

TITULO: *Impacto de la colonización respiratoria y de la bacteria asintomática sobre el riesgo de infección en candidatos a trasplante hepático y cardíaco*

AUTOR: *Marcelino González Padilla*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba.
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

Índice

Introducción.....	10
1. Contexto epidemiológico	10
2. Evolución en lista de espera para trasplante hepático y cardíaco. Incidencia y características de infección. Mortalidad.	11
2.1. Evolución en lista de espera para trasplante hepático	11
2.1.1. <i>Incidencia y características de la infección en la hepatopatía avanzada.</i>	11
2.1.2. <i>Mortalidad en lista de espera pretrasplante hepático</i>	12
2.2. Evolución en lista de espera para trasplante cardíaco	13
2.2.1. <i>Importancia de la infección y mortalidad en lista de espera pretrasplante cardíaco.</i>	13
3. Infección y mortalidad precoz tras el trasplante hepático y cardíaco.	14
3.1. Infección y mortalidad precoz tras el trasplante hepático.....	14
3.2. Infección y mortalidad precoz tras el trasplante cardíaco.....	16
4. Evaluación infectológica previa a inclusión en lista de espera para trasplante de órgano sólido. Recomendaciones actuales en cuanto a la colonización/infección bacteriana y fúngica en el trasplante hepático y cardíaco.....	17
4.1. Objetivos.	18
4.2. Actuaciones.....	18
4.3. Actuación ante <i>S.aureus</i> resistente a meticilina (SARM).	19
4.4. Actuación ante enterococos resistentes a vancomicina (ERV).	19
4.5. Actuación ante <i>Acinetobacter baumannii</i> y enterobacterias multirresistentes	19
4.6. Actuación ante aislamiento de hongos.....	20
4.7. Bacteriuria asintomática	20
5. Impacto de los aislamientos microbiológicos en muestras respiratorias y su tratamiento en la incidencia de infección y mortalidad posterior.	21
5.1. Estudios sobre el impacto del aislamiento de <i>S.aureus</i>	21
5.1.1. <i>En pacientes no trasplantados.</i>	21

5.1.3. <i>En pacientes trasplantados</i>	22
5.1.4. <i>Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador</i>	23
5.1.4.1. <i>En pacientes no trasplantados</i>	23
5.1.4.2. <i>En pacientes trasplantados</i>	24
5.2. <i>Estudios sobre el impacto del aislamiento de enterococos resistentes a vancomicina (ERV)</i>	25
5.2.1. <i>En pacientes no trasplantados</i>	25
5.2.2. <i>En pacientes trasplantados</i>	25
5.2.3. <i>Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador de ERV</i>	25
5.3. <i>Otros microorganismos</i>	26
5.3.1. <i>Aislamiento de hongos filamentosos y levaduriformes. Impacto y utilidad del tratamiento erradicador</i>	26
5.3.1.1. <i>Paciente crítico y hematológico</i>	26
5.3.1.2. <i>Trasplante hepático y cardíaco</i>	27
5.3.1.3. <i>Trasplante pulmonar</i>	28
5.3.2. <i>Decontaminación intestinal selectiva</i>	28
5.3.3. <i>Aislamiento de P.aeruginosa. Impacto y utilidad del tratamiento erradicador</i>	29
5.3.4. <i>Aislamiento de Burkholderia spp. Impacto clínico</i>	30
5.3.5. <i>Aislamiento de Stenotrophomonas maltophilia. Impacto clínico</i> ..	31
6. Impacto de los aislamientos microbiológicos en el urocultivo en el pronóstico o en la incidencia de infección urinaria posterior	31
6.1. <i>Impacto de la infección urinaria o bacteriuria sintomática</i>	31
6.1.1. <i>Impacto de la infección urinaria en la población no inmunodeprimida</i>	31
6.1.2. <i>Impacto de la infección urinaria en pacientes con infección por VIH</i>	32
6.1.3. <i>Impacto de la infección urinaria en pacientes en lista de espera para trasplante hepático o cardíaco o con hepatopatía o cardiopatía avanzada</i>	32
6.1.3.1. <i>Impacto de la infección urinaria en pacientes en lista de espera para trasplante hepático o con hepatopatía avanzada</i>	32
6.1.3.2. <i>Impacto de la infección urinaria en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco o con cardiopatía avanzada</i>	33

6.1.4. <i>Impacto de la infección urinaria en pacientes trasplantados</i>	33
6.1.4.1. <i>Impacto de la infección urinaria en pacientes trasplantados hepáticos</i>	33
6.1.4.2. <i>Impacto de la infección urinaria en pacientes trasplantados cardíacos</i>	34
6.2. <i>Impacto de la bacteriuria asintomática</i>	34
6.2.1. <i>Impacto de la bacteriuria asintomática en la población no inmunodeprimida</i>	34
6.2.2. <i>Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes con infección por VIH</i>	35
6.2.3. <i>Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes en lista de espera para trasplante o con hepatopatía o cardiopatía avanzada</i>	36
6.2.3.1. <i>Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes en lista de espera para trasplante hepático o con hepatopatía avanzada</i>	36
6.2.3.2. <i>Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco o con cardiopatía avanzada</i>	36
6.2.4. <i>Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes trasplantados</i>	37
6.2.5. Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador de la bacteriuria asintomática	37
6.2.5.1. <i>Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador en la población general</i>	37
6.2.5.2. <i>Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador en la población en lista de espera pretrasplante</i>	39
6.2.5.3. <i>Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador en los pacientes trasplantados</i>	39
7. Repercusión en el manejo del paciente incluido en lista de espera y en el periodo postrasplante inmediato	40
Hipótesis	40
Objetivos	42
1. Objetivo principal	42
2. Objetivos secundarios	43

Material y métodos	44
1. Pacientes incluidos en el estudio	44
2. Evaluación infectológica	45
2.1. Anamnesis	45
2.2. Cultivo de exudado nasal, cultivo de esputo, cultivo de orina, coprocultivo y estudio de huevos y parásitos en heces.	46
2.2.1. <i>Cultivo de exudado nasal</i>	46
2.2.2. <i>Cultivo de esputo</i>	46
2.2.3. <i>Cultivo de orina</i>	46
2.2.4. <i>Coprocultivo</i>	46
3. Actitud ante resultados de la evaluación infectológica	47
3.1. Profilaxis antibiótica en pacientes trasplantados	47
4. Seguimiento postevaluación	48
5. Definiciones	48
5.1. Neumonía bacteriana	48
5.2. Bronquitis o infección de vías respiratorias altas	49
5.3. Infección urinaria	49
5.3.1. <i>Infección urinaria sintomática</i>	49
5.3.2. <i>Bacteriuria asintomática</i>	50
5.4. Bacteriemia sin foco o asociada a catéter	50
5.5. Infección de la herida quirúrgica	50
5.5.1. <i>Infección superficial de la herida quirúrgica:</i>	50
5.5.2. <i>Infección profunda de la herida quirúrgica:</i>	51
5.5.3. <i>Infección de cavidad:</i>	51
5.6. Infección intraabdominal, exceptuando infecciones de la herida quirúrgica	52
5.6.1. <i>Absceso intraabdominal</i>	52
5.6.2. <i>Colangitis</i>	52
5.6.3. <i>Síndrome diarreico</i>	52
5.6.4. <i>Peritonitis bacteriana espontánea</i>	52
5.6.5. <i>Peritonitis bacteriana secundaria</i>	53
5.7. Infección de piel y partes blandas (excluidas infecciones de la herida quirúrgica)	53

5.7.1. Infecciones primarias sin necrosis.....	53
5.7.2. Infecciones primarias con necrosis.....	53
5.7.3. Infecciones secundarias	53
5.8. Infección fúngica	54
5.8.1. Infección fúngica probada.....	54
5.8.2. Infección fúngica probable.....	54
6. Variables incluidas en el estudio	54
6.1 Características basales	54
6.2. Pruebas microbiológicas de la evaluación infectológica.....	56
6.3. Otras variables	57
6.3.1. Tratamiento antibiótico dirigido postevaluación	57
6.3.2. Infecciones durante el seguimiento.	57
6.3.3. Tiempo de seguimiento.	58
6.3.4. Fecha del fin de seguimiento del paciente.....	58
6.3.5. Causa del fin de seguimiento anticipado del paciente (muerte/ falta de seguimiento).	58
6.3.6. Mortalidad cruda.....	58
6.3.7. Mortalidad atribuible a infección	58
7. Análisis realizados	58
7.1. Análisis descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.....	59
7.2. Descripción del tiempo medio de seguimiento y del número de pacientes trasplantados considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.....	59
7.3. Descripción de los aislamientos microbiológicos hallados en la evaluación pretrasplante considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.	60
7.4. Descripción de la incidencia de infección bacteriana o fúngica durante el seguimiento considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.....	60
7.5. Descripción de la mortalidad considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.	61

7.6. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los aislamientos durante la evaluación previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante como predictores de infección durante el seguimiento.	62
7.7. Análisis de los hallazgos microbiológicos de la evaluación pretrasplante como factores de riesgo de infección o mortalidad durante el seguimiento.	63
Resultados	66
1. Análisis descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.	67
1.1. Descripción de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio.	67
1.2. Descripción de la prevalencia de la patología que motivó la evaluación de los pacientes.	67
1.3. Descripción de la prevalencia de positividad en determinaciones serológicas a VIH.	68
2. Descripción del tiempo medio de seguimiento considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.	68
2.1. Descripción del tiempo de seguimiento medio en días y de los días totales de seguimiento.	68
2.2. Descripción de las causas de fin de seguimiento anticipado del paciente.	69
3. Descripción de los aislamientos microbiológicos hallados en la evaluación pretrasplante.	70
3.1. Descripción de la proporción de pacientes con recogida de muestras correcta.	70
3.2. Descripción de la prevalencia de algún aislamiento en función del tipo de aislamiento: exudado nasofaríngeo, esputo, orina y heces.	70
3.3. Descripción de la prevalencia de los distintos aislamientos considerados globalmente, independientemente de la localización del aislamiento.	71

3.4. Descripción de los aislamientos microbiológicos en exudado nasal. .	71
3.5. Descripción de los aislamientos microbiológicos en examen de esputo.	72
3.6. Descripción de los aislamientos microbiológicos en examen de orina.	72
3.7. Descripción de los aislamientos microbiológicos en muestras de heces.....	73
3.8. Descripción de la proporción de pacientes con algún aislamiento microbiológico que recibieron tratamiento específico frente al microorganismo aislado.	73
4. Descripción de la incidencia de infección bacteriana o fúngica durante el seguimiento.....	74
4.1. Descripción de la proporción de pacientes con alguna infección durante el seguimiento, durante el periodo previo a recibir un trasplante o en el periodo postrasplante.	74
4.2. Descripción de la incidencia de infección por 100 días – paciente de seguimiento durante todo el seguimiento, previo o tras el trasplante.....	75
4.3. Descripción de la incidencia de infección en función del momento y del tipo de infección.	75
4.4. Descripción de la incidencia de las distintas infecciones en función del microorganismo responsable (previo o tras el trasplante, en caso de que éste existiera).....	76
4.5. Descripción de las infecciones en función del tipo de infección, aislamiento microbiológico y momento de la infección.....	77
4.6. Distribución de los episodios infecciosos en pacientes trasplantados.	78
4.7. Descripción de la incidencia de infección por el mismo microorganismo aislado en la evaluación pretrasplante.	79
4.8. Descripción de los pacientes con y sin neumonía durante el seguimiento.....	79
4.9. Descripción de los pacientes con y sin infección urinaria durante el seguimiento.....	79
5. Descripción de la mortalidad durante el seguimiento.....	80

5.1. Descripción de la mortalidad global durante el seguimiento, mortalidad atribuible a infección y mortalidad atribuible a infección por el microorganismo colonizador.	80
5.2. Descripción de la mortalidad por subgrupos	80
5.3. Descripción de la mortalidad en función del tipo de patología que motivó la evaluación para trasplante.....	82
5.4. Descripción de la mortalidad en función de aspectos infectológicos de la evaluación pretrasplante o del seguimiento.	82
5.5. Descripción de la mortalidad en pacientes con algún aislamiento en la evaluación infectológica en función de si reciben tratamiento frente al aislamiento detectado en la evolución pretrasplante.....	83
6. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los aislamientos durante la evaluación previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante como predictores de infección durante el seguimiento.....	83
6.1. Bacteriuria e infección urinaria.	83
6.2. Bacteriuria asintomática e infección urinaria.	83
6.3. Aislamiento microbiológico en exudado nasal y neumonía.	84
6.4. Aislamiento microbiológico en esputo y neumonía.	84
6.5. Aislamiento microbiológico en una muestra respiratoria y neumonía.	84
7. Análisis de factores de riesgo de infección o mortalidad durante el seguimiento.....	84
7.1. <i>Asociación entre los aislamientos microbiológicos en orina durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la infección urinaria, mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.....</i>	<i>84</i>
7.1.1. <i>Asociación entre la existencia de un urocultivo positivo y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.</i>	<i>85</i>
7.1.2. <i>Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.</i>	<i>86</i>

7.1.3. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática no tratada con antibiótico y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.....	86
7.1.4. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática tratada con antibiótico y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.....	87
7.2. Asociación entre los aislamientos microbiológicos en exudado nasal, esputo o en ambos durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la aparición de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.....	88
7.2.1. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de muestras de exudado nasal.....	88
7.2.2. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de esputo....	89
7.2.3. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de muestras respiratorias.....	90
Discusión.....	93
1. Estudio descriptivo.....	93
1.1. Aislamientos microbiológicos en evaluación.....	93
1.1.1. <i>S.aureus</i>	93
1.1.2. Enterococos.....	94
1.1.3. <i>Candida</i> spp.....	95
1.1.4. Microbiología de los aislamientos en orina.....	95
1.2. Infección en lista de espera.....	96
1.2.1. Pacientes con hepatopatía avanzada.....	97
1.2.2. Pacientes con cardiopatía avanzada.....	97
1.3. Infección en período postrasplante inmediato.....	98
1.3.1. Trasplante hepático.....	98
1.3.2. Trasplante cardíaco.....	99
1.4. Aspectos microbiológicos de las infecciones detectadas.....	99
1.4.1. Microbiología de las infecciones urinarias.....	99
1.4.2. Microbiología de la infección respiratoria neumónica.....	100
1.5. Mortalidad en lista de espera.....	100

1.5.1. <i>Evaluados para trasplante hepático</i>	100
1.5.2. <i>Evaluados para trasplante cardíaco</i>	101
1.6. Mortalidad en el período postrasplante inmediato.....	101
2. Estudio analítico	102
2.1. Asociación entre bacteriuria e infección urinaria	102
2.2. Asociación entre bacteriuria y mortalidad.....	103
2.3. Impacto del tratamiento de la bacteriuria asintomática	104
2.4. Asociación entre los aislamientos en muestras respiratorias y la incidencia de neumonía posterior	105
2.5. Asociación entre los aislamientos en muestras respiratorias y mortalidad	107
2.6. Impacto del tratamiento de los aislamientos respiratorios.....	108
2.7. Asociación de otras covariables con la mortalidad cruda o mortalidad por infección.....	109
Conclusiones	111
Bibliografía	113
Tablas	141
Gráficos	215
Anexos	231

Introducción

1. Contexto epidemiológico

El envejecimiento progresivo de la población española es un hecho patente desde hace años; en 1930, la población mayor de 54 años suponía el 13,4% de la población española, mientras que en 2001 suponía el 26,9%¹ [Gráficos 1 y 2]. El aumento en la esperanza media de vida ha llevado consigo un incremento en la prevalencia de enfermedades con fallo terminal de un órgano.

El trasplante de órgano sólido ha pasado de ser un mero experimento a la única alternativa para muchos de estos pacientes². Desde sus inicios, y aparte de las dificultades técnicas para la realización de la intervención quirúrgica, el trasplante ha tenido dos problemas principales: el rechazo agudo y crónico y la infección. Con la introducción de la ciclosporina en las últimas décadas del siglo pasado, se inició la resolución del problema del rechazo³. Sin embargo, el incremento progresivo en el empleo de fármacos inmunosupresores ha conllevado un aumento en la incidencia de infecciones en estos pacientes^{4,5}. Esta relación entre inmunosupresión e infección puede llegar a invertirse, ya que existen infecciones por microorganismos inmunomoduladores como *Citomegalovirus* que pueden favorecer el rechazo⁶ o aumentar el estado de inmunosupresión y favorecer la aparición de otras infecciones oportunistas en el paciente⁷.

2. Evolución en lista de espera para trasplante hepático y cardíaco. Incidencia y características de infección. Mortalidad.

A finales de 2009, en España existían 15,4 pacientes por millón de habitantes en lista de espera para trasplante hepático y 1,6 pacientes por millón de habitantes en espera de un trasplante cardíaco⁸.

2.1. Evolución en lista de espera para trasplante hepático

2.1.1. Incidencia y características de la infección en la hepatopatía avanzada.

El 20-60% de los pacientes cirróticos que son ingresados en un hospital presentan alguna infección bacteriana en el momento de su ingreso o durante el mismo⁹⁻¹¹. En el 54% de los casos se obtienen cultivos positivos para guiar el tratamiento antibiótico, siendo el 45-50% de las infecciones producidas por bacterias grampositivas y el 47-48% por bacterias gramnegativas^{10,11}.

Se han publicado varios estudios descriptivos referentes a la epidemiología de la infección en pacientes cirróticos ingresados. En un estudio realizado en el Hospital Clínico de Barcelona entre 1998 y 2000 ¹⁰, se describe la peritonitis bacteriana espontánea como la infección más frecuente en pacientes cirróticos ingresados (24,1% de las infecciones), seguida de neumonía (13,6%), bacteriemia (12,7%), celulitis (5,9%) y colangitis (3,6%). El agente etiológico más frecuentemente aislado fue *E.coli* (101 aislamientos), seguido de *S.aureus* (46 aislamientos) y *E.faecalis* (39 aislamientos). En un estudio realizado en el King's College Hospital de Londres, se describen 67 pacientes cirróticos con bacteriemia, representando el 36% de los pacientes que ingresaron en una unidad específica entre 2003 y 2005 ¹². La bacteria más frecuentemente aislada fue *Klebsiella* sp. (16% de los aislamientos), seguida de *E.faecium* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), *E.coli* (11%) y enterococos resistentes a vancomicina (9%).

En un análisis retrospectivo realizado en Estados Unidos ¹³ se describió como la cirrosis hepática es un factor de riesgo de sepsis (Riesgo relativo (RR) 2,7; Intervalo de confianza (IC) al 95%: 2,3-3,1) y de muerte por sepsis (RR 2,0; IC 95%: 1,3-2,6) respecto al resto de pacientes hospitalizados. Se han descrito varios mecanismos por los que podría explicarse esta predisposición a la infección, como son déficits en factores del complemento, infraexpresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y un menor aclaramiento del sistema mononuclear fagocítico ^{14, 15}.

Entre los pacientes cirróticos ingresados en una unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario en Francia entre 2005 y 2008, el 40% presentaban una peritonitis bacteriana espontánea, y el 20% una neumonía ¹⁶. En un estudio unicéntrico realizado en Italia ⁹, se describen las infecciones de los pacientes cirróticos que ingresaron con descompensación hidrópica entre Enero y Junio de 2005. La infección más frecuente fue la infección del tracto urinario (42,3% de las infecciones), seguida de neumonía (24%), peritonitis bacteriana espontánea (16,3%), infección gastrointestinal (2,9%), bacteriemia (5,8%) e infección cutánea (4,8%). Se detectó alguna infección en el 44,6% de los pacientes cirróticos con descompensación hidrópica que ingresaban en ese centro hospitalario. Este porcentaje es similar en otro estudio sobre incidencia de infección en pacientes cirróticos con descompensación hidrópica (34%) ¹⁷.

En un reciente trabajo realizado por Sun et al ¹⁸, se describe una incidencia de infección en pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante del 32 % durante el año previo al trasplante, siendo las infecciones más frecuentes la peritonitis bacteriana espontánea (35,6% de las infecciones), bacteriemia (28,9%), celulitis (13,3%), neumonía (8,9%) y la infección del tracto urinario (6,7%). Se ha descrito así mismo una alta tasa de aislamiento de bacterias multirresistentes (*P.aeruginosa*, *S.aureus* resistente a metilina o

E.faecium) en las infecciones de origen nosocomial de los pacientes cirróticos¹⁹.

2.1.2. Mortalidad en lista de espera pretrasplante hepático

La mortalidad de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático está en torno al 7-22%²⁰⁻²² al año. En España, la mortalidad en lista de espera durante 2009 fue del 6%, aunque si se incluyen aquellos pacientes que fueron excluidos de la lista de espera debido a un empeoramiento de su condición clínica, la mortalidad fue del 10-12%²³. Los pacientes que desarrollan ascitis presentan una mortalidad del 50 % a los 5 años si no reciben un trasplante de órgano sólido²⁴, mientras que la mortalidad a un año de aquellos pacientes que presentan un episodio de peritonitis bacteriana espontánea es del 40%¹¹. La mortalidad en lista de espera es mayor en aquellos pacientes con un peor índice de MELD (model for end-stage liver disease) y estadio de Child-Pough²¹.

En un reciente metaanálisis²⁵, se describe una mortalidad en pacientes cirróticos tras un episodio infeccioso del 30,3%, 44% y 63% a los 1, 3 y 12 meses respectivamente. A partir de los datos de aquellos estudios que comparaban la mortalidad en pacientes cirróticos con o sin infección, los autores describen una mayor mortalidad en pacientes con antecedentes de infección (43,5% frente a 19,5% en pacientes sin infección; Odds Ratio (OR): 3,75; IC 95%: 2,12 – 4,23). La causa de la muerte fue una sepsis en el 33,4% de los casos.

La presencia de bacteriemia también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para mortalidad en el paciente cirrótico en otros estudios (OR: 2,3; IC95%: 1,01 -4,96)¹².

2.2. Evolución en lista de espera para trasplante cardiaco

2.2.1. Importancia de la infección y mortalidad en lista de espera pretrasplante cardíaco.

La infección respiratoria supone entre el 11-55% de los motivos de descompensación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva²⁶⁻²⁹. Así mismo, la infección ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca descompensada³⁰.

La mortalidad de los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco es de un 7-33% ³¹⁻³³ al año, aunque este porcentaje es variable dependiendo de si consideramos o no los pacientes excluidos de la lista por su situación clínica. En España la mortalidad en lista de espera en el año 2009 fue del 7%, considerando que un 16% de los pacientes fueron excluidos de la lista de espera por distintos motivos³². La tasa de muerte en lista de espera en Estados Unidos ha descendido de 220 a 142 por 1000 pacientes-año entre 1998 y 2007 ³⁴, mientras que la mortalidad tras un año de permanencia en lista de espera para trasplante cardíaco en Alemania es del 33% ³³. A pesar de los continuos avances en el manejo de estos pacientes, estos datos reflejan una situación de gravedad importante.

3. Infección y mortalidad precoz tras el trasplante hepático y cardíaco.

Los patrones tradicionales de infección tras el trasplante se han modificado en los últimos años debido a la introducción de nuevos protocolos de inmunosupresión, la aparición de bacterias multirresistentes (*S.aureus* meticilin-resistente, enterococos resistentes a vancomicina (ERV) o *Candida no albicans*) y la utilización de profilaxis antibacteriana, antiviral y antifúngica ⁵. El diagnóstico de infección en el período postrasplante es más difícil que en la población inmunocompetente debido a la posible ausencia de respuesta inmune y a la posible aparición de fiebre por otras causas, como el rechazo ⁵. Por ello se hace fundamental el diagnóstico microbiológico en estos pacientes.

Durante el período precoz tras el trasplante (primer mes postrasplante), no son frecuentes las infecciones oportunistas, ya que el impacto de la inmunosupresión precisa de una exposición mantenida en el tiempo. Las infecciones de este período se derivan principalmente de colonizaciones en el donante o el receptor (*Aspergillus* o *Pseudomonas*) y de las derivadas de la técnica del trasplante y su ingreso posterior ⁵. Por este motivo tienen especial importancia las neumonías aspirativas, las bacteriemias asociadas a catéter, las infecciones de la herida quirúrgica superficiales o profundas y la diarrea por *Clostridium difficile*.

3.1. Infección y mortalidad precoz tras el trasplante hepático.

La supervivencia al año del trasplante hepático es del 84,5-88,4% ^{35, 36}. La morbimortalidad en el postrasplante hepático inmediato es alta, siendo del 20 % en caso de trasplante no urgente y del 50% en pacientes con un estadio avanzado de su enfermedad hepática (estadios C altos de Child-Pough) o en situación de inestabilidad en el momento del trasplante ²⁰.

Entre el 62 - 83% de los pacientes presentarán alguna infección tras un trasplante hepático. La infección es la segunda causa de muerte tras el trasplante hepático, sólo por detrás de la recidiva de la enfermedad de base^{35, 37-39}. El impacto de la infección es aún mayor si sólo consideramos los tres primeros meses postrasplante, ya que el 70% de las infecciones graves se concentran en este período y la infección supone el 35,6% de las muertes^{35, 38}. En este mismo sentido, en algunas series la incidencia de infección del periodo precoz postrasplante se concentra en el primer mes^{37, 40}, suponiendo el 71,7% de las infecciones del primer trimestre tras el trasplante⁴⁰. La prevalencia de infección bacteriana en los tres primeros meses postrasplante es del 49,7%, siendo del 10,1% para la infección fúngica⁴⁰.

De forma global, tras el trasplante hepático, las infecciones más frecuentes son las infecciones intraabdominales, la bacteriemia, la infección urinaria y la neumonía³⁷. Sin embargo, en una serie de pacientes trasplantados hepáticos de un centro español, las infecciones más frecuentes en los 3 primeros meses postrasplante fueron la infección mucocutánea (19,7%), la neumonía (15,2%), la infección del tracto urinario (14,1%) y la bacteriemia (14,1%)⁴⁰. En el primer mes postrasplante, la infección de la herida quirúrgica, seguida de neumonía y bacteriemia parecen las infecciones más frecuentes⁴¹.

Varios autores describen la infección por *S.aureus* como la infección bacteriana más frecuente en receptores de trasplante hepático^{39, 42, 43}, siendo el agente etiológico del 2-22% de las infecciones bacterianas y del 6-45% de las bacteriemias postrasplante^{44, 45}. En otras series se describe sin embargo una frecuencia mucho más alta de infecciones por *E.coli*, estafilococos coagulasa negativos y bacilos gramnegativos no fermentadores⁴¹. En la infección del período precoz postrasplante, los agentes etiológicos más frecuentes son *Staphylococcus* (*S.aureus* y estafilococos coagulasa negativos) y *Enterococcus* (*E.faecalis* y *E.faecium*), seguidos de *E.coli* y *P.aeruginosa*^{37, 40}. La infección por *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) es frecuente en algunas series de pacientes trasplantados hepáticos en Estados Unidos (10,5 – 12,8% de las infecciones), relacionándose con una alta mortalidad (56%)^{46, 47}.

En cuanto a la infección urinaria en el primer mes postrasplante hepático, *E.coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus* spp y *Staphylococcus* spp fueron las bacterias más frecuentemente aisladas en un estudio reciente sobre 190 pacientes, mientras que *Candida glabrata* y *C.krusei* fueron los hongos más prevalentes⁴⁸.

El mayor porcentaje de hongos aislados en las infecciones precoces tras el trasplante hepático son hongos levaduriformes (90,6%), seguido de los

hongos filamentosos (9%)⁴⁰, siendo la infección urinaria y la respiratoria los tipos de infección fúngica más frecuente³⁹.

El desarrollo de una infección en el año previo al trasplante, no se relacionó con la mortalidad a los 3 y 6 meses postrasplante en un estudio sobre 100 trasplantados hepáticos¹⁸. Un mayor valor del índice MELD (Model for end-stage liver disease) y la incidencia de infección postrasplante sí se relacionaron con una mayor mortalidad en esta misma serie. En otro estudio menos reciente, la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea previa al trasplante se relacionó con un aumento de la mortalidad precoz postrasplante⁴⁹. Sin embargo, otro estudio posterior no consiguió demostrar asociación entre peritonitis bacteriana espontánea en el mes previo al trasplante y la incidencia de sepsis precoz tras el mismo, demostrando una incidencia de sepsis en el primer mes postrasplante de 8,8% y 10% para pacientes con y sin antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea pretrasplante respectivamente⁵⁰. En un estudio realizado más recientemente, Mounzer et al.⁵¹ tampoco encontraron relación entre la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea pretrasplante y mortalidad postrasplante en 1491 pacientes trasplantados hepáticos, aunque sí existió una mayor necesidad de cirugía debido a complicaciones y una mayor probabilidad de muerte por sepsis en los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea previa al trasplante.

