) cumplían criterios de sepsis grave y 52 (21.8 %) cursaron con shock séptico. Entre los pacientes en shock, la puntuación media en la escala *Sepsis related Organ Failure Assessment* (SOFA) fue de 12.8 ± 3.7 , y la duración media de la situación de fracaso multiorgánico fue de 7 ± 10.1 (DE) días. El tiempo medio transcurrido desde el TC a la primera infección nosocomial fue de 8.9 ± 10.9 (DE) días.

En la Tabla 15 se describen los focos y los agentes causales de la primera infección postoperatoria.

Tabla 15: Focos y agentes causales del primer episodio de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco (N = 239)

CMV: *Cytomegalovirus*. SCN: Estafilococos coagulasa negativos. VHS: *Virus herpes simplex*. DAI: desfibrilador automático implantable.

Foco de Infección	N	%	Germen causal (N)
Respiratorio	94	39.3	Desconocido (49) <i>S aureus</i> (7) SCN (2) <i>E coli</i> (8) <i>Ps aeruginosa</i> (6) <i>Candida spp</i> (2) <i>Aspergillus spp</i> (6) <i>Proteus spp</i> (1) <i>H influenzae</i> (2) <i>Klebsiella spp</i> (2) <i>Enterobacter spp</i> (3) Toxoplasma (2) <i>Moraxella spp</i> (2) <i>Rothia mucilaginosa</i> (1) Polimicrobiana (1)
Infección del tracto urinario	28	11.7	Desconocido (4) SCN (1) <i>Enterococcus spp</i> (3) <i>E coli</i> (12) <i>Ps aeruginosa</i> (4) <i>Candida spp</i> (1) <i>Proteus spp</i> (2) <i>Morganella morganii</i> (1)
Bacteriemia asociada a catéter	19	7.9	<i>S aureus</i> (1) SCN (13) <i>Enterococcus spp</i> (2) <i>Candida spp</i> (1) <i>Citrobacter freundii</i> (1) <i>Propionibacterium acnes</i> (1)
Bacteriemia primaria	9	3.8	<i>S aureus</i> (2) SCN (1) <i>E coli</i> (3) <i>Capnocytophaga</i> (1) Polimicrobiana (2)
Peritonitis	11	4.6	Desconocido (3) <i>Proteus spp</i> (1) <i>Klebsiella spp</i> (1) <i>Enterobacter spp</i> (1) Polimicrobiana (5)

Colecistitis	2	0.8	Desconocido (2)
Mediastinitis	9	3.8	Desconocido (3) SCN (1) <i>Streptococcus</i> spp (2) <i>Enterococcus</i> spp (1) <i>E coli</i> (2)
Infección quirúrgica herida	5	2.1	Desconocido (2) <i>E coli</i> (1) <i>Ps aeruginosa</i> (2)
Infección bolsa DAI	2	0.8	Desconocido (2)
Colitis	7	2.9	Desconocido (2) <i>Candida</i> spp (1) CMV (4)
Flebitis	1	0.4	Desconocido (1)
Infección periodontal	1	0.4	Desconocido (1)
Meningitis	3	1.3	Desconocido (2) <i>Treponema pallidum</i> (1)
Infección de Piel y Partes blandas	4	1.7	Desconocido (1) SCN (1) <i>E coli</i> (1) Polimicrobiana (1)
Esofagitis	5	2.1	<i>Candida</i> spp (1) VHS (4)
Endocarditis	1	0.4	Desconocido (1)
Infección diseminada	7	2.9	CMV (7)
Foco desconocido	31	13	Desconocido (31)

Características de los trasplantes cardíacos con y sin infección nosocomial en el periodo postoperatorio

En la Tabla 16 se describen las características clínicas de los receptores de TC que presentaron infección nosocomial postoperatoria (N = 239) frente a los que no (N = 438).

Tabla 16: Características clínicas de los receptores de trasplante cardíaco con ó sin infección nosocomial postoperatoria.			
BIACP: Balón intraórtico de contrapulsación. DE: Desviación estándar. ECMO: <i>Extracorporeal membrane oxygenator</i> . INTERMACS: <i>Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support</i> . UCI: Unidad de cuidados intensivos.			
	Sin infección (N = 438)	Con infección (N = 239)	P
<i>Antecedentes personales del receptor, N (%):</i>			
Sexo: Hombres	358 (81.7 %)	207 (86.6 %)	0.103
Edad (años), media ± DE	54.41 ± 11.02	54.40 ± 11.57	0.988
Cardiopatía isquémica	178 (40.6 %)	102 (42.7 %)	0.607
Tabaquismo	135 (30.8 %)	82 (34.3 %)	0.353
Consumo excesivo de alcohol (> 40 g/día)	62 (14.2 %)	38 (15.9 %)	0.541
<i>Diabetes mellitus</i>	55 (12.6 %)	55 (23 %)	<0.001
Hipertensión arterial	112 (25.6 %)	76 (31.8 %)	0.084
Enfermedad renal crónica	55 (12.6 %)	51 (21.3 %)	0.003
Enfermedad arterial periférica	17 (3.9 %)	12 (5 %)	0.484
Enfermedad cerebro - vascular	34 (7.8 %)	13 (5.4 %)	0.256
Patología autoinmune	12 (2.7 %)	9 (3.8 %)	0.462
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	50 (11.4 %)	27 (11.3 %)	0.963
Hepatopatía crónica	8 (1.8 %)	11 (4.6 %)	0.037
Neoplasia antigua	5 (1.1 %)	9 (3.8 %)	0.043
Portador desfibrilador automático implantable	69 (15.8 %)	47 (19.7 %)	0.197
Cirugía cardíaca previa	99 (22.6 %)	88 (36.8 %)	<0.001
Creatinina (mg/dl); media ± DE	1.37 ± 0.81	1.54 ± 1.54	0.117
Bilirrubina (mg/dl); media ± DE	1.20 ± 0.78	1.33 ± 1.03	0.099
Índice cardíaco (l/min/m ²); media ± DE	2.20 ± 0.58	2.29 ± 0.62	0.101
Presión arterial pulmonar media (mmHg); media ± DE	27.68 ± 10.64	30.27 ± 11.18	0.513
Resistencias vasculares pulmonares (Wood); media ± DE	2.13 ± 1.24	2.21 ± 1.32	0.500
Era del trasplante:			0.021
1991 – 1999	208 (47.5 %)	87 (36.4 %)	
2000 – 2007	136 (31.1 %)	89 (37.2 %)	
2008 – 2015	94 (21.5 %)	63 (26.4 %)	
<i>Situación clínica del receptor previa al TC, N (%):</i>			
Hospitalización previa	141 (32.2 %)	130 (54.4 %)	<0.001
INTERMACS 1 o 2	35 (8 %)	59 (24.7 %)	<0.001
Soporte mecánico circulatorio:			<0.001
Dispositivos de asistencia ventricular (no ECMO)	3 (0.7 %)	7 (3 %)	<0.001

ECMO	0 (0 %)	6 (2.5 %)	<0.001
BIACP	53 (12.1 %)	70 (29.3 %)	<0.001
Soporte vasoactivo	66 (15.1 %)	79 (33.1 %)	<0.001
Ventilación Mecánica Invasiva	25 (5.7 %)	49 (20.5 %)	<0.001
Infección Activa previa	28 (6.4 %)	36 (15.1 %)	<0.001
Catéter Venoso Central	50 (11.4 %)	71 (29.7 %)	<0.001
Sonda Urinaria	58 (13.2 %)	78 (32.6 %)	<0.001
<i>Características de los Donantes, N (%):</i>			
Sexo: Hombres	329 (75.3 %)	173 (72.4 %)	0.409
Edad (años), media ± DE	36.2 ± 15.8	35.6 ± 14.6	0.616
Causa de la muerte:			0.871
Accidente cerebro vascular	196 (44.7 %)	102 (42.7 %)	
Traumatismo cráneo - encefálico	213 (48.6 %)	121 (50.6 %)	
Otros	29 (6.6 %)	16 (6.7 %)	
Estancia en UCI (días); media ± DE	3.74 ± 7.15	3.85 ± 5.05	0.834
Donante con antibióticos	131 (30 %)	74 (31.2 %)	0.737
Donante con infección demostrada	45 (10.3 %)	29 (12.1 %)	0.459
<i>Eventos quirúrgicos, N (%):</i>			
Re - Trasplante	3 (0.7 %)	7 (2.9 %)	0.039
Trasplante multiorgánico	12 (2.7 %)	13 (5.4 %)	0.075
Trasplante cardíaco urgente	60 (13.7 %)	85 (35.6 %)	<0.001
Tiempo de isquemia fría (min), media ± DE	183.1 ± 74.3	194.8 ± 81.6	0.066
Tiempo de circulación extracorpórea (min), media ± DE	121.4 ± 39.9	130 ± 42.9	0.009
Fracaso primario del injerto	69 (15.8 %)	83 (34.7 %)	<0.001
Sangrado quirúrgico excesivo	38 (8.8 %)	70 (29.4 %)	<0.001
Reintervención quirúrgica	28 (6.8 %)	44 (18.4 %)	<0.001
Necesidad de transfusión (Concentrados de hemáties)	237 (55.1 %)	169 (73.2 %)	<0.001
Shock perioperatorio	140 (32.1 %)	152 (63.6 %)	<0.001
<i>Tratamiento inmunosupresor, N (%):</i>			
Terapia de Inducción			0.022
Muronab - CD3	237 (54.1 %)	107 (44.8 %)	
Basiliximab	178 (40.6 %)	122 (51 %)	
Inmunosupresión Basal			
Ciclosporina A	344 (78.7 %)	170 (71.1 %)	0.027
Tacrolimus	81 (18.5 %)	66 (27.6 %)	0.006
Azatioprina	187 (42.8 %)	77 (32.2 %)	0.007
Mofetil Micofenolato	231 (52.9 %)	159 (66.5 %)	0.001
Everolimus o sirolimus	6 (1.4 %)	2 (0.8 %)	0.719
<i>Profilaxis Anti – infecciosas, N (%):</i>			
Profilaxis quirúrgica con cefazolina	415 (95.8 %)	218 (92 %)	0.828
Quimioprofilaxis post - TC			
Trimetoprim-sulfametoxazol	387 (88.4 %)	219 (91.6 %)	0.184
Isoniacida	110 (25.1 %)	51 (21.3 %)	0.270
Pirimetamina	36 (8.2 %)	30 (12.6 %)	0.069
Nistatina	417 (95.2 %)	230 (96.2 %)	0.534
Itraconazol	214 (48.9 %)	146 (61.1 %)	0.002
Anfotericina B	121 (27.6 %)	77 (32.2 %)	0.209
Ganciclovir	314 (71.7 %)	193 (80.8 %)	0.009
Aciclovir	47 (10.7 %)	29 (12.1 %)	0.580

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación al tipo de enfermedad cardíaca subyacente y a la prevalencia de *diabetes mellitus*, enfermedad renal crónica, hepatopatía, neoplasia antigua, cirugía cardíaca previa, hospitalización previa al trasplante, uso de dispositivos invasivos (DAV, necesidad de drogas vasoactivas, VMI, uso de CVC y SV), infección previa al TC, retrasplante cardíaco y código urgente para TC.

Asimismo, la distribución de perfiles INTERMACS fue significativamente diferente entre los grupos. Se identificaron también diferencias significativas en cuanto a la incidencia de fallo primario del injerto, sangrado quirúrgico excesivo, necesidad de transfusión y reintervención quirúrgica, así como en la pauta inmunosupresora empleada.

Factores de riesgo para el desarrollo de infección nosocomial en el postoperatorio inmediato del trasplante cardíaco

En la Tabla 17 se detalla el resultado de los análisis de regresión logística univariante y multivariante diseñados con la intención de identificar predictores clínicos asociados con el riesgo de infección nosocomial postoperatoria tras el TC. Sólo se presentan aquellas variables cuya asociación con el evento de interés revelaron un valor de $p < 0.10$.

En el análisis multivariante de regresión logística “por pasos hacia atrás” se identificaron 7 variables como predictores clínicos independientes de infección nosocomial postoperatoria. Tres de ellas son antecedentes clínicos del receptor previos al TC: la presencia de *diabetes mellitus*, la esternotomía previa y la necesidad de VMI antes del TC; dos son eventos adversos perioperatorios: el sangrado quirúrgico excesivo –necesidad de transfusión de más de 10 CH– el fracaso primario del injerto; y los dos últimos son tratamientos post–trasplante: la pauta inmunosupresora basal con MMF (frente al empleo de azatioprina o el no empleo de un agente antiproliferativo) y la quimioprofilaxis antifúngica con itraconazol (frente al empleo de anfotericina o al no empleo de profilaxis antifúngica).

Tabla 17: Factores de riesgo de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco: análisis de regresión logística univariante y multivariante.

CEC: Circulación extracorpórea, CVC: Catéter venoso central. IC 95 %: Intervalo de confianza al 95 %. INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. OR: Odds - ratio. SV: Sonda vesical. VMI: Ventilación mecánica invasiva

	Análisis Univariante			Análisis Multivariante		
	OR	IC 95 %	P	OR	IC 95 %	P
Sexo: Hombre	0.69	0.44 – 1.08	0.104			
Edad (años)	1.00	0.99 – 1.01	0.988			
<i>Diabetes mellitus</i>	2.08	1.38 – 3.15	0.001	1.92	1.21 – 3.04	0.006
Insuficiencia renal crónica	1.89	1.24 – 2.87	0.003			
Disfunción hepática	2.59	1.03 – 6.54	0.043			
Historia de Neoplasia	3.39	1.12 – 10.23	0.030			
Efecto era:						
Era 2 vs. era 1	0.62	0.42 – 0.94	0.023			
Era 3 vs. era 1	0.97	0.64 – 1.48	0.911			
Hospitalización previa	2.51	1.82 – 3.47	<0.001			
Cirugía cardíaca previa	1.99	1.41 – 2.82	<0.001	1.56	1.06 – 2.31	0.024
Re – trasplante	0.23	0.06 – 0.89	0.034			
Trasplante Urgente	3.48	2.38 – 5.08	<0.001			
INTERMACS 1 o 2	3.77	2.40 – 5.94	<0.001			
Tiempo CEC (min)	1.01	1.00 – 1.01	0.011			
Soporte mecánico circulatorio	7.78	2.57 – 23.56	<0.001			
Vasopresores pre - TC	2.78	1.91 – 4.05	<0.001			
VMI pre - TC	4.26	2.55 – 7.11	<0.001	3.67	2.13 – 6.35	<0.001
Infección previa	2.59	1.54 – 4.37	<0.001			
Uso CVC	3.28	2.19 – 4.19	<0.001			
Uso SV	3.17	2.16 - 4.67	<0.001			
Basiliximab	1.52	1.11 – 2.09	0.009			
Itraconazol	1.64	1.19 – 2.26	0.002	2.09	1.46 – 2.99	<0.001
Ganciclovir	1.66	1.13 – 2.43	0.010			
Tacrolimus	1.67	1.15 – 2.43	0.007			
Mofetil micofenolato	1.781	1.28 – 2.47	0.001	1.61	1.13 – 2.31	0.009
Fracaso Primario del Injerto	1.93	1.54 – 2.41	<0.001	2.25	1.49 – 3.37	<0.001
Sangrado quirúrgico excesivo	4.30	2.78 – 6.66	<0.001	2.58	1.67 – 4.00	<0.001

Ante el inesperado hallazgo de una asociación independiente entre el uso de itraconazol y un mayor riesgo de infección nosocomial post-trasplante, realizamos un análisis más detallado de los datos para intentar explicar dicho hallazgo.

En la era más reciente (desde el año 2005), y tras la introducción de la anfotericina, el empleo de itraconazol se ha restringido mucho (menos del 20 % de los casos), siendo su principal razón la de evitar problemas de obstrucción de las tubuladuras de los respiradores en aquellos pacientes que se encontraban en VMI; y, de hecho, la práctica totalidad de estos trasplantados, tras ser extubados, volvieron a recibir anfotericina inhalada. A la vista de esto, se planteó la posibilidad de que el retraso en la extubación actuase como factor de confusión en la asociación observada entre el uso de itraconazol y la infección postoperatoria. Por ello se realizó un análisis estratificado, reflejado en la Tabla 18, que mostró un incremento del riesgo de infección en los pacientes tratados con itraconazol tanto frente a los que recibieron anfotericina como frente a los que no recibieron profilaxis, con independencia de la duración del soporte ventilatorio invasivo postoperatorio.

Tabla 18: Duración de ventilación mecánica invasiva, quimioprofilaxis antifúngica e incidencia de infección nosocomial postoperatoria.

Incidencia de Infección	Ventilación mecánica e intubación orotraqueal ≤ 24 horas post - trasplante (N= 339):	Ventilación mecánica e intubación orotraqueal > 24 horas post - trasplante (N= 338):
Global (N = 239)	63 (18.6 %)	176 (52.1 %)
Pacientes con itraconazol (N = 360)	46 / 201 (22.9 %)	100 / 159 (62.9 %)
Pacientes con anfotericina / no profilaxis (N = 317)	17/ 138 (12.4 %)	76 /179 (42.1 %)
P	0.015	<0.001

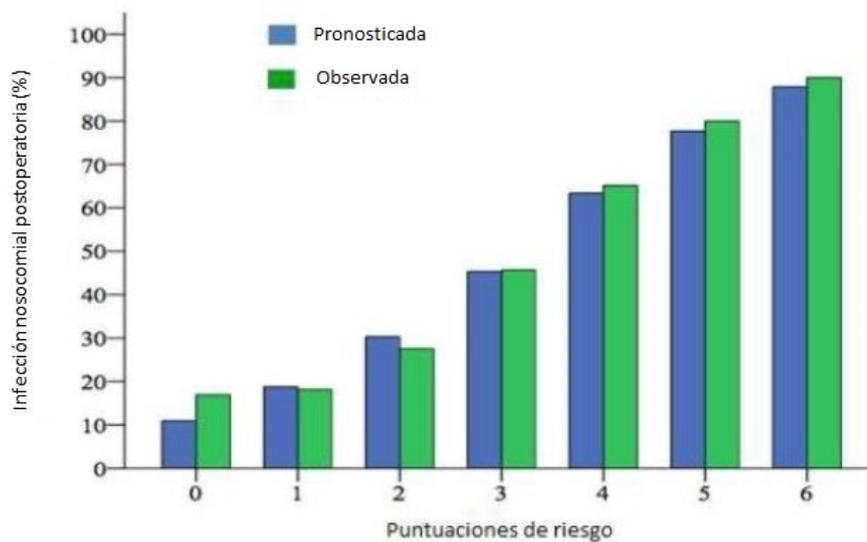
Modelo multivariante predictivo de infección nosocomial

Basándonos en los resultados del análisis multivariante previamente expuesto, desarrollamos un *score* de 7 variables y 8 puntos con el objetivo de predecir el riesgo de infección nosocomial postoperatoria tras el TC, que se describe en la Tabla 19. Para ello, hemos asignado 2 puntos de riesgo a la VMI pre – trasplante y 1 punto a las restantes variables identificadas como predictores independientes por la regresión logística multivariante. Este peso doble en el modelo que se ha concedido a la VMI se justifica porque es el componente que de forma individual muestra la asociación más potente con el riesgo de infección, con un OR de 3.67, frente a los restantes OR que se mueven en un rango de 1.56 a 2.58.

Tabla 19: *Score* predictivo de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco.

Factor de Riesgo:	Puntuación:
<i>Diabetes mellitus</i>	1
Esternotomía previa	1
Ventilación mecánica invasiva antes del trasplante	2
Fracaso primario del injerto	1
Sangrado excesivo	1
Tratamiento con Mofetil micofenolato	1
Profilaxis con Itraconazol	1
Total:	0 - 8

Tal y como se muestra en la Figura 4, la correlación entre la probabilidad de infección nosocomial postoperatoria observada y pronosticada fue buena en la práctica totalidad de categorías de riesgo. Únicamente en pacientes con puntuación de riesgo “0” se identificó una desviación numérica relevante (riesgo pronosticado 11 %, riesgo observado 16.9 %, relación “P/O” 0.65), si bien esta infraestimación no alcanzó la significación estadística (test Chi-cuadrado $p = 0.109$).



N	65	165	207	116	66	45	10
Pronosticada	11	18.8	30.3	45.3	63.4	77.7	87.9
Observada (%)	16.9	18.2	27.5	45.7	65.2	80	90
Relación P / O	0.65	1.03	1.12	0.99	0.97	0.97	0.97
Valor p	0.109	0.842	0.365	0.852	0.798	0.720	0.935

Figura 4: Comparación de la probabilidad de infección nosocomial postoperatoria pronosticada por el score propuesto y la probabilidad observada, de acuerdo a categorías de riesgo

N: Número de pacientes. P/O: Pronosticada / Observada

El modelo predictivo mostró una buena calibración interna en la población estudiada, con acuerdo a los resultados del test de Hosmer – Lemeshow ($p = 0.580$).

En la Figura 5 se presenta la curva COR del modelo predictivo. El análisis del área bajo la curva muestra una capacidad discriminativa entre moderada y alta para identificar a aquellos pacientes en riesgo de desarrollar una infección nosocomial durante el periodo post-operatorio tras el TC (Estadístico C = 0.74, IC 95 % 0.69 – 0.78).