La infección por VIH no es una contraindicación para el trasplante hepático desde que esta infección puede ser controlada correctamente con el tratamiento antirretroviral de gran actividad⁵². No parece que los pacientes infectados por VIH tengan una mayor mortalidad que los pacientes no infectados tras el trasplante hepático (73-83% vs 73-82% a los 3 años del trasplante)^{53, 54}.

3.2. Infección y mortalidad precoz tras el trasplante cardíaco

La supervivencia media de los pacientes trasplantados cardíacos es del 71-89% al año del trasplante³²⁻³⁴.

La infección es la segunda causa de muerte en el trasplante cardíaco (16-18%), tras el fallo agudo del injerto (17%)^{32, 55, 56}. Es la principal causa de muerte entre el segundo y el 12º mes postrasplante, suponiendo hasta un 62,5% de las muertes en el primer año postrasplante⁵⁷⁻⁵⁹. La incidencia global de infección en el trasplante cardíaco oscila entre el 30-73%. En torno al 22%⁵⁶ de los pacientes presenta algún tipo de infección en el periodo postoperatorio inmediato – durante el ingreso – mientras que un 42,9% de los pacientes tiene alguna infección en el primer año postrasplante, teniendo lugar el 75% de éstas en los tres primeros meses⁵⁷. Las infecciones más frecuentes son las de

origen bacteriano (43-60%) y vírico (40-45%)^{55, 58-61}. En el primer año postrasplante, el 49,6% de las infecciones son de etiología bacteriana, el 38,7% víricas y el 6,3% fúngicas⁵⁷.

Las bacterias más frecuentemente aisladas en las infecciones de los pacientes trasplantados cardíacos son *Staphylococcus* spp, *Pseudomonas* spp y *E.coli* mientras que las especies fúngicas más frecuentes son *Candida* spp y *Aspergillus* spp^{55, 57}. Durante los primeros meses postrasplante, son más frecuentes las infecciones por microorganismos nosocomiales (*Acinetobacter*, *Aspergillus* y *Pseudomonas*), condicionadas por el ingreso hospitalario del paciente (sondaje urinario, catéteres, estancia en unidad de cuidados intensivos), mientras que la etiología de la infección a partir del tercer mes se asemeja a la de la población general⁵⁷. Las infecciones por enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores son responsables de la mayoría de las enfermedades graves, y suponen la mayor parte la mortalidad atribuible a infección del período precoz postrasplante⁵⁸.

La incidencia de micosis invasivas está en torno al 2-15 %, y presentan una mortalidad muy alta (28-100%)^{55, 58-63}. La infección por *Aspergillus* spp suele aparecer con más frecuencia que la infección por *Candida* en el primer mes postrasplante, y suele cursar con mayor gravedad. Otras infecciones fúngicas son mucho menos frecuentes como la criptococosis o la neumonía por *P. jiroveci*⁵⁸.

La infección por *Toxoplasma gondii* se describe con cierta frecuencia en trasplantados cardíacos, aunque ha descendido mucho desde que se realiza profilaxis antiparasitaria en estos pacientes. De forma característica la clínica de la infección por *T.gondii* suele aparecer durante los tres primeros meses postrasplante⁵⁸.

De forma global, las infecciones más frecuentes en el trasplante cardíaco son la infección de la herida quirúrgica (5-30% de los pacientes), neumonía (15-30% de los pacientes – 28,1% de todas las infecciones), bacteriemias (15,8% de los pacientes – 10,8% de todas las infecciones) e infecciones urinarias (11% de las infecciones)^{55, 58, 59}. La infección más frecuente en los tres primeros meses postrasplante es la infección de la herida quirúrgica, seguida de la neumonía y la infección urinaria, mientras que entre los 3 y los 12 meses postrasplante, la infección urinaria y mucocutánea son más comunes⁵⁶⁻⁵⁸. La infección de la herida quirúrgica está producida con mayor frecuencia por estafilococos, aunque también puede estar producida por bacterias gramnegativas (*E.coli*); en algunas series se describe una mortalidad del 11,7% para la infección de la herida quirúrgica^{64, 65}. La bacteriemia es más frecuentemente producida por bacterias gramnegativas (55,3%), y presentó una mortalidad atribuible a infección del 12,2% en un estudio unicéntrico

español ⁶⁶. La mortalidad atribuible a la neumonía bacteriana en los pacientes trasplantados cardíacos está entre el 21-26% ^{55, 60, 63}.

4. Evaluación infectológica previa a inclusión en lista de espera para trasplante de órgano sólido. Recomendaciones actuales en cuanto a la colonización/infección bacteriana y fúngica en el trasplante hepático y cardíaco.

Dada la creciente actividad trasplantadora en muchos países, son varias las recomendaciones y guías clínicas que distintas sociedades científicas o expertos de forma individual han publicado para el manejo de las complicaciones infecciosas en el paciente trasplantado. Dentro de estas guías, encontramos recomendaciones específicas acerca de la realización de una evaluación desde el punto de vista infectológico del futuro receptor de un trasplante de órgano sólido ⁶⁷⁻⁷².

4.1. Objetivos.

Los objetivos de la evaluación infectológica del futuro receptor de un trasplante de órganos sólido son el diagnóstico y tratamiento de las infecciones activas en el candidato, la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones postrasplante, la realización de medidas preventivas durante la estancia en lista de espera, la selección de órganos más adecuada para algún paciente (por ejemplo en portadores del virus de la hepatitis C) y la exclusión de la lista de espera en casos determinados ^{67, 72}.

4.2. Actuaciones.

Dentro de la realización de la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante, se recomienda la realización de una anamnesis exhaustiva, recogiendo los antecedentes profesionales del paciente para descartar exposiciones ocupacionales, los antecedentes de viajes al extranjero, ingresos hospitalarios previos, medicación actual, hábitos tóxicos o la presencia de diabetes mellitus. Es obligatorio así mismo la realización de una exploración física completa.

Se debe tomar una muestra para cultivo de orina, esputo y heces o de cualquier otro foco en caso de infección activa con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento dirigido ⁶⁷.

Se debe realizar un cribado mediante serología o análisis parasitológico de 3 muestras de heces, de la colonización por *Strongyloides stercoralis*, en especial en aquellos pacientes con antecedentes de viajes a zonas endémicas o que han estado expuestos de forma repetida a zonas encharcadas (mineros o agricultores)⁶⁸.

En aquellos centros con brotes o con una situación endémica demostrada, sería preciso la realización de vigilancia de colonización por bacterias multirresistentes. Al cabo de un año, en caso de que se prolongara la estancia en lista de espera, sería necesario una nueva remisión de muestras⁶⁷. En el trasplante pulmonar, sería conveniente descartar la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia* en muestras de esputo debido a las implicaciones de estos aislamientos en el pronóstico del trasplante⁶⁷.

4.3. Actuación ante *S.aureus* resistente a meticilina (SARM).

Existe un alto nivel de evidencia acerca de la utilidad de la realización de un cultivo de una muestra de exudado nasal y su cultivo en un medio de agar-manitol-sal en aquellos centros con alta incidencia de infección por SARM. Muchos autores proponen la decolonización de los pacientes con aislamiento de SARM en exudado nasal mediante la aplicación de mupirocina nasal cada 8-12 horas durante 5 a 7 días⁶⁷, aunque la utilidad de esta práctica es muy debatida y no se puede hacer una recomendación generalizada de su aplicación⁷². En caso de colonización conocida por SARM se recomienda la realización de una profilaxis periquirúrgica con cobertura frente a SARM⁷².

4.4. Actuación ante enterococos resistentes a vancomicina (ERV).

En caso de brote o alta incidencia de infección por ERV en el centro, es mandatorio realizar un cultivo de una muestra de frotis rectal en un medio selectivo (Agar biliesculina ácida u otros) suplementados con vancomicina. No existe un método de erradicación eficaz probado para la eliminación de ERV de la flora intestinal. Es de especial importancia la restricción en el uso de cefalosporinas, vancomicina y antibióticos de amplio espectro en la profilaxis o tratamiento antibiótico empírico de estos pacientes. Así mismo se aconseja el aislamiento de contacto del paciente durante su ingreso, extremando las medidas higiénicas para evitar la transmisión nosocomial a otros pacientes^{67, 70}.

4.5. Actuación ante *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias multirresistentes

Para el diagnóstico del estado de portador de *A.baumannii* y otras enterobacterias multirresistentes, se precisa el cultivo de una muestra de frotis rectal en un medio selectivo (agar McConkey con antibiótico). En caso de aislamiento de *A.baumannii*, no se conoce ningún tratamiento erradicador eficaz, por lo que las recomendaciones se basan en la retirada de cualquier antibiótico que no sea imprescindible para el tratamiento del paciente y en extremar las medidas de limpieza e higiene ⁶⁷.

No se puede hacer ninguna recomendación generalizada para los pacientes candidatos a trasplante de órgano sólido respecto a la realización de cultivos de screening para descartar la presencia de enterobacterias multirresistentes. Hay muy pocos datos sobre la utilización de la decontaminación intestinal selectiva en pacientes con colonización digestiva por bacterias gramnegativas productoras de betalactamasa de espectro ampliado. Sólo es obligado un uso juicioso de los antibióticos tanto en los hospitales como de forma ambulatoria ⁷².

4.6. Actuación ante aislamiento de hongos

En el caso del aislamiento en una muestra respiratoria de un hongo filamentoso, es necesario descartar mediante las técnicas diagnósticas necesarias (tomografía axial computerizada, fibrobroncoscopia con biopsia de lesiones sospechosas) la existencia de infección activa. No existe una pauta terapéutica específica para los aislamientos asintomáticos de *Aspergillus* spp en muestras respiratorias, siendo opcional la utilización de itraconazol o anfotericina B ^{70, 71}.

En cuanto al aislamiento de *Candida* en urocultivos, especialmente en pacientes diabéticos y candidatos a trasplante de páncreas, puede emplearse fluconazol o terapia tópica para erradicar la colonización, aunque no existen estudios randomizados que avalen esta recomendación ⁷¹. En algunos centros en los que se realiza decontaminación intestinal selectiva previa al trasplante hepático, se incluye un antifúngico oral en este tratamiento ⁶⁸.

4.7. Bacteriuria asintomática

No existe una evidencia suficiente según los expertos para la realización de una recomendación específica para el screening o el tratamiento de la

bacteriuria asintomática tanto en el trasplante renal como en otros trasplantes de órgano sólido ⁷³.

No existe una clara indicación de profilaxis antifúngica ante el aislamiento de *Candida* spp en orina. Como se ha expuesto anteriormente, en los casos de trasplante de riñón o de páncreas, sí se recomienda por parte de algunos autores descartar de forma activa la infección del tracto urinario y el tratamiento de la colonización vesical ⁶⁷.

5. Impacto de los aislamientos microbiológicos en muestras respiratorias y su tratamiento en la incidencia de infección y mortalidad posterior.

El hallazgo de un aislamiento microbiológico bacteriano o fúngico en una muestra procedente del tracto respiratorio ha sido analizado por muchos autores como un posible factor de riesgo para el desarrollo de una infección posterior por este microorganismo o como un factor de riesgo de muerte. Así mismo, se han analizado diversas estrategias terapéuticas para evaluar la utilidad de la erradicación de estos microorganismos como prevención de infección o muerte posterior.

5.1. Estudios sobre el impacto del aislamiento de *S.aureus*

S.aureus ha sido probablemente la bacteria más ampliamente estudiada en cuanto al impacto de su aislamiento en muestras respiratorias, en especial el aislamiento de *S.aureus* resistente a meticilina. La resistencia a meticilina se define como la existencia de una concentración mínima inhibitoria para oxacilina ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ o a meticilina ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$. La importancia de distinguir entre infecciones por *S.aureus* sensible a meticilina (SASM) y *S.aureus* resistente a meticilina (SARM) radica en la mayor gravedad de éstas últimas, habiéndose demostrado en distintos estudios que la infección por SARM se relaciona con una mayor morbimortalidad, mayor estancia hospitalaria y mayor coste que la infección por las cepas sensibles a meticilina ⁷⁴⁻⁷⁹.

5.1.1. En pacientes no trasplantados

La colonización por *S.aureus* ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de infección en pacientes en diálisis peritoneal ⁸⁰, hemodiálisis ⁸¹, en pacientes quirúrgicos ⁸², pacientes médicos ⁸³ y en pacientes con infección por el VIH ⁸⁴. En la población general un 7,4-23% ^{85, 86} de las personas colonizadas por SARM desarrollan una infección por este microorganismo en un año.

5.1.2. En pacientes con hepatopatía avanzada

En un estudio llevado a cabo por el grupo del Veteran's Affairs Medical Center de Pittsburgh ⁸⁷, se realizó un cultivo de exudado nasal al ingreso – y varios controles periódicos durante el mismo – a 84 pacientes cirróticos ingresados en la unidad de hepatología. El 16,7% de los pacientes presentó el primer cultivo de exudado nasal positivo a SARM y el 17,8% a SASM. Los portadores de *S.aureus* presentaron un mayor riesgo de infección por *S.aureus* respecto a los no portadores (23% frente a 4%; p=0,02). Así mismo, dentro del subgrupo de pacientes portadores, la mortalidad también fue mayor en aquellos que desarrollaron una infección por *S.aureus* (57% frente a 13%), siendo un predictor independiente de mortalidad (Odds Ratio(OR) 8,7; IC95%: 1,2-63,8; p=0,022) ⁸⁷. La práctica totalidad de las infecciones por *S.aureus* en estos pacientes se debieron a infecciones por SARM ^{44,87}.

5.1.3. En pacientes trasplantados

En pacientes en lista de espera pretrasplante hepático, el porcentaje de portadores de *S.aureus* puede ser tan alto como el 67% ⁴⁴, aunque la prevalencia de colonización por SARM en esta población varía entre 6,7- 22% ^{74, 88, 89}. Entre un 31 – 87 % de los pacientes colonizados por SARM antes o después de un trasplante desarrollan una infección por SARM ^{44, 74, 88-90}, frente al 5-23% de infecciones por SARM del total de pacientes trasplantados (colonizados y no colonizados por SARM). En algunas series se ha descrito un valor predictivo negativo del 100% para el aislamiento de SARM previo al trasplante respecto al desarrollo de infección por SARM posterior ⁴⁴. El porcentaje de pacientes trasplantados colonizados por SAMS que desarrollan infección posteriormente se describe en torno al 10,5-12,5% ^{89, 91}.

En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos entre 2000 y 2005 en una unidad de cuidados intensivos para pacientes trasplantados o candidatos a trasplante hepático ⁷⁴, se detectó una prevalencia de colonización nasal por SARM del 6,7%, estando esta colonización asociada a un mayor riesgo de infección por SARM respecto a no colonizados (OR: 15,64; IC 95%: 6,63-36,89;p<0.01). En una serie de 323 pacientes trasplantados hepáticos se detectó infección por *S.aureus* en el 19,5% de los pacientes en el primer mes postrasplante. La tasa de colonización previa al trasplante fue del 5,8 % para SARM y 19,81 % para SASM ⁴³. En este estudio, fueron factores de riesgo independientes para infección por *S.aureus* la colonización por *S.aureus* meticilin-resistente (OR: 20,9; IC 95%: 6,2-70,1; p<0,0001), *S.aureus* meticilín-

sensible (OR: 3,4; IC 95%: 1,7-6,8; p=0,0004), la cirrosis de origen etílico y las alteraciones en los tiempos de coagulación.

La colonización pretrasplante por SARM no ha demostrado aumentar la mortalidad frente a pacientes no colonizados (OR: 1; IC 95%: 0,43-2,30)^{74, 92}, aunque ha mostrado tendencia a la significación en algún estudio (mortalidad en pacientes colonizados frente a no colonizados: 31,4% vs 19,7%; p=0,14)⁸⁸.

En el trasplante pulmonar, en un análisis realizado sobre la base de datos de la US Cystic Fibrosis Foundation entre 1992 y 2002⁹³, la colonización por *S.aureus* parece relacionarse con un peor pronóstico postrasplante respecto a la no colonización por este agente (RR:1,51 ; p=0,04).

5.1.4. Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador

La decolonización del paciente portador de SARM o SASM para prevenir la transmisión a otros pacientes y para intentar reducir la tasa de infección por *S.aureus* ha sido ampliamente estudiada por muchos grupos, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva sobre su utilidad⁹⁴, aunque la vigilancia exhaustiva y la decolonización de los pacientes portadores de SARM ha demostrado ser coste efectiva según algunos estudios en los que se han aplicado distintos modelos matemáticos⁹⁵.

Mediante la aplicación de mupirocina nasal (habitualmente 2-3 veces al día durante 5-7 días) y clorhexidina tópica (en solución jabonosa por el resto del cuerpo durante 3 días) se consiguen tasas de erradicación de hasta el 83 % a las 24 horas en pacientes en hemodiálisis^{96, 97}, del 71 - 91 % en ese mismo período en trabajadores sanitarios sanos que recibieron sólo mupirocina^{97, 98} o del 93% en pacientes ingresados⁹⁹. Sin embargo, las tasas de recolonización por *S.aureus* en pacientes que inicialmente se habían decolonizado son altas (25-39% a los tres meses)⁹⁹⁻¹⁰².

5.1.4.1. En pacientes no trasplantados.

En un reciente estudio, Bode et al.¹⁰³ demostraron una reducción en las infecciones por *S.aureus* en pacientes con colonización nasal que fueron tratados con mupirocina tópica nasal y lavados con clorhexidina (3,4% vs 7,7%), siendo el efecto mayor sobre la prevención de la infección profunda de la herida quirúrgica. En este estudio, no existieron diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre el grupo de tratamiento y el grupo que recibió placebo. En un estudio con controles históricos, Kluytmans et al. consiguieron demostrar una reducción en la tasa de infección de la herida quirúrgica con la

aplicación de mupirocina nasal de forma universal (2,8% vs. 7,3%; $p < 0,001$)¹⁰⁴ en pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica. En un ensayo clínico realizado en pacientes colonizados por *S.aureus* sometidos a cirugía cardíaca se comparó frente a placebo la eficacia del tratamiento con mupirocina nasal, no consiguiendo una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de infecciones de la herida quirúrgica (13,5% vs. 9,1%; $p = 0,319$)¹⁰⁵.

En otro ensayo controlado con placebo, Perl et al.¹⁰⁶, demostraron una reducción significativa en la reducción de infección nosocomial por *S.aureus* en aquellos pacientes colonizados por *S.aureus* tratados con mupirocina (Odds ratio 0,49; IC: 0,25-0,92; $p = 0,02$), aunque no redujo significativamente la tasa de infección de la herida quirúrgica. Tampoco se determinó una reducción del riesgo de infección por SARM mediante la aplicación de mupirocina tópica y clorhexidina a pacientes con aislamiento de SARM en exudado nasal en un estudio realizado sobre 933 pacientes hospitalizados⁸⁵. En un reciente metaanálisis de la base Cochrane¹⁰⁷, la erradicación de la colonización nasal por *S.aureus* con mupirocina demostró reducir de forma significativa la incidencia de infección por *S.aureus* (RR 0,55; IC 95%: 0,43 – 0,70), aunque en un subanálisis, no se alcanzó la significación estadística en la reducción de la incidencia de infección de la herida quirúrgica (RR 0,63; IC 95%: 0,38 – 1,04). Este mismo autor publicó un metaanálisis de 3 ensayos clínicos en los que se compara la eficacia de mupirocina nasal frente a placebo en pacientes colonizados, demostrando una reducción estadísticamente significativa en la tasa de infección de la herida quirúrgica por *S.aureus* (3,6% frente a 6,7%; $p = 0,02$)¹⁰⁸.

En las unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos, más del 64% de los aislamientos de *S.aureus* corresponden a SARM. En un estudio controlado con placebo¹⁰⁹, la utilización de mupirocina tópica en pacientes críticos redujo la incidencia de neumonía (19,2% frente a 7,5%), de neumonía por grampositivos (16,3% frente a 5%) y de neumonía por SARM (6,7% frente a 0,8%) ($p < 0,02$, $p < 0,02$ y $p < 0,05$ respectivamente).

La erradicación de la colonización por *S.aureus* en pacientes en hemodiálisis⁸¹ o en programas de diálisis peritoneal ambulatoria¹¹⁰ ha demostrado reducir la incidencia de infecciones estafilocócicas.

5.1.4.2. En pacientes trasplantados.

El efecto de la aplicación de mupirocina nasal en los pacientes candidatos a trasplante hepático colonizados por *S.aureus* no ha sido estudiado por muchos autores. Paterson et al.¹⁰¹, evaluaron la utilidad de la decolonización selectiva con mupirocina en una cohorte de 70 pacientes en

lista de espera pretrasplante hepático. Aquellos pacientes – 31 (44%)- en los que se detectó colonización por *S.aureus* recibieron mupirocina tópica mensualmente, inmediatamente pretrasplante y 5 días postrasplante. Se observó una decolonización efectiva en un 87 % de los pacientes, aunque así mismo se observó una tasa de recolonización y de colonización de novo por *S.aureus* tras el inicio del estudio del 37% y del 18% respectivamente. Los autores concluyen que la intervención no consiguió reducir la incidencia de infección por *S.aureus*, que fue del 23% en esta cohorte de pacientes.

5.2. Estudios sobre el impacto del aislamiento de enterococos resistentes a vancomicina (ERV)

La mayoría de la evidencia disponible respecto al impacto del aislamiento de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) procede de centros estadounidenses, aunque su prevalencia en centros europeos está adquiriendo mayor importancia en los últimos años ^{111, 112}.

5.2.1. En pacientes no trasplantados

La colonización por ERV puede considerarse como un paso previo a la infección por este microorganismo. En la población sana, tanto la colonización como la infección son infrecuentes ¹¹³, pero en pacientes graves y que reciben antibioterapia de amplio espectro las tasas de colonización e infección son mayores. En pacientes hematológicos, la incidencia de infección por ERV en pacientes colonizados es del 8,2 – 24% ^{114, 115}. En pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos, la proporción de pacientes con infección por ERV respecto al total de infecciones por enterococos es del 25,2% ¹¹⁶.

5.2.2. En pacientes trasplantados

Las tasas de colonización en pacientes ingresados en unidades de trasplante de órgano sólido de Estados Unidos varían entre 3,4 –18%, aunque en alguna serie se alcanza el 63% ^{74, 117-123}, siendo cifras dependientes del centro hospitalario, la técnica de detección empleada y la metodología del estudio. La tasa de infección por ERV en pacientes trasplantados hepáticos colonizados por ERV es del 8,2 – 30% ^{74, 114, 121, 124}, frente a un 10-12,8% en pacientes trasplantados hepáticos considerados de forma global ^{46, 74}.

En un estudio realizado sobre 706 pacientes de una unidad de cuidados intensivos especializada en trasplante hepático se relacionó la colonización por ERV con un mayor riesgo de infección por ERV (OR: 3,61; IC 95%: 2,01-6,47;p<0,0001) y con una mayor mortalidad (OR: 2,12; IC 95%: 1,27-

3,54;p<0,0001) ⁷⁴. Sin embargo, esta mayor mortalidad en pacientes con aislamiento de ERV pretrasplante no se ha confirmado en otra serie de 142 pacientes trasplantados hepáticos, en la que se describe una mortalidad del 9,1% en pacientes con colonización por ERV frente a 9,2% en pacientes sin ERV respectivamente (p=0,84) ¹²⁰.

5.2.3. Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador de ERV.

No existe ninguna pauta antibiótica establecida para la eliminación de la colonización por ERV de forma eficaz, aunque se han empleado múltiples regímenes antibióticos que incluyen bacitracina, gentamicina, tetraciclinas, doxiciclina, novobiocina, rifampicina o ramoplanina ^{115, 125-130}. La ramoplanina se ha presentado como un buen erradicador de la colonización intestinal por ERV en un estudio ¹²⁸, pero no demostró poder mantener al paciente libre de la colonización una vez finalizado el tratamiento, ya que a las tres semanas de la finalización de éste, tanto el grupo control como el grupo de estudio presentaron una tasa de colonización similar (75%). En diversos estudios se ha demostrado que existe un porcentaje variable de pacientes que presentarán una decolonización espontánea (17 – 35 %) a lo largo de su seguimiento, teniendo en cuenta que el criterio estricto de decolonización es el no aislamiento del microorganismo en tres muestras rectales en tres semanas distintas ^{114, 121, 124, 131}.

5.3. Otros microorganismos.

Varios grupos han evaluado el impacto del aislamiento asintomático de diversas especies bacterianas y fúngicas en la aparición de infección o muerte posterior. Así mismo también existen estudios sobre la utilidad del tratamiento antibiótico con fin erradicador en estos pacientes. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado sobre pacientes con neumopatías sépticas, y son escasos los datos respecto al resto de pacientes.

5.3.1. Aislamiento de hongos filamentosos y levaduriformes. Impacto y utilidad del tratamiento erradicador.

5.3.1.1. Paciente crítico y hematológico

La colonización por *Candida* spp en múltiples localizaciones, así como la colonización con un recuento elevado de colonias es predictivo del desarrollo de una infección fúngica invasora en pacientes críticos y neutropénicos ¹³²⁻¹³⁴.

El empleo de profilaxis antifúngica en estos pacientes ha demostrado su utilidad, aunque son escasos los estudios en los que se aportan datos acerca de la utilidad del tratamiento profiláctico en pacientes colonizados. En un metaanálisis realizado por Playford ¹³⁵ sobre profilaxis antifúngica en pacientes críticos o quirúrgicos, la profilaxis con fluconazol o ketoconazol redujo la mortalidad (RR 0,76; IC 95%: 0,59-0,97;p<0,01) y la incidencia de infección fúngica invasora (RR 0,46; IC 95%:0,31-0,68;p<0,01). La proporción de pacientes con colonización fúngica de los estudios incluidos en este metaanálisis fue del 6 – 78%. La profilaxis antifúngica previa al trasplante de médula ósea también ha demostrado beneficios en estos pacientes, independientemente de si existía colonización fúngica previa ¹³⁶.

5.3.1.2 Trasplante hepático y cardíaco

Se considera que entre un 30-60% ¹³⁷ de la población general tiene colonizado su tubo digestivo por *Candida* spp. Este porcentaje puede alcanzar el 100% en pacientes candidatos a trasplante hepático en los que se hace una búsqueda exhaustiva de esta colonización ¹³⁸. Los pacientes trasplantados cardíacos también tienen una tasa de colonización por *Candida* mayor que pacientes de su misma edad, según un estudio de la flora oral realizado por Dongari et al ¹³⁹.

No existen muchos estudios que hayan evaluado el impacto de la colonización pretrasplante por *Candida*, aunque la colonización previa al trasplante se considera generalmente como un factor de riesgo para el desarrollo de una infección fúngica invasora en el periodo postrasplante ¹⁴⁰. En un estudio sobre 168 pacientes trasplantados hepáticos, la colonización fúngica precoz (primeros 3 días postrasplante y pretrasplante) fue un importante predictor de infección fúngica invasora tras el trasplante ¹⁴¹, determinándose un riesgo relativo de infección fúngica invasiva precoz (en los primeros diez días postrasplante) variable en función de la localización del aislamiento (RR 5,5; 5,1; 12,4 y 4,9 para aislamiento en orina, esputo, drenaje o herida respectivamente).

La utilidad del tratamiento antifúngico para la prevención de la infección fúngica invasora en el período postrasplante ha sido evaluado por varios estudios, aunque la práctica totalidad de los mismos evalúan la efectividad de la profilaxis en el periodo postrasplante, y la inclusión de pacientes con colonización fúngica previa al trasplante es muy variable entre ellos. El empleo de anfotericina B en su formulación lipídica administrada por vía sistémica, redujo la incidencia de infección fúngica invasora de un 36 % a un 14 % en pacientes trasplantados hepáticos, siendo la tasa de colonización fúngica pretrasplante de estos pacientes del 8,5% ¹⁴². El empleo de caspofungina en

otra serie de 71 pacientes trasplantados hepáticos - con un 15,5% de pacientes colonizados por *Candida* antes del trasplante - demostró ser efectiva en el 88,7% de los pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar ¹⁴³. En un metaanálisis en el que se evaluó la efectividad de la profilaxis antifúngica en el trasplante hepático, la proporción de pacientes con colonización fúngica pretrasplante fue del 20-70% en los estudios incluidos ¹⁴⁴: la profilaxis antifúngica redujo la incidencia de infección fúngica (RR 0,31; IC95%: 0,21-0,46), aunque en este metaanálisis no se demostró una reducción significativa de la mortalidad o de la incidencia de aspergilosis invasora.