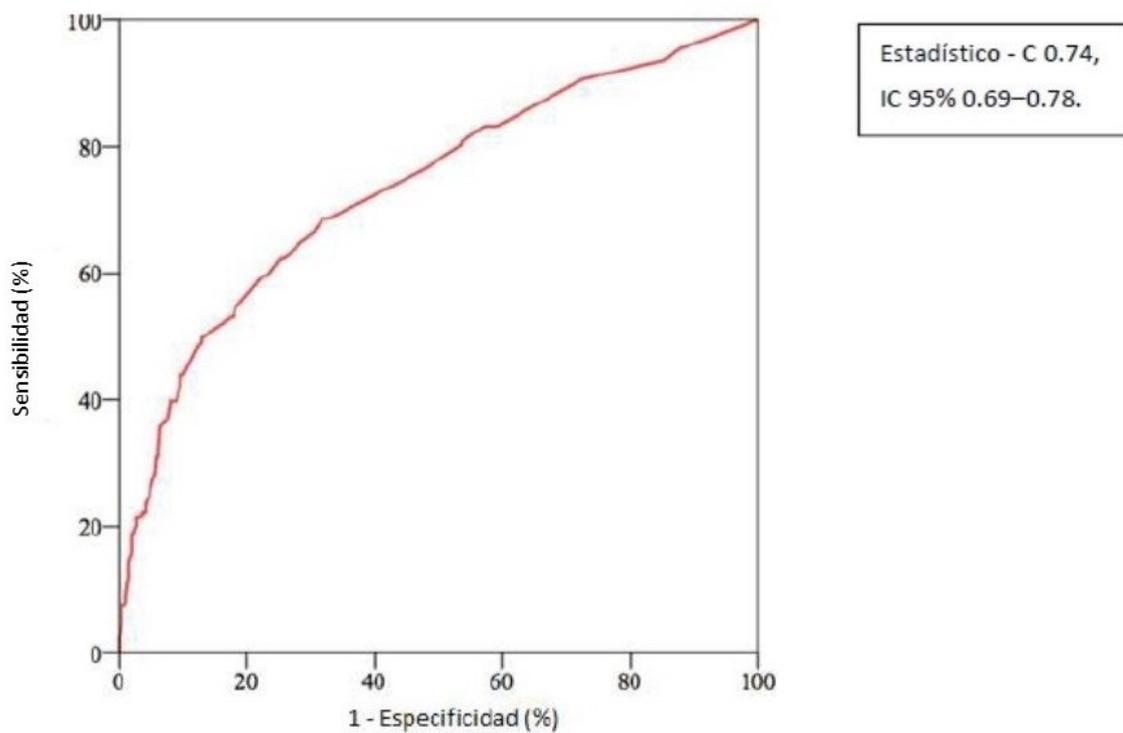


Figura 5: Curva COR: Exactitud del *score* clínico propuesto para predecir el riesgo de infección nosocomial postquirúrgica en el trasplante cardíaco

Curvas de supervivencia libre de eventos

La Figura 6 muestra la probabilidad acumulada de infección nosocomial postoperatoria tras el TC, estimado mediante el método de Kaplan–Meier, en los pacientes clasificados por el *score* predictivo descrito como en riesgo bajo (0 – 1 punto), medio (2 – 3 puntos) y alto (≥ 4 puntos). El test de rangos logarítmicos para tendencia lineal mostró un incremento significativo de la probabilidad de infección conforme a categorías crecientes de riesgo pronosticado por el *score* ($p < 0.001$).

Considerando el grupo de bajo riesgo (0 - 1 puntos) como la categoría de referencia, el Hazard Ratio para infección postoperatoria estimado mediante el método de regresión de Cox fue de 1.89 (IC 95 % 1.32 - 2.71) para los pacientes de medio riesgo (2 - 3 puntos) y de 5.12 (IC 95 % 3.52 – 7.45) para los pacientes de alto riesgo (≥ 4 puntos).

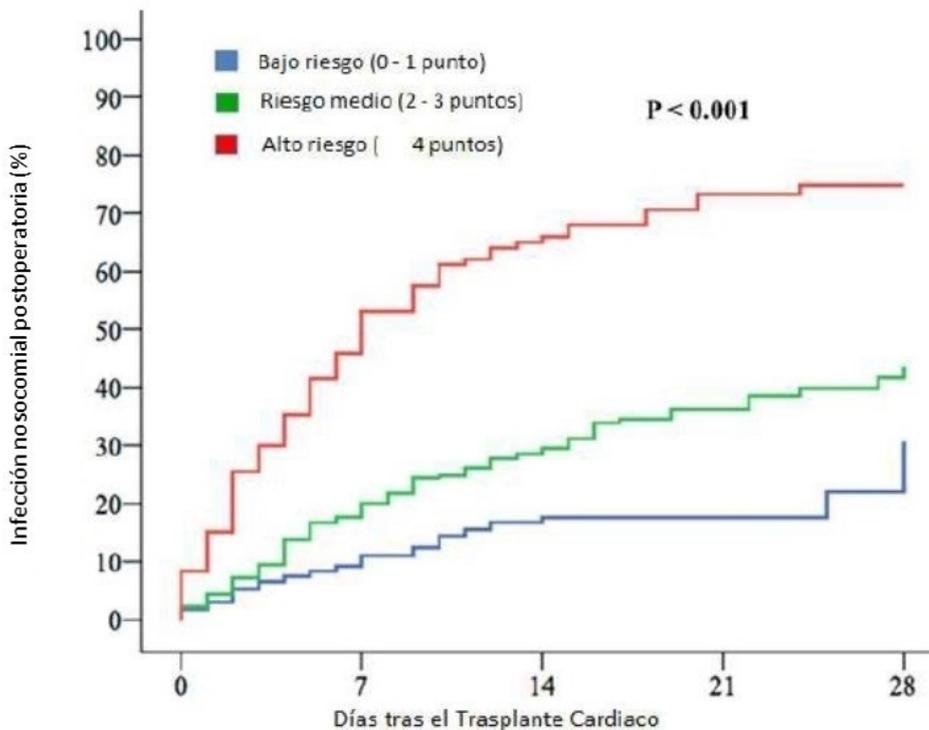


Figura 6: Probabilidad acumulada de infección nosocomial postoperatoria en 3 categorías de riesgo definidas en base a su puntuación en el *score* predictivo: análisis de Kaplan - Meier

Escala INTERMACS e infección postoperatoria

Como ya se ha descrito previamente (Tabla 17), el análisis univariante demostró una asociación estadísticamente significativa entre perfiles más bajos en la escala INTERMACS preoperatoria y mayor riesgo de infección nosocomial postoperatoria tras el TC (OR perfiles INTERMACS 1-2 vs. Resto = 3.77, IC 95 % 2.40 – 5.94, $p < 0.001$); no obstante, dicha asociación no se mantuvo de forma independiente en el análisis multivariante (OR perfiles INTERMACS 1-2 vs. resto = 1.54, IC 95 % 0.69 – 3.43, $p = 0.296$). En la Figura 7 se representan los focos de infección identificados en los pacientes del estudio, estratificados en base a su perfil INTERMACS preoperatorio.

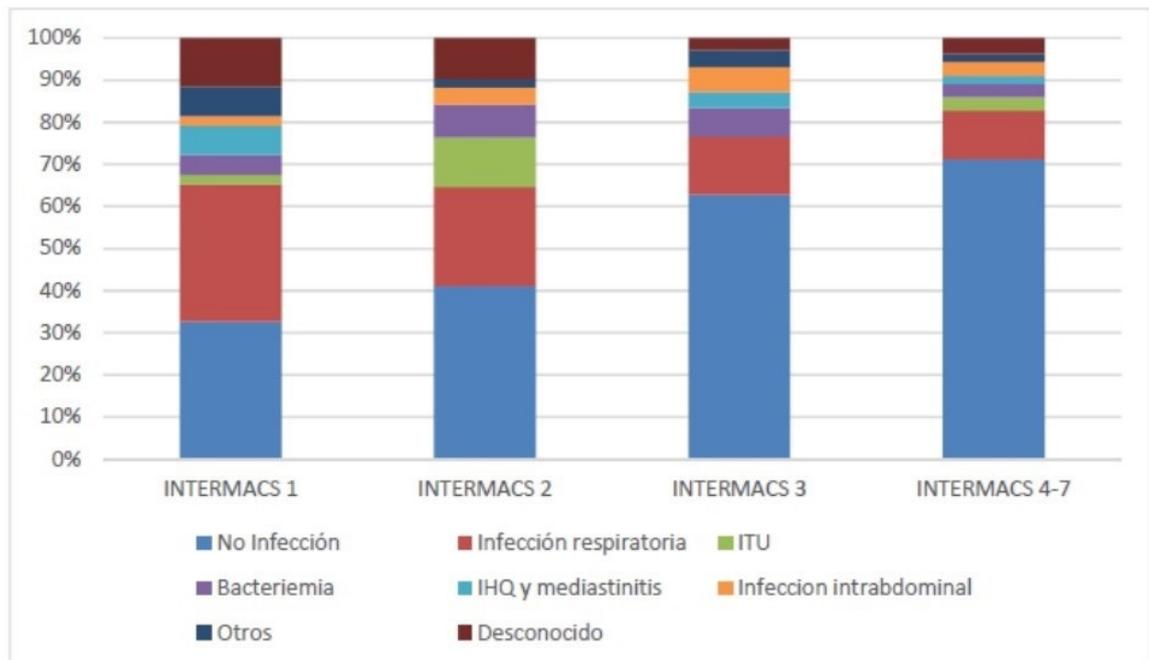


Figura 7: Incidencia acumulada de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco y distribución por focos en función del perfil INTERMACS preoperatorio del receptor

IHQ: Infección de la herida quirúrgica. INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Support*. ITU: Infección del tracto urinario

Dispositivos de asistencia circulatoria

En el análisis univariante (Tabla 17) se observó una asociación estadísticamente significativa entre el empleo de cualquier tipo de asistencia ventricular (BIACP, ECMO, Impella® y otras bombas centrífugas) antes del TC y un mayor riesgo de infección postoperatoria (OR 7.78, IC 95 % 2.57 - 23.56, $p < 0.001$); sin embargo, de nuevo esta asociación estadística se perdió en el análisis multivariante (OR 1.46, IC 95 % 0.59 – 3.62, $p = 0.420$).

En la Figura 8 se describe la incidencia acumulada de infección postoperatoria en función del tipo de soporte circulatorio mecánico utilizado antes del TC, mientras que en las Figuras 9 y 10 se muestran los tipos de infección y organismos causales de las mismas.

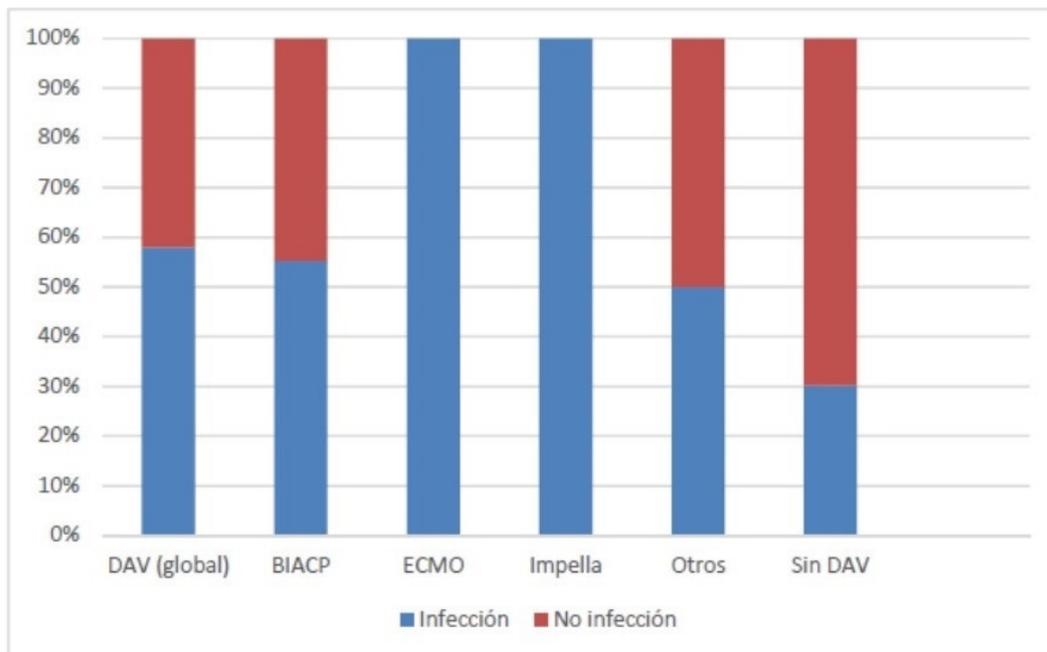


Figura 8: Incidencia acumulada de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco en función del tipo de asistencia circulatoria mecánica preoperatoria

BIACP: Balón intraórtico de contrapulsación. DAV: Dispositivos de asistencia ventricular. ECMO: Extracorporeal membrane oxygenator

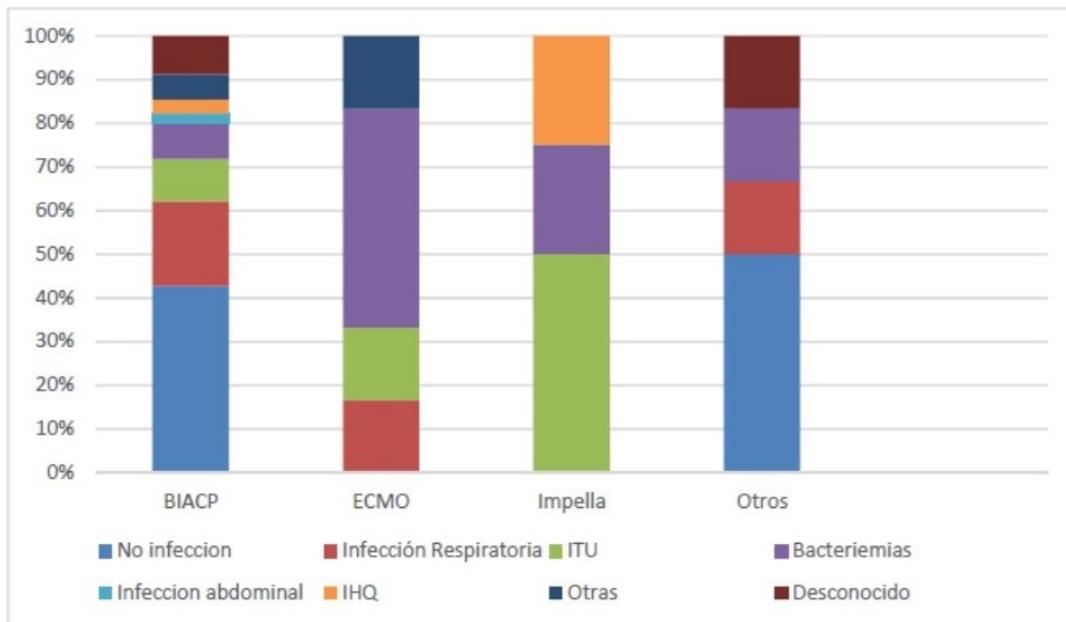


Figura 9: Distribución de focos de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco en función del tipo de asistencia circulatoria mecánica preoperatoria

BIACP: Balón intraaórtico de contrapulsación. ECMO: *Extracorporeal membrane oxygenator*. IHQ: Infección de la herida quirúrgica. ITU: Infección del tracto urinario

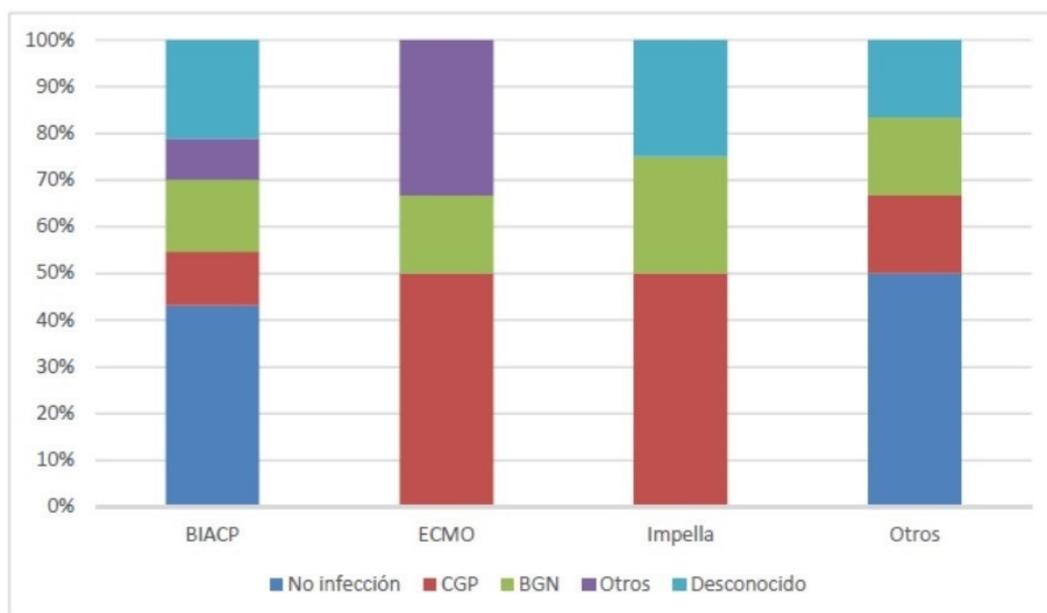


Figura 10: Principales gérmenes causales de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco en función del tipo de asistencia circulatoria mecánica preoperatoria

BGN: Bacilos gram negativos. BIACP: Balón intraaórtico de contrapulsación. CGP: cocos gram positivos. ECMO: *Extracorporeal membrane oxygenator*

Infección en el donante y su repercusión sobre el receptor

En 74 (10.9%) de los donantes cardíacos seleccionados se confirmó algún tipo de infección. En la Tabla 20 se describen dichas infecciones con detalle. En la Tabla 21 se realiza una comparativa entre aquellos pacientes trasplantados que recibieron un órgano procedente de un donante infectado y los que no, observándose que no hubo diferencias en cuanto al pronóstico postoperatorio de los receptores.

La infección del donante cardíaco no mostró una asociación estadística con el riesgo de infección postoperatoria nosocomial tras el TC en el análisis univariante (OR 1.21, IC 95 % 0.73 – 1.98, $p = 0.459$), motivo por el que ya no se incluyó en el multivariante.

Tabla 20: Infección en el donante cardíaco: Focos y Agentes causales (N = 74)

SCN: Estafilococos coagulasa negativos

Foco de infección	N	% *	Germen causal (N)
Respiratorio	47	66.2	Desconocido (20) <i>S aureus</i> (5) <i>E coli</i> (3) <i>Ps aeruginosa</i> (3) <i>Proteus spp</i> (2) <i>Haemophilus spp</i> (6) <i>Klebsiella spp</i> (2) <i>Enterobacter spp</i> (3) <i>Acinetobacter spp</i> (1) <i>Shewanella</i> (1) Polimicrobiana (1)
Urinario	3	4.2	<i>Enterococcus spp</i> (1) <i>E coli</i> (2)
Bacteriemia asociada a catéter	1	1.4	<i>S aureus</i> (1)
Bacteriemia Primaria	10	14.1	<i>S aureus</i> (4) SCN (1) Coco gram+ no identificado (1) <i>Streptococcus spp</i> (1) <i>E coli</i> (1) <i>Ps aeruginosa</i> (1) Polimicrobiana (1)
Colecistitis	1	1.4	Desconocido (1)
Meningitis	8	11.3	Desconocido (3) SCN (1) <i>Streptococcus spp</i> (2) <i>Neisseria meningitidis</i> (2)
Líquido de preservación	1	1.4	<i>E coli</i> (1)

* Sobre 71 pacientes (3 perdidos)

Tabla 21: Características de los receptores de trasplante cardíaco en base a la presencia ó ausencia de infección en el donante.

CMV: Cytomegalovirus. DE: Desviación estándar. INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*. UCI: Unidad de cuidados intensivos

	Donante sin infección (N = 603)	Donante con infección (N = 74)	P
<i>Características del Donante, N (%):</i>			
Sexo: Hombres	447 (74.3 %)	55 (74.3 %)	0.98
Edad (años), media ± DE	36.13 ± 15.48	34.86 ± 14.62	0.51
Estancia en UCI (días), media ± DE	3.39 ± 6.50	6.92 ± 5.45	<0.001
Empleo de antibióticos	143 (23.8 %)	62 (84.9 %)	<0.001
Serología toxoplasma diferentes en donante/receptor	366 (60.7 %)	46 (62.2 %)	0.81
Serología CMV diferentes en donante/receptor	200 (33.2 %)	22 (29.7 %)	0.55
<i>Características del Receptor, N (%):</i>			
Sexo: Hombres	500 (82.9 %)	65 (87.8 %)	0.28
Edad (años), media ± DE	54.14 ± 11.35	56.56 ± 9.76	0.08
<i>Diabetes mellitus</i>	92 (15.3 %)	18 (24.3 %)	0.04
Hipertensión arterial	161 (26.7 %)	27 (36.5 %)	0.07
Portador desfibrilador automático implantable	91 (15.1 %)	25 (33.8 %)	<0.001
Cirugía previa	167 (27.7 %)	20 (27 %)	0.90
Retrasplante	7 (1.2 %)	3 (4.1 %)	0.08
Trasplante combinado	22 (3.6 %)	3 (4.1 %)	0.86
INTERMACS 1 y 2	85 (14.1 %)	9 (12.2 %)	0.65
Trasplante cardíaco urgente	128 (21.2 %)	17 (23 %)	0.73
<i>Evolución posterior al trasplante, N (%):</i>			
Ventilación mecánica invasiva > 24 h	299 (49.6 %)	39 (52.7 %)	0.61
Fracaso primario del injerto	133 (22.1 %)	19 (26 %)	0.45
Shock perioperatorio	259 (43.1 %)	33 (44.6 %)	0.81
Reintervención	72 (11.9 %)	2 (2.7 %)	0.02
Trasfusión de concentrados de hematíes	360 (61.1 %)	46 (63.9 %)	0.65
Fracaso renal agudo	299 (49.7 %)	38 (52.1 %)	0.70
Rechazo	83 (13.8 %)	13 (17.6 %)	0.38
Antibióticos por sospechar infección en el donante	23 (3.8 %)	39 (53.4 %)	<0.001
Infecciones post – trasplante (al menos una)	210 (34.8 %)	29 (39.2 %)	0.46
Estancia media (días) ± DE	30.45 ± 34.09	40.09 ± 82.28	0.06
Reingreso en UCI	48 (8 %)	8 (10.8 %)	0.41
Supervivencia al alta	527 (87.4 %)	69 (93.2 %)	0.14

De los 74 receptores cuyo donante estaba infectado, 29 (39.2 %) presentaron al menos un episodio de infección postoperatoria; sin embargo, de éstas solamente 2 podrían (y no es posible asegurarlo de forma fehaciente) haber sido transmitidas por el injerto. En un caso, el donante había padecido una infección respiratoria por *E coli* y el receptor presentó

una infección del tracto urinario también por *E coli*; no obstante, la diferencia de focos así como el hecho de que se trata de una bacteria común hacen que la transmisión sea dudosa. En el otro caso, en el donante se detectó una bacteriemia polimicrobiana y el receptor desarrolló una mediastinitis cuya etiología no pudo ser filiada; en este caso, sí parece más probable la transmisión.

Infección del receptor previa al trasplante

En la población estudiada, 64 (9.5 %) receptores presentaron alguna infección previa al TC (Tabla 22). El análisis de regresión logística univariante mostró una asociación significativa entre la presencia de infección preoperatoria en el receptor y el riesgo de infección postoperatoria (OR 2.59, IC 95 % 1.54 – 4.37, $p < 0.001$); sin embargo, dicha asociación perdió su significación estadística tras el ajuste multivariante (OR 1.23, IC 95 % 0.56 – 2.69, $p 0.602$).

Tabla 22: Infección del receptor previa al trasplante cardíaco: focos y agentes causales.

IPPB: Infección de piel y partes blandas. SCN: Estafilococos coagulasa negativos

Foco	N	%	Germen causal (N)
Respiratorio	29	45.3 %	Desconocido (15) <i>S aureus</i> (6) <i>Streptococcus spp</i> (1) <i>E coli</i> (1) <i>H influenzae</i> (1) <i>Klebsiella spp</i> (1) <i>Enterobacter spp</i> (1) <i>Toxoplasma gondii</i> (1) Polimicrobiana (2)
Infección del tracto urinario	7	10.9 %	Desconocido (1) <i>Enterococcus spp</i> (3) <i>Proteus spp</i> (1) <i>Enterobacter spp</i> (1) Polimicrobiana (1)
Bacteriemia asociada a catéter	6	9.4 %	<i>S aureus</i> (1) SCN (3) <i>Klebsiella spp</i> (2)
Bacteriemia primaria	4	6.3 %	<i>S aureus</i> (1) SCN (1) <i>Veillonella</i> (1) Polimicrobiana (1)
Colecistitis	1	1.6 %	<i>E coli</i> (1)
Peritonitis	1	1.6 %	<i>Pantoea agglomerans</i> (1)
Flebitis	2	3.1 %	Desconocido (2)
IPPB	1	1.6 %	SCN (1)
Desconocido	13	20.3 %	Desconocido (13)

De estos 64 pacientes con infección preoperatoria, 36 (56.2 %) desarrollaron al menos una infección postoperatoria. Solo en tres de los casos la infección postoperatoria fue una recidiva de la desarrollada pre - trasplante: en un caso, se trató de una infección urinaria por *Enterococcus spp*; en los otros dos casos, una bacteriemia por SCN y una infección de piel y partes blandas bacteriémica también por SCN, ambas causantes de bacteriemias por SCN en el periodo post - trasplante; cabe señalar que estos dos últimos casos se trataron de pacientes que se trasplantaron de forma urgente y siendo ambos portadores de dispositivos de soporte mecánico circulatorio.

Evolución temporal de las infecciones postoperatorias y de sus factores de riesgo

En la población estudiada, observamos un incremento de la incidencia acumulada de infección nosocomial postoperatoria tras el TC a lo largo de los sucesivos periodos temporales (Era 1 (1991 – 1999): 29.5%, Era 2 (2000 – 2007): 39.6%, Era 3 (2008 – 2015): 40.1%; p de tendencia lineal = 0.021). Este incremento ha ido parejo al incremento en la prevalencia de varios de los factores identificados en nuestro análisis como predictores del riesgo de infección postoperatoria, tales como VMI preoperatoria, *diabetes mellitus*, sangrado quirúrgico excesivo, fracaso primario del injerto y uso de MMF. Por el contrario, hemos observado una disminución secular del empleo de itraconazol, mientras que la proporción de pacientes con esternotomía previa se ha mantenido estable (Tabla 23 y Figura 11).

Pese a esta tendencia evolutiva, nuestro análisis de regresión logística multivariante no mostró un efecto independiente de la era temporal sobre el riesgo de infección postoperatoria (OR Era 2 vs. Era 1 = 0.84, IC 95 % 0.49 – 1.49; OR Era 3 vs. Era 1 = 0.84, IC 95 % 0.41 – 1.69).

Tabla 23: Evolución temporal de los 7 factores de riesgo de infección nosocomial tras el trasplante cardíaco identificados en el estudio.

	Era 1: 1991 – 1999 (N = 295)	Era 2: 2000 – 2007 (N = 225)	Era 3: 2008 – 2015 (N = 157)	P
<i>Diabetes mellitus</i> , N (%)	35 (11.9 %)	33 (14.7 %)	42 (26.8 %)	<0.001
Cirugía cardíaca previa, N (%)	73 (24.7 %)	68 (30.2 %)	46 (29.3 %)	0.332
Ventilación mecánica invasiva preoperatoria, N (%)	19 (6.4 %)	36 (16 %)	19 (12.1 %)	0.002
Fracaso primario del injerto, N (%)	58 (19.7 %)	40 (17.8 %)	54 (34.6 %)	<0.001
Sangrado excesivo, N (%)	31 (10.5 %)	41 (18.2 %)	36 (23 %)	<0.001
Empleo de itraconazol, N (%)	181 (61.6 %)	149 (66.2 %)	30 (19.1 %)	<0.001
Empleo de mofetil micofenolato, N (%)	43 (14.6 %)	197 (87.9 %)	150 (95.5 %)	<0.001

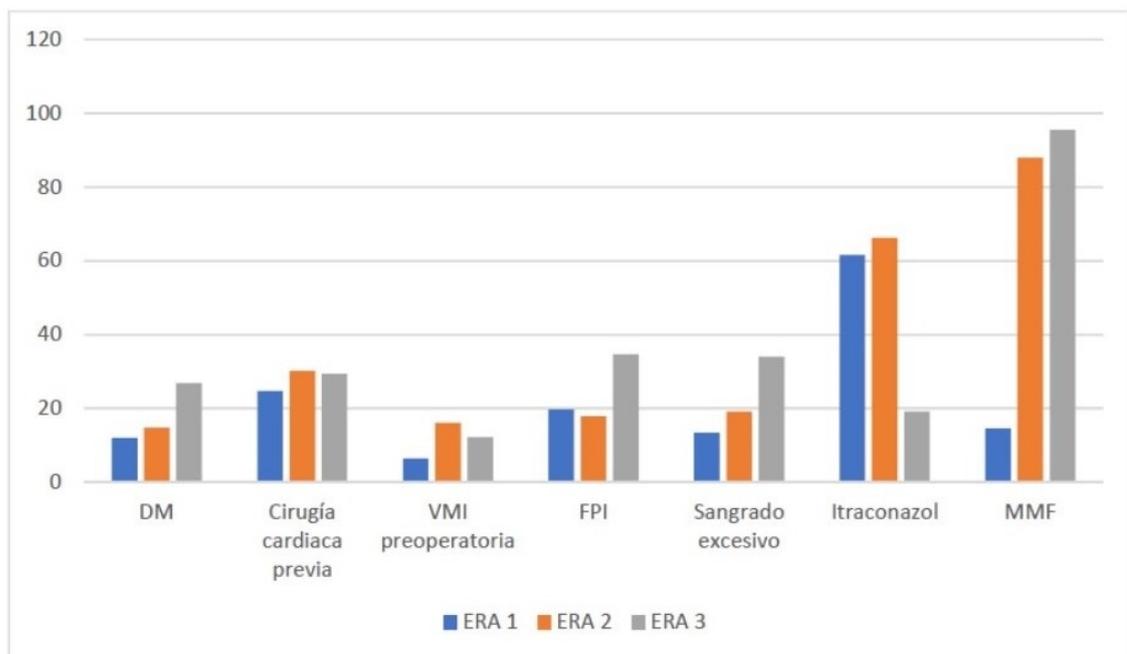


Figura 11: Evolución temporal de la prevalencia de los 7 factores de riesgo de infección nosocomial postoperatoria identificados en el análisis multivariante

DM: Diabetes mellitus. FPI: Fracaso primario del injerto. MMF: Mofetil micofenolato. VMI: Ventilación mecánica invasiva

La Tabla 24 muestra la tendencia temporal en la distribución de focos de infección postoperatoria por eras. La tendencia temporal de los microorganismos causales se representa en la Figura 12.

Tabla 24: Evolución temporal de la incidencia acumulada de infección postoperatoria nosocomial: análisis global y por focos.

IHQ: Infección de la herida quirúrgica

	Era 1 1991 - 1999 (N = 295)	Era 2 2000 - 2007 (N = 225)	Era 3 2008 - 2015 (N = 157)	P
Al menos una infección: N (%)	87 (29.5 %)	89 (39.6 %)	63 (40.1 %)	0.021
<i>Focos:</i>				
Infección Respiratoria	35 (11.9 %)	44 (19.6 %)	16 (10.2 %)	0.013
Infección del tracto urinario	6 (2 %)	9 (4 %)	13 (8.3 %)	0.006
Bacteriemias	6 (2 %)	9 (4 %)	13 (8.3 %)	0.006
Infección del tracto digestivo	13 (4.4 %)	9 (4 %)	3 (1.9 %)	0.390
IHQ y mediastinitis	6 (2 %)	6 (2.1 %)	4 (2.5 %)	0.882
Otros	7 (2.4 %)	4 (1.7 %)	6 (3.8 %)	0.445
Desconocido	14 (4.7 %)	9 (4 %)	8 (5.1 %)	0.866

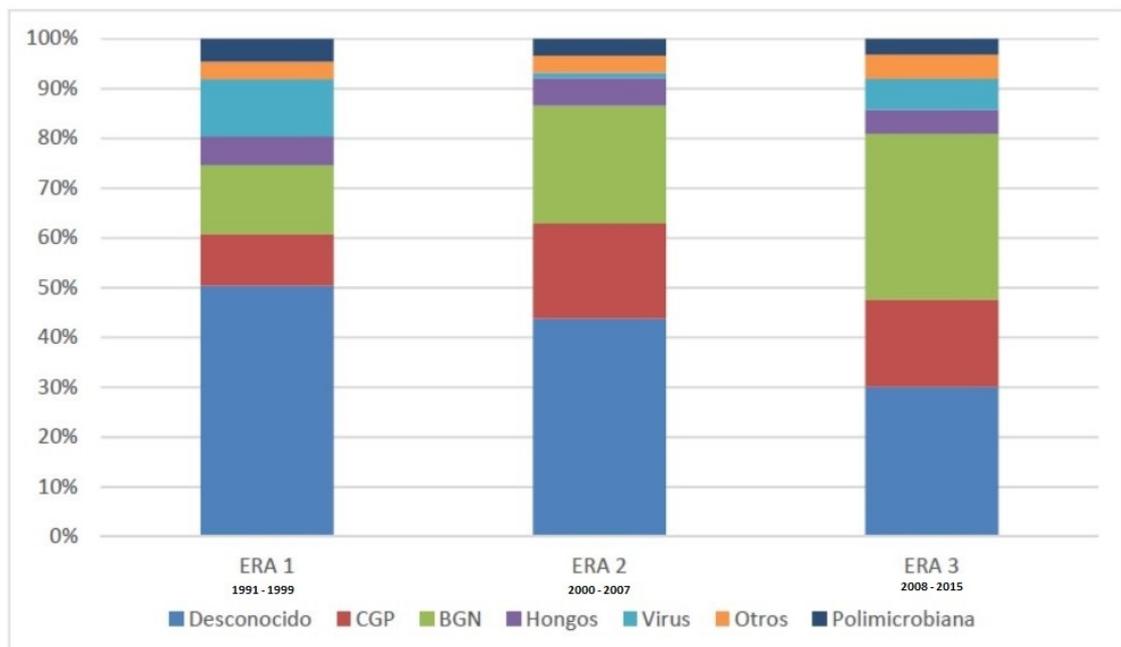


Figura 12: Distribución de los principales gérmenes causales de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco en cada una de las 3 eras temporales analizadas
 BGN: Bacilos gram negativos. CGP: Cocos gram positivos

DISCUSIÓN

Incidencia, localización y características generales de la infección

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el 35.3 % de los receptores de TC de nuestro centro presentaron al menos un episodio de infección nosocomial durante el postoperatorio inmediato (apareciendo más de la mitad durante la estancia en UCI, es decir, en el momento más precoz de este postoperatorio). Otros estudios publicados previamente presentan incidencias muy diversas, que oscilan entre el 20 y el 70 % (80, 83, 126, 188, 197). Esta llamativa variabilidad puede deberse a las distintas definiciones de infección usadas en distintas épocas, así como a las diferentes pautas de inmunosupresión y profilaxis empleadas en los distintos centros. La mayoría de los trabajos muestran cifras ligeramente más altas que el nuestro, si bien el periodo de seguimiento de éstos es más prolongado en el tiempo por lo que la comparación es difícil. Por el contrario, Van de Beek y colaboradores (150) aportan una incidencia menor, con un 22 % de infección postoperatoria en su población de 313 TC, recogidos entre 1998 y 2006 (es probable que en etapas más recientes la infección esté en aumento por la mayor complejidad y comorbilidades de los pacientes que se trasplantan).

La neumonía es el foco más frecuente seguido de la bacteriemia y la infección del tracto urinario y, sin duda, en este periodo temporal predominan las infecciones bacterianas, siendo los oportunistas relativamente infrecuentes, aunque ya aparecen, a diferencia de lo observado en otros pacientes que reciben cirugías cardíacas distintas al trasplante (208-211); estos hallazgos son plenamente concordantes con lo ya descrito en la literatura (75, 79, 83, 84, 150, 152, 212).

En cohortes más antiguas (83, 213, 214) se observa mayor frecuencia de oportunistas, en períodos más tempranos, en relación con pautas más agresivas de inmunosupresión, inducción con OKT3 y menor empleo de profilaxis.

Factores de riesgo de infección nosocomial: resultados del análisis multivariante

El objetivo principal de este trabajo es describir los predictores clínicos de infección precoz postoperatoria en los receptores de un TC. Al desarrollar el modelo multivariante se han identificado como factores de riesgo independiente tres variables relacionadas con la condición basal del paciente (la cirugía cardíaca previa, la *diabetes mellitus* y la necesidad de VMI previa al TC), dos complicaciones relacionadas con la cirugía (el fracaso primario del injerto y el sangrado excesivo) y dos pautas farmacológicas (el empleo de MMF y de Itraconazol).

La asociación entre *diabetes mellitus* y el riesgo de infecciones postquirúrgicas está bien definida (21, 215), especialmente su relación con la infección de la herida quirúrgica (216). En el TC, el nuestro no es el único trabajo que la identifica como factor de riesgo de infección: Marelli y colaboradores (217) revelan que en su población de trasplantados con *diabetes mellitus* las infecciones son más frecuentes que en los no diabéticos, fundamentalmente durante los primeros tres meses tras el trasplante, pero en su seguimiento posterior, siguen observando dicha tendencia hasta 4 años después. La *diabetes mellitus* es una enfermedad sistémica con afectación multiorgánica que favorece el desarrollo de un estado proinflamatorio e inmunoparalizado (218), de ahí su importancia en la aparición de patología infecciosa. Además, la *diabetes mellitus* se ha descrito también como un factor de riesgo de fracaso del injerto en el TC (219).

La VMI, especialmente si es de larga duración, se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones respiratorias nosocomiales (188, 220), de hecho, la neumonía

asociada a ventilación mecánica es una entidad *per se*, con características clínicas, diagnósticas y terapéuticas propias, que la diferencian de otras infecciones nosocomiales (221). Además, en nuestra población, los candidatos a TC que están intubados suelen requerir otras terapias de soporte de órganos, como depuración renal extracorpórea o soporte circulatorio mecánico, que a su vez también se relacionan con mayor riesgo de infecciones (158, 195, 222). La suma de estas dos razones puede explicar porque esta variable es el predictor de infección más potente detectado en nuestra población con un OR de 3.67.

La cirugía cardíaca previa incrementa la complejidad de una nueva cirugía cardíaca: se asocia con mayor riesgo de sangrado y mayores necesidades de transfusión, provoca tiempos más prolongados de isquemia fría y de CEC (223); y además se asocia con mayor incidencia de fracaso primario del injerto, de infección postquirúrgica (212, 224) y con estancias hospitalarias más prolongadas (84). Es un factor de riesgo para la aparición de infecciones descrita en múltiples estudios previos, en relación con el trasplante cardíaco (84, 89, 212, 225) pero también con otros trasplante de órgano sólido diferentes (224, 226). El sangrado excesivo y el fracaso primario del injerto también se han relacionado con el desarrollo de infección post - trasplante (195, 212, 227). Así, que estas tres variables se hayan identificado como factores de riesgo independiente de la infección precoz en nuestro estudio, es un resultado plenamente congruente con la literatura previa. La complejidad quirúrgica elevada se ha relacionado con el desarrollo de infección posterior (85, 88, 151, 191, 195, 212, 220), y esta asociación se observa tanto en las infecciones tempranas como en las que aparecen a más largo plazo; el sangrado excesivo y también los tiempos prolongados de CEC y la reintervención (que en nuestro análisis univariante se asocian con el desarrollo de infección, aunque no así en el multivariante) pueden ser marcadores indirectos

de esta mayor complejidad. Además, la transfusión de hemoderivados se ha relacionado con las infecciones postoperatorias en la cirugía cardíaca en general (228), aún sin el componente de inmunosupresión que supone un trasplante: y es una relación prácticamente lineal: a mayor número de CH y unidades de plaquetas transfundidas, mayor riesgo de infección bacteriana.

El tratamiento inmunosupresor es uno de los determinantes principales del riesgo de infección en los receptores del TC (12, 18, 151). En nuestra cohorte, el uso de MMF se asoció de forma independiente con una mayor incidencia de infección temprana. Este resultado puede explicarse por el mayor efecto inmunosupresor que presentan las pautas que incluyen MMF al compararlas con los regímenes basados en la azatioprina o con aquellos que se realizan sin agentes antiproliferativos. En estudios previos se ha descrito con frecuencia una fuerte asociación entre el uso de esteroides (especialmente a dosis altas) y el riesgo de infección post - trasplante (84, 110, 195); sin embargo, nosotros no hemos detectado esta correlación, seguramente porque en este periodo tan temprano del trasplante todos los receptores están tratados con dosis altas de metilprednisolona según protocolo.

Hemos observado un incremento estadísticamente significativo del riesgo de infección temprana tras el TC entre los receptores que recibieron profilaxis antifúngica con itraconazol oral, al compararlos tanto con aquellos que recibieron anfotericina como con los que no recibieron quimiprofilaxis. Ante este inesperado resultado, planteamos la hipótesis de que el itraconazol quizás eleva el riesgo de infección por su capacidad para aumentar la biodisponibilidad y por tanto los efectos inmunosupresores de los ICN (229, 230). Además, también se ha observado que, *in vitro*, el itraconazol tiene *per se* propiedades inhibitoras de

la proliferación de los linfocitos T (231, 232), si bien nunca se han demostrado consecuencias clínicas de este fenómeno. En el siguiente apartado, se detalla con más calma este resultado.

1. Profilaxis antifúngica: Itraconazol como factor de riesgo de infección:

Las infecciones fúngicas son una causa importante de morbi - mortalidad en los receptores de un trasplante de órgano sólido; la *Candida spp* es el agente causal más frecuente (179) (excepto en el trasplante pulmonar, donde predomina la aspergilosis), pero *Aspergillus spp* es el que causa una mayor mortalidad (79, 81), llegando a alcanzar cifras del 62 – 96 % (89, 184). En el TC existen distintos resultados según las series: en algunas la infección por *Aspergillus* es la más frecuente (181), seguida de la *Candida*, mientras que en otras es al revés (100, 178). Por la gravedad de estas infecciones, la posibilidad de reducir su incidencia ha resultado muy atractiva. Sin embargo, en el TC no existe consenso sobre el empleo de profilaxis debido, por un lado, a la ausencia de ensayos clínicos que comparen las diferentes estrategias y por otro, a las importantes diferencias epidemiológicas entre regiones geográficas y centros hospitalarios (101); esto lleva a que las recomendaciones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de las IFI presenten un nivel de evidencia bajo (233) y a que las pautas profilácticas sean específicas de cada programa de TC (234).

Los fármacos más frecuentemente empleados son la anfotericina inhalada y el itraconazol oral (18, 79, 235), pero también se ha sugerido el uso de voriconazol (100), limitado por su toxicidad, de equinocandinas (233), e incluso se han descrito experiencias minoritarias con posaconazol (98, 99, 236).

La anfotericina inhalada se ha empleado extensamente en el trasplante pulmonar y ha demostrado su eficacia para reducir la incidencia de aspergilosis invasiva en esta

población (237-239); tanto la forma deoxicolato como la liposomal y el complejo lipídico presentan similar eficacia y seguridad (93-95), aunque parece que éste último es el mejor tolerado (92). Como efectos adversos se ha descrito tos y broncoespasmo (237, 238), aunque la tasa de retirada del fármaco es baja. En el TC, diferentes grupos de trabajo la han empleado (18, 74, 84, 91, 100, 240), observando una reducción de las tasas de infección fúngica, en estudios retrospectivos y observacionales. Otros grupos de trabajo han presentado sus resultados con itraconazol (85, 89), mostrando también reducción en sus cifras de IFI. A la vista de estos resultados tan dispares, en 2014 se publicó una revisión sistemática (96) que intentaba establecer la eficacia y las pautas idóneas de profilaxis: identificó 5 estudios retrospectivos (y ningún ensayo clínico randomizado) y concluyó que la profilaxis universal, tanto con itraconazol como con anfotericina inhalada, redujo significativamente la incidencia de las IFI y la mortalidad atribuida a las mismas. Así, concluyeron que, por un lado, son precisos más estudios para estandarizar dosis y fármacos a emplear, y por otro, que parece razonable emplear profilaxis antifúngica primaria cuando la incidencia de aspergilosis sea $\geq 5\%$.

No sólo se emplean múltiples fármacos, si no, que tampoco hay acuerdo sobre si la profilaxis antifúngica debe ser universal o dirigida a subpoblaciones concretas: algunos autores consideran que la profilaxis sólo estaría indicada en aquellos pacientes que presenten uno o más factores de riesgo (184, 233), pero también hay programas de TC (incluido el nuestro) que apuestan por la profilaxis universal.

Muñoz y colaboradores (85) identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de aspergilosis invasiva precoz en el TC la reintervención quirúrgica, la infección por CMV, el empleo de hemodiálisis y la existencia de al menos un caso confirmado de aspergilosis en el

mismo programa durante el periodo de tiempo comprendido entre los dos meses previos y los dos posteriores a la realización del TC. Además, establecieron que la profilaxis con itraconazol oral es un factor protector independiente, que se asoció con un incremento de la supervivencia al año, sugiriendo que la profilaxis antifúngica debería ofrecerse, al menos, a los pacientes con uno o más factores de riesgo. Otros factores de riesgo identificados son la colonización del tracto respiratorio por *Aspergillus spp* (184), la presencia de 2 o más episodios de rechazo agudo, las dosis altas de inmunosupresores, la insuficiencia renal y el reingreso en UCI (101).