5.3.1.3 Trasplante pulmonar

Se ha demostrado que la colonización por *Aspergillus* spp es un factor de riesgo para el desarrollo de infección fúngica invasora tras el trasplante pulmonar ¹⁴⁵, aunque algunos autores no han encontrado dicha asociación ¹⁴⁶. La incidencia de enfermedad invasora en pacientes colonizados es variable - 7,2 % – 33 % ^{145, 147-149}-, frente al 4-23% del global de pacientes trasplantados pulmonares ¹⁵⁰. La colonización por *Aspergillus* también se relacionó de forma significativa con el desarrollo de bronquiolitis obliterante postrasplante en un estudio sobre 171 pacientes trasplantados pulmonares (RR 261; IC 95%: 87 – 520;p<0,01) ¹⁵¹.

Son varios los estudios publicados que demuestran la utilidad de diversos antifúngicos para la prevención de la infección fúngica invasora en el período postrasplante ¹⁵²⁻¹⁵⁴. Sin embargo, son pocos los estudios realizados específicamente sobre pacientes con colonización fúngica previa al trasplante. El empleo de voriconazol en pacientes trasplantados pulmonares con colonización pretrasplante por *Aspergillus* spp ha demostrado reducir la incidencia de aspergilosis invasora respecto a la terapia anticipada con itraconazol más anfotericina B inhalada ¹⁵⁰. El empleo de anfotericina B inhalada en su formulación como complejo lipídico también ha demostrado su utilidad en la prevención de infección fúngica invasora postrasplante en un estudio sobre 13 pacientes colonización fúngica pretrasplante ¹⁵⁵.

5.3.2. Decontaminación intestinal selectiva.

Uno de los factores que se asocia a un mayor riesgo de infección bacteriana postrasplante de órgano sólido es la presencia de bacterias en los coprocultivos de control postrasplante ¹⁵⁶. Con la decolonización digestiva selectiva (DDS) se consigue la eliminación de las bacterias y hongos en los coprocultivos de control hasta en un 80%, por lo que el empleo de esta técnica intenta reducir el número de infecciones en el periodo postrasplante inmediato,

sobretudo en el trasplante hepático ¹⁵⁶. Los antibióticos más comúnmente empleados son gentamicina, nistatina y polimixina E. Existen diversos estudios y revisiones que han evaluado la efectividad de esta técnica previamente al trasplante, con resultados discrepantes.

En un estudio realizado en 80 candidatos a trasplante hepático, el empleo de gentamicina, nistatina y polimixina E frente a nistatina sola no redujo la mortalidad, el número de infecciones o los costes hospitalarios asociados al cuidado de estos pacientes ¹⁵⁷. Un régimen de DDS tampoco demostró prevenir el deterioro de la función hepática o la detección de endotoxemia perioperatoria en un estudio realizado sobre 31 pacientes candidatos a trasplante hepático ¹⁵⁸. En un metaanálisis publicado en 2004, Safdar et al.¹⁵⁹, no encuentran una reducción significativa en el número total de infecciones en el grupo de pacientes sometidos a DDS antes del trasplante hepático respecto al grupo placebo (RR 0,88; IC 95%: 0,7-1,11). Sin embargo, en este mismo metaanálisis, sí se demostró un 84% de reducción en el número de infecciones por bacterias gramnegativas en aquellos pacientes que recibieron DDS (RR 0,16; IC 95%: 0,07 – 0,37;p<0,01).

En este sentido, en un estudio retrospectivo de cohortes ¹⁶⁰ la realización de DDS demostró reducir, respecto a una cohorte histórica, el número total de infecciones en los primeros 30 días postrasplante (26 % frente a 44%; p=0,001), las infecciones por gramnegativos (11% frente a 26%; p=0,001), grampositivos (16% frente a 26%; p=0,001), infecciones intraabdominales (p<0,001), pulmonares (p<0,001), infecciones del tracto urinario (p<0,05) y de la herida quirúrgica (p<0,01). En esta misma línea, un reciente metaanálisis en el que se analiza la utilidad de la DDS en pacientes críticos ¹⁶¹, la realización de DDS redujo la mortalidad (OR 0,80; IC 95%: 0,69 – 0,94;p=0,0064) y la incidencia total de bacteriemia (OR 0,73; IC 95%: 0,59 – 0,90;p=0,0036) respecto al grupo placebo. En otro estudio de cohortes históricas con 36 pacientes, Kuo et al.¹⁶², demuestran una reducción significativa del número de infecciones por gramnegativos e infecciones fúngicas con el empleo de DDS previo al trasplante hepático.

Existen así mismo estudios que analizan la utilidad de prebióticos (fibra) y probióticos (*Lactobacillus*) en la reducción de la incidencia de infección bacteriana. En un estudio sobre 68 pacientes trasplantados hepáticos, el empleo de fibra y *lactobacillus* demostró una reducción significativa en la incidencia de infección bacteriana precoz respecto al grupo en el que sólo se empleó fibra (3 % frente a 48 %; p<0,05)¹⁶³. En una reciente revisión de la base Cochrane ¹⁶⁴, se describe un aumento de la incidencia de colangitis (RR 4,84; IC 95% 1,15 - 20,35) e infección bacteriana (RR 3,63; IC 95%: 1,36 – 9,74) con el empleo de DDS respecto a un grupo combinado de pacientes tratados con pre y prebióticos.

5.3.3. Aislamiento de *P.aeruginosa*. Impacto y utilidad del tratamiento erradicador.

Prácticamente todos los estudios publicados hasta la fecha sobre la frecuencia y las implicaciones del aislamiento en la vía respiratoria de *P.aeruginosa* y su impacto en la morbimortalidad postrasplante, se han realizado en pacientes con broncopatías crónicas sépticas – fibrosis quística casi en su totalidad – antes o después del trasplante pulmonar.

El aislamiento de *P.aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística se ha relacionado con el desarrollo de una infección crónica que implica una mayor morbimortalidad en estos pacientes^{165, 166}. Los pacientes con fibrosis quística colonizados por *P.aeruginosa* antes de un trasplante pulmonar tienen mayor riesgo de infección postrasplante por este microorganismo respecto a pacientes no colonizados (20,9% frente a 5,7%; $p < 0,01$)¹⁶⁷.

En una reciente revisión incluida en la base de datos Cochrane¹⁶⁸, no se encontraron datos suficientes para determinar la utilidad del tratamiento erradicador de *P.aeruginosa* en términos de morbimortalidad en pacientes con broncopatías sépticas. El empleo de tobramicina inhalada (OR: 0,15; IC 95%: 0,03-0,65) o de colistina junto con ciprofloxacino (OR: 0,24; IC 95%: 0,06-0,96) demostraron ser efectivos en la erradicación de *P.aeruginosa*.

No existen estudios relevantes publicados sobre el impacto del aislamiento asintomático de *P.aeruginosa* en pacientes trasplantados hepáticos o cardíacos.

5.3.4. Aislamiento de *Burkholderia* spp. Impacto clínico.

El género *Burkholderia* se divide en *B.gladioli* y *B.cepacea* complex, que a su vez se divide en *B.multivorans* (genomovar II), *B.cenocepacia* y otras especies menos frecuentes. Dentro de *B.cenocepacia*, se encuentran *B.cepacea* genomovar III y otras subespecies, denominadas epidémicas.

Murray et al.¹⁶⁹, describen una mayor mortalidad en pacientes con fibrosis quística colonizados por *B.gladioli* respecto a pacientes no colonizados por *Burkholderia* (RR 2,23; $p = 0,04$) o a pacientes colonizados por *B.multivorans* (RR 3,41; $p = 0,02$).

Son varios los estudios que demuestran la mayor mortalidad de los pacientes con fibrosis quística colonizados por *B.cenocepacia* previamente al

trasplante respecto a los pacientes colonizados por otras especies del complejo *B.cepacia* o respecto a pacientes no colonizados por el género *Burkholderia*. En un estudio realizado en centro europeo se detectó una mortalidad del 100% en los primeros 36 días postrasplante en pacientes con fibrosis quística colonizados por *B.cenocepacia*, respecto a un 0% en pacientes colonizados por otras especies del complejo *B.cepacia* distintas a *B.cenocepacia*¹⁷⁰. Aris et al.¹⁷¹ realizaron un estudio en 20 pacientes colonizados por especies del complejo *B.cepacia*; 5 de los 12 pacientes colonizados por *B.cenocepacia* murieron en los primeros 5 meses postrasplante. Ninguno de los pacientes colonizados por otras especies del complejo *B.cepacia* murió en los primeros 6 meses postrasplante. De forma global, en el primer año postrasplante se ha descrito una supervivencia del 29% en pacientes con fibrosis quística colonizados por *B.cenocepacia* respecto al 89% de los colonizados por otras especies de *B.cepacia* y al 92% de los no colonizados por *Burkholderia*¹⁷².

No existen datos publicados sobre la implicación del aislamiento asintomático de *Burkholderia* spp en pacientes trasplantados hepáticos o cardíacos o en pacientes sin broncopatía séptica.

5.3.5. Aislamiento de Stenotrophomonas maltophilia. Impacto clínico.

La fibrosis quística y el empleo de antibióticos de amplio espectro son los dos factores de riesgo principales para la colonización por *Stenotrophomonas maltophilia*¹⁷³. En un estudio sobre 20 pacientes con fibrosis quística, la colonización pretrasplante por *S.maltophilia* no modificó la supervivencia a los 3 años postrasplante¹⁷⁴. En una revisión sobre 21 pacientes con fibrosis quística trasplantados en el Duke University Medical Center¹⁷⁵, se detectaron 4 pacientes colonizados antes del trasplante por *S.maltophilia*. Uno de ellos falleció a las 24 horas del trasplante, por una sepsis secundaria a *S.maltophilia*, permaneciendo el resto vivos tras 13 meses de seguimiento.

No existen series publicadas de pacientes sin broncopatías sépticas que hayan evaluado el impacto de la colonización por *S.maltophilia* y la utilidad de un tratamiento erradicador.

6. Impacto de los aislamientos microbiológicos en el urocultivo en el pronóstico o en la incidencia de infección urinaria posterior

6.1. Impacto de la infección urinaria o bacteriuria sintomática.

La presencia de una infección urinaria en mujeres implica un mayor riesgo de desarrollo de una nueva infección posterior respecto a personas que no tienen una infección urinaria ¹⁷⁶. Sin embargo, la infección recurrente en adultos jóvenes en ausencia de lesiones obstructivas en el sistema excretor raramente origina insuficiencia renal ¹⁷⁷, incluso en infecciones de vías urinarias altas.

6.1.1. Impacto de la infección urinaria en la población no inmunodeprimida.

La infección urinaria en pacientes jóvenes no embarazadas suele tener un curso benigno a largo plazo. Sin embargo, en pacientes embarazadas, la infección urinaria se asocia a un mayor riesgo de pielonefritis, parto prematuro y mortalidad fetal ¹⁷⁸. Así mismo, la infección urinaria se asocia a un mayor riesgo de disfunción renal en la edad pediátrica.

En un estudio realizado en Holanda, se describe como la presencia de una infección urinaria en pacientes con edades comprendidas entre los 85 y 86 años fue un factor de riesgo de infecciones urinarias posteriores (RR 3,4; IC95%: 2,4-5,0; $p < 0,05$) ¹⁷⁹. Las infecciones complicadas del tracto urinario tienen una alta mortalidad en pacientes ancianos, pudiendo alcanzar el 33% ¹⁸⁰.

En dos publicaciones recientes, un metaanálisis y en un estudio multicéntrico, no se encontró una clara asociación entre la infección urinaria asociada a catéter en los pacientes críticos y la mortalidad o los días de estancia hospitalaria ^{181, 182}.

6.1.2. Impacto de la infección urinaria en pacientes con infección por VIH.

Existen pocos estudios que evalúen el impacto de la infección urinaria en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En un estudio brasileño realizado en pacientes con infección por el VIH, se describió una alta mortalidad (20%) en las infecciones urinarias que motivaron ingreso hospitalario ¹⁸³.

6.1.3. Impacto de la infección urinaria en pacientes en lista de espera para trasplante hepático o cardíaco o con hepatopatía o cardiopatía avanzada.

6.1.3.1. Impacto de la infección urinaria en pacientes en lista de espera para trasplante hepático o con hepatopatía avanzada.

De forma general, la infección bacteriana en el paciente con hepatopatía avanzada se asocia a una mayor incidencia de hemorragia digestiva alta y a un peor control de esta hemorragia ^{184, 185}. La etiología de la infección bacteriana en los pacientes cirróticos difiere según algunos autores de la etiología de las infecciones de la población general, por lo que se recomienda realizar un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en estos pacientes ¹⁹.

Se ha descrito una mayor incidencia de infección urinaria en mujeres con cirrosis biliar primaria respecto al resto de hepatopatías, aunque no existe consenso entre todos los autores ¹⁸⁶. En las pacientes con cirrosis biliar primaria que desarrollan una infección urinaria, parece existir una alta tasa de recurrencias ¹⁸⁷.

6.1.3.2. Impacto de la infección urinaria en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco o con cardiopatía avanzada.

No disponemos de estudios que aporten evidencias sólidas sobre el impacto de la infección urinaria en pacientes con cardiopatía avanzada. En un estudio realizado en una unidad de cardiología en Brasil, se describió una incidencia de infección del 5% en pacientes ingresados, siendo infecciones urinarias el 37% de estas infecciones ¹⁸⁸. La mortalidad (45% frente a 12%) y la duración de la estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo con infección respecto al grupo sin ella.

En un estudio sobre 9218 pacientes, las mujeres ingresadas para la realización de una cirugía de by-pass aorto-coronario presentaron una mayor incidencia de infección urinaria respecto a hombres (8,4% frente a 2,5%, $p < 0,05$). La mortalidad en el grupo de mujeres fue mayor respecto al de hombres (mortalidad atribuible al sexo femenino = 13,9; IC95%: 8,1-19,6), explicándose el 96% de este exceso de mortalidad al ajustar la mortalidad por la incidencia de infección ¹⁸⁹.

6.1.4. Impacto de la infección urinaria en pacientes trasplantados

En una reciente comunicación del grupo RESITRA ³¹⁰ (Red Española de la Investigación de la Infección en el Trasplante) se ha descrito una incidencia global de 0.23 infecciones urinarias por 1000 día-trasplantado en pacientes trasplantados de órgano sólido. Se describe una mayor incidencia de infección urinaria en el trasplante renal, y se describen como factores de riesgo de infección la edad, el sexo femenino, la diabetes y la necesidad de diálisis postrasplante. En este estudio se detectó una baja tasa de mortalidad asociada a esta infección.

6.1.4.1. Impacto de la infección urinaria en pacientes trasplantados hepáticos

Durante los 2 primeros años postrasplante hepático, el 11% de las infecciones descritas en una serie de 109 pacientes correspondieron a infecciones del tracto urinario, aunque no se hallaron diferencias en la mortalidad ni en la supervivencia del injerto al final del seguimiento en pacientes con y sin complicaciones infecciosas ⁴¹. En otra serie de 149 pacientes trasplantados, las infecciones urinarias supusieron el 14,1% de las infecciones en los 3 primeros meses postrasplante ⁴⁰. En este periodo de seguimiento, el 66,7% de las muertes fueron atribuibles a infección, aunque sólo la neumonía y la sepsis se asociaron de forma significativa con una mayor mortalidad en esta serie.

6.1.4.2. Impacto de la infección urinaria en pacientes trasplantados cardíacos

En una serie de 313 pacientes trasplantados cardíacos se describe una incidencia de infección urinaria del 4% durante el periodo inmediato postrasplante, aunque no se relacionó con un aumento de la mortalidad al año de seguimiento ⁵⁶. La infección urinaria supuso el 13% de las complicaciones infecciosas durante el primer año postrasplante cardíaco en una serie española en la que se describe una mayor mortalidad en los pacientes con un episodio infeccioso respecto a pacientes libres de infección (RR 3,2; IC 95%: 1,2-12; p=0,04) ⁵⁹. La mayoría de los autores describen la infección urinaria en el paciente trasplantado cardíaco como una infección con un buen pronóstico ⁶⁰.

6.2. Impacto de la bacteriuria asintomática

La prevalencia de bacteriuria asintomática varía en función de la edad, el sexo, las comorbilidades y la presencia de anormalidades genitourinarias. En mujeres premenopáusicas, la prevalencia es del 1-5% ¹⁹⁰, siendo del 9-27% en mujeres diabéticas y 0,7-11% en hombres diabéticos ¹⁹¹, 1,9%-9,5% en mujeres gestantes ¹⁹⁰, 15,5% en mujeres gestantes con infección por el VIH ¹⁹², 2,8-8,6% en mujeres entre 50-70 años ¹⁹⁰, 3,6-19% en pacientes mayores de 70 años ¹⁹⁰, o del 100 % en pacientes con cateterización uretral permanente ¹⁹³.

6.2.1. Impacto de la bacteriuria asintomática en la población no inmunodeprimida.

En mujeres premenopáusicas no gestantes, se ha demostrado una mayor incidencia de infección urinaria a la semana (8% frente a 1%) y a los 15 años de seguimiento (55% frente a 10%) en pacientes con bacteriuria asintomática respecto a pacientes sin bacteriuria^{194, 195}. En un estudio realizado en Gales y Jamaica, la bacteriuria asintomática persistente fue un factor de riesgo de muerte en mujeres premenopáusicas (RR: 1,5-2,0), aunque en este estudio no se realizó ajuste por posibles factores de confusión¹⁹⁶. En otro estudio de 24 años de seguimiento realizado en Suecia sobre 1462 mujeres, no hubo diferencias en la mortalidad de las pacientes con o sin bacteriuria asintomática¹⁹⁷.

No se han detectado incrementos en la incidencia de infección urinaria, mortalidad o complicaciones micro o macrovasculares en pacientes diabéticas con bacteriuria asintomática seguidas a corto y a largo plazo^{198, 199}, aunque la prevalencia de bacteriuria asintomática parece ser mayor en estadios más avanzados de diabetes²⁰⁰. No se ha descrito un aumento de eventos adversos ni mortalidad en pacientes ancianos con bacteriuria asintomática^{201, 202}.

En mujeres gestantes con bacteriuria asintomática no tratada, la incidencia de pielonefritis descrita en series clásicas es de un 18 – 37%, mientras que en pacientes sin bacteriuria en el primer trimestre es del 0,4 – 2,0%²⁰³⁻²⁰⁸. Así mismo existe un mayor riesgo de parto prematuro y de bajo peso en el recién nacido en gestantes con bacteriuria asintomática^{209, 210}.

La adquisición de bacteriuria en pacientes con cateterización uretral reciente se relacionó con una mayor mortalidad en un estudio de casos- controles (OR: 2,8; IC 95%: 1,5 – 5,1; $p < 0,05$)²¹¹. Otros estudios no han demostrado que la presencia de bacteriuria en estos pacientes conlleve un peor pronóstico²¹². En pacientes portadores de catéteres urinarios permanentes, en los que la prevalencia de bacteriuria es del 100%¹⁹³, el recambio de los mismos parece asociarse a un riesgo bajo de bacteriemia²¹³.

Tras una intervención quirúrgica genitourinaria, se produce bacteriemia en el 60% de los pacientes con bacteriuria²¹⁴.

6.2.2. Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes con infección por VIH.

En un estudio realizado en Estados Unidos, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de bacteriuria asintomática en mujeres con infección por el VIH y en mujeres que acudían a una consulta de ginecología (30% frente a 47% respectivamente)²¹⁵. En este estudio sí se detectaron diferencias en la etiología de la bacteriuria, hallándose una mayor

frecuencia de *Enterococcus*, *S.aureus* y otras bacterias gramnegativas distintas de *E.coli* en pacientes con infección por el VIH. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de bacteriuria asintomática entre mujeres trabajadoras del sexo africanas con y sin infección por el VIH (19-29% frente a 25%)²¹⁶. Sin embargo, en otro estudio con pacientes africanos sí se detectaron diferencias significativas en la prevalencia de bacteriuria asintomática en un grupo de hombres y mujeres infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral de gran actividad respecto a un grupo de pacientes no infectados (27,7% frente a 17,3%; OR: 1,8; IC95%: 1,01-3,13)²¹⁷.

6.2.3. Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes en lista de espera para trasplante o con hepatopatía o cardiopatía avanzada.

6.2.3.1. Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes en lista de espera para trasplante hepático o con hepatopatía avanzada.

Según diversos autores existe una mayor incidencia de bacteriuria en pacientes con cirrosis biliar primaria con respecto a pacientes con otras hepatopatías crónicas. En un estudio sobre 176 pacientes con hepatopatía crónica, el 19% de las pacientes con cirrosis biliar primaria presentó bacteriuria, frente al 7% de las pacientes con otras hepatopatías¹⁸⁷. No todos los autores han encontrado mayor incidencia de bacteriuria en las pacientes con cirrosis biliar primaria respecto a otras hepatopatías o otras enfermedades crónicas; Floreani et al.²¹⁸, no encontraron diferencias en la prevalencia de bacteriuria entre pacientes con cirrosis biliar primaria, cirrosis de otro origen o pacientes con síndrome de Sjögren (11,2%, 12,1% y 10,7% respectivamente). En otro estudio de prevalencia sobre 140 pacientes cirróticos (72 hombres y 68 mujeres)²¹⁹, se describe una prevalencia de bacteriuria del 18%, sin encontrarse diferencias significativas entre las distintas etiologías de hepatopatía crónica. En un estudio realizado en Brasil sobre 82 pacientes cirróticos seguidos en régimen ambulatorio, se detectó una prevalencia de bacteriuria asintomática del 4,9%, siendo el principal agente etiológico *E.coli*, seguido de *K.pneumoniae*²²⁰.

La presencia de bacteriuria asintomática en pacientes con hepatopatía crónica ha sido descrita como un factor pronóstico. En un estudio realizado sobre 187 pacientes con cirrosis biliar primaria, la presencia de bacteriuria, y de forma más importante la bacteriuria persistente, fue un factor de riesgo independiente de muerte (RR: 1,65; p>0,001)²²¹.

6.2.3.2. Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco o con cardiopatía avanzada.

En un estudio realizado en la década de los sesenta, se encontraron signos de pielonefritis crónica en 23 de 42 autopsias realizadas a pacientes fallecidos por insuficiencia cardíaca. En un 16% de los pacientes ingresados en esa década a causa de una descompensación de su insuficiencia cardíaca se encontró bacteriuria significativa ²²². Estos datos no han sido reevaluados en estudios más recientes, y su interpretación queda evidentemente supeditada a la época en la que se realizó el estudio (elevada incidencia de cirrosis hepática y fibrosis medular renal secundaria a insuficiencia cardíaca derecha, escasez de tratamientos antibióticos y elevada prevalencia de pielonefritis crónica en la población general).

En un estudio realizado en Estados Unidos, se detectó una mayor prevalencia de bacteriuria asintomática en pacientes con síndrome coronario agudo respecto a pacientes ingresados de forma programada en una unidad de cardiología (27% frente a 11%), siendo la bacteriuria asintomática un predictor independiente de síndrome coronario agudo (OR:3,0; IC 95%: 1,3-6,8; p<0,05) ²²³.

6.2.4. Impacto de la bacteriuria asintomática en pacientes trasplantados.

La bacteriuria asintomática en el trasplante renal ha sido evaluada en diversas series, aunque las conclusiones sobre su repercusión no están totalmente claras. De hecho, algunos estudios no encuentran relación incluso entre la incidencia de infección del tracto urinario y supervivencia del injerto y la supervivencia en estos pacientes ^{224, 225}. En un reciente estudio realizado en el Hospital 12 de Octubre ²²⁶, la detección de bacteriuria asintomática se relacionó con un mayor riesgo de rechazo, infección urinaria y pielonefritis en pacientes trasplantados renales seguidos durante 3 años. En este estudio no se encontró relación entre la presencia de bacteriuria y mortalidad o deterioro de la función renal.

No se han publicado hasta la fecha estudios que evalúen el impacto de la bacteriuria asintomática en los pacientes trasplantados hepáticos o cardíacos.

6.2.5. Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador de la bacteriuria asintomática

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas editó recientemente una guía clínica para el manejo de la bacteriuria asintomática ⁷³,

en la que se evalúa la utilidad del tratamiento erradicador en distintas situaciones.

6.2.5.1. Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador en la población general.

El tratamiento de la bacteriuria asintomática con nitrofurantoína en mujeres premenopáusicas no gestantes no demostró reducir el número de episodios de infección del tracto urinario al año de seguimiento²²⁷. Un ensayo clínico randomizado realizado sobre mujeres diabéticas, tampoco demostró ningún beneficio en el tratamiento de la bacteriuria asintomática²²⁸.

En pacientes gestantes, el tratamiento de la bacteriuria asintomática demostró (al inicio de la era antibiótica) reducir la incidencia de pielonefritis de un 20-37% a un 1-4%²²⁹, así como reducir la incidencia de partos pretérmino y recién nacidos con bajo peso al nacer²³⁰. En estudios más recientes, el tratamiento de la bacteriuria asintomática también ha demostrado reducir la incidencia de pielonefritis en gestantes (1,8% frente a 0,6%)²³¹.

No se ha demostrado con claridad la utilidad en el tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes ancianos institucionalizados^{201, 232, 233} o no institucionalizados²²⁷. Sólo en un estudio, se consiguió deducir cierta utilidad del tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática para reducir la incidencia de infección urinaria a los 6 meses (16,4% frente a 7,9%)²³⁴. Tampoco ha demostrado utilidad el tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con vejiga neurógena, no consiguiendo reducir la incidencia de infecciones urinarias en estos pacientes^{235, 236}.

En cuanto al tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con catéteres urinarios de corta duración, se han publicado estudios que reflejan la no utilidad del tratamiento de la funguria asintomática en estos pacientes. Sin embargo, en un ensayo clínico realizado en 119 mujeres con bacteriuria persistente tras 48 horas de la retirada de un catéter vesical, el empleo de antibiótico redujo el número de infecciones urinarias a los 14 días de la retirada del catéter (17% frente a 0%)²³⁷. Los ensayos realizados para determinar la utilidad del tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con catéteres urinarios permanentes no han demostrado ningún beneficio^{238, 239}. De hecho, en dos ensayos se detectó una mayor incidencia de infecciones urinarias por bacterias resistentes a antibióticos de primera línea^{238, 239}. El tratamiento antibiótico tampoco parece ser útil durante el recambio de los catéteres urinarios permanentes⁷³.

Uno de los pocos escenarios en los que el tratamiento de la bacteriuria asintomática está recomendado es el de los pacientes que van a ser sometidos a una intervención urológica. En un ensayo controlado que incluyó a 42 pacientes, el tratamiento antibiótico con cefotaxima redujo la incidencia de fiebre tras una resección transuretral prostática en pacientes con bacteriuria preoperatoria (4,5% frente a 45%; $p < 0,05$)²⁴⁰. Así mismo, en otro estudio randomizado realizado sobre 192 pacientes, el empleo de cefotaxima perioperatoria en una resección transuretral de próstata también consiguió reducir la incidencia de infección urinaria complicada (0% frente a 7,4%; $p < 0,01$) en pacientes con una alta tasa de colonización urinaria preoperatoria (40-43%)²⁴¹.

6.2.5.2. Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador en la población en lista de espera pretrasplante.

En un estudio realizado sobre 50 pacientes con cirrosis biliar primaria, no se encontró beneficio al tratar los episodios de bacteriuria asintomática de estas pacientes, ya que no se redujo el número de infecciones urinarias por paciente durante los 3 meses de seguimiento del estudio (0,18 infecciones por paciente en tratadas frente a 0,2 en no tratadas)²⁴². El tratamiento antibiótico tampoco redujo los episodios de bacteriuria asintomática en las pacientes tratadas durante el estudio.

No existen datos publicados que valoren la utilidad del tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes en lista de espera para trasplante hepático o cardíaco.

6.2.5.3. Estudios sobre la utilidad del tratamiento erradicador en los pacientes trasplantados.

En los pacientes trasplantados renales, el tratamiento de la bacteriuria asintomática no ha demostrado beneficios. En dos estudios retrospectivos, el tratamiento de la bacteriuria asintomática no redujo la incidencia de infección del tracto urinario respecto a los pacientes no tratados (21% en tratados frente a 31% en no tratados; $p > 0,05$)²⁴³ y (0% en tratados frente a 1,7% en no tratados; $p = 0,32$)²⁴⁴. Un reciente metaanálisis²⁴⁵ de 6 ensayos clínicos que comprendía 545 pacientes, no encontró diferencias significativas entre pacientes tratados y no tratados con antibioterapia de forma profiláctica en cuanto a pérdida del injerto (RR:0,99; IC95%: 0,91-1,81) o mortalidad, aunque la metodología de este estudio no permite sacar conclusiones firmes. Sin embargo, en el estudio realizado por Fiorante et al. en un centro español²²⁶, la incidencia de pielonefritis en pacientes trasplantados renales con bacteriuria

asintomática tratada de forma sistemática fue sensiblemente menor a la descrita en la literatura para los pacientes con bacteriuria asintomática no tratada (7,6 episodios por 100 pacientes-año frente a 12-26 episodios por 100 pacientes año).