En las guías clínicas de la IHSIT acerca del manejo de la infección fúngica en los receptores de trasplantes cardiorrespiratorios y dispositivos de asistencia mecánica (100) señalan que pueden ser eficaces tanto la anfotericina como el voriconazol, pero sin fijar recomendaciones formales acerca del empleo de profilaxis (hacen hincapié en la necesidad de cada centro de conocer su epidemiología y sus tasas de resistencias y colonizaciones).

Con respecto a nuestro centro, en 2010, se publicó un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar la incidencia de aspergilosis invasiva durante los 3 primeros meses post - TC, y relacionarla con la profilaxis administrada (97): se identificaron 571 pacientes divididos en un grupo A que no recibió profilaxis (de 1991 a 1994, 99 pacientes), un grupo B tratado con itraconazol oral 3 meses (de 1995 a 2004, 352 pacientes) y un grupo C que recibió anfotericina inhalada también 3 meses (de 2004 a 2009, 120 pacientes). La incidencia global de aspergilosis invasiva fue de 1.75 %, con una mortalidad del 20 %; al analizar cada subgrupo se encontró una incidencia del 5 % en el grupo A, del 1.4 % en el B y del 0 % en el C, siendo estas diferencias estadísticamente significativas entre A y B (p 0.030) y entre A y C (p 0.013), pero no entre B y C. No hubo efectos adversos relacionados con el itraconazol. La

anfotericina en general fue bien tolerada, pero hubo que retirarla en tres casos, por broncoespasmo y obstrucción de la vía aérea (los tres se encontraban en VMI). Ante estos resultados, aunque la incidencia de aspergilosis era baja, se optó por la profilaxis universal, dada su mortalidad del 20%. Como la interacción entre el itraconazol y los ICN podía complicar el manejo de los pacientes, se decidió sustituirlo por la anfotericina.

En la literatura hay varios trabajos que describen los efectos de voriconazol, itraconazol y posaconazol en la farmacocinética de los ICN y del sirolimus, de forma que su administración conjunta genera un incremento en los niveles séricos de dichos inmunosupresores (229). Además, distintos estudios *in vitro* sugieren que el itraconazol es un inhibidor de la proliferación de células T, aunque nunca se demostró que este fenómeno tuviese consecuencias clínicas (232, 241). Leather y colaboradores (242) demostraron en un estudio farmacocinético, abierto, prospectivo y controlado, que al administrar itraconazol como tratamiento antifúngico en una población de pacientes receptores de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, tratados con ciclosporina A o con tacrolimus, las concentraciones séricas de estos fármacos se elevaban dentro de las primeras 48 – 72 h de tratamiento conjunto, con un incremento medio del 83 % en el caso del tacrolimus ($p < 0.0001$) y del 80 % en el caso de la ciclosporina ($p 0.0001$); los autores recalcan que esta interacción es predecible y significativa, por lo que sugieren que reducir las dosis de los ICN es necesario al iniciar una terapia con itraconazol. Perrella y colaboradores (230) observaron que el itraconazol puede incrementar la biodisponibilidad y, con ello, los efectos inmunosupresores de los ICN; dicho efecto desaparece al retirar el itraconazol, y en las dosis empleadas como profilaxis, ésta fue segura y eficaz. En la misma línea, Muñoz y colaboradores (90) también describen un incremento de los niveles de ciclosporina y de

tacrolimus con el itraconazol, pero el empleo de éste durante 3 meses, es seguro y sin efectos adversos.

En relación con nuestros resultados, como ya se señaló previamente, una explicación posible a nuestro hallazgo es la existencia de algún factor de confusión que no ha sido detectado, si bien, ni la duración de la VMI ni el factor “Era” han resultados relevantes, por lo que esta asociación entre el itraconazol y el riesgo incrementado de infección postoperatoria puede ser consistente y legítima. Como también se ha justificado previamente, existen razones biológicas que apoyan la plausibilidad de esta relación, siendo la más importante la interacción con los ICN, que conlleva un incremento de sus efectos inmunosupresores.

Dada la naturaleza retrospectiva y observacional de este trabajo, para confirmar la potencial asociación entre el itraconazol y el riesgo de infecciones postquirúrgicas en los TC se necesitan más estudios específicamente dirigidos a testar esta hipótesis. En cualquier caso, ante estos resultados, parece razonable monitorizar los niveles séricos de los ICN en aquellos pacientes tratados con esta combinación farmacológica.

Desarrollo de un modelo predictivo del riesgo de infección y su aplicación clínica

Basándonos en los resultados del modelo multivariante, se ha elaborado un *score* con 7 variables y 8 puntos para predecir el riesgo de desarrollar una infección intrahospitalaria durante el periodo postoperatorio precoz en los receptores de un TC. La validación interna de dicho *score* muestra una buena calibración entre las categorías de riesgo, excepto por una moderada infraestimación de la incidencia real del evento de interés en la categoría de riesgo más bajo (los pacientes con 0 puntos). Este resultado sugiere la existencia de otros factores de riesgo adicionales que no hemos sido capaces de identificar con este análisis. Pese a ello, la escala muestra una adecuada capacidad para dividir a los pacientes en tres categorías: bajo, moderado o alto riesgo de infección, como se muestra con el análisis de la curva COR.

Desde un punto de vista clínico, el principal interés de este modelo es que puede servir de ayuda a los facultativos para optimizar el manejo terapéutico en este primer periodo del TC: por ejemplo, ante un paciente en el que prevemos un riesgo elevado de infección, el médico tratante puede mantener un régimen inmunosupresor menos intenso en esta fase inicial del postoperatorio, especialmente si el riesgo de rechazo es bajo. Es posible además llevar a cabo un seguimiento más estrecho y un manejo más agresivo de las complicaciones infecciosas en estos individuos. Así, son pacientes en los que la determinación seriada de los marcadores de infección podría resultar beneficiosa: la procalcitonina y, más recientemente, la proadrenomedulina y la presepsina, han demostrado su utilidad como marcadores tempranos de infección bacteriana en la población general (243-245), y como marcadores pronóstico, en el caso de la proadrenomedulina (246,

247); en los pacientes inmunosuprimidos, aunque hay menos evidencia sobre su eficacia, también se ha visto que, sobre todo las determinaciones seriadas, apoyan el diagnóstico de infección bacteriana en el caso de neoplasias (248) y en el de los trasplantes de órgano sólido (249), donde sus niveles pueden elevarse antes de que aparezcan signos o síntomas de infección (250, 251). Así, aunque el diagnóstico y la decisión de tratar una infección debe hacerse en base a la combinación de un cuadro clínico y analítico, incluyendo los niveles de procalcitonina, proadrenomedulina o presepsina, junto con otras variables, y no guiarse de forma aislada por una determinación de un único parámetro, es posible que en la población de más alto riesgo si pueda ser una estrategia adecuada la determinación seriada de estos marcadores, para intentar adelantar el diagnóstico de los cuadros infecciosos. Esta hipótesis requiere más estudios, diseñados específicamente para su confirmación. Merece la pena destacar además otros dos aspectos que, en relación específica con el TC pueden reforzar esta idea: por una parte, Boeken y colaboradores (252) demostraron que en las respuestas inflamatorias generadas por la CEC, la procalcitonina no se eleva (mientras que la proteína C reactiva si lo hace), por lo que permite diferenciar estas dos entidades. Por otra, más recientemente también se ha observado que la presepsina puede emplearse como marcador de infección en aquellos pacientes tratados con globulina antitimocítica (253), al contrario que otros marcadores de infección, cuya respuesta se altera con dicha terapia.

Otro punto importante de nuestros resultados es que refuerzan la importancia de determinadas medidas que pueden reducir el riesgo infeccioso tras una cirugía cardíaca, como son el control glucémico estricto en los pacientes diabéticos, el evitar transfusiones sanguíneas innecesarias y el potenciar una rápida emancipación del soporte mecánico ventilatorio.

Finalmente, la incidencia de infección postoperatoria es un parámetro de calidad muy útil para los equipos quirúrgicos, de modo que ante la presencia de desviaciones excesivamente marcadas entre las tasas de infección observadas y las predichas, sería adecuado iniciar investigaciones para identificar y corregir potenciales problemas subyacentes, causantes de dicha desviación.

Papel de la escala INTERMACS

La escala INTERMACS permite estratificar a los pacientes con IC avanzada en 7 niveles y ha demostrado su utilidad para predecir la mortalidad y las complicaciones postoperatorias tras el implante de un DAV (254, 255); también resulta adecuada para estimar el pronóstico de aquellos pacientes que reciben un TC urgente (201): el trasplante en situación de INTERMACS 1 y 2 implica una mayor mortalidad a corto plazo y también se correlaciona con mayor incidencia de infecciones postoperatorias, cosa que nuestro análisis univariante corrobora, aunque no el multivariante. Así, los perfiles más bajos de la escala INTERMACS, se asocian con un peor pronóstico a corto plazo, y esto se debe en la mayoría de los casos, al desarrollo de fracaso primario del injerto (variable con un peso importante y que sí se identifica como factor de riesgo independiente de infección nosocomial postoperatoria en nuestro trabajo). Si a eso se le añade el hecho de los pacientes en INTERMACS 1 y 2 suelen presentar ingresos más prolongados, mayor invasividad, empleo de DAV y frecuentemente VMI, que las infecciones sean más frecuentes que en puntuaciones INTERMACS más elevadas, es un resultado acorde con las restantes conclusiones de este trabajo.

Papel de los dispositivos de asistencia circulatoria

Con los DAV se han descrito incidencias de infección postoperatoria entre el 25 y el 75 % de los casos (84, 188, 212); y con el incremento de su empleo, aumenta también el número de infecciones (8, 17, 191, 256). Además, el empleo de DAV se asocia con tiempos más prolongados de VMI, con cirugías más prolongadas y con tasas más elevadas de sangrado (257), de modo que ciertos factores de riesgo de infección se entrelazan unos con otros. En nuestro univariante encontramos esta asociación, pero no se mantiene en el multivariante, quizás porque nuestra muestra todavía es pequeña y por el mayor peso que supone la VMI. Sin embargo, si es cierto, que la inmensa mayoría de los pacientes portadores de algún tipo de asistencia mecánica desarrollan cuadros infecciosos (258). Muchos de estos pacientes desarrollan infecciones asociadas al dispositivo, que no se eliminan hasta su retirada: en el estudio de Abe y colaboradores (259) el 40 % de sus pacientes con DAV se trasplantaban con datos de infección activa, y esta infección previa se identificó como factor de riesgo para el desarrollo de infección precoz postoperatoria.

En el trabajo de Pons y colaboradores (225) el ECMO es uno de los factores independientes de riesgo de infección, tanto precoz como tardía, identificados. En nuestra serie, de hecho, todos los pacientes con ECMO y con Impella® desarrollaron alguna infección postoperatoria, con predominio de bacteriemias. Y dos de los tres casos en que se sospechó que una infección previa al TC recidivó tras el mismo se correspondían con pacientes trasplantados de forma urgente, portando asistencias circulatorias.

Infección en el donante

En nuestro estudio, ninguna de las variables asociadas al donante se relacionó con la infección. Aunque la presencia de infección activa en un potencial donante contraindica la donación (18, 260), en ocasiones se trasplantan órganos de donantes infectados, bien sea por desconocimiento de dicha infección o bien por que ésta se encontraba bajo control: con germen identificado, correctamente tratado, desestimando el uso del órgano donde asiente la infección y sin datos de shock séptico (163). Las dificultades para obtener donantes han llevado a que la posibilidad de emplear donantes infectados se valorase ya tiempo atrás, con resultados favorables (261). Se han reportado cifras de infecciones provocadas por el donante inferiores al 1 % (187), si bien distintos grupos de trabajo han presentado resultados en los que la infección del donante se convierte en una fuente de infección para el receptor (172, 188, 199, 224), pero no es el caso de nuestra serie: se corrobora que el empleo de donantes infectados, pero correctamente identificados y tratados, es seguro. El foco de infección más frecuente en el donante es el respiratorio (262), cosa que también se observa en nuestra serie.

En 2008 se publicaron los resultados de la Red de Estudio de la Infección en el Trasplante (263) a este respecto: doscientos noventa y dos pacientes (8.8 %) de un total de 3322 trasplantes de órgano sólido consecutivos recibieron órganos procedentes de un donante infectado. En estos 292 pacientes se detectaron 70 episodios infecciosos en los primeros 30 días post – trasplante, y a su vez, se identificó como infección transmitida por el donante 5 casos (1.7 %), de los cuales dos fallecieron a consecuencia de dicha infección. Sin embargo, la supervivencia global a los 30 días no presentó diferencias entre los receptores que recibieron un órgano procedente de un donante infectado y los que no.

Mattner y colaboradores (264) analizaron la transmisión desde injertos contaminados, con unos resultados semejantes: en una población de 282 trasplantes de órgano sólido (que incluían trasplantes cardíacos, pulmonares, cardio - pulmonares y hepáticos), 149 órganos estaban contaminados. Durante el postoperatorio, se desarrollaron un total de 95 episodios infecciosos, y al comparar la incidencia de infecciones entre los receptores que recibieron un órgano contaminado y los que no, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Se identificaron 11 casos en los que la infección postoperatoria coincidía en germen con el detectado en el donante; de estos 11 se pudieron genotipar 6 y solamente 1 de ellos fue coincidente, de tal forma que concluyeron que la infección transmitida por el donante probada fue del 0.35 % y la posible del 1.7 %, cifras cercanas a las que podemos estimar en nuestra serie.

Infección del receptor previa al trasplante

La presencia de una infección previa (tratada y con criterios de curación, pues lo contrario es generalmente contraindicación para llevar a cabo el TC) también se asoció con más riesgo de infección en el postoperatorio, aunque sin relevancia en nuestro análisis multivariante.

Las bacteriemias relacionadas con los DAV (265), así como las relacionadas con BIACP (266) y con los cables de MP y DAI (267) se perpetúan frecuentemente hasta la retirada de dichos dispositivos, y su recidiva es habitual en el post - trasplante, pero su manejo suele ser eficaz y seguro, y no contraindican el trasplante. Los resultados de nuestra serie coinciden con esto ya que dos de las tres infecciones identificadas como recidivas tuvieron lugar en pacientes con ECMO, como ya se ha señalado con anterioridad.

Algunos centros han presentado experiencias con infecciones activas en el momento de realizar el TC con buenos resultados (268), si bien manteniendo tratamiento antibiótico y despistaje activo de complicaciones.

Otros factores de riesgo

El trasplante urgente, el trasplante combinado y el retrasplante se asocian con el desarrollo de infección en el análisis univariante, pero no en el multivariante, al contrario de lo que sucede en otros estudios (191, 195, 197, 198). Esta diferencia, probablemente se debe a que nuestro tamaño muestral no es lo suficientemente grande como para alcanzar significación estadística, cosa que probablemente también suceda con otras variables como son la hospitalización pre - trasplante (195) y la estancia previa en UCI (81, 227).

En otras series el sexo femenino (171) y la edad avanzada (171, 188, 212, 225, 227) se han asociado con mayor riesgo de infección, pero en nuestros pacientes esto no se confirma.

Por último, a medio y largo plazo son los episodios de rechazo (80, 88, 91, 152, 189, 195) y la terapia inmunosupresora a dosis altas (60, 74, 151, 152, 186, 189, 195, 212), así como la infección por CMV (74, 85, 89, 171, 183, 195, 212, 220, 224) y la hipogammaglobulinemia (190, 192, 269, 270) los factores que con más fuerza se han relacionado con el desarrollo de procesos infecciosos. El papel del MMF en esta etapa tan precoz ya lo hemos señalado, pues es una de las variables que mantiene significación estadística en nuestro análisis multivariante. Además, en el análisis univariante, el uso de basiliximab y de tacrolimus también se asociaron con mayores cifras de infección, si bien puede existir un sesgo en relación con la evolución temporal (en el multivariante no persistió dicha asociación). Otra cosa que se objetiva en nuestros datos es que el presentar un episodio de rechazo ya en este periodo tan temprano de la inmunosupresión se asocia con el riesgo de infección en el análisis univariante.

Limitaciones del estudio

Con respecto a las limitaciones del estudio, la primera, y probablemente la más relevante, es que se trata de una investigación retrospectiva y observacional, por lo que sin duda está alterada por sesgos de selección, información y confusión, que son inherentes a este diseño. Especialmente notable es el hecho de que la definición del tipo, causa y sitio de la infección se ha establecido fundamentalmente en base al criterio del médico tratante, en el momento de dicha infección, por lo que no se han realizado investigaciones diagnósticas siguiendo un protocolo específico; de hecho, dado el amplio periodo de tiempo abarcado, tanto los medios diagnósticos existentes, como los tratamientos disponibles como algunas definiciones han sufrido cambios importantes.

Segundo, al tratarse de un estudio retrospectivo pueden haberse perdido datos, especialmente de las etapas más antiguas; y esta pérdida ha podido limitar nuestros resultados.

Tercero, el tamaño muestral es mediano por lo que su potencia estadística puede ser insuficiente para identificar otros posibles factores de riesgo: aunque las variables seleccionadas mediante el análisis multivariante por pasos hacia atrás se asocian de forma independiente y estadísticamente significativa con el desarrollo de infección, lo cierto es que el modelo puede haber sido incapaz de detectar otros predictores relevantes, como ya se ha planteado en la discusión.

Cuarto, el estudio abarca un periodo de tiempo muy prolongado, durante el que las pautas inmunosupresoras y profilácticas han cambiado significativamente, con su consiguiente influencia sobre la incidencia de infecciones postoperatorias.

Finalmente, aunque el *score* muestra una razonable calibración y precisión diagnóstica en la población de estudio, su capacidad predictiva debería ser confirmada mediante una validación externa, llevada a cabo en una cohorte diferente, contemporánea y prospectiva. Nuestras conclusiones podrían no ser aplicables a otros programas de TC, dada la naturaleza unicéntrica de nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. El presente estudio, basado en una cohorte histórica de 677 pacientes que recibieron un TC en el CHUAC durante el periodo 1991 – 2015 muestra una incidencia acumulada global de infección nosocomial postoperatoria del 35.3 % (IC 95 % 31.7 – 39).
2. Mediante modelos de regresión logística, hemos identificado 7 variables clínicas asociadas de forma independiente con el riesgo de infección precoz postoperatoria tras el TC: la historia de *diabetes mellitus* del receptor, el antecedente de esternotomía previa, la necesidad de VMI previa al TC, el sangrado quirúrgico excesivo, el fracaso primario del injerto, el empleo de MMF y la profilaxis antifúngica con itraconazol.
3. En base a los resultados del análisis de regresión logística, hemos diseñado un *score* predictivo de 7 variables y 8 puntos, que mostró una calibración interna adecuada y una capacidad discriminativa entre moderada y alta para pronosticar el riesgo de infección postoperatoria en nuestra propia cohorte de receptores de TC.

4. Mediante análisis de regresión de Cox, y tomando como referencia la categoría de riesgo pronosticado “bajo” (puntuación 0 – 1), estimamos un Hazard Ratio de infección postoperatoria de 1.89 (IC 95 % 1.32 – 2.71) para los pacientes con riesgo pronosticado “intermedio” (puntuación 2 – 3) y de 5.12 (IC 95 % 3.52 – 7.45) para los pacientes con riesgo pronosticado “alto” (puntuación 4 – 8).

5. Los pacientes con perfiles INTERMACS más bajos y necesidad de soporte circulatorio mecánico previo al TC, presentaron una mayor incidencia acumulada de infección postoperatoria tras el TC. Sin embargo, ninguna de estas características resultó ser un predictor independiente del riesgo de infección postoperatoria en el análisis multivariante, lo que atribuimos a su asociación simultánea con otros factores de riesgo para dicho desenlace adverso, fundamentalmente la VMI preoperatoria.

6. Se identificó algún tipo de infección en un 10.9 % de los donantes cardíacos seleccionados. Esta condición no se asoció a un incremento del riesgo de infección postoperatoria ni a un peor pronóstico de los receptores trasplantados con órganos procedentes de estos donantes.

7. Hemos observado un incremento secular a lo largo del periodo 1991 – 2015 de la prevalencia de 5 de los 7 predictores independientes del riesgo

de infección postoperatoria identificados en el análisis multivariante: VMI preoperatoria, historia de *diabetes mellitus* del receptor, ocurrencia de fracaso primario del injerto, sangrado quirúrgico excesivo y empleo de MMF. Por el contrario, la prevalencia del antecedente de esternotomías previas se ha mantenido estable y ha disminuido de forma significativa la frecuencia de uso de itraconazol.

8. Como resultado de este cambio epidemiológico en el perfil de riesgo de los pacientes, hemos constatado un incremento secular de la incidencia acumulada de infección postoperatoria tras el TC, que ha pasado de un 29.5 % en el periodo 1991 – 1999 a un 40.1 % en el periodo 2008 – 2015. Sin embargo, no hemos observado un efecto estadístico independiente de la era temporal sobre el riesgo de infección postoperatoria.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

Tabla 1: Clasificación de la *Heart Failure Survival Score*.

Tabla 2: Contraindicaciones para el trasplante cardíaco.

Tabla 3: Criterios de Prioridad para el Trasplante cardíaco en España, 2018.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas de los Inhibidores de la Calcineurina.

Tabla 5: Recomendaciones mayores acerca de la inmunosupresión en el Trasplante Cardíaco, *International Society of Heart and Lung Transplantation* 2010.

Tabla 6: Recomendaciones para la profilaxis antifúngica en el trasplante cardio - torácico, *International Society of Heart and Lung Transplantation* 2015.

Tabla 7: Escala de gravedad del Fracaso Primario del Injerto, *International Society of Heart and Lung Transplantation* 2014.

Tabla 8: Puntos clave sobre el Fracaso Primario del Injerto, *International Society of Heart and Lung Transplantation* 2014.

Tabla 9: Clasificación del Rechazo Celular Agudo según la *International Society of Heart and Lung Transplantation*.

Tabla 10: Clasificación del rechazo mediado por anticuerpos. Consenso *International Society of Heart and Lung Transplantation* 2011.

Tabla 11: Clasificación de la Enfermedad Vasular del Injerto, ISHLT 2010.

Tabla 12: Características clínicas basales de los 677 receptores de trasplante cardíaco incluidos en el estudio.

Tabla 13: Características de la cirugía y del donante (N = 677).

Tabla 14: Quimioprofilaxis y pautas de inmunosupresión basal.

Tabla 15: Focos y agentes causales del primer episodio de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco (N = 239).

Tabla 16: Características clínicas de los receptores de trasplante cardíaco con ó sin infección nosocomial postoperatoria.

Tabla 17: Factores de riesgo de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco: análisis de regresión logística univariante y multivariante.

Tabla 18: Duración de ventilación mecánica invasiva, quimioprofilaxis antifúngica e incidencia de infección nosocomial postoperatoria.

Tabla 19: Score predictivo de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco.

Tabla 20: Infección en el donante cardíaco: Focos y Agentes causales (N = 74).

Tabla 21: Características de los receptores de trasplante cardíaco en base a la presencia ó ausencia de infección en el donante.

Tabla 22: Infección del receptor previa al trasplante cardíaco: focos y agentes causales.

Tabla 23: Evolución temporal de los 7 factores de riesgo de infección nosocomial tras el trasplante cardíaco identificados en el estudio.

Tabla 24: Evolución temporal de la incidencia acumulada de infección postoperatoria nosocomial: análisis global y por focos.

Figuras

Figura 1: Porcentaje de trasplantes cardíacos por año en el programa del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Figura 2: Supervivencia a largo plazo de los receptores de trasplante cardíaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña: análisis por eras.

Figura 3: Diagrama de flujo. Criterios de inclusión y exclusión.

Figura 4: Comparación de la probabilidad de infección nosocomial postoperatoria pronosticada por el *score* propuesto y la probabilidad observada, de acuerdo a categorías de riesgo.

Figura 5: Curva COR: Exactitud del *score* clínico propuesto para predecir el riesgo de infección nosocomial postquirúrgica en el trasplante cardíaco.

Figura 6: Probabilidad acumulada de infección nosocomial postoperatoria en 3 categorías de riesgo definidas en base a su puntuación en el *score* predictivo: análisis de Kaplan – Meier.

Figura 7: Incidencia acumulada de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco y distribución por focos en función del perfil INTERMACS preoperatorio del receptor.

Figura 8: Incidencia acumulada de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco en función del tipo de asistencia circulatoria mecánica preoperatoria.

Figura 9: Distribución de focos de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco en función del tipo de asistencia circulatoria mecánica preoperatoria.

Figura 10: Principales gérmenes causales de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco en función del tipo de asistencia circulatoria mecánica preoperatoria.

Figura 11: Evolución temporal de la prevalencia de los 7 factores de riesgo de infección nosocomial postoperatoria identificados en el análisis multivariante.

Figura 12: Distribución de los principales gérmenes causales de infección nosocomial postoperatoria tras el trasplante cardíaco en cada una de las 3 eras temporales analizadas.

Figura 13: Aplicación SiMon. Pantalla de inicio.

Figura 14: Aplicación SiMon. Pantalla resumen de seguimiento.

Figura 15: Plataforma IANUS. Menú de acceso.

Figura 16: Plataforma IANUS. Menú principal del paciente.

Figura 17: Aplicación ICIP: Pantalla gráficas de constantes del paciente en UCI.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía:

1. Hunt Sa, Kouretas PC, Balsam, Robbins RC. Trasplante Cardíaco. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Tratado de cardiología: Texto de medicina cardiovascular. Vol 1. 7^a Ed. Spain: Elsevier; 2006. 641-651.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
3. Fischer S, Glas KE. A review of cardiac transplantation. *Anesthesiol Clin.* 2013;31(2):383-403.
4. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41(48):1271-4.
5. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(2):237-48.
6. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2007). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(11):1178-90.
7. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N, et al. [Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology. Cardiac and heart-lung transplants]. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52(10):821-39.

8. González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Sousa I, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXVII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2015). *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(11):1071-82.
9. Rodríguez Cetina Bieffer H, Sündermann SH, Emmert MY, Enseleit F, Seifert B, Ruschitzka F, et al. Surviving 20 years after heart transplantation: a success story. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):499-504.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.
12. Almenar L, Delgado J, Crespo M, Segovia J. Current status of heart transplantation in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63 Suppl 1:132-49.
13. Daga Ruiz D, Fernández Aguirre C, Segura González F, Carballo Ruiz M. Indications and long-term outcomes for solid organ transplant. Quality of life in solid organ transplant recipients. *Med Intensiva*. 2008;32(6):296-303.
14. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation

- guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1024-42.
15. Mehra MR. Guidelines for Listing Candidates for Heart Transplant: A 10-Year Update. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):98-9.
 16. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95(12):2660-7.
 17. Haddad H, Isaac D, Legare JF, Pflugfelder P, Hendry P, Chan M, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary. *Can J Cardiol*. 2009;25(4):197-205.
 18. Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca Castillo JJ, de la Fuente Galván L, et al. Spanish Heart Transplant Units Consensus Conference. *Rev Esp Cardiol (English Edition)*. 2007;7(Supl.B):4-54.
 19. Borkon AM, Muehlebach GF, Jones PG, Bresnahan DR, Genton RE, Gorton ME, et al. An analysis of the effect of age on survival after heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(7):668-74.
 20. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):699-704.
 21. Cimato TR, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(11):1161-73.
 22. Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Rodriguez JA, Hermida LF, Fojón S, Vazquez N, et al. Morbidity and mortality among heart transplant patients older and younger than 65 years. *Transplant Proc*. 1999;31(6):2537-8.

23. Rickenbacher PR, Lewis NP, Valantine HA, Luikart H, Stinson EB, Hunt SA. Heart transplantation in patients over 54 years of age. Mortality, morbidity and quality of life. *Eur Heart J*. 1997;18(5):870-8.
24. Pereira JR, Segovia J, Fuentes R, Ortiz P, Ortigosa J, Silva L, et al. Differential characteristics of heart transplantation in patients older than 60 years. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1959-61.
25. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
26. Fernández-Vivancos C, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Grile-Cancela Z, Recio-Mayoral A, et al. Long-term outcome in heart transplant patients with pretransplant malignancies. *Transplant Proc*. 2010;42(8):3006-10.
27. Klingenberg R, Gleissner C, Koch A, Schnabel PA, Sack FU, Zimmermann R, et al. Impact of pre-operative diabetes mellitus upon early and late survival after heart transplantation: a possible era effect. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(9):1239-46.
28. Cisneros JM, Cañas E, Pachón J. Pre-transplant evaluation of the donor and recipient. Recommendations for surveillance and control of infection after transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997;15 Suppl 2:98-103.
29. Zampino R, Marrone A, Ragone E, Costagliola L, Cirillo G, Karayiannis P, et al. Heart transplantation in patients with chronic hepatitis B: clinical evolution, molecular analysis, and effect of treatment. *Transplantation*. 2005;80(9):1340-3.
30. Mouras P, Barcán L, Belziti C, Pizarro R, Mañez N, Marenchino R. Heart transplantation in an HIV-infected patient. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(6):509-11.

31. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Marzoa-Rivas R, Paniagua-Martin MJ. Heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(5):633-8.
32. Wang Y, Cai J, Sun Y, Zhang J, Xie F, Alshirbini MH, et al. Extended donor criteria in heart transplantation: a retrospective study from a single Chinese institution. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2153-65.
33. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, Segovia J, Mirabet S, Delgado J, et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(6):790-6.
34. Kilic A, Emani S, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS, Whitson BA. Donor selection in heart transplantation. *J Thorac Dis*. 2014;6(8):1097-104.
35. Kransdorf EP, Stehlik J. Donor evaluation in heart transplantation: The end of the beginning. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(11):1105-13.
36. Poston RS, Griffith BP. Heart transplantation. *J Intensive Care Med*. 2004;19(1):3-12.
37. Boucek MM, Mashburn C, Dunn SM, Frizell R, Edwards L, Pietra B, et al. Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death. *N Engl J Med*. 2008;359(7):709-14.
38. Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation*. 2014;97(3):258-64.
39. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Cardiac Transplantation: Current Outcomes and Contemporary Controversies. *JACC Heart Fail*. 2017;5(12):857-68.
40. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(5):537-47.

41. Flynn B, Hastie J, Sladen RN. Heart and lung transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(2):153-60.
42. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(10):951-64.
43. Burgos Lazaro RJ, Ramis Pocovi S, Martínez Cabeza P, Lopez Fernandez J, Castedo Mejuto E, Serrano-Fiz García S, et al. Trasplante Cardíaco. *Cir Cardio*2011. p. 91-102.
44. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Transplantation of the heart. *Adv Surg.* 1966;2:265-84.
45. Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg.* 1993;8(3):344-9.
46. Blanche C, Czer LS, Valenza M, Trento A. Alternative technique for orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(3):765-7.
47. Miniati DN, Robbins RC. Techniques in orthotopic cardiac transplantation: a review. *Cardiol Rev.* 2001;9(3):131-6.
48. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, Wynn Hann A, Campbell C, Rahman A, et al. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(1):115-22.
49. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(5):1181-4.
50. Yacoub M, Mankad P, Ledingham S. Donor procurement and surgical techniques for cardiac transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;2(2):153-61.

51. Novitzky D, Cooper DK, Barnard CN. The surgical technique of heterotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1983;36(4):476-82.
52. Bleasdale RA, Banner NR, Anyanwu AC, Mitchell AG, Khaghani A, Yacoub MH. Determinants of outcome after heterotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(8):867-73.
53. Flécher E, Fouquet O, Ruggieri VG, Chabanne C, Lelong B, Leguerrier A. Heterotopic heart transplantation: where do we stand? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(2):201-6.
54. Cuenca Castillo J, Fojon Polanco S. Técnica quirúrgica y manejo perioperatorio. In: Alonso Pulpón L, Crespo Leiro M, editors. *Trasplante Cardíaco.* 1ª Ed. España: Panamericana; 2009. p. 53-72.
55. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. *Immunotherapy.* 2014;6(2):181-94.
56. Aliabadi A, Grömmner M, Cochrane A, Salameh O, Zuckermann A. Induction therapy in heart transplantation: where are we now? *Transpl Int.* 2013;26(7):684-95.
57. Czer LS, Phan A, Ruzza A, Rafiei M, Setareh-Shenas S, Caceres M, et al. Antithymocyte globulin induction therapy adjusted for immunologic risk after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45(6):2393-8.
58. Ruan V, Czer LS, Awad M, Kittleson M, Patel J, Arabia F, et al. Use of Anti-Thymocyte Globulin for Induction Therapy in Cardiac Transplantation: A Review. *Transplant Proc.* 2017;49(2):253-9.
59. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):914-56.

60. Pereira 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(5):1999-2000.
61. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation.* 2013;95(4):629-34.
62. Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Marin MJ, Llinares-García D, Muñiz-García J, Aldama-López G, et al. Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients. *Transplant Proc.* 2005;37(9):4071-3.
63. Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro MG. Tratamiento de la hiperlipidemia en el paciente trasplantado cardíaco: un reto del siglo XXI. *Rev argent cardiol [Internet].* 2008; 76(3)(3):[171-2 pp.].
64. Aliabadi A, Cochrane AB, Zuckermann AO. Current strategies and future trends in immunosuppression after heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(5):540-5.
65. Tonsho M, Michel S, Ahmed Z, Alessandrini A, Madsen JC. Heart transplantation: challenges facing the field. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5).
66. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(3):195-283.
67. 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(10):1137-53.

68. Anesi JA, Blumberg EA, Abbo LM. Perioperative Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(1):21-34.
69. Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, Knoll BM, Rice LB, Mylonakis E. MRSA and VRE colonization in solid organ transplantation: a meta-analysis of published studies. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1887-94.
70. Abbo LM, Grossi PA, Practice AI Co. Surgical site infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019:e13589.
71. Abid Q, Nkere UU, Hasan A, Gould K, Forty J, Corris P, et al. Mediastinitis in heart and lung transplantation: 15 years experience. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(5):1565-71.
72. 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(11):1084-90.
73. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998;338(24):1741-51.
74. 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(5):629-40.
75. Cervera C, Linares L, Bou G, Moreno A. Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30 Suppl 2:40-8.
76. Dresdale A, Diehl J. Early postoperative care: infectious disease considerations. *Prog Cardiovasc Dis*. 1990;33(1):1-9.
77. Personett HA, Laub MR. Review of Infectious Disease Prophylaxis in Solid Organ Transplantation. *Crit Care Nurs Q*. 2017;40(4):383-98.

78. Chou NK, Wang JL, Chi NH, Wu IH, Huang SC, Chen YS, et al. Tuberculosis after heart transplantation: twenty years of experience in a single center in Taiwan. *Transplant Proc.* 2008;40(8):2631-3.
79. Villacian JS, Paya CV. Prevention of infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 1999;1(1):50-64.
80. Bernabeu-Wittel M, Cañas García-Otero E, Herrero Romero M, Ordóñez Fernández A, Martínez Martínez A, Pérez Bernal J, et al. [Infectious complications of heart transplantation. A prospective study for the first 6 years of a transplantation program]. *Rev Clin Esp.* 1999;199(8):489-95.
81. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodríguez-Hernandez MJ, Aguado JM, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. *Clin Infect Dis.* 1998;27(2):324-31.
82. Bork J, Chinnock R, Ogata K, Baum M. Infectious complications in infant heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(6 Pt 2):S199-202.
83. Dummer JS. Infectious complications of transplantation. *Cardiovasc Clin.* 1990;20(2):163-78.
84. 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(3):306-15.
85. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E, Palomo J, Yañez JF, Domínguez MJ, et al. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis. *Am J Transplant.* 2004;4(4):636-43.
86. 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(6):1362-7.

87. Andreone PA, Olivari MT, Elick B, Arentzen CE, Sibley RK, Bolman RM, et al. Reduction of infectious complications following heart transplantation with triple-drug immunotherapy. *J Heart Transplant*. 1986;5(1):13-9.
88. Petri WA. Infections in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1994;18(2):141-6.
89. Hayes D, Ball AM, Mansour HM, Martin CA, Flynn JD. Fungal infection in heart-lung transplant recipients receiving single-agent prophylaxis with itraconazole. *Exp Clin Transplant*. 2011;9(6):399-404.
90. Muñoz P, Valerio M, Palomo J, Giannella M, Yañez JF, Desco M, et al. Targeted antifungal prophylaxis in heart transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(7):664-9.
91. Waser M, Maggiorini M, Lüthy A, Laske A, von Segesser L, Mohacsi P, et al. Infectious complications in 100 consecutive heart transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13(1):12-8.
92. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77(2):232-7.
93. Monforte V, Ussetti P, Gavaldà J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(5):523-30.
94. Bhaskaran A, Mumtaz K, Husain S. Anti-*Aspergillus* Prophylaxis in Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(6):514-25.
95. Lowry CM, Marty FM, Vargas SO, Lee JT, Fiumara K, Deykin A, et al. Safety of aerosolized liposomal versus deoxycholate amphotericin B formulations for prevention of

invasive fungal infections following lung transplantation: a retrospective study. *Transpl Infect Dis.* 2007;9(2):121-5.

96. Uribe LG, Cortés JA, Granados CE, Montoya JG. Antifungal prophylaxis following heart transplantation: systematic review. *Mycoses.* 2014;57(7):429-36.

97. Paniagua Martín 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. *Transplant Proc.* 2010;42(8):3014-6.

98. Delgado A, Nailor MD. Initial posaconazole prophylactic dosing and serum levels in heart transplant patients. *Conn Med.* 2012;76(7):413-5.

99. Shoham S, Ostrander D, Marr K. Posaconazole liquid suspension in solid organ transplant recipients previously treated with voriconazole. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(3):493-6.

100. Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(3):261-82.

101. Gavaldà J, Meije Y, Len O, Pahissa A. Invasive fungal infection in solid organ transplant. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(10):645-53.

102. Deuse T, Haddad F, Pham M, Hunt S, Valantine H, Bates MJ, et al. Twenty-year survivors of heart transplantation at Stanford University. *Am J Transplant.* 2008;8(9):1769-74.

103. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official

adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):996-1008.

104. DePasquale EC, Schweiger M, Ross HJ. A contemporary review of adult heart transplantation: 2012 to 2013. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(8):775-84.

105. 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(11):952-60.

106. Kobashigawa JA. The future of heart transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(11):2875-91.

107. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):965-78.

108. Carrier M, Perrault LP. Surgical treatments for patients with terminal heart failure: mechanical support compared with transplantation. *Can J Cardiol*. 2014;30(12 Suppl):S455-8.

109. Ammirati E, Oliva F, Cannata A, Contri R, Colombo T, Martinelli L, et al. Current indications for heart transplantation and left ventricular assist device: a practical point of view. *Eur J Intern Med*. 2014;25(5):422-9.

110. Bruschi G, Colombo T, Oliva F, Botta L, Morici N, Cannata A, et al. Heart transplantation: 25 years' single-centre experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(9):637-47.

111. 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(4):401-5.
112. Bonet LA, Spanish groups of Heart Transplantation. Predictors of mortality following heart transplantation: Spanish Registry of Heart Transplantation 1984-2003. *Transplant Proc.* 2005;37(9):4006-10.
113. Foroutan F, Alba AC, Stein M, Krakovsky J, Chien KGW, Chih S, et al. Validation of the International Society for Heart and Lung Transplantation primary graft dysfunction instrument in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(3):260-6.
114. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation.* 2010;90(4):444-50.
115. Segovia J, Cosío MD, Barceló JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(6):644-51.
116. Cosío Carmena MD, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(12):1187-95.
117. Nicoara A, Ruffin D, Cooter M, Patel CB, Thompson A, Schroder JN, et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *Am J Transplant.* 2017.
118. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second

Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(10):1244-54.

119. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4):327-40.

120. Sabatino M, Vitale G, Manfredini V, Masetti M, Borgese L, Maria Raffa G, et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(11):1217-25.

121. Kirklin JK. Is biopsy-proven cellular rejection an important clinical consideration in heart transplantation? *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(2):127-31.

122. Schnee M. Early complications of heart transplantation. *Tex Heart Inst J.* 1987;14(3):257-61.

123. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(8):769-81.

124. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant.* 1990;9(6):587-93.

125. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, Van Bakel AB, Jaski BE, Massin EK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant.* 1997;16(8):813-21.

126. Hunt SA. Taking heart--cardiac transplantation past, present, and future. *N Engl J Med.* 2006;355(3):231-5.
127. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20.
128. Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, Paniagua MJ, Piñón P, González-Cuesta M, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2560-4.
129. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(1):58-69.
130. Berry GJ, Angelini A, Burke MM, Bruneval P, Fishbein MC, Hammond E, et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005-2011). *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(6):601-11.
131. Chih S, Chruscinski A, Ross HJ, Tinckam K, Butany J, Rao V. Antibody-mediated rejection: an evolving entity in heart transplantation. *J Transplant.* 2012;2012:210210.
132. Keogh AM, Valentine HA, Hunt SA, Schroeder JS, McIntosh N, Oyer PE, et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(5):892-901.

133. Syeda B, Roedler S, Schukro C, Yahya N, Zuckermann A, Glogar D. Transplant coronary artery disease: Incidence, progression and interventional revascularization. *Int J Cardiol.* 2005;104(3):269-74.
134. Tan CD, Baldwin WM, Rodriguez ER. Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(8):1169-91.
135. Libby P, Swanson SJ, Tanaka H, Murray A, Schoen FJ, Pober JS. Immunopathology of coronary arteriosclerosis in transplanted hearts. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(3 Pt 2):S5-6.
136. Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, Collins TJ, Ramee SR, Kates MA, et al. Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(6):1537-44.
137. Kobashigawa JA, Miller L, Yeung A, Hauptman P, Ventura H, Wilensky R, et al. Does acute rejection correlate with the development of transplant coronary artery disease? A multicenter study using intravascular ultrasound. Sandoz/CVIS Investigators. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(6 Pt 2):S221-6.
138. Jimenez J, Kapadia SR, Yamani MH, Platt L, Hobbs RE, Rincon G, et al. Cellular rejection and rate of progression of transplant vasculopathy: a 3-year serial intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(4):393-8.
139. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK, Boehmer JP, Brozena SC, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant.* 1998;17(8):744-53.

140. Aziz T, Burgess M, Rahman AN, Campbell CS, Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):525-33.
141. de la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(10):735-58.
142. 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(7):717-27.
143. John R, Chen JM, Weinberg A, Oz MC, Mancini D, Itescu S, et al. Long-term survival after cardiac retransplantation: a twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(3):543-55.
144. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1532-7.
145. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008;8(5):1031-9.
146. Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(5):1740-6.

147. Herrington CS, Park SJ, Shumway SJ. Problemas específicos de cuidados críticos en los receptores de trasplante cardíaco, de corazón pulmón y de pulmón. In: Irwin RS, Rippe JM, editors. *Medicina Intensiva*. Vol 2. 5ª ed. España: Marbán Libros; 2006. p. 2112 - 2119.
148. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, editor. *Epidemiology and Infection Control*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1659-702.
149. Linder J. Infection as a complication of heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1988;7(5):390-4.
150. 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(3):304-8.
151. Gurguí M, Muñoz P. [Infection in heart transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(9):587-97; quiz 98.
152. 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(3):381-92; discussion 93.
153. Hsu RB, Fang CT, Chang SC, Chou NK, Ko WJ, Wang SS, et al. Infectious complications after heart transplantation in Chinese recipients. *Am J Transplant*. 2005;5(8):2011-6.
154. Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S3-6.
155. Valette TN, Ayub-Ferreira SM, Benvenuti LA, Issa VS, Bacal F, Chizzola PR, et al. NHETS - Necropsy Heart Transplantation Study. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(5):505-9.

156. 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(3):282-6.
157. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(4):835-43.
158. Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, Naftel D, Pruitt E, Hoffman TM, et al. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: Epidemiology, risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(9):996-1003.
159. Moreno Camacho A, Ruiz Camps I. Nosocomial infection in patients receiving a solid organ transplant or haematopoietic stem cell transplant. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(6):386-95.
160. Tang GH, Maganti M, Weisel RD, Borger MA. Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;16(1):62-9.
161. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-14.
162. Len O, Ramos A, Pahissa A. Evaluating the risk of transmission of infection from donor to recipient of a solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30 Suppl 2:19-26.
163. Grossi PA, Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-derived infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S19-26.
164. 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(8):1929-35.

165. Morris MI, Fischer SA, Ison MG. Infections transmitted by transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):497-514.
166. Len O, Garzoni C, Lumbreras C, Molina I, Meije Y, Pahissa A, et al. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 7:10-8.
167. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(6):597-602.
168. Hall WA, Martinez AJ, Dummer JS, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, et al. Central nervous system infections in heart and heart-lung transplant recipients. *Arch Neurol.* 1989;46(2):173-7.
169. van de Beek D, Patel R, Daly RC, McGregor CG, Wijdicks EF. Central nervous system infections in heart transplant recipients. *Arch Neurol.* 2007;64(12):1715-20.
170. Yousuf T, Kramer J, Kopiec A, Jones B, Iskandar J, Ahmad K, et al. In Search for Equilibrium: Immunosuppression Versus Opportunistic Infection. *J Clin Med Res.* 2016;8(2):175-7.
171. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(6):598-607.
172. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 3:S34-7.
173. Avery RK. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease in heart transplant recipients. *Curr Opin Cardiol.* 1998;13(2):122-9.

174. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.
175. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):515-23.
176. Rubin RH. Overview: pathogenesis of fungal infections in the organ transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2002;4 Suppl 3:12-7.
177. Pereira JR, Segovia J, Fuentes R, Jiménez-Mazuecos J, Arroyo R, Fuertes B, et al. Pulmonary nocardiosis in heart transplant recipients: treatment and outcome. *Transplant Proc*. 2003;35(5):2006-8.
178. 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(3):220-9.
179. Shoham S, Marr KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiol*. 2012;7(5):639-55.
180. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Alexander B, Brumble L, Freifeld A, et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):921-31.
181. Schaenman JM, Rosso F, Austin JM, Baron EJ, Gamberg P, Miller J, et al. Trends in invasive disease due to *Candida* species following heart and lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(2):112-21.

182. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
183. Gavaldà J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumbreras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):52-9.
184. Singh N, Husain S, Practice AIDCo. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S180-91.
185. Robinson CL, Chau C, Yerkovich ST, Azzopardi M, Hopkins P, Chambers D. Posaconazole in lung transplant recipients: use, tolerability, and efficacy. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(2):302-8.
186. De Maria R, Minoli L, Parolini M, Gavazzeni G, Gentile M, Grossi P, et al. Prognostic determinants of six-month morbidity and mortality in heart transplant recipients. The Italian Study Group on Infection in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(2):124-35.
187. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):856-79.
188. Gómez-Moreno S, Lage E, Jiménez-Jambrina M, Ordóñez A, Borrego JM, Hernández A, et al. Infections in cardiac transplant recipients: clinical and microbiological characteristics and consequences. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2555-7.
189. Cooper DK, Lanza RP, Oliver S, Forder AA, Rose AG, Uys CJ, et al. Infectious complications after heart transplantation. *Thorax.* 1983;38(11):822-8.
190. Sarmiento E, Rodriguez-Molina JJ, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Urrea R, Muñoz P, et al. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(1):49-53.

191. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence*. 2016;7(3):329-40.
192. Carbone J, Sarmiento E, Del Pozo N, Rodriguez-Molina JJ, Navarro J, Fernandez-Yañez J, et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections. *Clin Transplant*. 2012;26(3):E277-83.
193. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Management of the ACC/AHA Stage D patient: cardiac transplantation. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):95-112, viii.
194. Gentry LO. Cardiac transplantation and related infections. *Semin Respir Infect*. 1993;8(3):199-206.
195. Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the severely immunocompromised patient. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):487.
196. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(9):4097-9.
197. 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(3):241-9.
198. Oltean M, Herlenius G, Gäbel M, Friman V, Olausson M. Infectious complications after multivisceral transplantation in adults. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2683-5.
199. Rajagopal K, Lima B, Petersen RP, Mesis RG, Daneshmand MA, Lemaire A, et al. Infectious complications in extended criteria heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(11):1217-21.
200. Len O, Pahissa A. Donor-transmitted infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(3):204-12.

201. Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Campo-Pérez R, Rodríguez-Fernández J, Pérez-Pérez A, et al. Usefulness of the INTERMACS Scale for predicting outcomes after urgent heart transplantation. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(3):193-200.
202. Smedira NG, Hoercher KJ, Yoon DY, Rajeswaran J, Klingman L, Starling RC, et al. Bridge to transplant experience: factors influencing survival to and after cardiac transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(5):1295-305, 305.e1-4.
203. 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):1-45.
204. 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(5):625-63.
205. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. 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(5):e61-e111.
206. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-40.
207. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-8.

208. Filsoofi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Broumand SR, Silvay G, Carpentier A, et al. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(4):488-94.
209. 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(9):842-8.
210. Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):676-83.
211. Muñoz E, Ramos A, Álvarez-Espejo T, Vaqué J, Castedo E, Martínez-Hernández J, et al. Etiología de las infecciones del sitio quirúrgico en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. *Cir Cardiov.* 2013:139-43.
212. Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):171-87.
213. Grossi P, De Maria R, Caroli A, Zaina MS, Minoli L. Infections in heart transplant recipients: the experience of the Italian heart transplantation program. Italian Study Group on Infections in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(5):847-66.
214. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, Gamberg P, Amitai Z, Theodore J. Infectious complications in heart-lung transplantation. Analysis of 200 episodes. *Arch Intern Med.* 1993;153(17):2010-6.
215. Lemaigen A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkholder 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(7):674.e11-8.

216. Goh SSC. Post-sternotomy mediastinitis in the modern era. *J Card Surg.* 2017;32(9):556-66.
217. Marelli D, Laks H, Patel B, Kermani R, Marmureanu A, Patel J, et al. Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(10):1091-7.
218. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013;13(3):435-44.
219. López-Sainz Á, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martin MJ, Seoane-Quiroga L, et al. Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):385-94.
220. Schowengerdt KO, Naftel DC, Seib PM, Pearce FB, Addonizio LJ, Kirklin JK, et al. Infection after pediatric heart transplantation: results of a multiinstitutional study. The Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(12):1207-16.
221. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3).
222. Moreno A, Cervera C, Gavaldá 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(11):2579-86.

223. 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(4):298-302.
224. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:3-8.
225. 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(1):17.
226. Cuervas-Mons V, Rimola A, Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR, Starzl TE. Does previous abdominal surgery alter the outcome of pediatric patients subjected to orthotopic liver transplantation? *Gastroenterology*. 1986;90(4):853-7.
227. Rodríguez C, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Yañez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among heart transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81(3):384-91.
228. 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(6):2194-201.
229. Groll AH, Townsend R, Desai A, Azie N, Jones M, Engelhardt M, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(5).
230. Perrella A, Pisaniello D, Marcos A, Utech W, Cuomo O. Universal Oral Itraconazole Prophylaxis in Liver Transplantation: Boosting Immunosuppressive Drugs While Protecting from Fungal Infection: 349. *Transplantation*. 2012;94(10S):394.
231. Pawelec G, Ehninger G, Rehbein A, Schaudt K, Jaschonek K. Comparison of the immunosuppressive activities of the antimycotic agents itraconazole, fluconazole,

- ketoconazole and miconazole on human T-cells. *Int J Immunopharmacol.* 1991;13(2-3):299-304.
232. 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(6):639-45.
233. Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 7:27-48.
234. Taimur S. Yeast Infections in Solid Organ Transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(3):651-66.
235. Paya CV. Prevention of fungal infection in transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2002;4 Suppl 3:46-51.
236. Zoller E, Valente C, Baker K, Klepser ME. Development, clinical utility, and place in therapy of posaconazole for prevention and treatment of invasive fungal infections. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:299-311.
237. Monforte V, Roman A, Gavaldà J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(12):1274-81.
238. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in lung transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(3):211-8.
239. Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, Bertin M, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis.* 2002;4(4):195-200.
240. Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M, Valantine H, Hunt S, Oyer PE, et al. Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung, and heart

transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. *Transplant Proc.* 1997;29(1-2):627-8.

241. 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(7):875-9.

242. 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(3):325-34.

243. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:547818.

244. Long B, Koyfman A. Ready for Prime Time? Biomarkers in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):109-22.

245. Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock.* 2018;50(1):44-52.

246. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect.* 2015;71(1):136-9.

247. Angeletti S, Ciccozzi M, Fogolari M, Spoto S, Lo Presti A, Costantino S, et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combined score in the diagnosis and prognosis of systemic and localized bacterial infections. *J Infect.* 2016;72(3):395-8.

248. El Haddad H, Chaftari AM, Hachem R, Chaftari P, Raad II. Biomarkers of Sepsis and Bloodstream Infections: The Role of Procalcitonin and Proadrenomedullin With Emphasis in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):971-7.
249. Savaş Bozbaş Ş, Er Dedekarginoğlu B, Ulubay G, Haberal M. Role of Serum Procalcitonin Levels in Solid-Organ Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(Suppl 3):116-20.
250. Yu XY, Wang Y, Zhong H, Dou QL, Song YL, Wen H. Diagnostic value of serum procalcitonin in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2014;46(1):26-32.
251. Sandkovsky U, Kalil AC, Florescu DF. The use and value of procalcitonin in solid organ transplantation. *Clin Transplant*. 2015;29(8):689-96.
252. Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg*. 2000;8(7):550-4.
253. Franeková J, Sečník P, Lavříková P, Kubíček Z, Hošková L, Kieslichová E, et al. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(1).
254. 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(6):535-41.
255. Holman WL, Pae WE, Teutenberg JJ, Acker MA, Naftel DC, Sun BC, et al. INTERMACS: interval analysis of registry data. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):755-61; discussion 61-2.

256. 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(4):506-9.
257. Awad M, Czer LS, De Robertis MA, Mirocha J, Ruzza A, Rafiei M, et al. Adult Heart Transplantation Following Ventricular Assist Device Implantation: Early and Late Outcomes. *Transplant Proc.* 2016;48(1):158-66.
258. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Villa-Arranz A, Pérez-Villa F, Segovia-Cubero J, Delgado-Jiménez J, et al. Impact of short-term mechanical circulatory support with extracorporeal devices on postoperative outcomes after emergency heart transplantation: data from a multi-institutional Spanish cohort. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):86-93.
259. Abe R, Shibata SC, Saito S, Tsukamoto Y, Toda K, Uchiyama A, et al. Factors Related to the Severity of Early Postoperative Infection After Heart Transplantation in Patients Surviving Prolonged Mechanical Support Periods: Experience at a Single University. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017.
260. Caballero F, Matesanz R. Donantes de órganos con infecciones bacterianas Madrid: ONT; 2015 [Available from: <http://www.coordinaciontrasplantes.org/index.php/bloque-03/capitulo-06>].
261. Lammermeier DE, Sweeney MS, Haupt HE, Radovancevic B, Duncan JM, Frazier OH. Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1990;50(2):222-5.
262. Paredes D, Gamba MP, Cervera C, Linares L, Almela M, Rodriguez C, et al. Characterization of the organ donor with bacteremia. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2083-5.
263. Len O, Gavaldà J, Blanes M, Montejo M, San Juan R, Moreno A, et al. Donor infection and transmission to the recipient of a solid allograft. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2420-5.

264. Mattner F, Kola A, Fischer S, Becker T, Haverich A, Simon A, et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. *Infection*. 2008;36(3):207-12.
265. Poston RS, Husain S, Sorce D, Stanford E, Kusne S, Wagener M, et al. LVAD bloodstream infections: therapeutic rationale for transplantation after LVAD infection. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(8):914-21.
266. Andini R, Agrusta F, Mattucci I, Malgeri U, Cavezza G, Utili R, et al. Recipient-born bloodstream infection due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* after emergency heart transplant: report of a case and review of the literature. *Infection*. 2015;43(5):609-13.
267. Durante-Mangoni E, Casillo R, Pinto D, Caianiello C, Albisinni R, Caprioli V, et al. Heart transplantation during active infective endocarditis: case report and review of the literature. *Transplant Proc*. 2011;43(1):304-6.
268. Valencia Nuñez DM, Merino Cejas C, Alados Arboledas P, Muñoz Carvajal I. Heart transplantation in a patient with recurrent early extensive endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(2):423-5.
269. Sarmiento E, Rodríguez-Molina J, Muñoz P, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Fogueda M, et al. Decreased levels of serum immunoglobulins as a risk factor for infection after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(9):4046-9.
270. Sarmiento E, Jaramillo M, Calahorra L, Fernandez-Yañez J, Gomez-Sanchez M, Crespo-Leiro MG, et al. Evaluation of humoral immunity profiles to identify heart recipients at risk for development of severe infections: A multicenter prospective study. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(5):529-39.

ANEXO 1

Aplicación informática SiMon

La aplicación informática SiMon es un gestor de datos sanitarios desarrollado por el Servicio de Informática del CHUAC con fines asistenciales y de explotación de información clínica. Cuenta con una variante adaptada de forma específica a las necesidades de seguimiento de los pacientes receptores de un TC. Una parte de los datos analizados en la presente Tesis Doctoral se han extraído de aquí.

A continuación, en las Figuras 13 y 14 se muestran, a modo de ejemplo, algunas de las pantallas de la aplicación informática SiMon.

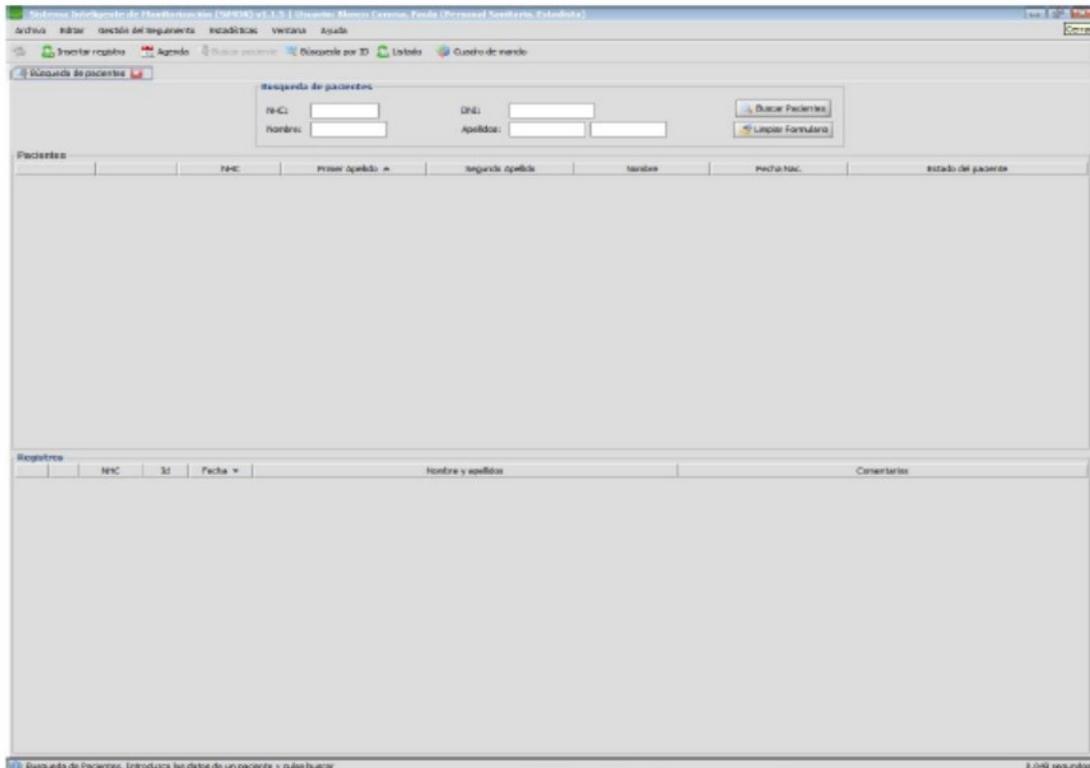


Figura 13: Aplicación SiMon. Pantalla de inicio

ID Último seguimiento	Tipo	Parámetro/tratamiento	04/11/16	11/11/16	18/11/16	05/12/16	14/12/16	22/12/16	29/12/16	05/01/17	12/01/17	24/03/17	
Registro principal (24/07/2016)	CONSTANTES	Altura	63.5	63.9	65	66	64			67.1	66.7	66	
		Peso											64
		DMC	132	143	133	157	126			141	142	139	23.23
		Tensión arterial sistólica	77	88	70	91	75			87	81	68	68
Seguimiento (24/01/2017) (42)	HEMATIMETRIA	Frecuencia cardíaca	88	91	94	94	95	90		90	85	85	85
		Leucocitos	6.00	6.67	6.30	3.76	6.32	7.90	7.81	6.24	4.57	3.69	
		Hemoglobina	12.3	13.6	13.3	12.0	13.7	12.2	13.7	12.7	12.6	12.8	
		Hematocrito	36.8	41.8	39.9	35.9	42.3	35.9	40.7	37.9	37.1	38.2	
		Plaquetas	213	210	179	199	257	156	141	161	180	251	
		Eritrocitos	3.87	4.24	4.11	3.65	4.34	3.75	4.35	3.96	3.86	3.96	
		H.C.M.	11.8	32.1	32.4	32.9	31.6	32.5	32.2	32.1	32.6	32.3	
		C.M.C.M.	31.4	32.5	33.4	33.4	32.4	34.0	33.7	33.5	33.0	33.5	
		V.C.M.	93.1	96.7	97.0	96.3	97.5	95.8	93.7	95.6	96.2	96.4	
		Hematocrit %	5.5	3.8	1.7	4.9	8.1	7.2	3.7	1.2	1.4	14.7	
		Urficos %	15.1	16.6	13.8	20.0	13.7	13.4	14.7	15.5	19.4	24.4	
		MPV	9.3	9.6	8.7	9.0	9.4	9.8	9.6	9.2	9.2	9.7	
		UUC/LVC	0.3	0.5	0.2	0.9	1.1	0.7	0.4	0.2	0.4	2.2	
		Razfines %	0.20	0.30	0.20	0.40	0.30	0.49	0.30	0.30	0.30	1.00	
Trombocit %	0.30	0.60	0.90	0.40	0.40	0.60	0.70	1.10	0.30	0.30			
Neutrófilos %	78.4	78.2	83.4	72.5	76.0	77.7	80.3	81.7	77.9	57.3			
Eosinófilos	0.02	0.04	0.04	0.02	0.03	0.05	0.05	0.07	0.01	0.02			
Neutrófilos	4.30	5.21	5.36	2.72	6.32	6.14	6.27	5.19	3.56	2.11			
Hematocrit %	0.33	0.25	0.11	0.18	0.67	0.57	0.29	0.07	0.06	0.54			
Urficos %	0.91	1.10	0.87	0.78	1.14	1.06	1.15	0.97	0.89	0.90			
Baerófilos	0.01	0.02	0.01	0.01	0.05	0.03	0.02	0.02	0.02	0.04			
Microcitos	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+			
BIOQUIMICA		Glucosa	132	136	133	160	131	153	142	153	162	130	
		Urea	301	72	89	97	82	81	91	94	115	94	
		Creatinina	1.06	1.35	1.30	1.66	1.64	1.16	1.24	1.45	1.66	1.40	
		Sodio	140	139	137	139	138	138	140	139	141	141	
		Potasio	4.3	4.9	4.6	5.0	4.8	4.4	5.0	4.5	4.4	4.5	
		Ácido Úrico	9.6	8.2		9.9		9.0				9.3	
		Colecterol	146	194		156		149				151	
		Triglicéridos	77	137		88		114				98	
		HDL - Colesterol	80.0	81.0		75.0		82.0				88.0	
		LDL - Colesterol	70.6	85.6		65.4		64.2				63.4	
		Proteínas totales	4.9	5.8		5.0		5.2				5.4	
		Albumina	3.4	3.9		3.5		3.4				3.7	
		Bilirrubina total	0.41	0.53		0.47		0.34				0.39	
		Fosfatasa alcalina	133	146		117		123				133	
LDH	520	403		395		517				361			
GGT (AGT)	13	20		18		11				18			
GPT (ALT)	18	26		25		16				24			
GGT	21	24		18		22				18			

Figura 14: Aplicación SiMon. Pantalla resumen de seguimiento.

Aplicación informática IANUS

Plataforma de integración de sistemas y registro de información clínica diseñado y desarrollado por Indra con el objetivo de dotar al Servicio Galego de Saúde (SERGAS) de una historia clínica electrónica única que incluya todos los niveles asistenciales, desde Atención Primaria hasta los hospitales de tercer nivel.

Otra parte de la información clínica estudiada en la presente Tesis doctoral se ha obtenido mediante esta herramienta, motivo por el que a continuación se presentan algunas de sus pantallas, en las Figuras 15 y 16.

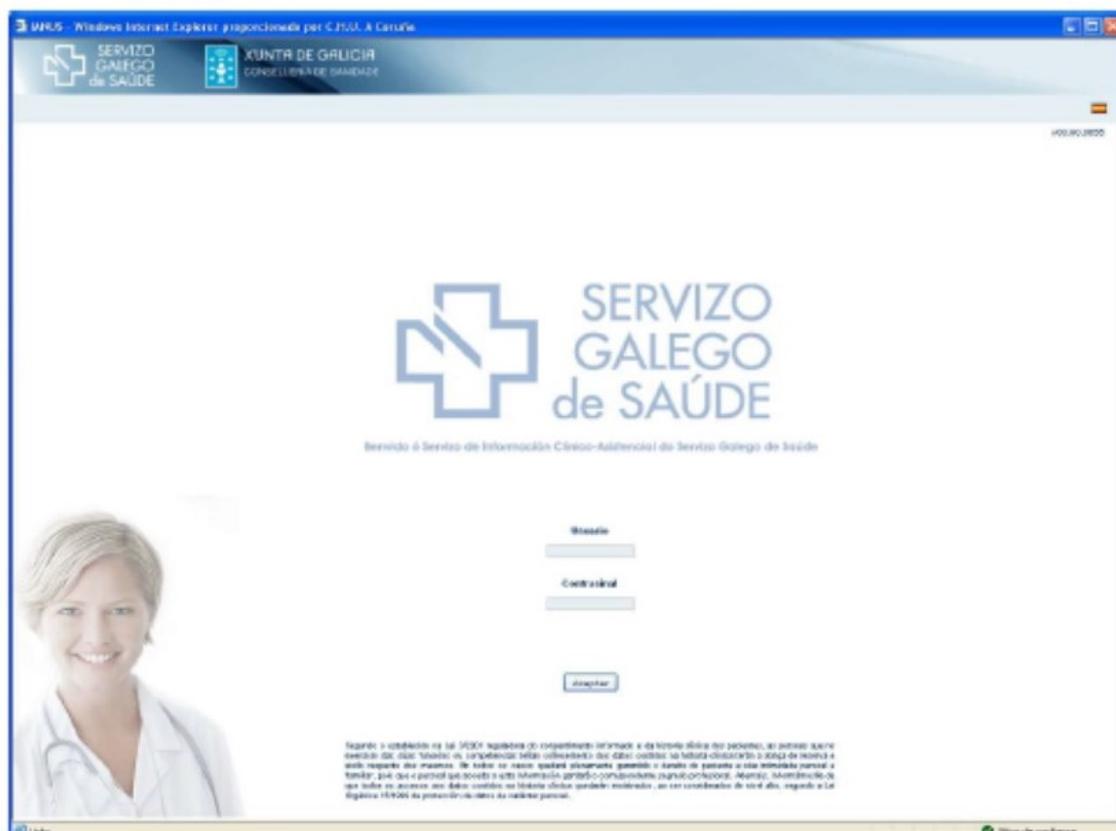


Figura 15: Plataforma IANUS: Menú de acceso

The screenshot displays the IANUS patient management interface. The left sidebar shows a navigation menu with categories like 'Antecedentes', 'Vacunas', 'Hospitalizaciones', and 'Consultas externas'. The main content area shows patient details and a detailed echocardiogram report.