Varios estudios han encontrado beneficios en el tratamiento antibiótico profiláctico universal en el trasplante renal. En un ensayo sobre 52 pacientes trasplantados renales, el uso de cotrimoxazol redujo la incidencia de infección urinaria en el grupo de tratamiento respecto al grupo control (8% frente a 38%; $p < 0,05$) durante los 4 primeros meses postrasplante ²⁴⁶. La proporción de pacientes con infección del tracto urinario precoz también fue menor en el grupo tratado con ciprofloxacino frente al grupo tratado con placebo (15% frente a 48,7%; $p < 0,05$) en un ensayo aleatorizado sobre 80 pacientes trasplantados renales ²⁴⁷. En otro ensayo randomizado sobre 132 pacientes trasplantados renales, la profilaxis con cotrimoxazol, redujo la incidencia de infección del tracto urinario en el período precoz postrasplante (24 frente a 54 infecciones; $p < 0,005$) ²⁴⁸. Por este motivo, es una práctica habitual mantener profilaxis antibiótica con cotrimoxazol durante los 3 primeros meses tras un trasplante renal.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas no hace ninguna recomendación con un nivel de evidencia alto sobre el tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes trasplantados renales en sus últimas guías publicadas al respecto ⁷³.

7. Repercusión en el manejo del paciente incluido en lista de espera y en el periodo postrasplante inmediato.

Aunque sabemos de la importancia de la infección tanto en el periodo de inclusión en lista de espera para trasplante hepático y cardíaco como en el periodo inmediato postrasplante, no disponemos aun de herramientas que nos ayuden a predecir la incidencia o importancia de estas infecciones. Existen datos, algo contradictorios en ocasiones, acerca de la utilidad de realizar cultivos de control de muestras respiratorias y urinarias en pacientes asintomáticos como herramienta predictora tanto de la mortalidad como de la etiología o prevalencia de la infección en los meses posteriores. No se ha contrastado con firmeza la utilidad por tanto de estas pruebas microbiológicas en pacientes con cardiopatía o hepatopatía avanzada. Tampoco hay evidencia suficiente para realizar un tratamiento sistemático de las colonizaciones bacterianas o fúngicas en estos pacientes como método para disminuir la incidencia de infección posterior o para mejorar su pronóstico.

Hipótesis

Hipótesis

El aislamiento de bacterias u hongos en urocultivos o en muestras respiratorias de pacientes con hepatopatía o cardiopatía avanzada son predictores de infección, muerte o muerte por infección en los 8 meses posteriores a la toma de muestras.

Objetivos

Objetivos

Objetivo principal

- Analizar si existe asociación entre el aislamiento de una bacteria u hongo en un urocultivo o en un cultivo de una muestra respiratoria (exudado nasal o esputo) de un paciente con cardiopatía o hepatopatía terminal y el desarrollo de infección urinaria, infección respiratoria, muerte o mortalidad por infección en los 8 meses posteriores.

Objetivos secundarios

- Analizar si existe asociación entre el aislamiento de una bacteria u hongo en un urocultivo de un paciente asintomático con cardiopatía o hepatopatía terminal y el desarrollo de infección urinaria, muerte o mortalidad por infección en los 8 meses posteriores.

- Analizar si el tratamiento antibiótico de un aislamiento microbiológico en un urocultivo de un paciente asintomático con cardiopatía o hepatopatía terminal puede modificar la evolución posterior del paciente en cuanto al desarrollo de infección urinaria, muerte o mortalidad por infección.

- Analizar si existe asociación entre el aislamiento de una bacteria u hongo en una muestra respiratoria (cultivo de exudado nasal, esputo o ambas) de un paciente con cardiopatía o hepatopatía terminal y el desarrollo de neumonía, muerte o mortalidad por infección en los 8 meses posteriores.

- Analizar si el tratamiento antibiótico de un aislamiento microbiológico en una muestra respiratoria (cultivo de exudado nasal, esputo o ambas) de un paciente asintomático con cardiopatía o hepatopatía terminal puede modificar la evolución posterior del paciente en cuanto al desarrollo de neumonía, muerte o mortalidad por infección.

Material y métodos

1. Pacientes incluidos en el estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron todos aquellos pacientes adultos con cardiopatía o hepatopatía avanzada evaluados de forma electiva para su inclusión en lista de espera para trasplante cardíaco o hepático en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba desde Enero de 2007 hasta Diciembre de 2008. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes evaluados, tanto los que fueron incluidos definitivamente en lista de espera pretrasplante como los que no lo fueron.

A estos pacientes, la Unidad de Enfermedades Infecciosas les realizó una evaluación infectológica pretrasplante de forma sistemática. Tras esta evaluación se emitió un informe dirigido al médico responsable de la evaluación del paciente con recomendaciones desde el punto de vista infectológico.

Tras la evaluación, se realizó un seguimiento de todos los pacientes evaluados que finalizaba por protocolo a los 8 meses de la evaluación, recogándose todos los episodios de infección en los pacientes durante ese periodo.

Todos los datos recogidos se incluyeron en una base de datos utilizando el programa informático de tratamiento de datos estadísticos SPSS 13.0 (Chicago, Illinois).

2. Evaluación infectológica

La evaluación infectológica se realizó durante el ingreso hospitalario en el que se evaluó a los pacientes para su inclusión en lista de espera para trasplante cardíaco o hepático.

Esta evaluación infectológica comprendía la realización de anamnesis, estudios serológicos (determinaciones de IgM e IgG frente a virus de *Epstein-barr*, *Citomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, *Virus de la inmunodeficiencia humana*), cultivos de esputo, orina y heces para bacterias y hongos, radiografía de tórax, realización de una intradermorreacción de Mantoux y toma de tres muestras de esputo y tres de orina para realización de baciloscopia y cultivo para micobacterias – en los casos con intradermorreacción positiva. Se realizó examen microscópico directo de 3 muestras de heces en días consecutivos y examen mediante inmunofluorescencia para *Giardia* y *Cryptosporidium* de las mismas.

2.1. Anamnesis.

Se realizó una entrevista clínica con el candidato, recogiendo para cada paciente la edad en el momento de evaluación, el sexo, los antecedentes de tabaquismo, alcoholismo o consumo de otras drogas, antecedentes de diabetes, la existencia de ingresos en los 6 meses previos a la evaluación, el índice de comorbilidad de Charlson y la toma de inmunosupresores como tratamiento habitual del paciente.

2.2. Cultivo de exudado nasal, cultivo de esputo, cultivo de orina, coprocultivo y estudio de huevos y parásitos en heces.

2.2.1. Cultivo de exudado nasal

Se tomó una muestra de exudado nasal y nasofaríngeo con una torunda con medio de transporte (Deltalab (R), S.L.U., Barcelona, España). Para su siembra en los medios de cultivo se utilizaron técnicas cualitativas, realizándose siembra en placa con un asa estéril. Se realizó cultivo en medios de agar sangre de carnero 5% y agar sal-manitol (bioMérieux España S.A. (R), Madrid).

2.2.2. Cultivo de esputo

Se realizó un cultivo de esputo, recogiendo la muestra en un recipiente estéril. Para su siembra en los medios de cultivo se utilizaron técnicas cualitativas, realizándose siembra en placa con un asa estéril. Se utilizaron medios agar sangre de carnero 5%, agar chocolate y agar MacConkey (bioMérieux España S.A. (R), Madrid).

2.2.3. Cultivo de orina

Para el cultivo de orina se tomó una muestra de la primera orina de la mañana en frasco estéril, para proceder a su transporte en un tubo con conservante (ácido bórico-formiato de sodio) para orina. Para su siembra en cultivo (semicuantitativo) se utilizaron asas calibradas, procediéndose a su cultivo en medios de agar sangre y agar MacConkey (bioMérieux España S.A. (R), Madrid).

2.2.4. Coprocultivo

En cuanto al coprocultivo, la muestra se recogió en un envase estéril con Cary Blair. La muestra se cultivó en medio de MacConkey, Salmonella-Shigella, Agar Sal-Manitol, Sabouraud y Caldo selenito (bioMérieux España S.A. (R), Madrid).

3. Actitud ante resultados de la evaluación infectológica

Tras la evaluación infectológica, desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas se realizaron diversas recomendaciones en función de los resultados obtenidos a los profesionales responsables de la evaluación para la inclusión en lista de espera pretrasplante.

Para el tratamiento de los aislamientos en exudado nasofaríngeo de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se recomendó la aplicación de mupirocina nasal (1 aplicación de pomada intranasal de mupirocina al 2% cada 12 horas durante 7 días). No se hizo ninguna recomendación específica frente a los aislamientos obtenidos en los cultivos de esputo, recomendándose utilizar un antibiótico activo frente a la bacteria u hongo aislado en caso de presentar una infección en el periodo postrasplante o durante la permanencia en lista de espera.

Se recomendó tratamiento frente a los cultivos positivos en orina según antibiograma en todos los casos en los que el paciente presentara síntomas de infección del tracto urinario. En caso de presentar bacteriuria asintomática se recomendó o no realizar tratamiento antibiótico específico a criterio del médico responsable.

No se hizo ninguna recomendación específica en caso de aislamiento de bacterias u hongos en el coprocultivo en pacientes asintomáticos.

3.1. Profilaxis antibiótica en pacientes trasplantados

Aquellos pacientes que fueron trasplantados durante los 8 meses de seguimiento del estudio, recibieron profilaxis antibiótica postrasplante en función del tipo de trasplante.

En el trasplante hepático, se empleó decontaminación intestinal selectiva con nistatina y norfloxacino durante 8-10 días postrasplante. Así mismo se empleó amoxicilina/clavulánico 1 gramo cada 8 horas más cefotaxima 1 gramo

cada 8 horas durante 72 horas como profilaxis antibiótica. Como profilaxis antifúngica se empleó fluconazol o anidulafungina durante 1 semana.

En cuanto al trasplante cardíaco se empleó cloxacilina 1-2 gramos cada 6 horas más cefotaxima 2 gramos cada 8 horas durante 3-5 días como profilaxis antibacteriana.

Tanto en pacientes trasplantados cardíacos como en trasplantados hepáticos se empleó trimetoprim – sulfametoxazol de forma profiláctica durante los primeros 3-6 meses postrasplante.

Estos regímenes generales de profilaxis fueron modificados en función de la situación individual de cada paciente y el criterio de su médico responsable.

4. Seguimiento postevaluación

Se realizó un seguimiento prospectivo del paciente desde la realización de la evaluación pretrasplante con revisiones clínicas periódicas, cuya frecuencia fue determinada por el médico responsable del paciente.

El seguimiento de los pacientes finalizó 8 meses después de la evaluación pretrasplante, independientemente de que el paciente hubiera sido incluido o excluido de la lista de espera pretrasplante o hubiera sido trasplantado. En aquellos casos en los que se consideró que las revisiones clínicas no tenían una frecuencia óptima, se examinó la historia clínica del paciente de forma periódica, utilizándose también los recursos informáticos disponibles en nuestro centro (Diraya (Servicio Andaluz de Salud 2003 (c)) y Gestor de Informes (Hewlett Packard)). Se detuvo prematuramente el seguimiento en caso de:

- Fallecimiento del paciente.
- Falta de datos de seguimiento.

Se recogieron todos los episodios infecciosos del paciente durante el periodo establecido, con documentación del tipo de infección, el agente etiológico y la fecha de la infección. Así mismo se recogió la fecha del fin de seguimiento y la causa del mismo (muerte por cualquier causa, muerte por infección o falta de seguimiento). Se recogió la fecha del trasplante en caso de que éste se produjera.

5. Definiciones

Se recogieron todas las infecciones detectadas durante el seguimiento, que se clasificaron según los siguientes criterios:

5.1. Neumonía bacteriana

Se definió como la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: tos, hemoptisis, fiebre, disnea o dolor torácico de tipo pleurítico más hallazgos en una radiografía o tomografía axial computerizada (TAC) de tórax compatibles. Un diagnóstico definitivo se basó en el cumplimiento de los criterios anteriores más la presencia de un cultivo de esputo, broncoaspirado o biopsia pulmonar positiva. En la ausencia de uno o más de estos criterios, se consideró el episodio como neumonía probable. Se incluyeron tanto los casos definitivos como los probables ²⁴⁹.

Para definir la etiología bacteriana, se utilizaron como límites para considerar infección 1000000 unidades formadoras de colonias (UFC) /ml en el caso de muestras de esputo, 10000 UFC/ml en caso de lavado broncoalveolar y 100 UFC/ml en caso de cepillado telescopado ²⁴⁹.

5.2. Bronquitis o infección de vías respiratorias altas

Se definió como la presencia de 3 de las circunstancias siguientes en la ausencia de imágenes compatibles con neumonía en las pruebas de imagen: fiebre, aparición o aumento de la producción de esputo, aparición o aumento de tos, dolor torácico de tipo pleurítico, hallazgos compatibles en la auscultación respiratoria o disnea ²⁵⁰.

5.3. Infección urinaria

5.3.1. Infección urinaria sintomática

Se consideraron tanto episodios de infección del tracto urinario bajo como de pielonefritis:

La infección del tracto urinario se definió como un cultivo positivo con más de 100000 unidades formadoras de colonias por mililitro en la presencia de piuria (más de 5 leucocitos por campo de gran aumento o positividad para esterasa leucocitaria en tira reactiva) junto con la presencia de disuria, polaquiruria o urgencia urinaria. La presencia de estos síntomas también se

consideraron episodios de infección del tracto urinario bajo a pesar de no tener confirmación microbiológica ²⁴⁹.

Se definió pielonefritis como la presencia de un cultivo de orina positivo y piuria en asociación con dolor en fosa renal y fiebre o un hemocultivo positivo ²⁴⁹.

5.3.2. Bacteriuria asintomática

Se definió como la presencia de un cultivo de orina positivo con más de 100000 unidades formadoras de colonias por mililitro, sin síntomas y sin evidencia de piuria (más de 5 leucocitos por campo de alto aumento o esterasa leucocitaria positiva) ⁷³. Los episodios de candiduria asintomática y las infecciones urinarias fúngicas se incluyeron en los apartados de bacteriuria asintomática e infección urinaria a efectos de análisis.

5.4. Bacteriemia sin foco o asociada a catéter

Se definió como episodio de bacteriemia la detección de un hemocultivo positivo acompañado de algún síntoma local (flebitis) o sistémico (fiebre) de infección. Dentro de este apartado se incluyeron los casos de bacteriemias sin foco o de bacteriemias asociadas a catéter. En caso de existir un foco evidente distinto de un catéter, como neumonía o pielonefritis, el episodio fue incluido en su apartado correspondiente.

Se definió como bacteriemia asociada a catéter la presencia de un hemocultivo obtenido de forma percutánea y otro obtenido del catéter (de la punta o de la luz del mismo) con el mismo aislamiento. Cuando fue posible, se comprobó que estos aislamientos cumplieran los criterios cuantitativos (recuento de colonias del hemocultivo de la luz del catéter 3 veces mayor que el de la venopunción periférica) o de tiempo diferencial (el hemocultivo obtenido del catéter crece 2 horas antes que el obtenido de la venopunción periférica) para el diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter ^{249, 251}.

Un solo hemocultivo positivo a un estafilococo coagulasa negativo en ausencia de síntomas fue considerado como colonización, y no se consideró como episodio de bacteriemia ²⁴⁹.

5.5. Infección de la herida quirúrgica

Material y métodos

Bajo esta denominación se incluyeron los episodios que cumplieran criterios de infección superficial, profunda o de cavidades relacionadas con la herida quirúrgica que cumplieran los siguientes criterios ^{252, 253}:

5.5.1. Infección superficial de la herida quirúrgica:

Infección que tiene lugar en los 30 días posteriores a la intervención, que sólo afecta a piel y tejido celular subcutáneo y que cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Drenaje purulento de la herida quirúrgica.
- b) Aislamiento de algún microorganismo obtenido de forma aséptica o en una muestra de tejido de la incisión.
- c) Dolor, inflamación localizada, eritema o calor, con necesidad de drenaje por parte del cirujano (exceptuando casos con cultivo negativo)
- d) Diagnóstico clínico a la inspección.

5.5.2. Infección profunda de la herida quirúrgica:

Infección que afecta a tejidos profundos (fascia o músculo) que tiene lugar en los 30 días tras la intervención si no existe material protésico en la intervención, (o en el año siguiente en caso de que exista material protésico y la infección se considere relacionada con la intervención) que cumpla uno de los siguientes criterios:

- a) Drenaje purulento procedente de tejidos profundos.
- b) Drenaje espontáneo (o mediante incisión quirúrgica) de material purulento procedente de tejidos profundos acompañado de fiebre, dolor local o tumefacción (exceptuando casos con cultivo negativo)
- c) Diagnóstico mediante examen directo, radiológico, histopatológico o clínico.

5.5.3. Infección de cavidad:

Infección que afecta a un órgano o cavidad manipulado durante la intervención que tiene lugar en los 30 días tras ésta si no existe material protésico, (o en el año siguiente en caso de que exista material protésico y la infección se considere relacionada con la intervención) que cumpla uno de los siguientes criterios:

- a) Material purulento obtenido por un drenaje colocado en la cavidad intervenida.
- b) Aislamiento de microorganismos en material obtenido de forma aséptica de la cavidad afecta.
- c) Diagnóstico mediante examen directo, radiológico, histopatológico o clínico.

5.6. Infección intraabdominal, exceptuando infecciones de la herida quirúrgica

Se clasificaron como infecciones intraabdominales aquellas referidas por el facultativo responsable del paciente que no estuvieran relacionadas con una incisión quirúrgica. Se incluyeron en este apartado:

5.6.1. Absceso intraabdominal

El diagnóstico se estableció generalmente a partir de una prueba de imagen o de un examen quirúrgico. Las muestras microbiológicas debían haberse obtenido de forma aséptica, considerándose el caso como probable si procedían de un drenaje ²⁴⁹.

5.6.2. Colangitis

Se consideran los casos de fiebre, dolor en hipocondrio derecho y anormalidad en las enzimas de colestasis y/o bilirrubinemia directa. Así mismo la respuesta al tratamiento antibiótico sin aislamiento se consideran casos probables ²⁴⁹.

5.6.3. Síndrome diarreico

Se definió la presencia de un síndrome diarreico de origen bacteriano ante episodios de 3 o más deposiciones blandas o acuosas al día o un volumen de heces aproximado de más de 200 gramos diarios ²⁵⁴, con identificación microbiológica en heces o hemocultivos. También se recogieron aquellos casos sin confirmación microbiológica pero con alta sospecha clínica (fiebre, heces con productos patológicos) de tener un origen bacteriano.

5.6.4. Peritonitis bacteriana espontánea

Definida como la infección de líquido ascítico con un aislamiento microbiológico en el cultivo de líquido ascítico y un recuento de neutrófilos en líquido ascítico superior o igual a 250 por mililitro, sin evidencia de un origen intraabdominal tratable de forma quirúrgica. Los casos con cultivo de líquido ascítico negativo o no disponible (ascitis neutrocítica con cultivo negativo) fueron incluidos dentro de este mismo apartado debido a su similar manejo e implicaciones que la peritonitis bacteriana espontánea ²⁵⁵.

5.6.5. Peritonitis bacteriana secundaria

Se definió como la infección del líquido ascítico en la que existe un cultivo del líquido positivo con un recuento de neutrófilos ≥ 250 células/mm³ y un origen de la infección tratable quirúrgicamente ²⁵⁶.

5.7. Infección de piel y partes blandas (excluidas infecciones de la herida quirúrgica)

En este apartado se incluyeron todas las infecciones de piel y partes blandas excluyendo las relacionadas con la herida quirúrgica, independientemente de la localización y extensión ²⁵².

5.7.1. Infecciones primarias sin necrosis

- a) Impétigo: Infección cutánea superficial vesículo – pustulosa.
- b) Erisipela: Infección superficial de la piel con participación de vasos linfáticos.
- c) Celulitis: Infección de la piel que alcanza tejido celular subcutáneo.
- d) Piomiositis: Infección no necrosante del tejido muscular.

5.7.2. Infecciones primarias con necrosis

- a) Celulitis necrosante: Necrosis que afecta predominantemente a la piel y al tejido celular subcutáneo, sin afectación de la fascia muscular o profunda.
- b) Fascitis necrosante: Necrosis que afecta sobretodo a la fascia muscular.
- c) Mionecrosis: Infección necrótica que afecta tejido muscular.

5.7.3. Infecciones secundarias

- a) Infección secundaria a mordedura.
- b) Infección de pie diabético.
- c) Infección secundaria a úlceras por presión.

5.8. Infección fúngica

Dentro de los apartados especificados anteriormente se incluyeron las infecciones fúngicas que cumplían criterios de infección fúngica probada, probable o posible²⁵⁷.

5.8.1. Infección fúngica probada

Demostración en una muestra histológica o citológica de la presencia de infección fúngica invasora o positividad en un cultivo obtenido mediante un procedimiento estéril de un compartimento habitualmente estéril (sangre, cavidad pleural o líquido peritoneal).

5.8.2. Infección fúngica probable

Se definió como la presencia de los tres criterios siguientes:

- Criterio del huésped: Historia de neutropenia, uso prolongado de corticoides o inmunodepresión (farmacológica o no).
- Criterio clínico: infección que cumple criterios clínicos de traqueobronquitis fúngica en examen broncoscópico, neumonía fúngica en examen radiológico, infección de senos paranasales por hongos, infección fúngica del sistema nervioso central o de candidiasis diseminada (imágenes típicas en TAC abdominal o en fondo de ojo).
- Criterio micológico: demostración mediante examen microscópico o cultivo de un hongo filamentosos, o bien positividad en la determinación de galactomanano en suero, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo.

La presencia de sólo los dos primeros criterios define la infección fúngica posible.

6. Variables incluidas en el estudio

6.1 Características basales

6.1.1. Fecha de la evaluación infectológica pretrasplante

6.1.2. Edad

6.1.3. Sexo

6.1.4. Índice de comorbilidad de Charlson.

Mediante revisión de los antecedentes personales del paciente, se otorgó una puntuación en la escala de comorbilidad de Charlson²⁵⁸ (Anexo 1).

6.1.5. Índice MELD

En los pacientes evaluados para inclusión en lista de espera para trasplante hepático se hizo el cálculo del índice MELD (model for End-Stage Liver Disease), calculado según la fórmula²⁵⁹:

$$3.8 \times \log_e(\text{bilirubina [mg/dL]}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.6 \times \log_e(\text{creatinina [mg/dL]}) + 6.4$$

6.1.6. Antecedentes de consumo de tabaco (actual o previo).

Se clasificó a los pacientes en función de los antecedentes de tabaquismo: fumador en algún momento frente a nunca fumadores. Se definió como fumador en algún momento al paciente que había consumido al menos 100 cigarrillos durante su vida²⁶⁰.

6.1.7. Diabetes.

Se consideró tanto la existencia de diabetes tipo 1 como tipo 2. Los criterios definitorios de diabetes son los recogidos en el Anexo 2.

6.1.8. Consumo de alcohol.

Se clasificaron como consumidores de alcohol aquellos pacientes con antecedentes de consumo de al menos 168 gramos de alcohol a la semana o 48 gramos de alcohol durante los fines de semana para hombres o 84 gramos de alcohol a la semana o 36 gramos de alcohol durante el fin de semana para mujeres, independientemente de si el consumo se mantenía en la actualidad o no²⁶¹.

6.1.9. Uso previo de drogas por vía oral, parenteral o inhalatoria.

Se consideraron los antecedentes en cualquier momento de consumo de cocaína, heroína, cannabis o anfetaminas o derivados por vía oral, parenteral o inhalatoria.

6.1.10. Ingresos hospitalarios en los 6 meses previos a la evaluación pretrasplante.

Se determinó la existencia de ingresos hospitalarios en los 6 meses previos a la fecha de evaluación para la inclusión en lista pretrasplante, sin considerar el ingreso de dicha evaluación.

6.1.11. Toma de inmunosupresores.

Se especificó si el tratamiento habitual del paciente incluía cualquier inmunosupresor por vía sistémica, excluyendo los esteroides tópicos.

6.1.12. Tipo de trasplante

Se incluyó a los pacientes en la categoría de evaluación para trasplante hepático o cardíaco.

6.1.13. Patología que constituye la indicación del trasplante

Se indicó la patología de base que constituía la indicación para el trasplante, estableciéndose las siguientes categorías:

- Miocardiopatía dilatada
- Cardiopatía isquémica
- Cardiopatía congénita
- Cirrosis – *Virus de la hepatitis C*
- Cirrosis – *Virus de la hepatitis B*
- Cirrosis – Hábito enólico
- Cirrosis – *Virus de la hepatitis C* y hábito enólico
- Cirrosis – *Virus de la hepatitis B* y hábito enólico
- Cirrosis biliar primaria
- Otras

6.2. Pruebas microbiológicas de la evaluación infectológica

Se clasificaron los resultados de estos cultivos como positivos o negativos. Se consideró como positivo el aislamiento de una bacteria o un hongo en los cultivos preestablecidos para la evaluación infectológica del paciente, considerando como negativos aquellos cultivos cuyo resultado fue “flora normal” o “negativo”. Se definió si el paciente se encontraba sintomático o asintomático en el momento de la evaluación

6.2.1. Cultivo de exudado nasal.

6.2.2. Cultivo de esputo.

6.2.3. Cultivo de vías respiratorias

Esta variable se consideró como una variable combinada de las dos variables previas (cultivo de exudado nasal o nasofaríngeo más cultivo de esputo).

6.2.4. Cultivo de orina.

Se especificó la presencia (infección del tracto urinario bajo o pielonefritis) o ausencia (bacteriuria asintomática) de síntomas en caso de resultar positivo.

6.2.5. Coprocultivo y búsqueda de huevos y parásitos en heces.

6.3. Otras variables

6.3.1. Tratamiento antibiótico dirigido postevaluación

Se recogió si el paciente recibió tratamiento antibiótico o antifúngico dirigido en función de los resultados de las pruebas microbiológicas de la evaluación infectológica. Se consideró que habían recibido tratamiento aquellos

pacientes de los que se dispone algún tipo de constancia en la historia clínica de haber recibido dicho tratamiento. No se consideraron los tratamientos antibióticos recibidos por otros motivos.

6.3.2. Infecciones durante el seguimiento.

Se recogieron aquellas infecciones bacterianas o fúngicas que tuvieron lugar en los ocho meses posteriores a la evaluación del paciente que cumplieron los criterios especificados en el apartado 5. Se incluyeron tanto las infecciones que tuvieron lugar antes como después del trasplante en caso de que éste se produjera en el periodo de seguimiento. Se incluyeron los siguientes datos de cada episodio infeccioso:

- a) Tipo de infección
- b) Microorganismo aislado
- c) Fecha de la infección

6.3.3. Tiempo de seguimiento.

Se recogió el tiempo de seguimiento de cada uno de los pacientes en días.

6.3.4. Fecha del fin de seguimiento del paciente.

Se indicó la fecha de fin de seguimiento del paciente.

6.3.5. Causa del fin de seguimiento anticipado del paciente (muerte o falta de seguimiento).

Se recogió la causa del fin de seguimiento anticipado del paciente: fallecimiento del paciente o bien por falta de datos de seguimiento en la Historia Clínica.

6.3.6. Mortalidad cruda

Se definió como la muerte por cualquier causa.

6.3.7. Mortalidad atribuible a infección

Se definió como aquella muerte cuya causa principal fue una infección.

7. Análisis realizados

En los apartados de análisis descriptivo, las comparaciones entre dos variables discontinuas dicotómicas se realizaron mediante el test chi-cuadrado. En caso de que el tamaño muestral fuera pequeño (inferior a 5 en alguna de las casillas) se empleó el test exacto de Fisher. Las comparaciones entre una variable dicotómica y una variable continua se realizaron mediante la prueba t de Student. Los porcentajes de pacientes se han expresado en función del número de pacientes evaluados correctamente, no utilizando en el denominador el número total de pacientes incluidos en el estudio.

Para los análisis previstos en los objetivos, se realizó un análisis preliminar mediante los test chi-cuadrado o test de Fischer para las variables dicotómicas. Posteriormente se realizaron regresiones de Cox siguiendo un modelo univariante y multivariante, ajustando los resultados obtenidos por las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de diabetes mellitus, antecedentes de toma de drogas, paciente trasplantado o no, tipo de trasplante y serología al VIH. Se utilizó la representación gráfica de Kaplan-Meier para supervivencia libre de eventos en aquellos análisis cuyos resultados fueron significativos.

Los datos recogidos se incluyeron en una base de datos realizada con el programa informático SPSS 13.0 (IBM ®, Chicago, Illinois,EEUU), con el que se realizó el tratamiento estadístico de los datos.

7.1. Análisis descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.

7.1.1. Descripción de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

7.1.2. Descripción de la prevalencia de la patología que motivó la evaluación de los pacientes.

7.1.3. Descripción de la prevalencia de positividad en determinaciones serológicas a VIH.

7.1.4. Inclusión en lista de espera pretrasplante de pacientes evaluados y proporción de pacientes trasplantados durante el seguimiento

7.2. Descripción del tiempo medio de seguimiento y del número de pacientes trasplantados considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.

7.2.1. Descripción del tiempo de seguimiento medio en días y días totales de seguimiento.

7.2.2. Descripción de la proporción de pacientes que reciben un trasplante durante el seguimiento, días de seguimiento antes del trasplante en caso de que éste se produjera y días de seguimiento tras el trasplante y en lista de espera.

7.2.3. Descripción de las causas de fin de seguimiento anticipado del paciente.

7.3. Descripción de los aislamientos microbiológicos hallados en la evaluación pretrasplante considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.

7.3.1. Descripción de la prevalencia de los distintos aislamientos considerados globalmente, independientemente de la localización del aislamiento.

7.3.2. Descripción de la prevalencia de algún aislamiento en función del tipo de aislamiento: exudado nasal, esputo, orina y heces.

7.3.3. Descripción de los aislamientos microbiológicos en exudado nasal.

7.3.4. Descripción de los aislamientos microbiológicos en examen de esputo.

7.3.5. Descripción de los aislamientos microbiológicos en examen de orina.

7.3.6. Descripción de los aislamientos microbiológicos en muestras de heces.

7.3.7. Descripción de la proporción de pacientes con algún aislamiento microbiológico que recibieron algún tratamiento dirigido frente al microorganismo aislado.

7.4. Descripción de la incidencia de infección bacteriana o fúngica durante el seguimiento considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.

7.4.1. Descripción de la proporción de pacientes con alguna infección durante el seguimiento, durante el periodo previo a recibir un trasplante o en el periodo postrasplante.

7.4.2. Descripción de la incidencia de infección por 100 días – paciente durante todo el seguimiento, antes o después del trasplante en caso de que éste se produjera.

7.4.3. Descripción de la incidencia de infección en función del tipo de infección y del momento de desarrollo de la infección (antes o después del trasplante, en caso de que éste existiera).

7.4.4. Descripción de la incidencia de las distintas infecciones en función del microorganismo responsable (antes o después del trasplante, en caso de que éste existiera).

7.4.5. Descripción de las infecciones en función del tipo de infección, aislamiento microbiológico y momento de la infección.

7.4.6. Distribución de los episodios infecciosos en pacientes trasplantados.

7.4.7. Descripción de la incidencia de infección por el microorganismo aislado en la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante.

7.4.8. Descripción de los pacientes con y sin neumonía durante el seguimiento.

7.4.9. Descripción de los pacientes con y sin infección urinaria durante el seguimiento.

7.5. Descripción de la mortalidad considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.

7.5.1. Descripción de la mortalidad global durante el seguimiento, mortalidad atribuible a infección y mortalidad atribuible a la infección por el microorganismo colonizador.

7.5.2. Descripción de la mortalidad por subgrupos: pacientes con infección por el microorganismo colonizador, pacientes con alguna infección durante el

seguimiento, pacientes que reciben un trasplante, pacientes mayores de 45 años, pacientes con índice de comorbilidad de Charlson mayor de 2 y pacientes diabéticos.

7.5.3. Descripción de la mortalidad en función del tipo de patología que motivó la evaluación para trasplante.

7.5.4. Descripción de la mortalidad en función de aspectos infectológicos de la evaluación pretrasplante o del seguimiento.

7.5.5. Descripción de la mortalidad en pacientes colonizados en función de si reciben tratamiento frente al aislamiento detectado en la evolución pretrasplante.

7.6. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los aislamientos durante la evaluación previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante como predictores de infección durante el seguimiento.

Se realizó un estudio de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y el valor global de distintos aislamientos microbiológicos hallados en la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera postrasplante y el desarrollo de infección en los 8 meses posteriores. En el anexo 3 se recoge un esquema de los datos utilizados para el cálculo de estos parámetros. Se utilizaron definiciones universalmente aceptadas de estos parámetros^{262, 263}.

La sensibilidad se definió como la probabilidad de que un individuo enfermo tuviera un test positivo. Se calculó mediante la siguiente fórmula:

Individuos enfermos con prueba positiva o verdaderos positivos / total de enfermos

La especificidad se definió como la probabilidad de que un individuo sano tenga un test negativo. Se calculó mediante la fórmula:

Individuos sanos con test negativo o falsos negativos / todos los individuos sanos.

El valor predictivo positivo se definió como la proporción de verdaderos positivos entre aquellos que han sido identificados como positivos en un test. Se calculó mediante la fórmula:

Individuos enfermos con prueba positiva o verdaderos positivos / verdaderos positivos + falsos positivos

Material y métodos

El valor predictivo negativo se definió como la proporción de verdaderos negativos entre aquellos que han sido identificados como negativos en un test. Se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Individuos sanos con prueba negativa o verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos negativos}}$$

El valor global o eficiencia del test se definió como la proporción de resultados válidos entre el conjunto de resultados. Se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{total de pacientes clasificados}}$$

Los valores de estos parámetros se calcularon en los siguientes escenarios:

7.6.1. Aislamiento microbiológico en exudado nasal y neumonía.

7.6.2. Aislamiento microbiológico en esputo y neumonía.

7.6.3. Aislamiento microbiológico en muestra respiratoria y neumonía.

7.6.4. Bacteriuria e infección urinaria.

7.6.5. Bacteriuria asintomática e infección urinaria.

7.7. Análisis de los hallazgos microbiológicos de la evaluación pretrasplante como factores de riesgo de infección o mortalidad durante el seguimiento.

7.7.1. Asociación entre los aislamientos microbiológicos en orina durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

7.7.1.1. Asociación entre la existencia de un urocultivo positivo y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.1.2. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.1.3. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática no tratada con antibiótico y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.1.4. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática tratada con antibiótico y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2. Asociación entre los aislamientos microbiológicos en exudado nasal, esputo o en ambos durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la aparición de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

7.7.2.1. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de muestras de exudado nasal.

No se detectaron pacientes con cultivos de exudado nasal positivos con síntomas de infección local, por lo que no se realizó la distinción entre pacientes sintomáticos o asintomáticos.

7.7.2.1.1. Asociación entre un cultivo positivo en el exudado nasal y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2.1.2. Asociación entre un cultivo positivo en el exudado nasal no tratado con antibiótico y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2.1.3. Asociación entre un cultivo positivo en el exudado nasal tratado con antibiótico y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2.2. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de esputo

Sólo se detectaron dos pacientes con cultivos de esputo positivos y síntomas dudosamente atribuibles a infección respiratoria por estos microorganismos, por lo que en el análisis estadístico no se realizó distinción entre pacientes sintomáticos y asintomáticos.

7.7.2.2.1. Asociación entre un cultivo positivo en esputo y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2.2. Asociación entre un cultivo positivo en esputo en un paciente que recibe tratamiento antibiótico y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2.3. Asociación entre un cultivo positivo en esputo en un paciente asintomático que no recibe tratamiento antibiótico y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2.3. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de muestras respiratorias.

7.7.2.3.1. Asociación entre un cultivo positivo en una muestra respiratoria y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2.3.2. Asociación entre un cultivo positivo en una muestra respiratoria no tratado con antibioterapia y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.7.2.3.3. Asociación entre un cultivo positivo en una muestra respiratoria tratado con antibioterapia y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

Resultados

Se incluyeron un total de 174 pacientes en el estudio, 84 (48,3%) de ellos eran pacientes evaluados para realización de trasplante hepático, y 90 (51,7%) para trasplante cardíaco.

1. Análisis descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.

1.1. Descripción de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

La edad media de los pacientes del estudio fue de 51,2 años (desviación típica 10,46). La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres (82,14 % de los pacientes evaluados para trasplante hepático y 74,44% de los pacientes evaluados para trasplante cardíaco; diferencias estadísticamente no significativas) (Tabla 1).

El índice de comorbilidad de Charlson fue más alto en pacientes evaluados para trasplante hepático que en pacientes evaluados para trasplante cardíaco (4,90 vs 2,93; $p < 0,001$). Se detectaron antecedentes de tabaquismo en el 70 % de los pacientes evaluados (74,60% para pacientes evaluados para trasplante hepático y 65,67% para trasplante cardíaco; diferencias sin significación estadística). La proporción de pacientes con antecedentes de consumo abusivo de alcohol o consumo de otras drogas por vía intravenosa o inhalada fue mayor en pacientes evaluados para trasplante hepático que en los pacientes evaluados para trasplante cardíaco (77,63% vs 17,86%; $p < 0,001$ y 24,05% vs 1,18%; $p < 0,001$ respectivamente). Existió un ingreso hospitalario en el 27,65% de los pacientes evaluados durante los 6 meses previos a la evaluación, sin que tampoco existieran diferencias significativas entre ambos grupos. Un pequeño número de pacientes – 1 paciente en el grupo de evaluados hepáticos y 5 en los evaluados cardíacos – recibieron algún inmunosupresor por vía sistémica antes de la evaluación, sin ser esta diferencia significativa (Tabla 1).

En los pacientes evaluados para trasplante hepático, el índice de MELD (Model for End-stage Liver Disease) medio fue de $14,25 \pm 15,6$ (Tabla 1).

1.2. Descripción de la prevalencia de la patología que motivó la evaluación de los pacientes.

La existencia de miocardiopatía dilatada fue la patología de base más prevalente en pacientes evaluados para trasplante cardíaco (52,2%), seguida de la cardiopatía isquémica (26,7%) y de las cardiopatías congénitas (10%) (Tabla 2).

En el 40,5 % de los pacientes evaluados para trasplante hepático, la cirrosis hepática secundaria al hábito enólico de forma aislada fue la causa más frecuente de evaluación para trasplante hepático (40,5% de los pacientes evaluados para trasplante hepático), seguida de la cirrosis hepática por infección por el *Virus de la hepatitis C* de forma aislada (20,2%), la combinación de hábito enólico e infección por el *Virus de la hepatitis C* (17,9%) y la infección por el *Virus de la hepatitis B* de forma aislada (6%) o con hábito enólico asociado (2,4%) (Tabla 3).

1.3. Descripción de la prevalencia de positividad en determinaciones serológicas a VIH.

Existió un mayor número de pacientes con serología positiva al VIH entre los pacientes evaluados para trasplante hepático que entre los evaluados para trasplante cardíaco (13,75% frente a 2,47%; Total de positivos: 13/161 – 8,07%), siendo esta diferencia significativa ($p=0,009$).

1.4. Inclusión en lista de espera pretrasplante de pacientes evaluados y proporción de pacientes trasplantados durante el seguimiento

El 52,4% de los pacientes evaluados para trasplante hepático fueron incluidos en lista de espera pretrasplante, frente al 43,3% de los pacientes evaluados a trasplante cardíaco (diferencias no significativas). Durante el seguimiento 22 (26,19%) pacientes evaluados para trasplante hepático y 24 (26,6%) pacientes evaluados para trasplante cardíaco, fueron trasplantados (diferencias no significativas) (Tabla 4).

2. Descripción del tiempo medio de seguimiento considerando pacientes evaluados para trasplante cardíaco, hepático o pacientes evaluados en global.

2.1. Descripción del tiempo de seguimiento medio en días y de los días totales de seguimiento.

El objetivo del estudio fue realizar un seguimiento durante 8 meses (244 días) a los pacientes evaluados. El seguimiento fue de 197 días de media en el

Resultados

grupo de pacientes evaluados para trasplante hepático y de 219 para los evaluados para trasplante cardíaco, sin que existieran diferencias significativas para ambos grupos ($p=0,064$). Se acumularon un total de 16548 días de seguimiento en los pacientes evaluados para trasplante hepático y 20097 en los pacientes evaluados para trasplante cardíaco (Tabla 5).

El tiempo medio de seguimiento excluyendo el seguimiento postrasplante (en aquellos pacientes que fueron trasplantados) fue de 118 y 120 días para pacientes con hepatopatía y con cardiopatía avanzada respectivamente. El tiempo de seguimiento medio tras el trasplante fue de 79 y 123 días para pacientes trasplantados hepáticos y cardíacos respectivamente, siendo esta diferencia no significativa ($p=0,08$) (Tabla 5).

En el gráfico 3 se representa el seguimiento de los pacientes trasplantados (46 pacientes). En estos pacientes, el seguimiento medio antes y después del trasplante fue 104 ± 70 y 102 ± 86 días respectivamente. El seguimiento medio antes del trasplante fue de 135 y 76 días para candidatos hepáticos y cardíacos respectivamente. El seguimiento postrasplante fue de 79 y 123 días para pacientes trasplantados hepáticos y cardíacos respectivamente (Gráfico 3).

2.2. Descripción de las causas de fin de seguimiento anticipado del paciente.

No se alcanzó el objetivo de seguimiento en 26 pacientes evaluados para trasplante hepático y en 14 pacientes evaluados para trasplante cardíaco (30,95% frente a 15,56%; $p=0,016$).

En 21 casos (25% de los pacientes evaluados), el fallecimiento fue la causa de fin de seguimiento anticipado del paciente evaluado para trasplante hepático, siendo 11 (12,22%) los pacientes evaluados para trasplante cardíaco fallecidos durante el seguimiento (diferencias estadísticamente significativas - $p=0,03$). La media de días de seguimiento hasta el fallecimiento del paciente fue de 92,58 días en los evaluados para trasplante hepático frente a 52,09 días para los evaluados para trasplante cardíaco, siendo esta diferencia no significativa (Tabla 6).

La pérdida de los datos de seguimiento del paciente por otras causas distintas al fallecimiento fue del 5,95% (5 pacientes) en el grupo de evaluados hepáticos y del 3,33% (3 pacientes) en el grupo de evaluados para trasplante cardíaco (diferencias no significativas). El tiempo medio de seguimiento en estos pacientes fue de 113 días en evaluados para trasplante hepático frente a 207 días en evaluados para trasplante cardíaco, aunque esta diferencia tampoco fue significativa (Tabla 6).

3. Descripción de los aislamientos microbiológicos hallados en la evaluación pretrasplante.

3.1. Descripción de la proporción de pacientes con recogida de muestras correcta.

De forma global, en un 89,08% de los pacientes evaluados, la recogida de muestras microbiológicas de exudado nasal, esputo, orina y heces se hizo de forma correcta.

Las muestras de exudado nasal fueron recogidas correctamente en el 94,82% de los pacientes (92,85% en evaluados para trasplante hepático y en 96,66% para los evaluados para trasplante cardíaco). El análisis microbiológico del esputo pudo realizarse correctamente en el 92,52% de los casos (95,23% para los evaluados a trasplante hepático y 90,0% para los evaluados a trasplante cardíaco). En un 96,55% de los pacientes, el urocultivo pudo realizarse de forma correcta (97,61% de los evaluados para trasplante hepático y 95,55% de los evaluados a trasplante cardíaco). Las muestras para realización de coprocultivo se pudieron tomar en el 92,52% de los pacientes (90,47% de los evaluados a trasplante hepático y 94,44% de los evaluados a trasplante cardíaco) (Tabla 7).

3.2. Descripción de la prevalencia de algún aislamiento en función del tipo de aislamiento: exudado nasofaríngeo, esputo, orina y heces.

En 55 (72,4%) pacientes evaluados para trasplante hepático y en 40 (50,6%) pacientes evaluados para trasplante cardíaco se detectó algún aislamiento microbiológico en alguna de las muestras obtenidas. Esta diferencia fue significativa ($p=0,005$) (Tabla 8).

En el 26,92% de los pacientes evaluados correctamente para trasplante hepático (21 pacientes) se detectó algún aislamiento en el examen de exudado nasal, frente al 22,98% de los evaluados para trasplante cardíaco (20 pacientes), no siendo estas diferencias significativas ($p=0,559$). En cuanto al número de pacientes con algún aislamiento en el examen de esputo, existió una mayor proporción de pacientes evaluados para trasplante hepático con algún aislamiento en la evaluación respecto a los evaluados para trasplante cardíaco (41,25% vs 18,51%; $p=0,002$). En un 23,17% de los pacientes evaluados para trasplante hepático se detectó algún aislamiento en el urocultivo, frente a un 8,13% de los evaluados para trasplante cardíaco, siendo

esta diferencia también significativa ($p=0,007$). No hubo diferencias significativas entre los evaluados para trasplante hepático o cardíaco en cuanto a la proporción de pacientes con algún aislamiento en el coprocultivo (5,26% vs 5,88%; $p=1$) (Tabla 8).

3.3. Descripción de la prevalencia de los distintos aislamientos considerados globalmente, independientemente de la localización del aislamiento.

En la tabla 9 se recogen los microorganismos aislados en las evaluaciones infectológicas de los pacientes incluidos en el estudio, diferenciando entre pacientes considerados de forma global, evaluados para trasplante hepático o cardíaco.

Entre las bacterias grampositivas, las más frecuentemente aisladas fueron *S.aureus* meticilín-sensible (14,37% del total de pacientes de ambos grupos; 17,86% de los evaluados para trasplante hepático y 11,11% de los evaluados para trasplante cardíaco; $p=0,280$), *S.aureus* meticilín-resistente (8,62% del total de pacientes de ambos grupos; 11,90% de los evaluados para trasplante hepático y 5,56% de los evaluados para trasplante cardíaco; $p=0,096$) y *E.faecalis* (4,02% del total de pacientes; 5,95% de los evaluados para trasplante hepático y 2,22% de los evaluados para trasplante cardíaco; $p=0,265$). Ninguna de las diferencias entre los grupos de pacientes evaluados para trasplante hepático o cardíaco fue significativa (Tabla 9).

Las bacterias gramnegativas más frecuentemente aisladas en la evaluación infectológica fueron *E.coli* (11,49% del total de pacientes; 17,86% de los evaluados para trasplante hepático y 5,56% de los evaluados para trasplante cardíaco; $p=0,011$, siendo esta la única diferencia significativa) y *Enterobacter* spp (2,87% del total de pacientes; 3,57% de los evaluados para trasplante hepático y 2,22% de los evaluados para trasplante cardíaco; $p=0,673$) (Tabla 9).

En cuanto a *Candida* spp, se aisló en el 18,39% de los pacientes evaluados (en el 21,43% de los evaluados para trasplante hepático y 15,56% de los evaluados para trasplante cardíaco; $p=0,318$) (Tabla 9).

3.4. Descripción de los aislamientos microbiológicos en exudado nasal.

El microorganismo más frecuentemente aislado en los exámenes de exudado nasofaríngeo de la evaluación infectológica fue *S.aureus* meticilín-sensible (20 pacientes; 12,12% de los evaluados correctamente), seguido de

S.aureus meticilin-resistente (8 pacientes; 4,84%) y *Candida* spp (8 pacientes; 4,84%). No hubo diferencias significativas entre la proporción de aislamientos en evaluados para trasplante hepático o cardíaco, aunque se observó tendencia a la significación en cuanto a la colonización por *Candida* (1,28% para evaluados hepáticos y 8,04% para evaluados cardíacos; $p=0,067$) (Tabla 10).

3.5. Descripción de los aislamientos microbiológicos en examen de esputo.

En los cultivos de esputo realizados, *S.aureus* meticilin-sensible, *Candida* y *S.aureus* meticilin-resistente fueron los microorganismos con mayor número de aislamientos considerados de forma aislada (*S.aureus* meticilin sensible en 4 pacientes -2,48% de los pacientes evaluados de forma correcta-, *Candida* en 16 - 9,93% - y *S.aureus* meticilin-resistente en 6 -3,72%-). No hubo diferencias entre evaluados para trasplante hepático o cardíaco en cuanto al número de pacientes con aislamiento de *S.aureus* meticilin-sensible (3,75% vs 1,23%; $p=0,367$) o *S.aureus* meticilin-resistente de forma aislada (5,0% vs 2,22%; $p=0,443$). En cambio sí hubo diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes con aislamiento de *Candida* spp de forma aislada, siendo mayor en evaluados para trasplante hepático respecto a los evaluados para trasplante cardíaco (15,0% vs 4,92%; $p=0,038$) (Tabla 11).

3.6. Descripción de los aislamientos microbiológicos en examen de orina.

Los aislamientos más frecuentes en el urocultivo de la evaluación infectológica de los pacientes del estudio fueron *E.coli* (11 pacientes – 6,54% de los evaluados, 3 de de los casos por cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)), *E.faecalis* de forma aislada (3 pacientes – 1,78%) y *E.coli* y *E.faecalis* de forma conjunta en el mismo paciente (4 pacientes – 2,38 %). No existieron diferencias significativas entre evaluados hepáticos y cardíacos respecto a la proporción de aislamientos de *E.coli* (9,75% vs 3,48%; $p=0,125$) y *E.faecalis* (1,2% vs 2,2%; $p=1$) de forma aislada o de *E.coli* y *E.faecalis* de forma conjunta (4,88% vs 0%; $p=0,055$). Existió una mayor proporción de pacientes evaluados para trasplante hepático con un urocultivo positivo (19 pacientes; 23,1%) respecto a los pacientes evaluados para trasplante cardíaco (7 pacientes; 8,1%) ($p=0,007$).

13 pacientes (50% de los pacientes con un urocultio positivo) presentaron una infección urinaria en el momento de la evaluación infectológica (Tabla 12a). 5 de ellos (38,4%) presentaron una infección urinaria por *E.coli*, 4 (30,7%) una infección mixta por *E.coli* y *E.faecalis*, 2 pacientes (15,3%)

presentaron infección por *E.faecalis* de forma aislada y *S.epidermidis* y *Proteus mirabilis* fueron los responsables de un episodio de infección cada uno (7,7%).

Si consideramos sólo los pacientes con bacteriuria o funguria asintomática (13 pacientes), los microorganismos aislados fueron: *E.coli* multisensible (3 pacientes - 23% de los aislamientos), *E.coli* productora de BLEE (3 pacientes - 23%), *E.faecalis*, *E.faecium* y *S.epidermidis*, *Cedecea neteri*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* y *E.cloacae* y *Candida albicans* (todos ellos con 1 caso, 7,7%) (Tabla 12b).

3.7. Descripción de los aislamientos microbiológicos en muestras de heces.

El aislamiento microbiológico más frecuente en los coprocultivos realizados durante las evaluaciones infectológicas fue *Candida* spp (5 pacientes – 3,11% de los pacientes evaluados de forma adecuada), sin que existieran diferencias significativas entre pacientes evaluados para trasplante hepático o cardíaco (1,32% frente a 4,71%; p=0,371) (Tabla 13).

3.8. Descripción de la proporción de pacientes con algún aislamiento microbiológico que recibieron tratamiento específico frente al microorganismo aislado.

Se encontró evidencia de haber recibido tratamiento específico frente a los aislamientos microbiológicos de la evaluación pretrasplante en 26 de 95 pacientes (27,3%). No existieron diferencias significativas entre los grupos de evaluación para trasplante hepático o cardíaco en cuanto a la proporción de pacientes tratados (30,9% frente a 22,50%; p=0,36) (Tabla 14a). En la tabla 14b se especifica la proporción de pacientes tratados en función de la localización del aislamiento microbiológico (Tabla 14b).

En la tabla 15 se enumeran los pacientes que recibieron tratamiento específico frente al aislamiento detectado en la evaluación infectológica pretrasplante, así como el antibiótico empleado y la sintomatología del paciente en el momento de la evaluación. 6 de los 41 pacientes con algún aislamiento en exudado nasal (14,6%, todos ellos asintomáticos) y 11 de los 48 pacientes con algún aislamiento en el cultivo de esputo (22,9%) fueron tratados con antibiótico con fines erradicadores (Tablas 14b y 15). Todos los pacientes con algún aislamiento en el cultivo de esputo fueron clasificados como asintomáticos, ya que si bien 2 pacientes tratados con un aislamiento microbiológico en muestra de esputo presentaron algún síntoma durante la evaluación, éstos no podían atribuirse totalmente a una infección respiratoria.

13 de los 26 pacientes con algún aislamiento en el urocultivo realizado en el estudio pretrasplante (50,0%), presentaron algún tipo de síntoma, mientras que el 50% restante presentaron bacteriuria asintomática. De los pacientes que presentaron bacteriuria asintomática, un 30,7% (4/13) recibieron tratamiento antibiótico específico, mientras que todos los pacientes con síntomas urinarios recibieron tratamiento.

Todos los pacientes con aislamiento combinado de *E.coli* y *E.faecalis* en orina fueron tratados (4/4; 100%), presentando todos ellos algún tipo de síntoma durante el ingreso para evaluación pretrasplante. De los 11 pacientes con aislamiento de *E.coli* de forma aislada en orina, 6 pacientes (54,54%) recibieron tratamiento antibiótico específico. El 66,66% (4 pacientes) de ellos presentaron algún tipo de síntoma durante el ingreso para la evaluación pretrasplante. 2 de los 3 pacientes (66,66%) en los que se aisló *E.faecalis* de forma aislada en orina durante la evaluación, recibieron tratamiento antibiótico específico, presentando los 2 pacientes algún tipo de síntoma (Tabla 15).

De los 8 pacientes con aislamiento de *S.aureus* meticilin-resistente en exudado nasal de forma aislada, un 50,0% (4 pacientes) recibieron mupirocina nasal como terapia decolonizadora (Tabla 15). De los 14 pacientes en los que se aisló *S.aureus* meticilin-resistente en una muestra respiratoria (todos ellos asintomáticos), 6 (42,8%) recibieron tratamiento específico (Tabla 15).

4. Descripción de la incidencia de infección bacteriana o fúngica durante el seguimiento.

4.1. Descripción de la proporción de pacientes con alguna infección durante el seguimiento, durante el periodo previo a recibir un trasplante o en el periodo postrasplante.

Durante los 8 meses de seguimiento del estudio, 33 pacientes (39,29%) evaluados para trasplante hepático presentaron alguna infección bacteriana o fúngica, siendo 36 (40,0%) los pacientes evaluados para trasplante cardíaco que presentaron algún episodio de infección (Tabla 16).

De los 84 pacientes evaluados para trasplante hepático, 26 (30,95%) tuvieron alguna infección sin haber recibido un trasplante, mientras que 22 de los pacientes evaluados para trasplante cardíaco (24,44%) presentaron algún episodio de infección sin llegar a recibir un trasplante cardíaco (Tabla 17).

El 54,54% (12 pacientes) de los pacientes que recibieron un trasplante hepático durante el seguimiento tuvieron algún episodio de infección en el

período postrasplante que quedaba incluido en el tiempo de seguimiento del estudio, mientras que el 53,84% (14 pacientes) de los pacientes trasplantados cardíacos tuvieron alguna infección durante el período postrasplante (Tabla 18).

No existieron diferencias significativas entre pacientes evaluados para trasplante hepático o cardíaco en cuanto a proporción de pacientes con alguna infección en cualquier momento ($p=0,923$), infección sin llegar al trasplante ($p=0,337$) o infección postrasplante ($p=0,814$) (Tablas 16, 17 y 18).

4.2. Descripción de la incidencia de infección por 100 días – paciente de seguimiento durante todo el seguimiento, previo o tras el trasplante.

La densidad de incidencia de infección bacteriana o fúngica para los pacientes evaluados para trasplante hepático fue de 0,29 infecciones por 100 pacientes-día, mientras que para los evaluados a trasplante cardíaco fue de 0,24 por 100 pacientes-día. Durante el seguimiento postrasplante, la densidad de infección fue de 0,97 por 100 pacientes-día para trasplantados hepáticos y de 0,77 por 100 pacientes-día para trasplantados cardíacos. En el seguimiento de los pacientes trasplantados previo al trasplante y de aquellos que no llegaron a recibirlo, la densidad de infección fue de 0,20 y 0,14 por 100 pacientes-día para evaluados hepáticos y cardíacos respectivamente (Tabla 19).

4.3. Descripción de la incidencia de infección en función del momento y del tipo de infección.

De forma global, el tipo de infección más frecuente fue la infección de vías respiratorias altas, representando un 27,08% de las infecciones, seguida de las infecciones del tracto urinario (17,70%), infecciones de la herida quirúrgica (13,54%), intrabdominales (13,54%), neumonías (11,45%) y bacteriemias (11,45%). No se documentó ninguna endocarditis o infección del sistema nervioso central durante el seguimiento. En el período de seguimiento excluyendo el período postrasplante de aquellos pacientes trasplantados, la infección más frecuente fue la infección de vías respiratorias altas (37,5% de las infecciones) seguida de la infección del tracto urinario (21,42%) y de las infecciones intrabdominales (17,85%). Durante el seguimiento postrasplante, la infección documentada con mayor frecuencia fue la infección de la herida quirúrgica (27,5% de las infecciones), seguida de la neumonía (17,5%) y la bacteriemia (17,5%) (Tabla 20).