Paciente: Eduardo Sampa Caballero (E.A. TRANSPLANTADO A CORONA)

Antecedentes: IAM ANTE, DAI

ECOCARDIOGRAMÍA

VENTRÍCULO IZQUIERDO		VENTRÍCULO DERECHO	
DD - 4.589 cm	DS - 3.169 cm	FE - 58.900 %	ACTO - 31.004 %
TIVD - 1.669 cm	TIVSD - cm		
FFD - 0.889 cm	FFD - cm		
V.A.C. - olig			
MVI (zona VD)	130.877 (Normal: Mayor 104 gms; Menor 100 gms)		
DVI (Índice masa VD)	(Normal: Mayor 120 g/m ² ; Menor 120 g/m ²)		
EMT (Índice M. Interventric)	(Normal: 84.9 ± 19.3)		
ECT (Índice ca. Interventric)	(Normal: 114 ± 19.3)		
AURÍCULA IZQUIERDA - 4.320 cm			
RAIZ AÓRTICA - 3.900 cm			
PERICARDIO			

MITRAL

GDIM (Grad. int. mitr.) mmHg	GDIM (Gradiente mitr.) mmHg
AM (Área mitr.) cm ²	DM (Dil. regurg.) %

AÓRTICO

GDIA (Grad. int. aór.) mmHg	GDIM (Gradiente mitr.) mmHg
AVA (Área valvular) cm ²	DA (Dil. regurg.) %

PULMONAR

GDMP (Grad. int. mitr.) mmHg	GDIM (Gradiente mitr.) mmHg
------------------------------	-----------------------------

TRICUSPIDE

GDMP (Grad. int. mitr.) mmHg	GDIM (Gradiente mitr.) mmHg
AT (Área tr.) cm ²	DT (Dil. regurg.) %
PTAP (gr. n. A. pulm) mmHg	

COMENTARIOS

VI NO DILATADO CON HIPCOCINESIA ANTEROAPICAL, SEPTOAPICAL E INFEROAPICAL Y FUNCIÓN SISTÓLICA CONSERVADA. AL LIGERAMENTE DILATADA VD DE TAMAÑO Y FUNCIÓN SISTÓLICA NORMALES VALVULAS DE ASPECTO Y FUNCIÓN NORMALES NO DERRAME.

CONCLUSIONES

SE VISUALIZA CABLE DE DAI EN CAVIDADES DERECHAS.

BOUZAS MOQUERA, ALBERTO

Figura 16: Plataforma IANUS. Menú principal del paciente.

Aplicación informática ICIP

El ICIP (Intellivue Clinical Information Portfolio) es un sistema de almacenamiento y gestión de datos clínicos, desarrollado por Philips, que se emplea en la UCI para registrar la historia clínica, constantes y resultados analíticos de los pacientes. Y de él también se han extraído datos empleados en el desarrollo de este trabajo de investigación; sobre todo, ha tenido especial importancia para la obtención de datos relativos a los dispositivos invasivos empleados durante su estancia en UCI. La figura 17 recoge algún ejemplo de pantallas del sistema.

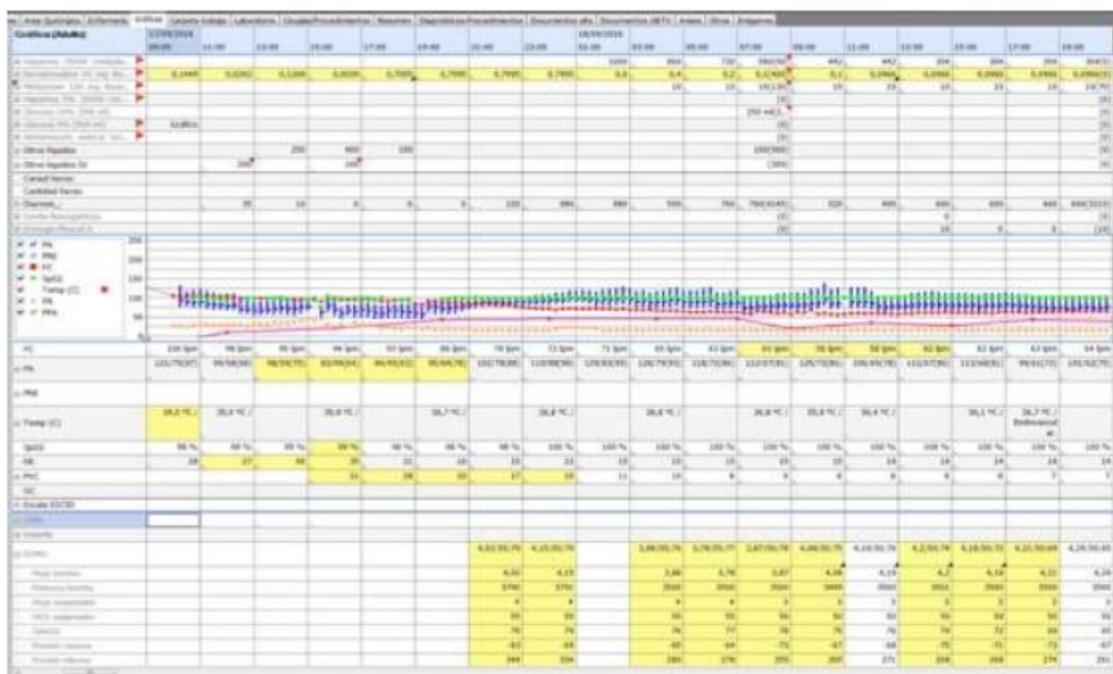


Figura 17: Aplicación ICIP: Pantalla gráficas de constantes del paciente en UCI

ANEXO 2

En este Anexo se adjunta el artículo científico publicado en la revista ***Transplant Infectious Disease*** en mayo de 2019, en el que se presentan los principales resultados de la investigación que ha dado lugar a esta Tesis Doctoral. Dicha revista está indexada en PubMed y su factor de impacto según el *Journal Citations Report* de 2018 es de 2.112.

Received: 15 December 2018 | Revised: 21 April 2019 | Accepted: 2 May 2019

DOI: 10.1111/tid.13104

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

In-hospital postoperative infection after heart transplantation: Risk factors and development of a novel predictive score

Paula Fernández-Ugidos¹  | Eduardo Barge-Caballero^{2,3} | Rocío Gómez-López⁴ |
 María J. Paniagua-Martin^{2,3} | Gonzalo Barge-Caballero^{2,3} | David Couto-Mallón^{2,3} |
 Miguel Solla-Buceta⁵ | Carmen Iglesias-Gil⁶ | Vanesa Aller-Fernández⁵ |
 Miguel González-Barbeito⁶ | Jose Manuel Vázquez-Rodríguez^{2,3} | María G. Crespo-Leiro^{2,3}

¹Servicio Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario Ourense, Ourense, Spain

²Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante cardíaco, Servicio Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), INIBIC, UDC, A Coruña, Spain

³Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁴Hospital Quirónsalud Miguel Domínguez, Pontevedra, Spain

⁵Servicio Medicina Intensiva, CHUAC, A Coruña, Spain

⁶Servicio Cirugía Cardíaca, CHUAC, A Coruña, Spain

Correspondence

Paula Fernández Ugidos, Servicio Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario Ourense, Ourense, Spain.
 Email: paulaugidos@gmail.com

and
 Eduardo Barge-Caballero, Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante cardíaco, Servicio Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), INIBIC, UDC, A Coruña, Spain.
 Email: Eduardo.barge.caballero@sergas.es

Abstract

Introduction: Infection is one of the most significant complications following heart transplantation (HT). The aim of this study was to identify specific risk factors for early postoperative infections in HT recipients, and to develop a multivariable predictive model to identify HT recipients at high risk.

Methods: A single-center, observational, and retrospective study was conducted. The dependent variable was in-hospital postoperative infection. We examined demographic and epidemiological data from donors and recipients, surgical features, and adverse postoperative events as independent variables. Backwards, stepwise multivariable logistic regression with a *P*-value < 0.05 was used to identify clinical factors independently associated with the risk of in-hospital postoperative infections following HT.

Results: Six hundred seventy-seven patients were included in this study. During the in-hospital postoperative period, 348 episodes of infection were diagnosed in 239 (35.9%) patients. Seven variables were identified as independent clinical predictors of early postoperative infection after HT: history of diabetes mellitus, previous sternotomy, preoperative mechanical ventilation, primary graft failure, major surgical bleeding, use of mycophenolate mofetil, and use of itraconazole. Based on the results of multivariable models, we constructed a 7-variable (8-point) score to predict the risk of in-hospital postoperative infection in HT recipients, which showed a reasonable ability to predict the risk of in-hospital postoperative infection in this population. Prospective external validation of this new score is warranted to confirm its clinical applicability.

Conclusions: In-hospital postoperative infection is a common complication after HT, affecting 35% of patients who underwent this procedure at our institution. Diabetes mellitus, previous sternotomy, preoperative mechanical ventilation, primary graft failure, major surgical bleeding, use of mycophenolate mofetil, and itraconazole were all independent clinical predictors of early postoperative infection after HT.

KEY WORDS

heart transplantation, itraconazole, mycophenolate mofetil, nosocomial infection, postoperative infection, preoperative mechanical ventilation, primary graft failure, risk factors

1 | INTRODUCTION

Heart transplantation (HT) is the therapy of choice for patients with refractory heart failure.¹ In selected candidates, HT confers good long-term survival, quality of life, and functional capacity.^{1,2} However, the benefits of this therapy may be limited by post-transplant complications, such as rejection and infection, which are the most common adverse events.³

An infection can occur at any time after HT. Immunosuppressive therapy, previous rejection episodes, hypogammaglobulinemia, Cytomegalovirus (CMV) reactivation, prolonged hospital stay, preoperative cardiogenic shock, prolonged mechanical ventilation, and multi-organ transplantation have been described as potential risk factors for infection following HT.³⁻⁸ Most studies have focused on the occurrence of post-transplant infections, in the long-term, but little data exists on infections that occur during the early postoperative period. Despite this fact, hospital acquired infections are known to be one of the leading causes of early postoperative death among HT recipients.^{9,10}

The aim of the present study was to identify specific risk factors for early postoperative infections in HT recipients (defined as any clinically relevant infection during the in-hospital period), and to develop a multivariable predictive model to help clinicians identify HT recipients at high risk for developing an infection.

2 | METHODS

2.1 | Study description

We conducted a single-center, observational, and retrospective study using a cohort of patients who underwent orthotopic HT in the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, Spain), from April 1991 to December 2015. Patients younger than 18 years of age and those who did not survive the transplant surgery were excluded from the study.

The data for this study were collected from a prospectively maintained database and completed based on an individualized review of clinical records. The study protocol was approved by the Committee for Ethics in Clinical Investigation of the Autonomous Community of Galicia.

2.2 | Clinical protocol

Using the bicaval technique, HT has been routinely performed at our institution since 1994. According to our institution's protocol all patients received induction therapy, unless contraindicated. Miconazole was the preferred agent until 2001, and from then on, basiliximab was used routinely.

Maintenance immunosuppressive regimens included a combination of a calcineurin inhibitor (cyclosporine A or tacrolimus), an antiproliferative agent (azathioprine or mycophenolate mofetil) and corticosteroids. In patients with coronary allograft vasculopathy, severe renal failure, refractory rejection or post-transplant malignancy, an m-TOR inhibitor – sirolimus or everolimus – was used beyond the first post-transplant year instead of a calcineurin inhibitor or an antiproliferative agent. Mycophenolate mofetil, tacrolimus, and m-TOR inhibitors were used in our program in 1998, 2000, and 2005, respectively.

A chemoprophylaxis against opportunistic infections was used in patients undergoing HT in our institution. Perioperative antibacterial prophylaxis with cefazolin or vancomycin was administered.¹¹ All patients received an oral chemoprophylaxis against *P. jirovecii*, trimethoprim-sulfamethoxazole (800/160 mg daily), for a minimum of 12 months after HT. Between 1994 and 2004, patients were treated with oral itraconazole (200 mg daily) during the first 3 months after HT for the prevention of pulmonary aspergillosis, but more recently, inhaled amphotericin B (50 mg weekly) has been used for this purpose. Patients with a positive purified protein derivative (PPD) skin test, prior to HT, were treated with oral isoniazid, 600 mg daily for 12 months after surgery, to prevent tuberculosis. Oral pyrimethamine (25 mg daily) was administered, during the first 6 months after HT, to recipients with a negative pre-transplant serology against *T. gondii*.

Finally, oral valganciclovir (450-900 mg daily), for the prevention of CMV infection, was prescribed to all recipients during the first month after HT, after which, valganciclovir was switched to oral acyclovir (200 mg every 8 h), which was maintained for 3 months to prevent a *Herpes Simplex* infection. In the case of CMV seronegative recipients who received a CMV seropositive donor, oral valganciclovir therapy was extended until 6 months, post-transplantation.

2.3 | Variables

In-hospital postoperative infection was the dependent variable in this study, which was defined as any clinically relevant infection occurring after HT and before the first hospital discharge of the patient. The diagnosis of every specific type of infection was made according to the clinical criteria of the attending physician, recorded in the patient's clinical history and confirmed by 2 independent investigators. Any discrepancies among the 2 independent investigators were resolved according to consensus criteria of the Infectious Disease Society of America.¹²⁻¹⁴ Definitions of sepsis, severe sepsis, and septic shock were stated following the consensus criteria of the Surviving Sepsis Campaign.¹⁵

We studied demographic and epidemiological data from donor and recipients, surgical features, and adverse postoperative events as independent variables.

2.4 | Statistical analysis

Descriptive analysis of qualitative variables was performed using Chi-squared and Fischer's exact tests, whereas descriptive analysis of quantitative variables was performed using the Student's *t* test.

Backward stepwise multivariable logistic regression with a *P*-value < 0.05 was used to identify clinical factors independently associated with the risk of in-hospital postoperative infections following HT. Variables entered in the first step of this analysis were all those that showed a univariable association with the risk of in-hospital postoperative infection, with a *P*-value < 0.10, as well as the age and sex of the recipient. The 7 variables that retained a statistically significant, independent association with the risk of in-hospital postoperative infection at the last step of the backward stepwise process formed the final multivariable model.

The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the internal calibration of the multivariable predictive score. Categories of risk with several patients lower than 5 were assimilated to the closest category. The area under the receiver-operator curve ("c statistic") was used to determine the discriminative capacity of the model. The Chi-squared test was used to compare the observed and the predicted probabilities of infection across categories of risk.

Kaplan-Meier survival analysis and Cox's regression were used to assess the cumulative incidence of in-hospital postoperative infection during the early postoperative period across categories of risk, as defined by the score punctuation assigned to each individual patient. A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant for all contrasts. Statistical analysis was performed with SPSS 20.0.

3 | RESULTS

3.1 | Description of patients and in-hospital postoperative infections

From April 1991 to December 2015, 726 patients underwent HT at the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, Spain). After the exclusion of patients less than 18 years of age (*N* = 35) and patients who died intraoperatively (*N* = 14), the study population included 677 patients.

During a mean in-hospital postoperative period of 25.4 ± 37.3 days, after HT, 348 episodes of infection were diagnosed in 239 (35.9%) patients, of which 175 (50.3%) of these episodes occurred during the stay in the Intensive Care Unit and 171 (49.7%) episodes occurred during the stay in the conventional ward. The sites and causal agents of the first episode of in-hospital postoperative infection diagnosed in these patients are listed in Table 1.

3.2 | Clinical characteristics of patients with or without postoperative infection

Table 2 shows a comparison of baseline clinical characteristics of patients who experienced at least 1 episode of in-hospital postoperative infection after HT and patients who did not. Statistically

significant differences between patients with or without infection were observed with regard to diabetes mellitus, chronic renal failure, chronic liver dysfunction, malignancy, previous cardiac surgery, previous hospitalization, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) profile, invasive therapies before transplant (mechanical circulatory devices, vasoactive drugs, mechanical ventilation, central venous catheter, and urinary catheter), previous infection, second heart transplantation, multi-organ transplantation, emergency heart transplantation, cardiopulmonary bypass time, primary graft failure, excessive surgical bleeding, redo surgery, transfusion, and immunosuppressive regimens.

3.3 | Risk factors for infection

Table 3 shows the results of the logistic regression analysis designed to identify pre-transplant clinical characteristics associated with early postoperative infection following HT. Only variables that showed a univariable statistical association with the event of interest with, a *P*-value < 0.10 are presented.

Seven variables retained a statistically significant, independent association with in-hospital postoperative infection after backward stepwise multivariable logistic regression analysis. Three of them were clinical pre-transplant characteristics of the recipient (history of diabetes mellitus, previous sternotomy and preoperative mechanical ventilation), 2 were adverse operative events (primary graft failure and major surgical bleeding), and 2 were post-transplant therapies [use of mycophenolate mofetil (vs azathioprine/no antiproliferative agent) and use of itraconazole (vs Amphotericin B/no antifungal prophylaxis)].

3.4 | Temporal trends of in-hospital postoperative infection

The cumulative probability of in-hospital postoperative infection following HT increased over time (1991-1999:29.5%, 2000-2007:39.6%, 2008-2015:40.1% *P* = 0.021), as did the prevalence of preoperative mechanical ventilation (1991-1999:6.4%, 2000-2007:16%, 2008-2015:12.1%; *P* = 0.002), diabetes mellitus (1991-1999:11.9%, 2000-2007:14.7%, 2008-2015:26.8%; *P* < 0.001), excessive surgical bleeding (1991-1999:13.3%, 2000-2007:19.1%, 2008-2015:34%; *P* < 0.001), primary graft failure (1991-1999:19.7%, 2000-2007:17.8%, 2008-2015:34.6%; *P* < 0.001), and mycophenolate mofetil use (1991-1999:14.6%, 2000-2007:87.9%, 2008-2015:95.5%; *P* < 0.001). Itraconazole use decreased over time (1991-1999:61.6%, 2000-2007:66.2%, 2008-2015:19.1%; *P* < 0.001, while the prevalence of previous sternotomy remained unchanged (1991-1999:24.7%, 2000-2007:30.2%, 2008-2015:29.3%; *P* = 0.332).

When the covariate era was added to the multivariable logistic regression model, there was no statistically significant effect on the risk of infection (OR era 2 vs era 1 = 0.84, 95% CI 0.49-1.49; OR era 3 vs era 1 = 0.84, 95% CI 0.41-1.69).

TABLE 1 Infection sites and causal agents of the first episode of in-hospital postoperative infection in a cohort of 677 heart transplant recipients

Infection site	N (239)	%	Causal agent (N)
Respiratory tract	94	39.3	Unknown (49) Staphylococcus aureus (7) Coagulase-negative Staphylococcus (2) Escherichia coli (8) Pseudomonas aeruginosa (6) Candida spp. (2) Aspergillus spp. (6) Proteus spp. (1) Haemophilus influenzae (2) Klebsiella spp. (2) Enterobacter spp. (3) Toxoplasma spp. (2) Moraxella spp. (2) Rothia mucilaginosa (1) Polymicrobial (1)
Urinary tract	28	11.7	Unknown (4) Coagulase-negative Staphylococcus (1) Enterococcus spp. (3) Escherichia coli (12) Ps aeruginosa (4) Candida spp. (1) Proteus spp. (2) Morganella morganii (1)
Catheter-related bacteraemia	19	7.9	Staphylococcus aureus (1) Coagulase-negative Staphylococcus (13) Enterococcus spp. (2) Candida spp. (1) Citrobacter freundii (1) Propionibacterium acnes (1)
Primary bacteraemia	9	3.8	Staphylococcus aureus (2) Coagulase-negative Staphylococcus (1) Escherichia coli (3) Capnocytophaga (1) Polymicrobial (2)
Cholecystitis	2	0.8	Unknown (2)
Peritonitis	11	4.6	Unknown (3) Proteus spp. (1) Klebsiella spp. (1) Enterobacter spp. (1) Polymicrobial (5)
Mediastinitis	9	3.8	Unknown (3) Coagulase-negative Staphylococcus (1) Streptococcus spp. (2) Enterococcus spp. (1) Escherichia coli (2)
Surgical wound infection	5	2.1	Unknown (2) E coli (1) Pseudomonas aeruginosa (2)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Infection site	N (239)	%	Causal agent (N)
Defibrillator pocket infection	2	0.8	Unknown (2)
Enterocolitis	7	2.9	Unknown (2) Candida spp. (1) Cytomegalovirus (4)
Phlebitis	1	0.4	Unknown (1)
Periodontal infection	1	0.4	Unknown (1)
Meningitis	3	1.3	Unknown (2) Treponema pallidum (1)
Skin and soft tissue infection	4	1.7	Unknown (1) Coagulase-negative Staphylococcus (1) Escherichia coli (1) Polymicrobial (1)
Esophagitis	5	2.1	Candida spp. (1) Herpes simplex (4)
Endocarditis	1	0.4	Unknown (1)
Flu-like syndrome	7	2.9	Cytomegalovirus (7)
Suspected systemic infection	31	13	Unknown (31)

Abbreviation: N, number of patients.

3.5 | Predictive score

Based on the results of the multivariable analysis above, we created an 8-point score to predict the risk of in-hospital postoperative infection following HT. We assigned 2 points of risk to pre-transplant mechanical ventilation and 1 point of risk to each of the remaining 6 variables identified by multivariable logistic regression as independent predictors of in-hospital postoperative infection. The double weight of mechanical ventilation was justified because this predictor was the individual component of the score that showed the strongest association with the risk of infection, showing a multivariable OR of 3.674, while the OR of the other components ranged from 1.564 to 2.583.

As shown in Figure 1, a close correlation between the expected and the observed probability of in-hospital postoperative infection was observed across categories of predicted risk. A numerically relevant deviation of the predicted risk of infection as compared to the observed risk was only noted in patients with a score of 0 points (predicted: 11%, observed: 16.9%; risk ratio = 0.65), however, this underestimation was not statistically significant ($P = 0.109$). The multivariable predictive model showed a good internal calibration, according to the results of the Hosmer-Lemeshow test ($P = 0.580$).

According to the receiver-operator curve, which is depicted in Figure 2, the model showed a moderate-to-high capacity to discern patients at risk for in-hospital postoperative infection following HT (C-statistic 0.74, 95% CI 0.69-0.78).