En los pacientes evaluados para trasplante hepático, la infección más frecuente fue la infección de vías respiratorias altas (22,91% de las infecciones)

seguida de la infección del tracto urinario (20,83%), bacteriemia (14,58%), infección de la herida quirúrgica (14,58%) e infecciones intrabdominales (14,58%). Excluyendo el periodo postrasplante, la infección urinaria fue el tipo de infección más frecuente (32,25%), seguida de la infección de vías respiratorias altas (29,01%), infecciones intrabdominales (19,35%) y neumonías (12,90%). Durante el período postrasplante, la infección más frecuente fue la infección de la herida quirúrgica (41,14%), seguida de la bacteriemia (35,29%) y de la infección de vías respiratorias altas (11,76%) (Tabla 21).

En cuanto a los pacientes evaluados para trasplante cardíaco, la infección más frecuente fue la infección de vías respiratorias altas (31,25% de las infecciones), seguida de la infección del tracto urinario (14,58%), la neumonía, la infección de la herida quirúrgica y la infección intrabdominal (todas ellas representando un 12,5% de las infecciones respectivamente). Excluyendo las infecciones postrasplante, la infección más frecuente fue la infección de vías respiratorias altas (48,0% de las infecciones), seguida de las infecciones intrabdominales (16,0%). En el período postrasplante, la neumonía (26,08%) fue la infección más frecuente, seguida de la infección del tracto urinario (21,74%) y la infección de la herida quirúrgica (17,39%) (Tabla 22).

No hubo diferencias significativas en cuanto a los tipos de infección entre los pacientes evaluados para trasplante hepático o cardíaco (Tabla 23).

4.4. Descripción de la incidencia de las distintas infecciones en función del microorganismo responsable (previo o tras el trasplante, en caso de que éste existiera).

En 45 episodios infecciosos (46,87%) se consiguió un aislamiento microbiológico para identificar el microorganismo causante de la infección. Se identificó el agente etiológico en un 25 % de las infecciones causadas fuera del periodo postrasplante, mientras que se consiguió filiar la etiología de la infección en un 77,5% de las infecciones que tuvieron lugar en el periodo postrasplante (Tabla 24).

De forma global, los microorganismos aislados con mayor frecuencia como responsables de alguna infección en el presente estudio fueron los estafilococos coagulasa negativos (9 infecciones, 19,98% de las infecciones con aislamiento microbiológico), seguidos de *E.coli* (7 infecciones; 15,55%), *Acinetobacter* spp (5 infecciones; 11,11%) y *S.aureus* meticilin-resistente (4 infecciones; 8,88%). Excluyendo las infecciones postrasplante, el microorganismo más frecuentemente aislado como agente etiológico fue *E.coli* (5 infecciones; 35,71%), seguido de *S.aureus* meticilin-sensible, *S.aureus*

Resultados

meticilín-resistente y *Klebsiella* spp (2 infecciones respectivamente; 14,38% respectivamente). Los estafilococos coagulasa negativos fueron el aislamiento más frecuente en las infecciones postrasplante (8 infecciones, 25,8%), seguidos de *Acinetobacter* spp (5 infecciones; 16,12%) (Tabla 24).

Considerando los pacientes evaluados para trasplante hepático, los microorganismos más frecuentemente identificados como responsables de una infección fueron los estafilococos coagulasa negativos (6 infecciones; 27,27%), seguidos de *E.coli* (3 infecciones; 13,63%), *S.aureus* meticilín-resistente, *Klebsiella* spp y *Acinetobacter* spp (2 infecciones respectivamente; 9,08%). Excluyendo las infecciones postrasplante, el principal agente responsable de infección fue *E.coli* (3 infecciones; 37,5%), seguido de *Klebsiella* spp (2 infecciones; 25,0%), mientras que en las infecciones postrasplante, los agentes más frecuentemente aislados fueron los estafilococos coagulasa negativos (6 infecciones; 42,85%), seguidos de *Acinetobacter* spp (2 infecciones; 14,38%) (Tabla 25).

En cuanto a los pacientes evaluados para trasplante cardíaco, el mayor número de aislamientos correspondió a *E.coli* (4 infecciones; 17,39%), seguido de estafilococos coagulasa negativos y *Acinetobacter* spp (3 infecciones respectivamente; 13,04%). Excluyendo las infecciones postrasplante, el mayor número de infecciones correspondió a *E.coli* (2 infecciones; 33,33%). Durante el seguimiento postrasplante, *Acinetobacter* spp (3 infecciones; 17,64%), *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *E.faecalis* y estafilococos coagulasa negativos (2 infecciones cada uno; 11,76%) fueron los agentes etiológicos más frecuentemente aislados (Tabla 26).

Sólo se detectaron 2 infecciones por *Candida* (una infección de piel y partes blandas y una infección del tracto urinario) y una infección por *Aspergillus* durante el seguimiento (traqueobronquitis).

4.5. Descripción de las infecciones en función del tipo de infección, aislamiento microbiológico y momento de la infección.

En la tabla 27 se recogen las infecciones en las que se identificó el agente etiológico durante el seguimiento de pacientes evaluados para trasplante hepático. En pacientes no trasplantados, *E.coli* fue el responsable de 3 episodios de infección urinaria, siendo *Klebsiella pneumoniae* el aislamiento microbiológico en 1 episodio. En un episodio de neumonía se identificó *S.aureus* resistente a meticilina como el agente etiológico, mientras que *Klebsiella*, *Enterobacter* y *S.aureus* meticilín-sensible fueron los aislamientos en un episodio de traqueobronquitis, bacteriemia e infección de piel y partes blandas respectivamente (Tabla 27).

Durante el seguimiento postrasplante, se detectaron 6 infecciones producidas por estafilococos coagulasa-negativos en pacientes evaluados para trasplante hepático (4 bacteriemias, 1 infección del tracto urinario y una infección de la herida quirúrgica). Se identificó el agente etiológico en 3 infecciones respiratorias (1 neumonía - *P.aeruginosa* - y 2 traqueobronquitis – *Aspergillus fumigatus* y *Acinetobacter*-). También se obtuvo identificación microbiológica en una infección intraabdominal por *E.faecium* y 4 infecciones de la herida quirúrgica (*S.coagulasa*-negativo, *S.aureus* meticilin resistente, *E.caseiflavus* y *E.faecalis*) (Tabla 27).

En cuanto a las infecciones en las que se consiguió un aislamiento microbiológico de los evaluados para trasplante cardíaco, en pacientes no trasplantados se detectaron 2 infecciones urinarias producidas por *E.coli*, 2 bacteriemias (producidas por un estafilococo coagulasa-negativo y *S.aureus* meticilin-resistente) y 2 infecciones cutáneas (*Candida* spp y *S.aureus* meticilin-sensible). En cuanto a las infecciones tras el trasplante, existió identificación microbiológica en 3 neumonías (*E.coli*, *Acinetobacter baumannii* y *E.faecium*), 3 infecciones de vías respiratorias altas (*Pantoea agglomerans*, *Klebsiella* spp y *Acinetobacter baumannii*), 4 infecciones del tracto urinario (*Candida* spp, *E.coli*, *P.aeruginosa* y *E.faecalis*), 1 bacteriemia (*E.faecalis*), 2 infecciones de piel y partes blandas (estafilococo coagulasa negativo y *P.aeruginosa*), 3 infecciones de la herida quirúrgica (estafilococo coagulasa negativo, *Acinetobacter lowfii* y *S.aureus* meticilin-resistente) y un episodio de diarrea por *Clostridium difficile* (Tabla 28).

El 60% de las infecciones urinarias detectadas en el seguimiento de los pacientes estuvieron producidas por *E.coli* (6/10 casos con diagnóstico microbiológico). En el 100% de las infecciones urinarias diagnosticadas en pacientes no trasplantados se aisló *E.coli* como único aislamiento en orina. Sin embargo, en las infecciones urinarias de los pacientes trasplantados, la etiología fue más amplia: *S.epidermidis*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Candida albicans* y *E.faecalis* fueron los agentes etiológicos de las 5 infecciones urinarias postrasplante diagnosticadas (1 caso - 20% - para cada aislamiento respectivamente).

4.6. Distribución de los episodios infecciosos en pacientes trasplantados.

En los gráficos 4,5 y 6 se representa la distribución en el tiempo de las infecciones en pacientes trasplantados hepáticos, cardíacos y en ambos grupos respectivamente. Se han incluido las infecciones que tuvieron lugar tanto antes como después del trasplante (Gráficos 4,5,6).

4.7. Descripción de la incidencia de infección por el mismo microorganismo aislado en la evaluación pretrasplante.

Durante el estudio se detectaron 4 infecciones cuyo agente etiológico coincidió con el aislamiento de la evaluación infectológica pretrasplante. Estas infecciones se correspondieron con una neumonía por *S.aureus* meticilin-resistente en un paciente evaluado para trasplante hepático, dos infecciones urinarias por *E.coli* en dos pacientes evaluados para trasplante hepático y una infección de piel y partes blandas por *S.aureus* meticilin-sensible en un paciente evaluado para trasplante cardíaco (Tabla 29).

Los episodios tuvieron lugar una media de 41,5 días tras la evaluación, y todos los episodios tuvieron lugar sin que el paciente hubiese recibido un trasplante. En un 25% de estos casos (1 caso) se produjo el fallecimiento del paciente a causa del episodio infeccioso. En los dos casos de infección urinaria por *E.coli*, los pacientes habían recibido tratamiento específico frente al aislamiento del estudio pretrasplante (Tabla 29).

La proporción de pacientes con aislamiento de *S.aureus* meticilin-resistente en la evaluación pretrasplante que desarrollaron una infección por este microorganismo durante el seguimiento fue del 6,66% (1 infección sobre 15 pacientes con aislamiento previo), siendo esta proporción del 10 % para *E.coli* (2 infecciones en 20 pacientes con aislamiento de *E.coli*) y 4 % para los que tuvieron un aislamiento por *S.aureus* meticilin-sensible (1 infección sobre 25 pacientes con aislamiento previo). Uno de los casos de infección urinaria por *E.coli*, se produjo en un paciente con antecedentes de bacteriuria asintomática por *E.coli* (representando un 16,66% de los casos con bacteriuria asintomática por este microorganismo), mientras que en el otro caso se había detectado una infección urinaria sintomática en la evaluación pretrasplante (Tabla 29).

4.8. Descripción de los pacientes con y sin neumonía durante el seguimiento.

Al comparar los grupos de pacientes con y sin neumonía durante el seguimiento no existen diferencias en cuanto a las características de los pacientes que componen ambos grupos. Destaca una mayor proporción de pacientes que reciben un trasplante durante el seguimiento en el grupo de pacientes con neumonía respecto a los pacientes sin neumonía (50,0% frente a 26,2%), aunque esta diferencia no es significativa (Tabla 30).

4.9. Descripción de los pacientes con y sin infección urinaria durante el seguimiento.

Al realizar una comparación entre los grupos de pacientes que padecieron una infección urinaria durante el seguimiento y los que no la padecieron, encontramos una mayor proporción de pacientes con urocultivo positivo en evaluación (47,1% frente a 11,9%) y mayor proporción de mujeres (47,1% frente a 19,1%) en el grupo de pacientes con infección urinaria. La proporción de pacientes que fueron transplantados durante el seguimiento fue mayor en los pacientes con infección urinaria respecto a los que no la tuvieron (41,2% frente a 26,1%), aunque no de forma estadísticamente significativa. La media de edad de los pacientes con infección urinaria fue de 55,1 años, mientras que la de los pacientes sin infección urinaria fue de 50,8 años, aunque estas diferencias tampoco fueron significativas (Tabla 31).

5. Descripción de la mortalidad durante el seguimiento

5.1. Descripción de la mortalidad global durante el seguimiento, mortalidad atribuible a infección y mortalidad atribuible a infección por el microorganismo colonizador.

La mortalidad global durante el seguimiento fue del 18,4% considerando todos los pacientes incluidos en el estudio. Considerando los pacientes evaluados para trasplante hepático, la mortalidad fue del 25,0% mientras que para los pacientes evaluados para trasplante cardíaco fue del 12,2%, siendo esta diferencia significativa ($p=0,030$). El tiempo medio de seguimiento hasta el fallecimiento fue de 92 días para los evaluados a trasplante hepático y de 52 días para los evaluados a trasplante cardíaco, sin que esta diferencia fuera significativa ($p=0,09$) (Tabla 32).

La mortalidad atribuible a infección fue del 6,0% (5 pacientes) entre los evaluados a trasplante hepático, mientras que no hubo ninguna muerte atribuible a infección entre los evaluados a trasplante cardíaco, siendo esta diferencia significativa ($p=0,025$). La mortalidad atribuible a una infección por un microorganismo detectado en la evaluación pretrasplante fue del 1,19% (1 paciente) para los evaluados hepáticos, mientras que no existió ningún fallecimiento por esta causa entre los evaluados para trasplante cardíaco. Considerados todos los pacientes en conjunto, la mortalidad atribuible a una infección por un microorganismo detectado en la evaluación pretrasplante fue del 0,57% (Tabla 32).

5.2. Descripción de la mortalidad por subgrupos.

Resultados

La mortalidad en pacientes mayores de 45 años fue del 22,66%, mientras que para los menores de 45 años fue del 6,52% ($p=0,015$). Considerando los evaluados a trasplante hepático, la mortalidad en menores de 45 años fue del 8,7% y en mayores de 45 años fue del 31,1%, siendo esta diferencia también significativa ($p=0,047$). En evaluados para trasplante cardíaco estas diferencias no fueron significativas (4,3% frente a 14,9%; $p=0,277$) (Tabla 33).

La mortalidad en hombres fue del 16,91% (23,2% en candidatos a trasplante hepático y 10,45% en candidatos a trasplante cardíaco) y en mujeres del 23,68% (33,33% en candidatas a trasplante hepático y 17,39% en candidatas a trasplante cardíaco). Estas diferencias en la mortalidad cruda en función del sexo no fueron significativas considerando los pacientes de forma global, pacientes evaluados para trasplante hepático o cardíaco (Tabla 33).

En pacientes diabéticos, la mortalidad fue del 17,5% (18,75% en candidatos a trasplante hepático y 16,67% en candidatos a trasplante cardíaco), siendo la mortalidad del 17,19% en no diabéticos (25,76% en candidatos a trasplante hepático y 8,06% en candidatos a trasplante cardíaco) (Tabla 33).

Los pacientes con serología a VIH positiva en la evaluación pretrasplante presentaron una mortalidad del 23,08% (27,3% en candidatos a trasplante hepático y 0% en candidatos a trasplante cardíaco), siendo la mortalidad del 16,89% en pacientes con serología negativa a VIH (23,19% en candidatos a trasplante hepático y 11,39% en candidatos a trasplante cardíaco). No existieron diferencias significativas al comparar la mortalidad en pacientes con serología positiva o negativa frente al VIH tanto de forma global como considerando los pacientes evaluados para trasplante hepático o cardíaco por separado (Tabla 33).

En pacientes con antecedentes de consumo de drogas la mortalidad fue del 40 % (42,11% en candidatos a trasplante hepático y 0% en candidatos a trasplante cardíaco), siendo del 13,89% en pacientes sin antecedentes de consumo de drogas (16,67% en candidatos a trasplante hepático y 11,90% en candidatos a trasplante cardíaco). Estas diferencias fueron significativas considerando los pacientes de forma global ($p=0,004$) y los pacientes evaluados para trasplante hepático ($p=0,021$) (Tabla 33).

En pacientes con antecedentes de abuso de alcohol la mortalidad fue del 24,64% (25,42% en hepáticos y 20,0% en cardíacos), mientras que en pacientes sin antecedentes de alcoholismo fue del 12,70% (29,41% en

hepáticos y 6,52% en cardíacos), aunque estas diferencias no fueron significativas ($p=0,08$) (Tabla 33).

En pacientes con antecedentes de tabaquismo, la mortalidad fue del 19,78% (23,40% en hepáticos y 15,91% en cardíacos), mientras que la mortalidad en pacientes sin antecedentes de tabaquismo fue del 15,38% (37,5% en hepáticos y 0 % en cardíacos), sin apreciarse diferencias significativas en ningún subgrupo (Tabla 33).

5.3. Descripción de la mortalidad en función del tipo de patología que motivó la evaluación para trasplante.

En cuanto a los pacientes evaluados para trasplante cardíaco, la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada fue del 8,51% y para los pacientes con cardiopatía isquémica del 20,83% (Tabla 34).

En pacientes evaluados para trasplante hepático, la mortalidad cruda de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C de forma aislada fue del 35,29%, la de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B de forma aislada del 40%, en aquellos con cirrosis de origen etílico del 23,53% y en aquellos con cirrosis de origen mixto (etílico y virus de la hepatitis C) la mortalidad fue del 20,0% (Tabla 35).

5.4. Descripción de la mortalidad en función de aspectos infectológicos de la evaluación pretrasplante o del seguimiento.

La mortalidad en los pacientes con algún aislamiento microbiológico en el estudio pretrasplante fue del 16,84% (21,82% en candidatos a trasplante hepático y 10,0% en candidatos a trasplante cardíaco), siendo del 21,7% (33,3% en candidatos a trasplante hepático y 15,4% en candidatos a trasplante cardíaco) en pacientes sin aislamientos microbiológicos en la evaluación pretrasplante. Estas diferencias no fueron significativas (Tabla 36).

En pacientes que fueron trasplantados, la mortalidad fue del 26,1% (27,3% en candidatos a trasplante hepático y 25,0% en candidatos a trasplante cardíaco), mientras que en pacientes que no recibieron un trasplante, la mortalidad fue del 15,6% (24,19% en candidatos a trasplante hepático y 7,6% en candidatos a trasplante cardíaco). Estas diferencias fueron significativas en el subgrupo de pacientes evaluados a trasplante cardíaco (mortalidad en trasplantados 25,0% frente a 7,6% en no trasplantados; $p=0,02$) (Tabla 36).

La mortalidad en pacientes con alguna infección durante el seguimiento fue del 24,64% (33,33% en candidatos a trasplante hepático y 16,67% en candidatos a trasplante cardíaco), mientras que en los pacientes que no tuvieron ningún episodio de infección, la mortalidad fue del 14,29% (19,61% en candidatos a trasplante hepático y 9,26% en candidatos a trasplante cardíaco), siendo estas diferencias no significativas (Tabla 36).

La mortalidad en pacientes que tuvieron alguna infección por el mismo microorganismo aislado en el estudio pretrasplante fue del 75% (100% en candidatos a trasplante hepático y 0% en candidatos a trasplante cardíaco), mientras que en los pacientes que no tuvieron ninguna infección por los microorganismos hallados en el estudio pretrasplante, la mortalidad fue del 17,06% (22,22% en candidatos a trasplante hepático y 12,36% en candidatos a trasplante cardíaco). Tanto para los pacientes considerados de forma global (75,0% frente a 17,1%; $p=0,020$) como considerando sólo los evaluados a trasplante hepático (100% frente a 22,2%; $p=0,014$) las diferencias fueron significativas (Tabla 36).

5.5. Descripción de la mortalidad en pacientes con algún aislamiento microbiológico en la evaluación infectológica en función de si reciben tratamiento frente al aislamiento detectado en la evolución pretrasplante.

La mortalidad en pacientes con algún aislamiento microbiológico que no recibieron tratamiento específico fue del 15,28% (17,07% en candidatos a trasplante hepático y 12,90% en candidatos a trasplante cardíaco). La mortalidad en pacientes que recibieron tratamiento específico fue del 21,74% (35,71% en candidatos a trasplante hepático y 0% en candidatos a trasplante cardíaco). Ninguna de estas diferencias fue significativa (Tabla 37).

6. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los aislamientos durante la evaluación previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante como predictores de infección durante el seguimiento.

6.1. Bacteriuria e infección urinaria.

La sensibilidad de la detección de un aislamiento microbiológico en un urocultivo para predecir el desarrollo de una infección urinaria posterior fue del 47,1%, la especificidad fue 88,1%, el valor predictivo positivo 30,8%, el valor predictivo negativo 93,7% y el valor global del test fue 83,9% (Tabla 38).

6.2. Bacteriuria asintomática e infección urinaria.

La sensibilidad de la detección de un aislamiento microbiológico en un urocultivo en un paciente asintomático para predecir el desarrollo de una infección urinaria posterior fue del 35,7%, la especificidad fue 94,3%, el valor predictivo positivo 38,5%, el valor predictivo negativo 93,7% y el valor global del test fue 89% (Tabla 39).

6.3. Aislamiento microbiológico en exudado nasal y neumonía.

La sensibilidad de la detección de un aislamiento microbiológico en una muestra de exudado nasal para predecir el desarrollo de neumonía posterior fue del 11,1%, la especificidad fue 74,4%, el valor predictivo positivo fue 2,4%, el valor predictivo negativo 93,5% y el valor global del test fue 70,9% (Tabla 40).

6.4. Aislamiento microbiológico en esputo y neumonía.

La sensibilidad de la detección de un aislamiento microbiológico en una muestra de esputo para predecir el desarrollo de neumonía posterior fue del 12,5 %, la especificidad fue 69,3%, el valor predictivo positivo 2,1%, el valor predictivo negativo 93,8% y el valor global del test fue 66,4% (Tabla 41).

6.5. Aislamiento microbiológico en una muestra respiratoria y neumonía.

La sensibilidad de la detección de un aislamiento microbiológico en una muestra respiratoria (de exudado nasal o esputo) para predecir el desarrollo de neumonía posterior fue del 25,0%, la especificidad 51,6%, el valor predictivo positivo 2,6%, el valor predictivo negativo 92,9% y el valor global del test fue 50,3% (Tabla 42).

7. Análisis de factores de riesgo de infección o mortalidad durante el seguimiento

El análisis preliminar de los posibles factores de riesgo de mortalidad cruda y muerte por infección se resume en las tablas 43 y 44.

7.1. Asociación entre los aislamientos microbiológicos en orina durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la infección urinaria, mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

En el gráfico 7 se resumen los datos obtenidos durante el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio y en la tabla 45 se resumen los resultados obtenidos a partir de regresiones de Cox multivariantes referentes a la asociación entre bacteriuria y los distintos eventos.

Los resultados del análisis preliminar con la descripción de la proporción de pacientes con infección urinaria para cada categoría se resumen en la tabla 46.

7.1.1. Asociación entre la existencia de un urocultivo positivo y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

7.1.1.1. Infección urinaria

Tanto en el análisis mediante regresión univariante como en el multivariante, la presencia de bacteriuria fue un factor de riesgo para el desarrollo de infección urinaria posterior (RR 5,01; IC95%: 1,9-13,0; $p=0,001$). Así mismo, el sexo femenino fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección urinaria (RR 3,28; IC95%:1,26-8,53; $p=0,015$) (Tabla 47). En el Gráfico 8 observamos una representación de las curvas de supervivencia libre de infección urinaria para los pacientes con y sin bacteriuria en el urocultivo de evaluación, con diferencias significativas en el test log-rank ($p<0,001$) (Gráfico 8).

La supervivencia libre de infección urinaria a los 1, 3 y 6 meses fue del 98,5%, 96,2% y 92,8% para los pacientes sin bacteriuria y del 96,0%, 75,6% y 67,2% para los pacientes con bacteriuria en el momento de la evaluación (Gráfico 8).

7.1.1.2. Mortalidad cruda y mortalidad por infección

La presencia de bacteriuria no se asoció con una mayor mortalidad cruda (RR 1,43; IC95%: 0,56-3,62; $P=0,449$) (Tabla 48) ni con una mayor mortalidad por infección (RR 1,81; IC95%: 0,27-11,8; $p=0,535$) (Tabla 49). La edad ($p=0,01$) y el antecedente de consumo de drogas ($p<0,001$) sí se

asociaron a un mayor riesgo de muerte durante el seguimiento (Tabla 48). El sexo femenino (RR 49; IC95% 2,5-952; $p=0,01$) y un mayor Índice de comorbilidad de Charlson se asociaron con un incremento de la mortalidad por infección ($p=0,01$) (Tabla 49).

7.1.2. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática y el desarrollo de infección urinaria, mortalidad cruda y mortalidad por infección.

7.1.2.1. Infección urinaria

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante, la presencia de bacteriuria asintomática fue un factor de riesgo para el desarrollo de infección urinaria posterior respecto a la población sin bacteriuria (RR 5,9; IC95%:1,9-18,0; $p=0,002$) (Tabla 50). El sexo femenino también fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección urinaria posterior en este análisis (RR 4,66; IC95%:1,6-13,5; $p=0,005$). En el gráfico 9 observamos una representación gráfica de la supervivencia libre de infección urinaria para pacientes con bacteriuria asintomática respecto a pacientes sin bacteriuria (Gráfico 9), siendo estas diferencias significativas ($p<0,001$). Estas diferencias se mantuvieron considerando hombres y mujeres de forma aislada ($p=0,008$ y $p=0,027$ respectivamente).

La supervivencia libre de infección urinaria a los 1, 3 y 6 meses fue del 98,5%, 96,2% y 92,8% para los pacientes sin bacteriuria y del 92,3%, 68,4% y 59,8% para los pacientes con bacteriuria asintomática en el momento de la evaluación (Gráfico 9).

7.1.2.2. Mortalidad cruda y mortalidad por causa infecciosa

No se encontró asociación entre la presencia de bacteriuria asintomática en la evaluación y la mortalidad cruda (RR 1,73; IC95%: 0,50-6,0; $p=0,384$) o por causa infecciosa (RR 1,24; IC95%: 0,11-13,8; $p=0,857$) durante el seguimiento (Tabla 45).

7.1.3. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática no tratada con antibiótico y el desarrollo de infección urinaria, mortalidad cruda y mortalidad por infección.

7.1.3.1. Infección urinaria

Resultados

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante, la presencia de bacteriuria asintomática sin tratamiento antibiótico fue un factor de riesgo para el desarrollo de infección urinaria posterior respecto a la población sin bacteriuria (RR 6,1; IC95% 1,8-20,5; $p=0,003$) (Tabla 51). De nuevo el sexo femenino fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección urinaria (RR 5,29; IC95% 1,7-16,4; $p=0,004$). En el Gráfico 10 observamos una representación gráfica de la supervivencia libre de infección urinaria para pacientes con bacteriuria asintomática sin tratamiento antibiótico respecto a pacientes sin bacteriuria (Gráfico 10).

7.1.3.2. Mortalidad cruda y mortalidad por infección

No se encontró asociación entre la presencia de bacteriuria asintomática no tratada con antibiótico en la evaluación y la mortalidad cruda (RR 0,90; IC95% 0,12-6,88; $p=0,926$) o la mortalidad por causa infecciosa (RR 5,30; IC95% 0,55-51,1; $p=0,148$) durante el seguimiento (Tabla 45).

7.1.4. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática tratada con antibiótico y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

7.1.4.1. Infección urinaria

No se encontró asociación entre la presencia de bacteriuria asintomática tratada con antibiótico en la evaluación y el desarrollo de infección urinaria posterior (RR 3,4; IC95% 0,4-29,9; $p=0,257$) (Tabla 52). El sexo femenino fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección urinaria (RR 3,86; IC95% 1,11-13,5; $p=0,03$), mientras que el hecho de que el paciente recibiera un trasplante de órgano sólido durante el seguimiento se asoció con un mayor riesgo de infección urinaria sólo en el análisis univariante (Tabla 52). En el Gráfico 11 observamos una representación gráfica de la supervivencia libre de infección urinaria para pacientes con bacteriuria asintomática que recibieron tratamiento antibiótico respecto a pacientes sin bacteriuria, no siendo significativas las diferencias encontradas (Gráfico 11).

7.1.4.2. Mortalidad cruda y mortalidad por causa infecciosa

No se encontró asociación entre la presencia de bacteriuria asintomática tratada con antibiótico en la evaluación y la mortalidad cruda (RR 3,60; IC95%

0,81-15,9; $p=0,09$) o por causa infecciosa (RR 0,04; IC95% 0,0-1,35; $p=0,858$) durante el seguimiento (Tabla 45).

7.2. Asociación entre los aislamientos microbiológicos en exudado nasal, esputo o en ambos durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la aparición de infección urinaria, mortalidad cruda y mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

Los resultados del análisis preliminar con la descripción de la proporción de pacientes con neumonía para cada categoría se resumen en la tabla 53. El análisis preliminar de los posibles factores de riesgo de mortalidad cruda y muerte por infección se resume en las tablas 43 y 44.

7.2.1. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de muestras de exudado nasal

En el Gráfico 12 se resumen los datos obtenidos del seguimiento de los pacientes respecto al aislamiento microbiológico en exudado nasal y los eventos posteriores. En la Tabla 54 se resumen los resultados de los análisis multivariantes referentes a la asociación entre la presencia de un cultivo positivo en una muestra de exudado nasal y la aparición de eventos posteriores.

7.2.1.1. Asociación entre un cultivo positivo en el exudado nasal y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

La positividad de un cultivo de exudado nasal en la evaluación infectológica inicial no se relacionó con el desarrollo de neumonía (RR 0,37; IC95% 0,04-2,98; $p=0,353$) (Tabla 55), mortalidad cruda (RR 0,81; IC95% 0,32-2,01; $p=0,653$) (Tabla 56) o mortalidad por infección (RR 1,99; IC95% 0,33-11,9; $p=0,450$) durante el seguimiento (Tabla 57). La edad ($p=0,02$) y el antecedente de consumo de drogas ($p<0,001$) se asociaron con una mayor mortalidad cruda (Tabla 56).

7.2.1.2. Asociación entre un cultivo positivo en el exudado nasal no tratado con antibiótico y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

Resultados

La ausencia de tratamiento específico de un aislamiento microbiológico en una muestra de exudado nasal no se relacionó con el desarrollo de neumonía (RR 0,39; IC95% 0,05-3,16; $p=0,382$), mortalidad cruda (RR 0,71; IC95% 0,26-1,88; $p=0,493$) o mortalidad por infección (RR 2,13; IC95% 0,35-12,7; $p=0,407$) durante el seguimiento (Tabla 54).

7.2.1.3. Asociación entre un cultivo positivo en el exudado nasal tratado con antibiótico y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección.

El tratamiento específico en caso de detectar un cultivo positivo en una muestra de exudado nasal no se relacionó con una menor probabilidad de desarrollo de neumonía (RR:0,1; $p=0,988$), una reducción en la mortalidad cruda (RR 1,09; $p=0,929$) o mortalidad por infección (RR 0,1; IC95%: 0,0-3258; $p=0,944$) durante el seguimiento (Tabla 54).

7.2.2. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de esputo

En el gráfico 13 se resumen los datos obtenidos del seguimiento de los pacientes respecto al aislamiento microbiológico en cultivos de esputo y los eventos posteriores. En la Tabla 58 se resumen los resultados de los análisis multivariantes referentes a la asociación entre la presencia de un cultivo positivo en una muestra de esputo y neumonía o muerte.

7.2.2.1. Asociación entre un cultivo positivo en esputo y el desarrollo de neumonía, mortalidad cruda y mortalidad por infección.

La positividad de un cultivo de esputo en la evaluación infectológica inicial no se relacionó con el desarrollo de neumonía (RR 0,32; IC95% 0,04-2,63; $p=0,291$) (Tabla 59), mortalidad cruda (RR 0,76; IC95% 0,32-1,82; $p=0,552$) (Tabla 60) o mortalidad por infección (RR 0,78; IC95% 0,08-7,50; $p=0,830$) (Tabla 61) durante el seguimiento. La edad ($p=0,008$) y el antecedente de consumo de drogas ($p=0,001$) se asociaron con una mayor mortalidad cruda (Tabla 60).

7.2.2.2. Asociación entre un cultivo positivo en esputo que no es tratado con antibiótico y el desarrollo de neumonía, mortalidad cruda y mortalidad por infección.

La ausencia de tratamiento antibiótico dirigido en caso de detectarse un cultivo positivo de una muestra de esputo no se relacionó con el desarrollo de neumonía (RR 0,03; IC95% 0,0-40,9; $p=0,344$), mortalidad cruda (RR 0,66; IC95% 0,24-1,77; $p=0,413$) o mortalidad por infección (RR 0,031; IC95% 0,0-1975,4; $p=0,539$) durante el seguimiento (Tabla 58).

7.2.2.3 Asociación entre un cultivo positivo en esputo que es tratado con antibiótico y el desarrollo de neumonía, mortalidad cruda y mortalidad por infección.

El tratamiento antibiótico dirigido en los casos de cultivo de esputo positivo no se relacionó con una reducción en la incidencia de neumonía (RR 1,53; IC95% 0,18-12,4; $p=0,690$), mortalidad cruda (RR 1,30; IC95% 0,30-5,65; $p=0,720$) o mortalidad por infección (RR 3,82; IC95% 0,39-36,7; $p=0,246$) durante el seguimiento (Tabla 58).

7.2.3. Resultados de los análisis referentes a los cultivos de muestras respiratorias

En el gráfico 14 se resumen los datos obtenidos del seguimiento de los pacientes respecto al aislamiento microbiológico en muestras respiratorias (variable combinada de exudado nasal más cultivo de esputo) y los eventos posteriores. En la Tabla 62 se resumen los resultados de los análisis multivariantes referentes a la asociación entre la presencia de un cultivo positivo en una muestra respiratoria y la aparición de eventos posteriores.

7.2.3.1. Asociación entre un cultivo positivo en una muestra respiratoria y el desarrollo de neumonía, mortalidad cruda y mortalidad por infección.

La positividad de un cultivo de una muestra respiratoria en la evaluación infectológica inicial no se relacionó con el desarrollo de neumonía (RR 0,36; IC95% 0,07-1,79; $p=0,213$) (Tabla 63), mortalidad cruda (RR 0,84; IC95% 0,39-1,79; $p=0,653$) (Tabla 64) o mortalidad por infección (RR 1,69; IC95% 0,27-10,5; $p=0,571$) durante el seguimiento (Tabla 65). La edad ($p=0,02$) y el antecedente de consumo de drogas ($p<0,001$) se asociaron con una mayor mortalidad cruda (Tabla 64). El sexo femenino (RR 66,7; IC95%:3,1-1410; $p=0,007$), y un mayor Índice de Comorbilidad de Charlson se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad de causa infecciosa ($p=0,011$) (Tabla 65).

Resultados

7.2.3.2. Asociación entre un cultivo positivo en una muestra respiratoria que no es tratado con antibioterapia y el desarrollo de neumonía, mortalidad cruda y mortalidad por infección.

No realizar un tratamiento antibiótico dirigido ante un cultivo positivo de una muestra respiratoria no se relacionó con un aumento en el riesgo de neumonía (RR 5,31; IC 95% 0,66-42,5; p=0,115), mortalidad cruda (RR 1,27; IC 95% 0,56-2,89; p=0,557) o mortalidad por infección (RR 0,66; IC 95% 0,08-5,06; p=0,690) respecto a los pacientes con cultivos negativos (Tabla 62).

7.2.3.3. Asociación entre un cultivo positivo en una muestra respiratoria que es tratado con antibioterapia y el desarrollo de neumonía, mortalidad cruda y mortalidad por infección.

El tratamiento antibiótico dirigido ante un cultivo positivo de una muestra respiratoria no se relacionó con un menor riesgo de neumonía (RR 0,77; IC95% 0,09-6,18; p=0,809), mortalidad cruda (RR 0,96; IC95% 0,28-3,27; p=0,959) o mortalidad por infección (RR 3,23; IC95% 0,29-35,6; p=0,338) respecto a los pacientes con cultivos negativos (Tabla 62).

Discusión

1. Estudio descriptivo

1.1. Aislamientos microbiológicos en evaluación

No existen comunicaciones de aislamientos microbiológicos considerados globalmente en pacientes asintomáticos en lista de espera para trasplante hepático o cardíaco. La mayoría de los estudios hacen referencia a un sólo microorganismo, la mayoría de ellos a *S.aureus*^{43, 44, 87}, enterococos¹¹⁸ y hongos¹³⁸. Es de esperar, por tanto, que si en estos estudios se realizó una búsqueda exhaustiva de estos microorganismos de forma individual, la proporción de pacientes con estos aislamientos sea inferior en nuestro estudio. También hay que considerar que en muchos de estos estudios se realizaron varios cultivos seriados – con periodicidad variable- antes de considerar a estos pacientes como “no portadores”, lo cual también puede contribuir a que nuestros resultados muestren una proporción de pacientes con cultivos positivos inferior.

1.1.1. *S.aureus*

La proporción de pacientes en nuestro estudio con aislamiento de *S.aureus* en cualquier localización – 22,9%; 29,7% para evaluados a trasplante hepático y 16,6% para evaluados para trasplante cardíaco – es menor a la descrita en otros estudios (46-67%)^{44, 87}, e igual a la de otros (25%)⁴³. La alta proporción descrita en los estudios realizados por Chang et al.^{44, 87}, podría deberse a la metodología del estudio, ya que se realizaron cultivos con periodicidad mensual o semanal y se consideraron “portadores” aquellos pacientes con al menos un cultivo positivo a *S.aureus*.

La proporción de pacientes con aislamiento de *S.aureus* resistente a meticilina (SARM) en nuestro estudio – 8,6%; 11,9% para evaluados a trasplante hepático y 5,5% para evaluados a trasplante cardíaco- está en la línea de los resultados descritos por otros autores (5,8-22%)^{43, 74, 88, 89}. Bert et al.⁴³, determinaron una tasa de colonización exclusivamente nasal por SARM del 5,8% en pacientes cirróticos en una sola determinación previa a la cirugía. Es posible que al hacer una búsqueda más amplia de aislamiento de SARM (cultivos de esputo y/o orina y heces) la proporción de aislamientos de SARM en su estudio se hubiera aproximado a la obtenida en nuestro trabajo. De hecho, en otro estudio llevado a cabo por el grupo de Pittsburgh⁸⁷, un 16,7% de los pacientes cirróticos admitidos en una unidad especializada de hepatología presentaban un cultivo de exudado nasal positivo a SARM.

Considerando sólo los cultivos de exudado nasal, la proporción de pacientes con aislamiento de SARM en nuestro estudio fue 7,6% en candidatos a trasplante hepático, proporción que se aproxima más a la obtenida en el estudio de Bert et al ⁴³.

El 14,3% de los pacientes de nuestro estudio presentaron un cultivo positivo a SASM durante la evaluación (17,8% para pacientes evaluados a trasplante hepático y 11,1% en los evaluados a trasplante cardíaco). En el estudio realizado por Bert et al. ⁴³ la proporción de pacientes candidatos a trasplante hepático con aislamiento positivo a SASM fue 19,8%, proporción muy aproximada a la obtenida en nuestro estudio para pacientes candidatos a trasplante hepático. De nuevo, en este estudio sólo se consideran cultivos de exudado nasal, por lo que podríamos esperar una prevalencia mayor si se hubieran realizado cultivos de otras localizaciones.

La proporción de pacientes con aislamiento de SARM respecto a todos los aislamientos de *S.aureus* en nuestro estudio fue del 37,5% (15 sobre 40 aislamientos de *S.aureus*). Aproximadamente el 28% de las cepas de *S.aureus* aisladas en nuestro país son resistentes a metilicina ²⁶⁴. En el Hospital Reina Sofía de Córdoba, la proporción de aislamientos de SARM respecto al total de *S.aureus* en hemocultivos procedentes de pacientes ingresados es del 38%, mientras que para los pacientes de otros centros periféricos (centros de hemodiálisis principalmente) actualmente es del 33%. En el trabajo realizado por Bert et al., la proporción de SARM respecto al total de aislamientos de *S.aureus* es del 23,1%. La prevalencia de resistencia a metilicina es altamente variable dependiendo de la procedencia del paciente – ambulatorio u hospitalizado - y de la ecología propia del hospital o zona geográfica que se considere. Podemos concluir que la proporción de resistencia a metilicina hallada en nuestro estudio se corresponde con la descrita en el resto de pacientes de nuestra región.

1.1.2. Enterococos

La proporción de pacientes portadores de *E.faecium* o *E.faecalis* en nuestro estudio fue del 4,6%, no detectándose en ningún caso enterococos resistentes a vancomicina (ERV). En series de otros países se han descrito altas tasas de colonización por ERV (13% - 55%) ¹¹⁸⁻¹²⁰, hecho que puede estar condicionado por la metodología empleada y la por la ecología propia de los hospitales donde se realiza el estudio (la mayoría de ellos hospitales estadounidenses). En el estudio de Bakir et al.¹¹⁸ se realizaron cultivos semanales en varias localizaciones a todos los pacientes ingresados en una unidad de hepatología dirigidos a descartar el estado de portador de ERV, lo que puede explicar la alta tasa de aislamientos de ERV (55%).

1.1.3. *Candida* spp

La proporción de pacientes con aislamiento de *Candida* spp en cualquier localización fue del 18,4% (21,4% para los evaluados a trasplante hepático y 15,5% para los evaluados a trasplante cardíaco). En la literatura encontramos tasas de colonización fúngica altamente variables (6-78%). En pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor o en pacientes candidatos a trasplante hepático, se describe el estado de portador en un 60-100% de los pacientes^{138, 265}. Kusne et al.¹³⁸ describieron una alta proporción de pacientes portadores de *Candida* (100%) entre candidatos a trasplante hepático. En ese estudio probablemente se alcanzó una cifra tan elevada de aislamientos porque se realizó una búsqueda digestiva exhaustiva – con cultivo de varias muestras endoscópicas- para descartar el aislamiento de *Candida*. Otros autores también han descrito una alta prevalencia de pacientes portadores de *Candida* en mucosa oral (57%) en pacientes trasplantados cardíacos y renales¹³⁹. La gran mayoría de los pacientes de ese estudio tenían tratamiento inmunosupresor y antecedentes de tratamiento antibiótico, lo que puede explicar esa alta tasa de aislamientos fúngicos.

1.1.4. Microbiología de los aislamientos en orina

E.coli fue el microorganismo más frecuentemente aislado en los pacientes con bacteriuria asintomática o infección urinaria. En España supone el 70,8% de los aislamientos en pacientes con infección urinaria. En nuestro estudio, *E.coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en los urocultivos de evaluación inicial (presente en el 57,7% de los cultivos positivos, 16/26). Si tenemos en cuenta sólo aquellos con bacteriuria asintomática, *E.coli* supuso un 46% de estos aislamientos (6 sobre 13 pacientes con bacteriuria asintomática). En la literatura también se describen como microorganismos habituales en la bacteriuria asintomática - aunque menos frecuentes - *Klebsiella pneumoniae*, estafilococos coagulasa-negativos, enterococos, estreptococos del grupo B y *Gardnerella vaginalis*)⁷³. En nuestro país, *Klebsiella* supone un 6,8% de los aislamientos de pacientes con infección urinaria, mientras que *Proteus*, enterococos y *S.agalactiae* son menos frecuentes (6,8%, 5,5% y 2,5% respectivamente)²⁶⁶. En nuestro estudio, los aislamientos de *E.faecium* y *E.faecalis* (8 pacientes, 30,7% de los pacientes con bacteriuria y 2 sobre 13 -15,3%- de los pacientes con bacteriuria asintomática) son más frecuentes de lo esperado en la población general. Este hecho, y la menor proporción de aislamientos de *E.coli*, pueden deberse a que los pacientes evaluados son pacientes con antecedentes de tratamiento antibiótico en muchas ocasiones y con un frecuente contacto con el medio

hospitalario, hecho que modifica la epidemiología de la infección urinaria ambulatoria²⁶⁷.

1.1.5. Microbiología de los aislamientos en esputo

No existen muchos trabajos publicados con los que podamos comparar nuestros hallazgos en los cultivos de esputo durante la evaluación previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante. En un trabajo realizado sobre la utilidad de la decontaminación intestinal selectiva en pacientes candidatos a trasplante hepático en un centro del Reino Unido²⁶⁸, se realizaron cultivos de esputo de vigilancia previos e inmediatamente posteriores a la cirugía. En ese estudio se obtuvieron cultivos positivos en 9 de 31 pacientes (28,8%), con 6 pacientes (19,2%) con cultivos positivos a microorganismos gramnegativos (*P.aeruginosa* - 3 aislamientos-, *E.coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella* -1 aislamiento), 3 pacientes (9,6%) con cultivos positivos a bacterias grampositivas (*S.epidermidis* - 1 aislamiento, 2 no especificados) y 2 pacientes con cultivos positivos a *Candida* spp (6,4%). En nuestro estudio observamos una proporción de pacientes candidatos a trasplante hepático con cultivo de esputo positivo superior (33 de 80 pacientes, 41,2%), además de una superior proporción de pacientes con cultivos de esputo positivos a *Candida* (17,5%) o a bacterias grampositivas (12,5%). Sin embargo, observamos una menor proporción de pacientes con aislamiento de bacterias gramnegativas en el esputo (15%) con una flora muy diferente a la encontrada en el estudio antes mencionado (*E.coli* - 3 aislamientos-, *Proteus mirabilis* – 2 aislamientos-, *S.maltophilia* – 2 aislamientos, en un paciente junto a *Enterobacter aerogenes*-, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens* junto a *Klebsiella pneumoniae* – 1 aislamiento cada una). Estas diferencias pueden explicarse por las diferencias en la ecología bacteriana local de cada centro y la diferente metodología de los estudios; en el estudio realizado por Bion et al.²⁶⁸ se realizaron varios cultivos de esputo, incluidos varios tomados en la Unidad de Cuidados Intensivos tras el trasplante, computándose todos de forma conjunta, mientras que los resultados de los cultivos de esputo de nuestra evaluación son el resultado de una sola muestra recogida previamente a la inclusión del paciente en la lista de espera pretrasplante. A pesar de ello, es destacable la diferencia en la proporción de pacientes con al menos un cultivo positivo en nuestro estudio (41,2%) y en el de Bion et al.²⁶⁸ (28,8%), cuando sería esperable una proporción de pacientes con cultivo positivo mayor en su estudio. Probablemente las diferencias intercentros en el procesamiento de muestras tampoco permiten comparaciones directas entre estos resultados.

1.2. Infección en lista de espera

1.2.1. Pacientes con hepatopatía avanzada

En este estudio, un 30,9% de los pacientes evaluados para trasplante hepático presentaron algún tipo de infección durante el seguimiento – excluyendo las infecciones postrasplante. En otras series de pacientes con cirrosis hepática, se describe una proporción entre 20-60% de pacientes con alguna infección⁹⁻¹¹, por lo que la proporción de nuestro estudio se encuentra en ese intervalo.

En cuanto a los tipos de de infección más frecuentes, en nuestra serie la infección del tracto urinario (32,2% de las infecciones), la infección de vías respiratorias altas (29,0%) y la infección intraabdominal (19,3%) fueron las infecciones más frecuentes. En otras series, se describen resultados similares⁹, aunque los resultados de nuestro estudio difieren con los obtenidos en una amplia serie descrita en el Hospital Clínico de Barcelona¹⁰ y por Sun et al.¹⁸ en Pittsburgh (Estados Unidos). En estas series, la peritonitis bacteriana espontánea, la bacteriemia y la neumonía son las infecciones más frecuentemente reportadas. En estos estudios sólo se incluyeron pacientes que ingresaban en una unidad de hospitalización, mientras que en nuestro estudio también se han descrito las infecciones que no precisan ingreso, lo que podría explicar estas diferencias (Tabla 66).

Considerando sólo aquellos pacientes que finalmente fueron transplantados, en el estudio de Sun et al.¹⁸ el 57,8% de las infecciones ocurridas en el año previo al trasplante tuvieron lugar en los 3 meses previos al trasplante. En nuestro estudio, la proporción de infecciones previas al trasplante hepático que se concentran en los últimos 3 meses pretrasplante fue del 85% (Gráfico 5). Esta alta proporción puede explicarse porque el seguimiento medio pretrasplante de nuestros pacientes fue de 135 días, frente a los 360 del estudio de Sun et al.¹⁸.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en las infecciones de pacientes con hepatopatía avanzada en nuestro estudio fueron *E.coli* (37,5% de las infecciones con aislamiento microbiológico) y *Klebsiella* (25,0%). Estos microorganismos también han sido descritos como los más frecuentes en otras series de pacientes cirróticos: *E.coli* en una serie española¹⁰ y *Klebsiella* en una serie de un hospital del Reino Unido¹².

1.2.2. Pacientes con cardiopatía avanzada

Excluyendo las infecciones postrasplante, el 24,4% de los pacientes evaluados para trasplante cardíaco en este estudio presentaron alguna infección. La prevalencia de infección respiratoria entre los pacientes

ingresados con insuficiencia cardíaca se estima entre un 11-55%²⁶⁻²⁹. No se han publicado series amplias de pacientes con cardiopatía avanzada en las que se describa la etiología o el tipo de infección, por lo que no es posible comparar nuestros datos en ese sentido.

Considerando sólo aquellos pacientes que finalmente fueron trasplantados, la incidencia de infección previa al trasplante fue baja (2 infecciones en 24 pacientes), aunque el seguimiento medio de estos pacientes antes del trasplante (76 días) no fue muy prolongado.

1.3. Infección en período postrasplante inmediato

1.3.1. Trasplante hepático

La incidencia de infección bacteriana y fúngica postrasplante que se detectó en este estudio fue de 9,7 infecciones por 1000 pacientes-día, incidencia similar a la descrita en el estudio de Garbino et al.³⁷. La proporción de pacientes que sufrieron alguna infección bacteriana o fúngica es similar en nuestro estudio (54,5%) respecto a la descrita por otros autores⁴⁰ (49,7% para infección bacteriana y 10,1% para infección fúngica).

En cuanto a la localización de la infección, la infección de la herida quirúrgica (41,4% de las infecciones), la bacteriemia (35,2%) y la infección respiratoria de vías altas (11,7%) fueron los tipos de infección más frecuentes en nuestra serie, coincidiendo con lo descrito en otras series españolas en las que se describen las infecciones más prevalentes en el primer⁴¹ o en los 3 primeros meses⁴⁰ postrasplante (Tabla 67).

En el estudio de García-Prado⁴¹, la distribución de infecciones en el primer mes postrasplante es muy similar a la hallada en nuestro estudio (Gráfico 5). Tras un periodo de seguimiento similar, Losada et al.⁴⁰ describen como el 79% de las infecciones bacterianas y fúngicas del primer trimestre postrasplante hepático se concentran en el primer mes postrasplante. En nuestro estudio este porcentaje alcanza el 100% (Gráfico 5).

La etiología de la infección precoz en el trasplante hepático de nuestra serie también coincide con la descrita por la mayoría de los autores^{37, 40}, destacando en nuestro centro una alta proporción de infecciones por estafilococos coagulasa negativos (42,8% de las infecciones con aislamiento microbiológico), seguida de las producidas por enterococos (21,4%). Tanto en nuestra serie como en otros centros, las infecciones por gramnegativos no fermentadores siguen en frecuencia a las etiologías mencionadas anteriormente. Es destacable la escasa proporción de infecciones por *S.aureus*

(1 infección; 7,1%) en nuestra serie, etiología descrita como la más prevalente en algunos estudios^{39, 42, 43}.

1.3.2. Trasplante cardíaco

La proporción de pacientes con alguna infección en el período postrasplante cardíaco de nuestro estudio (53,8% de los pacientes tras 3 meses de seguimiento) es algo mayor que la descrita en la literatura (42,9% tras 1 año)⁵⁷. Tal vez esto esté causado por la inclusión de infecciones tratadas en régimen ambulatorio en nuestro estudio.

En cuanto al tipo de infección, en la mayoría de las series se describe la infección de la herida quirúrgica y/o de la piel como el tipo de infección más frecuente, seguido de la neumonía, la bacteriemia y la infección urinaria⁵⁵⁻⁵⁸. En nuestro estudio la infección más frecuente es la neumonía (26,1% de las infecciones), seguida de la infección urinaria (21,7%) y la infección de la herida quirúrgica (17,4%). En nuestra serie no se han contabilizado las infecciones víricas, y se han incluido en categorías diferentes la infección de la herida quirúrgica y la infección de piel y partes blandas, hechos que podrían explicar las pequeñas diferencias entre nuestro estudio y los de otros autores.

El 57,9% de las infecciones del primer trimestre postrasplante cardíaco se concentraron en el primer mes postrasplante. En el estudio realizado por Montoya et al.⁵⁵, también se subraya la mayor frecuencia de infecciones bacterianas y fúngicas durante el primer mes postrasplante, con una “caída lenta” de esta incidencia a lo largo de los meses posteriores. Esto es muy patente en nuestro estudio en cuanto a la infección urinaria postrasplante, cuya incidencia tras el trasplante cardíaco se reparte de forma uniforme a lo largo de todo el seguimiento (Gráfico 4).

Los agentes etiológicos más frecuentes en las infecciones postrasplante cardíaco fueron *Acinetobacter* (17,6%), enterococos (17,6%), estafilococos coagulasa negativos (11,7%), *E.coli* (11,7%) y *P.aeruginosa* (11,7%). Estos resultados coinciden con los de otros autores, que describen *Acinetobacter* y *P.aeruginosa* como la etiología más frecuente de infección nosocomial tras el trasplante cardíaco^{55, 57}.

1.4. Aspectos microbiológicos de las infecciones detectadas.

1.4.1. Microbiología de las infecciones urinarias

El 83,3% de las infecciones urinarias diagnosticadas en pacientes no trasplantados presentaron *E.coli* como único aislamiento en orina. Sin embargo, en las infecciones urinarias de los pacientes trasplantados, la etiología fue más amplia (*S.epidermidis*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Candida albicans* y *E.faecalis*; 20% para cada aislamiento respectivamente). Estos porcentajes se corresponden con los descritos en otras series para la infección urinaria de pacientes ingresados ²⁶⁹: *E.coli* 37,2%, enterococos 17%, *Pseudomonas a.* 7,4%, *S.aureus* 5% y estafilococos coagulasa negativos 10,2%. Por tanto, durante el postrasplante inmediato, el manejo de las infecciones urinarias de los pacientes trasplantados se corresponde con el de la infección urinaria nosocomial, y debemos contemplar un amplio espectro de posibles etiologías a la hora de abordarlas. Por tanto, no cabe duda de que ante una infección en un paciente recientemente trasplantado, la búsqueda etiológica es prácticamente obligada.

1.4.2. Microbiología de la infección respiratoria neumónica

En el seguimiento de los pacientes evaluados para trasplante cardíaco no se obtuvieron aislamientos microbiológicos de los episodios de neumonía pretrasplante, aunque encontramos 3 episodios de neumonía postrasplante cardíaco con aislamiento microbiológico (*E.coli*, *Acinetobacter baumannii* y *E.faecium*). Por tanto la etiología de la neumonía precoz tras el trasplante cardíaco se corresponde con la etiología de la neumonía nosocomial de las unidades de cuidados intensivos, condicionadas por los procedimientos invasivos y el tratamiento antibiótico de amplio espectro ⁵⁸.

En los pacientes evaluados para trasplante hepático, se produjo una neumonía por SARM en el periodo en lista de espera pretrasplante. En este paciente se había obtenido un cultivo positivo para SARM en la muestra de exudado nasal de la evaluación inicial. Al ser este episodio la única neumonía por SARM detectada en el estudio, podríamos calcular un valor predictivo negativo del exudado nasal del 100% para descartar neumonía por SARM posterior. Esto ya ha sido propuesto por otros autores ⁴⁴, aunque el número de casos es muy escaso en nuestro estudio para hacer un tratamiento estadístico más amplio y extraer conclusiones más robustas.

1.5. Mortalidad en lista de espera

1.5.1. Evaluados para trasplante hepático

La mortalidad de los pacientes evaluados para trasplante hepático que no llegaron a recibir un trasplante fue del 17,8%, mientras que en la literatura

se describe una mortalidad del 7-22%²⁰⁻²². En España durante 2009, se describe una mortalidad del 10-12% en lista de espera considerando pacientes excluidos de la lista durante el año²³. Para interpretar correctamente esta mayor mortalidad de nuestro estudio es importante considerar que se realizó un seguimiento de todos los pacientes evaluados, incluso aquellos que por su situación no fueron incluidos en ningún momento en lista de espera.

1.5.2. Evaluados para trasplante cardíaco

La mortalidad anual descrita en la literatura para pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco - 15-22%^{32, 34}- es algo superior a la que observamos en nuestro estudio para pacientes con cardiopatía avanzada no trasplantados (7,6%). Estos datos sin embargo son comparables sólo en ciertos aspectos. El seguimiento de los pacientes en nuestro estudio finalizó a los 8 meses, y el 3,3% de los pacientes no alcanzaron el final de seguimiento por causa desconocida. Estos hechos, sumados a la inclusión en el estudio de pacientes inicialmente rechazados para la lista de espera pretrasplante, hacen que no podamos definir con precisión la mortalidad de los pacientes en lista de espera pretrasplante cardíaco de nuestro centro.

1.6. Mortalidad en el período postrasplante inmediato

La mortalidad en el periodo postrasplante hepático fue del 27,2%, mientras que la mortalidad descrita en el periodo postrasplante precoz (3 meses) varía ampliamente en función de la procedencia del paciente antes del trasplante - desde el 7% de pacientes que acuden desde el domicilio al 25% en pacientes procedentes de una unidad de cuidados intensivos³⁵. Así mismo, la cifra de mortalidad está supeditada a muchas otras circunstancias, como el código de urgencia (23% en urgentes frente a 8,5% en electivos), la etiología de la disfunción hepática (7,2% en colangitis esclerosante y 10% en cirrosis de origen viral aislada) o el tiempo de isquemia del injerto (11% si es inferior a 6 horas o 16,5% si es superior a 9 horas)³⁵. En cualquier caso, el análisis de la mortalidad postrasplante hepático y su comparación con otras series no ha sido uno de los objetivos principales de este estudio, ya que para ello necesitaríamos haber recogido todas estas variables que condicionan el pronóstico de estos pacientes.