TABLE 2 Comparison of baseline clinical characteristics of patients who presented in-hospital postoperative infections after heart transplantation and patients who did not

	No infection (N = 438)	Any infection (N = 239)	P-value
Clinical history of the recipient			
Sex: Male	81.7%	86.6%	0.103
Age (y), mean \pm standard deviation	54.41 \pm 11.02	54.40 \pm 11.57	0.988
Year of transplantation			
1991-1999	47.5%	36.4%	0.021
2000-2007	31.1%	37.2%	
2008-2015	21.5%	26.4%	
Ischemic heart disease	40.6%	42.7%	0.607
History of smoking	30.8%	34.3%	0.353
History of excessive alcohol intake (>40 g/d)	14.2%	15.9%	0.541
Diabetes mellitus	12.6%	23%	<0.001
Hypertension	25.6%	31.8%	0.084
Chronic renal failure	12.6%	21.3%	0.003
Peripheral artery disease	3.9%	5%	0.484
History of stroke	7.8%	5.4%	0.256
Autoimmune disorder	2.7%	3.8%	0.462
Chronic obstructive pulmonary disease	11.4%	11.3%	0.963
Chronic liver dysfunction	1.8%	4.6%	0.037
Malignancy	1.1%	3.8%	0.043
Defibrillator	15.8%	19.7%	0.197
Previous cardiac surgery	22.6%	36.8%	<0.001
Creatinine (mg/dL); mean \pm SD	1.37 \pm 0.81	1.54 \pm 1.54	0.117
Bilirubin (mg/dL); mean \pm SD	1.20 \pm 0.78	1.33 \pm 1.03	0.099
Cardiac index (l/min/m ²); mean \pm SD	2.20 \pm 0.58	2.29 \pm 0.62	0.101
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg); mean \pm SD	27.68 \pm 10.64	30.27 \pm 11.18	0.513
Pulmonary vascular resistance (Wood); mean \pm SD	2.13 \pm 1.24	2.21 \pm 1.32	0.500
Preoperative characteristics			
Recipient hospitalized before transplant	32.2%	54.4%	<0.001
INTERMACS profile 1 or 2 before transplant	8%	24.7%	<0.001
Mechanical circulatory support before transplant	12.9%	34.8%	<0.001
Ventricular assist device	0.7%	3%	<0.001
Extracorporeal membrane oxygenator	0%	2.5%	<0.001
Intra-aortic balloon pump	12.1%	29.3%	<0.001
Vasoactive drugs before transplant	15.1%	33.1%	<0.001
Mechanical ventilation before transplant	5.7%	20.5%	<0.001
Active infection before transplant	6.4%	15.1%	<0.001
Central venous catheter before transplant	11.4%	29.7%	<0.001
Urinary catheter before transplant	13.2%	32.6%	<0.001
Characteristics of donors			
Cause of death			
Stroke	44.7%	42.7%	0.871
Head trauma	48.6%	50.6%	
Other	6.6%	6.7%	
Sex: Male	75.3%	72.4%	0.409

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

	No infection (N = 438)	Any infection (N = 239)	P-value
Donor with antibiotics	30%	31.2%	0.737
Donor with proven infection	10.3%	12.1%	0.459
Age (y); mean ± SD	36.2 ± 15.8	35.6 ± 14.6	0.616
ICU stay (d), mean ± SD	3.74 ± 7.15	3.85 ± 5.05	0.834
Transplant surgery			
Second heart transplantation	0.7%	2.9%	0.039
Multi-organ transplantation	2.7%	5.4%	0.075
Emergency heart transplantation	13.7%	35.6%	<0.001
Cold ischemic time (min), mean ± SD	183.1 ± 74.3	194.8 ± 81.6	0.066
Cardiopulmonary bypass time (min), mean ± SD	121.4 ± 39.9	130 ± 42.9	0.009
Primary graft failure	15.8%	34.7%	<0.001
Excessive surgical bleeding	8.8%	29.4%	<0.001
Surgical Reintervention	6.8%	18.4%	<0.001
Need for transfusion	55.1%	73.2%	<0.001
Immunosuppressive therapy			
Induction therapy	95.7%	97.9%	0.131
Muronab-CD3	54.1%	44.8%	
Basiliximab	40.6%	51%	
Daclizumab	0.7%	0.8%	
Thymoglobulin	0.2%	1.3%	
Baseline immunosuppression			
Cyclosporine A	78.7%	71.1%	0.027
Tacrolimus	18.5%	27.6%	0.006
Azathioprine	42.8%	32.2%	0.007
Mycophenolate mofetil	52.9%	66.5%	0.001
Everolimus or sirolimus	1.4%	0.8%	0.719
Anti-infectious chemoprophylaxis			
Surgical chemoprophylaxis	99.3%	99.2%	0.828
Cefazolin	95.8%	92%	
Vancomycin	2.3%	3%	
Other	1.2%	4.2%	
Post-transplant chemoprophylaxis			
Trimethoprim-sulfamethoxazole	88.4%	91.6%	0.184
Isoniazid	25.1%	21.3%	0.270
Pyrimethamine	8.2%	12.6%	0.069
Nystatin	95.2%	96.2%	0.534
Itraconazole	48.9%	61.1%	0.002
Amphotericin B	27.6%	32.2%	0.209
Ganciclovir	71.7%	80.8%	0.009
Acyclovir	10.7%	12.1%	0.580

Abbreviations: INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; SD, Standard Deviation.

3.6 | Event-free survival curves

Figure 3 shows the cumulative risk of in-hospital postoperative infection over a 4-week follow-up period after HT, as estimated by the Kaplan-Meier curve, in patients with low (0-1 points), medium (2-3

points), and high (≥4 points) risk of infection according to our risk score. A statistically significant, increase in risk across groups was observed according to the logrank test for linear trends ($P < 0.001$).

Considering the low-risk group (0-1 points) as the reference category, the hazard ratio for in-hospital postoperative infection,

TABLE 3 Risk factors for early postoperative infection after heart transplantation: univariable and multivariable logistic regression analyses

	Univariable analysis ^a			Multivariable analysis ^b		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Male recipient	0.69	0.444-1.079	0.104			
Age of the recipient (y)	1.00	0.986-1.014	0.988			
Diabetes mellitus	2.08	1.377-3.146	0.001	1.917	1.208-3.040	0.006
Chronic renal dysfunction	1.89	1.242-2.872	0.003			
Liver dysfunction	2.59	1.029-6.538	0.043			
History of malignancy	3.39	1.123-10.230	0.030			
Previous cardiac surgery	1.99	1.413-2.819	<0.001	1.564	1.060-2.309	0.024
Recipient hospitalized before transplant	2.51	1.817-3.473	<0.001			
INTERMACS profile 1 or 2	3.77	2.398-5.940	<0.001			
Mechanical circulatory support before transplant	7.78	2.572-23.563	<0.001			
Vasoactive drugs before transplant	2.78	1.911-4.052	<0.001			
Mechanical ventilation before transplant	4.26	2.555-7.105	<0.001	3.674	2.126-6.349	<0.001
Active infection before transplant	2.59	1.541-4.375	<0.001			
Central venous catheter before transplant	3.28	2.188-4.195	<0.001			
Urinary catheter before transplant	3.17	2.156-4.672	<0.001			
Second heart transplantation	0.23	0.059-0.892	0.034			
Emergency heart transplantation	3.48	2.378-5.084	<0.001			
Cardiopulmonary bypass time (min)	1.01	1.001-1.009	0.011			
Primary graft failure	1.93	1.540-2.413	<0.001	2.245	1.495-3.371	<0.001
Excessive surgical bleeding	4.30	2.780-6.662	<0.001	2.583	1.666-4.003	<0.001
Basiliximab use	1.52	1.109-2.092	0.009			
Tacrolimus use	1.67	1.155-2.433	0.007			
Mycophenolate Mofetil use	1.781	1.283-2.472	0.001	1.614	1.126-2.315	0.009
Itraconazole use	1.64	1.193-2.264	0.002	2.090	1.459-2.993	<0.001
Ganciclovir use	1.66	1.130-2.430	0.010			

Abbreviations: CI, Confidence Interval; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; OR, Odds Ratio.

^aVariables presented are only those that showed a statistical association with in-hospital postoperative infection with a *P*-value < 0.10 in the univariable analysis.

^bCoefficients presented are only those of variables that retained a statistically significant independent association (*P*-value < 0.05) with in-hospital postoperative infection in the last step of backward stepwise multivariable logistic regression analysis, and so, formed the final multivariable model.

as estimated by Cox's regression, was 1.89 (95% CI 1.32-2.71) for patients of the medium-risk group (2-3 points) and 5.12 (95% CI 3.52-7.45) for patients of the high-risk group.

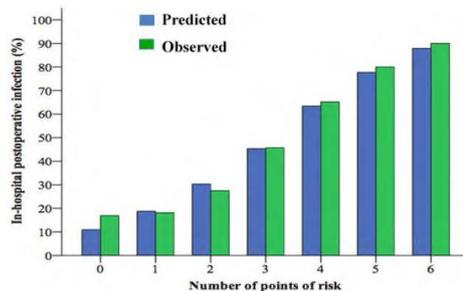
4 | DISCUSSION

In this retrospective, single-center cohort study, we observed a cumulative incidence rate of 35% for in-hospital postoperative infection following HT. Roughly more than one half of the episodes of infection occurred during the early postoperative stay in the Intensive Care Unit. Respiratory and urinary tracts were the more frequent sites of in-hospital postoperative infections. In-hospital acquired microbial agents accounted for the vast majority of

infections, while typical transplant-related opportunistic infections were relatively infrequent.

The incidence and localizations of postoperative infections observed in our population were, in general, consistent with reviewed literature,¹⁶⁻¹⁹ as the reported incidence of postoperative infections varied from 22% to 70% or more in previously published reports.^{4,16,20,21} Differences in the era addressed clinical criteria used to define infection and local protocols of immunosuppression and chemoprophylaxis may account for this apparent variability of results among studies.

The major focus of this study was to describe clinical predictors of in-hospital postoperative infection in HT recipients. Using multivariable models, 3 recipient-related conditions (previous cardiac surgery, diabetes mellitus, and the need for preoperative mechanical



N	65	165	207	116	66	45	10
Predicted (%)	11	18.8	30.3	45.3	63.4	77.7	87.9
Observed (%)	16.9	18.2	27.5	45.7	65.2	80	90
P/O ratio	0.65	1.03	1.12	0.99	0.97	0.97	0.97
p-value	0.109	0.842	0.365	0.852	0.798	0.720	0.935

FIGURE 1 Comparison of observed and predicted probabilities of in-hospital postoperative infection across risk categories. N: number of patients; P/O: Predicted/Observed

ventilation), 2 surgery-related complications (primary graft failure and excessive surgical bleeding), and 2 pharmacological regimens (the use of mycophenolate mofetil and the use of itraconazole) were identified as independent risk factors for postoperative infection in our cohort.

There is a well-established association between diabetes mellitus and the risk of postoperative infection,^{22,23} especially with a surgical wound.²⁴ Diabetes mellitus is a systemic disorder that favors a pro-inflammatory state and immunosuppression.²⁵ Moreover, diabetes mellitus has been described as a risk factor for graft failure in HT recipients.²⁶ Mechanical ventilation, especially for a long duration, is associated with a significant risk of nosocomial respiratory infections. Intubated transplant candidates frequently require other supportive invasive therapies like dialysis or mechanical circulatory support, which are also associated with an increased risk of infection.^{7,27} Both reasons might explain why preoperative mechanical

ventilation was the strongest predictor of early postoperative infection in our population, with an adjusted OR of 3.67.

Previous cardiac surgery increases the challenge of HT surgery, and it is associated with increased risk of surgical bleeding, an increased need for blood transfusions, prolonged cold ischemic times and longer duration of cardiopulmonary bypass support,²⁸ in addition to, increased incidence of primary graft failure and postoperative infection,^{19,29} as well as a longer hospital stay.¹⁷ In our study, excessive surgical bleeding and primary graft dysfunction^{7,19,30} were also identified as independent risk factors for early postoperative infection following HT.

Immunosuppressive therapy is a major determinant in the risk of infection in HT recipients.^{8,31,32} In our population, the use of mycophenolate mofetil was independently associated with increased incidence of early postoperative infection. This result may be explained by the greater effect of immunosuppressive regimens that include mycophenolate mofetil in comparison to azathioprine-based or antiproliferative agent-free regimens. A strong correlation between steroid use and dosage, and the risk of infection after transplantation has been reported in previous studies.^{7,9,17} However, we did not observe a significant correlation, possibly because all HT recipients in our study were treated with high-dose steroid therapy during the early postoperative period, as per our protocol.

We observed a statistically significant, increased risk of early postoperative infection among HT recipients who received oral itraconazole as an antifungal prophylaxis compared with those managed with amphotericin B or no antifungal drugs. While this result was unexpected, we hypothesize that the use of itraconazole might increase the risk of infection through increased bioavailability, and therefore, an increased immunosuppressive effect of calcineurin inhibitors.^{33,34} Also, an *in vitro* study suggested that itraconazole is itself a potent inhibitor of the proliferation of T-lymphocytes,^{35,36} but a significant clinical consequence of this phenomenon was never demonstrated. Further specific studies are needed to confirm the potential association of itraconazole use and increased risk

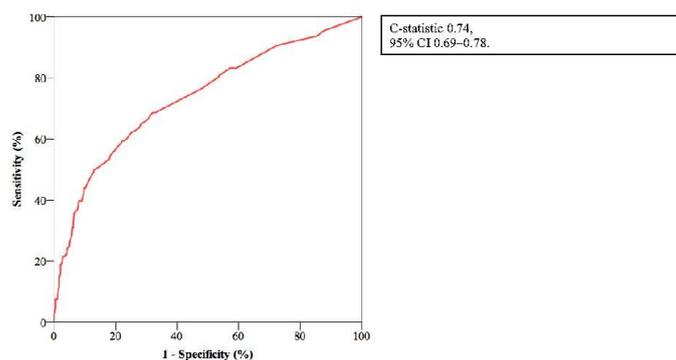


FIGURE 2 Accuracy of the proposed clinical score to predict the risk of in-hospital postoperative infection: receiver-operator curve

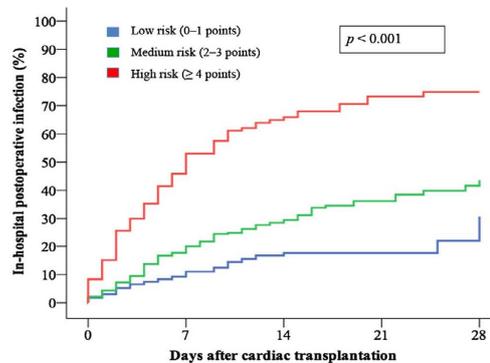


FIGURE 3 Cumulative incidence of in-hospital postoperative infection over the first 28 days after heart transplantation, across different levels of predicted risk

of postoperative infection in heart transplant recipients; any case, a close monitoring of serum levels of calcineurin inhibitors is mandatory in candidates treated with this combination of drugs.

Ventricular assistance devices, transplantation in emergent situations and combined transplantation or re-transplantation showed a relationship with the development of infection in the univariate analysis, but not in the multivariate analysis, as in other studies.^{6,7,20} Perhaps this difference between our study and other studies is because our sample size was not large enough to achieve sufficient statistical power.

Based on the results of the multivariable models, we constructed a 7-variable (8-point) score to predict the risk of in-hospital postoperative infection in HT recipients. The internal validation of the predictive score showed a good calibration across risk categories within the study population, except for the moderate underestimation of the real incidence of the event of interest in the lowest category of predicted risk (ie, candidates with a score of 0 points). This result suggests the potential existence of other clinical factors that could account for additional risks of infection in HT recipients that could not be identified by our analysis. Regardless, it is notable that the score demonstrated a good capability to categorize patients at low, moderate, or high risk for infection, as demonstrated by the receiver-operator curve analysis.

From a clinical point of view, the main interest of our score is that it might help clinicians to refine the early therapeutic management of HT recipients. For example, in a patient in whom a high risk of postoperative infection is anticipated, the attending physician could consider initiating a less intense immunosuppressive regimen during the immediate postoperative phase, mostly if a high risk of rejection is not expected. Closer surveillance and more aggressive therapeutic management of infective complications is also warranted in these individuals. Patients at a high risk for infection may benefit from the serial determination of procalcitonin, presepsin, or proadrenomedullin levels as markers of infection, as these levels may rise before initial signs and symptoms of an infection are present.^{37,38}

The results of our study reinforce the importance of some medical practices that can reduce the risk of postoperative infection after cardiac surgery, such as tight perioperative glycaemic control in diabetic patients, the avoidance of unnecessary blood transfusions or early postoperative weaning from mechanical ventilator support. Finally, the incidence of postoperative infection is a useful, quality metric for surgical teams. Large deviations in the observed rates of infection compared to predicted rates should lead to further investigations to identify and to correct the underlying reasons for these deviations.

This study has several limitations. First, it is a retrospective investigation, so it might be affected by selection, information, and confusion biases. It is especially notable that the definition of the type, cause, and site of infective episodes were essentially based on the clinical criteria of the attending physician. Second, the study had an intermediate sample size, which may not have provided sufficient statistical power to identify some other potentially relevant, but probably less strong, clinical predictors of early postoperative infection after HT. Third, the study addressed a long period of time, over which immunosuppressive and prophylaxis regimens have changed significantly, possibly affecting the overall incidence of postoperative infections. Finally, even though our score showed a reasonable calibration and discriminative accuracy in the study population, its predictive ability must be confirmed through external validation in a different, contemporary, and prospective cohort.¹

5 | CONCLUSIONS

Our study showed that in-hospital postoperative infection is a frequent complication following HT, affecting 35% patients who underwent this procedure at a single institution. Based on multivariable models, we developed a 7-variable (8-point) score which showed a reasonable ability to predict the risk of in-hospital postoperative infection in this population. A prospective, external validation of this new score is warranted to confirm its clinical applicability.

ACKNOWLEDGEMENTS

Some of the authors of this manuscript are part of the CIBERCV (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares), Instituto de Salud Carlos III, Spain. It was co-funded with European Union Regional Development Funds (EDURF) supplied through CIBERCV. The authors thank Zulaika Grille-Cancela, Paula Blanco-Canosa, and Carmen Naya-Leira for their collaboration in this study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Paula Fernández Ugidos: Data collection, conception of research, and manuscript drafting. Eduardo Barge Caballero: Conception of research, manuscript drafting, and statistical analysis. Rocío Gómez

López: Data collection, manuscript review, and editing. María J Paniagua Martín: Manuscript review and editing. Gonzalo Barge Caballero: Manuscript review and editing. David Couto Mallón: Manuscript review and editing. Miguel Solla Buceta: Manuscript review and editing. Carmen Iglesias Gil: Manuscript review and editing. Ana Vanesa Aller Fernández: Manuscript review and editing. Miguel González Barbeito: Manuscript review and editing. Jose Manuel Vázquez Rodríguez: Manuscript review and editing. María G Crespo Leiro: Supervision, manuscript review, and editing.

ORCID

Paula Fernández-Ugidos  <https://orcid.org/0000-0001-8401-9291>

REFERENCES

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
- Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):629-640.
- Bernabeu-Wittel M, Cañas García-Otero E, Herrero Romero M, et al. Infectious complications of heart transplantation. A prospective study for the first 6 years of a transplantation program. *Rev Clin Esp*. 1999;199(8):489-495.
- Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(6):598-607.
- Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence*. 2016;7(3):329-340.
- Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the severely immunocompromised patient. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):487.
- Gurguí M, Muñoz P. Infection in heart transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(9):587-597.
- Bruschi G, Colombo T, Oliva F, et al. Heart transplantation: 25 years' single-centre experience. *J Cardiovasc Med*. 2013;14(9):637-647.
- Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1158-1169.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.
- Mermel LA, Alon M, Bouza E, 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):1-45.
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, 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(5):625-663.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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(5):e61-e111.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-538.
- van de Beek D, Kremers WK, Del Pozo JL, et al. Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):304-308.
- Haddad F, Deuse T, Pham M, et al. Changing trends in infectious disease in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(3):306-315.
- Cervera C, Linares L, Bou G, Moreno A. Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(Suppl 2):40-48.
- Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):171-187.
- Mattner F, Fischer S, Weissbrodt H, et al. Post-operative nosocomial infections after lung and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(3):241-249.
- Gómez-Moreno S, Lage E, Jiménez-Jambrina M, et al. Infections in cardiac transplant recipients: clinical and microbiological characteristics and consequences. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2555-2557.
- Lemaignan A, Birgand G, Ghodhbane W, et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):674.e11-8.
- Cimato TR, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(11):1161-1173.
- Goh S. Post-sternotomy mediastinitis in the modern era. *J Card Surg*. 2017;32(9):556-566.
- Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013;13(3):435-444.
- López-Sainz Á, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, et al. Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):385-394.
- Moreno A, Cervera C, Gavalda J, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2579-2586.
- Ramos A, Asensio A, Muñoz E, et al. Incisional surgical infection in heart transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(4):298-302.
- Green M. Introduction: infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(s4):3-8.
- Rodríguez C, Muñoz P, Rodríguez-Crèixems M, Yañez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among heart transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81(3):384-391.
- Almenar L, Delgado J, Crespo M, Segovia J. Current status of heart transplantation in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(Suppl 1):132-149.
- Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L, et al. Transplant units consensus conference. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7(Supl. B):4-54.
- Groll AH, Townsend R, Desai A, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(5):e12751.
- Perrella A, Pisaniello D, Marcos A, Utech W, Cuomo O. Universal oral itraconazole prophylaxis in liver transplantation: boosting immunosuppressive drugs while protecting from fungal infection. *Transpl J*. 2012;94(10S):394.

35. Pawelec G, Ehninger G, Rehbein A, Schaudt K, Jaschonek K. Comparison of the immunosuppressive activities of the antimycotic agents itraconazole, fluconazole, ketoconazole and miconazole on human T-cells. *Int J Immunopharmacol*. 1991;13(2-3):299-304.
36. 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(6):639-645.
37. Yu XY, Wang Y, Zhong H, Dou QL, Song YL, Wen H. Diagnostic value of serum procalcitonin in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2014;46(1):26-32.
38. Sandkovsky U, Kalil AC, Florescu DE. The use and value of procalcitonin in solid organ transplantation. *Clin Transplant*. 2015;29(8):689-696.

How to cite this article: Fernández-Ugidos P, Barge-Caballero E, Gómez-López R, et al. In-hospital postoperative infection after heart transplantation: Risk factors and development of a novel predictive score. *Transpl Infect Dis*. 2019:e13104. <https://doi.org/10.1111/tid.13104>