La mortalidad postrasplante cardíaco fue del 23,1%, mientras que la mortalidad descrita en la literatura durante el primer año postrasplante es del 11-29%³²⁻³⁴. Aunque esta cifra se encuentra aparentemente en el límite superior de estos valores, hay que considerar que la mortalidad descrita durante el primer mes postrasplante es alta (16-19% en España)³²,

observándose una mortalidad posterior mucho menor. De nuevo, el diseño de este estudio no permite analizar todos los factores de riesgo de muerte tras el trasplante cardíaco, por lo que su comparación directa con otras series no es fiable.

2. Estudio analítico

2.1. Asociación entre bacteriuria e infección urinaria

La prevalencia de bacteriuria asintomática en nuestro estudio fue de un 7,7% (15,4% si consideramos tanto bacteriuria sintomática como asintomática). Esta prevalencia es algo mayor a la descrita en mujeres jóvenes premenopáusicas (1-5%)¹⁹⁰ y similar a la descrita para mujeres entre 50 y 70 años (2,8-8,6%)¹⁹⁰. En nuestro estudio existe sin embargo una mayor proporción de hombres respecto a mujeres (78,1% de hombres respecto a 11,9% mujeres), aunque el amplio contacto con el sistema sanitario de los pacientes y su alta comorbilidad podría explicar esta alta tasa de bacteriuria en hombres.

Los pacientes con bacteriuria en nuestro estudio (tanto sintomática como asintomática), mostraron un riesgo entre 5 y 6 veces mayor de presentar una infección urinaria respecto a aquellos pacientes sin bacteriuria en el momento de la evaluación. En mujeres premenopáusicas también se ha detectado un aumento del riesgo de infección urinaria en pacientes con bacteriuria asintomática en varios estudios, tanto a la semana, al mes o a los 24 años de seguimiento^{194, 195}. No disponemos de datos publicados sobre pacientes con cardiopatía o hepatopatía avanzada con bacteriuria asintomática para poder realizar una comparación. En pacientes trasplantados renales, la bacteriuria asintomática sí se ha relacionado con una mayor incidencia de infección urinaria²²⁶, aunque no existen conclusiones firmes sobre su influencia sobre el pronóstico del paciente o del injerto⁷³.

El sexo femenino fue un factor de riesgo independiente de infección urinaria en nuestro estudio. Esto es bien conocido desde hace tiempo¹⁷⁸. La uretra femenina parece especialmente propensa a la colonización por bacilos gramnegativos procedentes del tubo digestivo dada su proximidad al ano y su corta longitud (4 centímetros)²⁷⁰. Se calcula que hasta el 50% de las mujeres padecerán una infección urinaria a lo largo de su vida, estando esta incidencia condicionada por varios factores, como la actividad sexual, la micción tras ésta o el uso de diafragma²⁷¹. Este incremento en el riesgo de infección urinaria se ha comprobado en todas las edades, desde la edad preescolar hasta la vejez, aunque a partir de los 50 años la aparición de infección urinaria incrementa su frecuencia en el varón²⁷². Este mayor riesgo de infección urinaria en mujeres

se ha demostrado en distintos subgrupos, como en la infección urinaria nosocomial^{188, 273}, en el trasplante renal²⁷⁴ o en pacientes traumatológicos²⁷⁵. En nuestro estudio la asociación entre bacteriuria asintomática e infección urinaria posterior se mantuvo analizando los subgrupos de hombres y mujeres por separado.

2.2. Asociación entre bacteriuria y mortalidad

En este estudio no hemos encontrado asociación entre la detección de bacteriuria y mortalidad en pacientes con cardiopatía o hepatopatía avanzada. Varios autores han descrito estos mismos hallazgos en otras poblaciones. Nordenstam et al.²⁰¹, no encontraron una clara asociación entre mortalidad y bacteriuria en pacientes ancianos tras 9 años de seguimiento. Sólo en un subgrupo de pacientes varones con enfermedad neoplásica y bacteriuria se observó un incremento en la mortalidad (27,3% frente a 5,8%; $p < 0,002$). En un estudio realizado en Estados Unidos²³³, tampoco se detectó asociación entre la presencia de bacteriuria y mortalidad (RR 1,1; $p > 0,2$), y su tratamiento no mejoró el pronóstico de los pacientes.

Sin embargo, ya que existen algunos estudios en los que se describe un incremento de la mortalidad en pacientes con cirrosis biliar primaria y bacteriuria recurrente de hasta en un 65%²²¹, sería importante determinar su impacto y el efecto del tratamiento antibiótico en un ensayo prospectivo. En nuestro estudio, el tratamiento antibiótico de los pacientes con bacteriuria asintomática redujo la mortalidad por infección en pacientes con bacteriuria (11,1% frente a 0%) aunque estas diferencias no fueron significativas. Es posible que si se realizara un estudio multicéntrico con un mayor número de pacientes estas diferencias sí alcanzaran la significación estadística.

En un estudio realizado sobre 361 pacientes cirróticos, Borzio et al.¹⁷ describen una mayor mortalidad en pacientes ingresados con cultivos de orina, hemocultivos o cultivos de líquido ascítico -tomados de forma sistemática al ingreso y durante el mismo- positivos. En este análisis se incluyeron tanto pacientes sintomáticos como asintomáticos, por lo que no podemos extraer otra conclusión que la hipótesis de que la bacteriuria (o la positividad de otros cultivos) en pacientes asintomáticos podría ser un factor pronóstico en pacientes cirróticos¹⁷.

En la evaluación inicial, detectamos 8 casos de bacteriuria por enterococos (1 *E.faecium* y 7 *E.faecalis*). Ninguno de ellos presentó resistencia a vancomicina. Esta baja tasa de enterococos resistentes puede haber contribuido a no aumentar la mortalidad asociada a la bacteriuria, ya que el

aislamiento de enterococos resistentes a la vancomicina se ha descrito como un factor independiente de mal pronóstico por algunos autores ⁷⁴.

2.3. Impacto del tratamiento de la bacteriuria asintomática

El hecho de que la bacteriuria asintomática fuera tratada con antibiótico (25% de infección posterior) o no (44,4% de infección posterior) significó una modificación del riesgo relativo de infección (6,1 – IC 95% 1,8-20,5- frente a 3,4 – IC 95% 0,4-29,9-) en este estudio. El tratamiento de la bacteriuria asintomática no había demostrado reducir la incidencia de infección urinaria sintomática en mujeres jóvenes (36,7% de infección urinaria al año en mujeres tratadas frente a 35,5% en no tratadas) ²²⁷, mujeres diabéticas (40% de infección a los 27 meses en mujeres tratadas frente a 42% en mujeres no tratadas) ²²⁸, pacientes ancianos ²³², o pacientes con vejiga neurógena y sondaje uretral intermitente ²³⁵. En un estudio realizado en 100 pacientes ancianas, el tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática sí consiguió descender el número de infecciones sintomáticas durante los 6 meses posteriores al estudio (7,9% en pacientes tratadas frente a 16,4% en no tratadas) ²³⁴. Así mismo, en mujeres gestantes ²²⁹⁻²³¹ y previamente a una intervención quirúrgica urológica ^{240, 241}, el tratamiento de la bacteriuria asintomática ha demostrado reducir el número de eventos posteriores.

Ante los resultados de nuestro estudio, es posible sugerir que hayamos identificado un nuevo grupo de pacientes (pacientes con hepatopatía o cardiopatía avanzada) que se pueden beneficiar del tratamiento de la bacteriuria asintomática, al igual que ocurre con las pacientes embarazadas o en pacientes que van a ser sometidos a una intervención urológica. En el estudio realizado por Butler et al. ²⁴² el tratamiento de pacientes cirróticas con bacteriuria asintomática no aportó ningún beneficio a medio plazo (3 meses de seguimiento). Es posible que no se encontrara ningún beneficio debido a que cálculo estadístico de ese estudio no se hizo mediante regresión de Cox, y el seguimiento fue más reducido que el de nuestro estudio. Así mismo, se utilizaron diferentes criterios de inclusión en el estudio realizado por Butler et al., ya que en su trabajo se incluyeron mujeres con cirrosis en seguimiento ambulatorio, mientras que en nuestro estudio se trata de hombres y mujeres con cardiopatía o hepatopatía muy avanzadas. La mayoría de los pacientes con bacteriuria asintomática, fueron pacientes candidatos a trasplante hepático (11 de 13; 84,6%), por lo que el impacto clínico y el efecto beneficioso del tratamiento podrían ser más marcados en estos pacientes.

En nuestro estudio existió asociación entre bacteriuria asintomática e infección urinaria tanto en hombres como en mujeres, aunque la muestra no fue lo suficientemente amplia para extraer conclusiones de la utilidad del

tratamiento erradicador de forma específica para cada género. En nuestro estudio sólo un 25% de los pacientes que recibieron tratamiento frente a la bacteriuria asintomática eran mujeres (acorde con el 22,9% del resto de la población del estudio). En caso de que contar con una muestra más amplia o si la proporción de mujeres tratadas hubiera sido más alta - dada la mayor probabilidad de eventos posteriores en el género femenino - el tratamiento erradicador podría haber tenido un mayor impacto.

En nuestro estudio no se ha comprobado la eficacia de la erradicación de la bacteriuria en los pacientes tratados. En otros estudios observamos como existe una alta tasa de recurrencia de la bacteriuria tras unos meses de seguimiento (20% al mes²³⁴, 45-47% a los 6-12 meses^{227, 228}), por lo que estos pacientes precisarían un protocolo de seguimiento estrecho para comprobar la eficacia del tratamiento erradicador de la bacteriuria asintomática.

La ausencia de bacteriuria en los pacientes evaluados tuvo un alto valor predictivo negativo (93,7% tanto para pacientes con bacteriuria como con bacteriuria asintomática) para el desarrollo de infección urinaria posterior. Aunque este valor no es lo suficientemente alto para permitir utilizar esta prueba como screening para descartar totalmente el desarrollo de infección urinaria posterior, nos permitiría clasificar a los pacientes como “bajo riesgo” de desarrollar una infección urinaria posterior. El hecho de que la infección urinaria no tenga una alta incidencia en esta población es un factor importante para interpretar con cautela los altos valores de valor predictivo negativo del urocultivo inicial.

2.4. Asociación entre los aislamientos en muestras respiratorias y la incidencia de neumonía posterior

En el presente estudio, el aislamiento de una bacteria o un hongo en los cultivos de exudado nasal o esputo, no fueron predictores de neumonía en el período posterior al estudio (incidencia de neumonía 7% en pacientes con cultivo negativo frente a 2,6% en pacientes con cultivo positivo). En un estudio realizado en pacientes pediátricos, tampoco se demostró asociación entre la positividad de un cultivo de exudado nasofaríngeo previo a una intervención quirúrgica cardíaca y el desarrollo de infección respiratoria posterior (10% en pacientes con cultivo positivo o negativo), aunque el seguimiento de estos pacientes fue sólo de 7 días²⁷⁶.

Mientras que la mayoría de los estudios que valoran el impacto de los aislamientos respiratorios en la incidencia de neumonía posterior se han realizado en pacientes con una alta incidencia de neumonía –pacientes con ventilación mecánica o trasplantados pulmonares^{109, 167}- la proporción de

pacientes que desarrollaron neumonía tras el estudio fue baja (11 pacientes; 6,32%), lo que puede condicionar los resultados de este estudio.

S.aureus fue el microorganismo más frecuentemente aislado en la evaluación inicial de los pacientes de nuestro estudio (40 pacientes; 23% de los pacientes del estudio). Sólo 1 paciente portador de SARM (4%) presentó infección posterior por este microorganismo. Este porcentaje es sensiblemente inferior al descrito por Bert et al.⁸⁹ (12%), en pacientes trasplantados hepáticos, aunque en ese estudio se realizó un seguimiento durante 2 meses postrasplante, periodo en el que es esperable que exista una mayor incidencia de infección que durante la permanencia en lista de espera (estancia en unidad de cuidados intensivos, cirugía reciente). Hemos podido comprobar esto en nuestro estudio detectando una densidad de incidencia de infección previa al trasplante de 0,17 por 100 días-paciente frente a 0,92 infecciones por 100 días-paciente en el periodo postrasplante.

Sólo un 6,5% (1 paciente) de los pacientes con aislamiento inicial de SARM desarrolló neumonía por SARM posteriormente. Éste porcentaje es inferior al descrito en la literatura para la población general portadora de SARM (7,4-23%)^{85, 86} y para los pacientes trasplantados (31-87%)^{44, 74, 88-90}, aunque estos porcentajes hacen referencia a infección en cualquier localización. El valor predictivo negativo del aislamiento de SARM en una muestra respiratoria para descartar neumonía por SARM en nuestro estudio es del 100%, aunque esta cifra está sin duda condicionada por la baja prevalencia del evento durante el seguimiento (1 caso de neumonía por SARM).

Sólo en 2 pacientes se detectó un cultivo de esputo con crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* en la evaluación inicial, y no desarrollaron neumonía posterior por este microorganismo. La mayoría de los autores que han analizado el impacto de la colonización respiratoria por *P.aeruginosa* lo han hecho en el marco del trasplante pulmonar, habiéndose descrito un peor pronóstico en pacientes colonizados^{277, 278}. En nuestro estudio, debido al pequeño número de pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa*, no podemos extraer conclusiones sobre el impacto pronóstico de este aislamiento. En cuanto a *Stenotrophomonas maltophilia*, también 2 pacientes presentaron un cultivo de esputo positivo, y ninguno desarrolló neumonía posteriormente.

Aunque la colonización por *Candida* ha sido un factor de riesgo de infección fúngica invasora en estudios en pacientes críticos y neutropénicos¹³²⁻¹³⁴, en nuestro estudio - pacientes con cardiopatía o hepatopatía avanzada - no existió una mayor incidencia de infección fúngica posterior en los pacientes con aislamiento de *Candida* en muestras respiratorias. Durante el seguimiento de los pacientes evaluados se diagnosticaron 2 infecciones por *Candida* - ambas en pacientes candidatos a trasplante cardíaco sin aislamiento previo por

Candida, una de ellas en el período postrasplante. Algunos autores describen un valor predictivo negativo del 94-100% para los cultivos de vigilancia de *Candida* en cuanto al desarrollo de candidemia en pacientes críticos ²⁶⁵. Aunque en nuestro estudio también encontramos un alto valor predictivo negativo (98%), esto probablemente se debe a la baja incidencia de infección por *Candida* (2 casos sobre 174 pacientes), ya que los dos casos de infección tienen lugar en pacientes sin aislamiento previo de *Candida*. No podemos por tanto afirmar que un cultivo negativo para *Candida* en la evaluación infectológica inicial tenga un alto valor como prueba de despistaje de infección fúngica posterior. Es posible que los cultivos realizados inmediatamente antes o después de la cirugía tengan un valor predictivo negativo todavía mayor.

La prevalencia de infección por *Candida* en pacientes trasplantados cardíacos de nuestro estudio fue del 3,8% (1/26 pacientes), mientras que en la literatura se describe una incidencia de micosis invasora del 2-15% ^{55, 58-63} tras el trasplante cardíaco.

El empleo de profilaxis antifúngica de forma sistemática en el postrasplante hepático y la baja incidencia de infección fúngica en pacientes no trasplantados pueden explicar la baja incidencia de infección fúngica en los pacientes candidatos a trasplante hepático de nuestro estudio (ningún caso de infección por *Candida* y 1 caso de infección por *Aspergillus*). En este caso el paciente tampoco presentó un aislamiento positivo para *Aspergillus* en la muestras respiratorias de la evaluación.

Por tanto la detección de agentes potencialmente patógenos en la vía aérea de los pacientes con hepatopatía o cardiopatía avanzada no implica un mayor riesgo de infección respiratoria grave posterior por el mismo microorganismo, y aparentemente no debería realizarse en candidatos a trasplante hepático o cardíaco.

2.5. Asociación entre los aislamientos en muestras respiratorias y mortalidad

El aislamiento de alguna bacteria u hongo en las muestras de exudado nasal o esputo de los pacientes evaluados no fue un factor de riesgo de muerte o muerte por infección durante el seguimiento posterior. En la evaluación previa a la inclusión en lista de espera se detectaron pacientes con cultivos positivos para microorganismos (SARM ^{74, 83, 89, 279}, *P.aeruginosa* ^{277, 278}) que se han relacionado con un peor pronóstico –sobre todo en pacientes quirúrgicos-. A pesar de ello, no hemos encontrado evidencia de una menor supervivencia en pacientes con cultivos de muestras respiratorias positivos respecto a pacientes con cultivos negativos.

Un 29,7% de los pacientes con hepatopatía avanzada presentó un cultivo positivo a *S.aureus*. En el estudio realizado por Chang et al.⁸⁷, los pacientes cirróticos portadores de SARM tuvieron una mayor incidencia de infección por *S.aureus* que no portadores (23% frente a 4%). Los pacientes portadores que presentaron una infección por SARM presentaron peor pronóstico que aquellos no la presentaron (57% frente a 13%), siendo un factor pronóstico independiente de mortalidad. En nuestro estudio, el aislamiento de cualquier microorganismo bacteriano o fúngico no fue un factor predictor de mortalidad, como tampoco lo fue el aislamiento de *S.aureus* (mortalidad 12,5% en portadores frente a 20,9% en no portadores; p=no significativa). Es posible que la detección del estado de portador de *S.aureus* durante el ingreso pueda seleccionar un subgrupo de pacientes con peor pronóstico.

2.6. Impacto del tratamiento de los aislamientos respiratorios

No podemos extraer conclusiones firmes acerca de la utilidad del tratamiento antibiótico ante aislamientos en muestras respiratorias en este estudio ya que no se trata de un ensayo clínico randomizado, sino que se describe una cohorte en la que el tratamiento antibiótico se realizó a criterio del clínico responsable de la evaluación del paciente. Sólo se realizó un tratamiento antibiótico dirigido en el 14,6% de los pacientes con algún aislamiento en las muestras de exudado nasal y en el 22,9% de los pacientes con algún aislamiento en el cultivo de esputo. No hubo diferencias significativas entre pacientes tratados y no tratados en cuanto a incidencia de neumonía posterior o mortalidad cruda o por causa infecciosa. Serían necesarios más datos para establecer ante qué aislamientos podría realizarse un tratamiento antibiótico con fines erradicadores buscando un beneficio posterior en cuanto a menor incidencia o gravedad en los episodios infecciosos.

El 40% (6 / 15 pacientes) de los pacientes con aislamiento de SARM recibieron tratamiento erradicador con mupirocina. El 75% (6/8 pacientes) con aislamiento de SARM en exudado nasal recibieron tratamiento erradicador con mupirocina. Durante el seguimiento de los pacientes se diagnosticó una neumonía por SARM en un paciente con aislamiento en exudado nasal por SARM que no había recibido tratamiento erradicador, mientras que se diagnosticaron 3 infecciones por SARM en otras localizaciones en pacientes sin aislamiento previo de SARM. El escaso número de pacientes con aislamiento de SARM incluidos en el estudio no permite extraer conclusiones firmes, aunque en los pacientes en los que se realizó tratamiento erradicador no se describió ningún episodio de infección (neumonía o de otro tipo) por SARM. Otros autores han publicado resultados prometedores empleando esquemas de tratamiento sistemático del aislamiento de SARM o SASM en muestras de exudado nasal como prevención de neumonía por SARM (0,8% frente a

6,7%)¹⁰⁹, infección de la herida quirúrgica por SASM (3,4% frente a 7,7%)¹⁰³ o infección por SARM y SASM (Reducción del riesgo relativo: 45%)¹⁰⁷, aunque en el estudio más amplio realizado sobre pacientes candidatos a trasplante, Paterson et al. no consiguieron resultados positivos¹⁰¹. Así mismo, sería necesario la comprobación de la erradicación del microorganismo con cultivos de control - lo cual no se pudo realizar de forma sistemática en los pacientes del estudio - dada la alta tasa de recolonización descrita por muchos autores⁹⁹⁻¹⁰¹.

2.7. Asociación de otras covariables con la mortalidad cruda o mortalidad por infección

Aunque no fue un objetivo primario del estudio, en los distintos análisis observamos como la edad y el antecedente de consumo de drogas fueron dos factores de riesgo independientes de mortalidad cruda. La edad es un factor de riesgo de muerte esperable, y que se ha identificado como tal en el trasplante hepático³⁵, en pacientes cirróticos^{12, 280}, con insuficiencia cardíaca²⁸¹ o en el trasplante cardíaco²⁸².

En cuanto al consumo de drogas, son varios – aunque no todos - los estudios que demuestran resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio. En dos estudios realizados en Italia sobre el total de las poblaciones de Roma²⁸³ y Bolonia²⁸⁴, el consumo de drogas por vía parenteral fue un factor de riesgo de muerte, demostrando estos estudios un riesgo relativo de muerte entre 10,1-25,6 para el consumo de drogas por vía parenteral. En pacientes diabéticos, la adicción a drogas por vía parenteral se asoció a una mayor tasa de complicaciones y de muerte respecto a pacientes diabéticos sin antecedente de consumo de drogas²⁸⁵. En cuanto a los pacientes con infección por VIH, varios estudios realizados en cohortes españolas no demuestran una clara asociación entre el antecedente de consumo de drogas por vía parenteral y un mayor riesgo de muerte, aunque parece el contagio por vía sexual se asocia a un mejor pronóstico que el contagio por vía parenteral^{286, 287}. Otros autores también han demostrado que tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad, la mortalidad no ha descendido en pacientes adictos a drogas por vía parenteral como en el resto de pacientes infectados por el VIH²⁸⁸. En esta línea, otras cohortes publicadas sí han demostrado un peor pronóstico en pacientes con infección por VIH adictos a drogas por vía parenteral respecto a no adictos²⁸⁹⁻²⁹¹. Varios estudios hacen referencia a la mortalidad en pacientes con hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), encontrando muchos de ellos una asociación significativa entre el antecedente de adicción a drogas y una mayor mortalidad^{292, 293}. Sin embargo, varios autores no han encontrado un peor pronóstico en pacientes trasplantados hepáticos con antecedente de adicción a drogas por vía

parenteral respecto a pacientes sin este antecedente ^{294, 295}. En conclusión, parece clara la asociación entre el consumo previo de drogas y la mortalidad en la mayor parte de la población, aunque en determinados subgrupos – pacientes trasplantados hepáticos - parece que no tiene un impacto tan acusado como otras comorbilidades.

También es destacable el hecho de que el sexo femenino fue un factor de riesgo independiente de mortalidad por causa infecciosa en los análisis del estudio. Son muchos los autores que han descrito resultados similares en otros estudios. Se ha descrito una mayor mortalidad hospitalaria en mujeres respecto a hombres en pacientes con tuberculosis ²⁹⁶, bacteriemia ^{297, 298}, sepsis ²⁹⁹, infección nosocomial ³⁰⁰ o neumonía asociada a ventilación mecánica ³⁰¹. Se ha descrito así mismo una mayor incidencia de mortalidad de causa infecciosa en mujeres tras una intervención quirúrgica ^{189, 302}. Este exceso de mortalidad de causa infecciosa podría estar justificado en algún estudio por una mayor tasa de infección postquirúrgica en mujeres ^{189, 303, 304}. Por el contrario, en un amplio estudio realizado en Estados Unidos ³⁰⁵, el sexo femenino fue un factor protector de muerte por infección a causa de una sepsis, aunque estas diferencias podrían haberse debido a una menor comorbilidad en el conjunto de mujeres respecto a hombres. En otro estudio realizado en Europa ³⁰⁶, los hombres mayores de 50 años con un cuadro séptico presentaron una mayor mortalidad respecto a mujeres. En este sentido, el sexo masculino también se ha revelado como un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en diversos estudios ^{307, 308} y como un factor de riesgo de adquisición de neumonía asociada a la ventilación mecánica en otros ³⁰⁹.

Conclusiones

La detección de bacteriuria – tanto sintomática como asintomática – en pacientes con hepatopatía o cardiopatía avanzada predice de forma independiente un mayor riesgo de infección urinaria en los 8 meses posteriores a su detección.

El empleo de tratamiento antibiótico en pacientes cirróticos o con insuficiencia cardíaca avanzada con bacteriuria asintomática podría reducir este aumento del riesgo de infección.

Los aislamientos microbiológicos en exudado nasal o esputo de pacientes candidatos a trasplante hepático o cardíaco asintomáticos no implicaron un mayor riesgo de neumonía posterior. El tratamiento antibiótico dirigido en estos pacientes no modificó este riesgo.

No se detectó mayor mortalidad ni mortalidad por infección en pacientes con aislamientos microbiológicos en urocultivos o en muestras respiratorias respecto a pacientes con cultivos negativos.

Bibliografía

1. Instituto_Nacional_de_Estadística. Cifras de Población censada 1900-2001. www.inees.
2. [No authors listed] Introduction to the guidelines. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:6-9.
3. White DJ, Calne RY. The use of Cyclosporin A immunosuppression in organ grafting. *Immunol Rev* 1982;65:115-31.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
5. Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S3-6.
6. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002;2:850-6.
7. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. *Am J Med* 1997;103:106-13.
8. Zamperetti N, Bellomo R, Piccinni P, Ronco C. Reflections on transplantation waiting lists. *Lancet* 2011;378:632-5.
9. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-9.
10. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
11. Cardenas A, Gines P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2011;60:412-21.
12. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, et al. Bacteremia, acute physiology and chronic health evaluation II and modified end stage liver disease are independent predictors of mortality in critically ill nontransplanted patients with acute on chronic liver failure. *Crit Care Med* 2010;38:121-6.

13. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003;124:1016-20.
14. Findlay JY, Fix OK, Paugam-Burtz C, et al. Critical care of the end-stage liver disease patient awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:496-510.
15. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022-33.
16. Das V, Boelle PY, Galbois A, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 2010;38:2108-16.
17. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-8.
18. Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Impact of pretransplant infections on clinical outcomes of liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16:222-8.
19. Acevedo J, Fernandez J, Castro M. Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection *J Hepatol* 2009;50:S5.
20. Barcena R. Trasplante hepático. Manejo del paciente en lista de espera. In: Hígado AEpeEd, ed. *Tratamiento de las Enfermedades Hepáticas y Biliares*. Madrid; 2005:425-32.
21. Fink MA, Berry SR, Gow PJ, et al. Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:119-24.
22. Prakoso E, Verran D, Dilworth P, et al. Increasing liver transplantation waiting list mortality: a report from the Australian National Liver Transplantation Unit, Sydney. *Intern Med J* 2010;40:619-25.
23. San Juan F, Cortes M. Mortality on the waiting list for liver transplantation: management and prioritization criteria. *Transplant Proc* 2011;43:687-9.
24. Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-94.

Bibliografía

25. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56.
26. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna. La Insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna (Estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)* 2002;118:605-10.
27. Hermida A, Pazo M, De la Fuente R. Factores epidemiológicos asociados a las hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardíaca. *An Med Interna (Madrid)* 2008;25:256-61.
28. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001;161:2337-42.
29. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
30. Ferreira AL, Fernando P, Cortes M, Capucho R, Brandao F, Gomes M. Epidemiologic features of congestive heart failure. Retrospective analysis of 2561 hospitalizations. *Rev Port Cardiol* 1996;15:395-410.
31. Smits JM, Deng MC, Hummel M, et al. A prognostic model for predicting waiting-list mortality for a total national cohort of adult heart-transplant candidates. *Transplantation* 2003;76:1185-9.
32. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Heart Transplantation Registry. 21st Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2009). *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1317-28.
33. Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. *Bmj* 2000;321:540-5.
34. Johnson MR, Meyer KH, Haft J, Kinder D, Webber SA, Dyke DB. Heart transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10:1035-46.
35. Sociedad Española de Trasplante Hepático - Organización nacional de trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados 1984-2009. In; www.sethepatico.org

36. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10:1003-19.
37. Garbino J, Romand JA, Pittet D, Giostra E, Mentha G, Suter P. Infection and rejection in liver transplant patients: a 10-year Swiss single-centre experience. *Swiss Med Wkly* 2005;135:587-93.
38. Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:132-43.
39. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995;21:1328-36.
40. Losada I, Cuervas-Mons V, Millan I, Damaso D. [Early infection in liver transplant recipients: incidence, severity, risk factors and antibiotic sensitivity of bacterial isolates]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:422-30.
41. Garcia-Prado E, Cordero E, Alamo JM, et al. [Descriptive study of infectious complications in 109 consecutive liver transplant recipients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:199-205.
42. Singh N, Paterson DL, Chang FY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2000;30:322-7.
43. Bert F, Bellier C, Lassel L, et al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2005;11:1093-9.
44. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Drenning SD, Wagener MM, Marino IR. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and association with infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:1169-72.
45. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Bloodstream infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin Transplant* 1997;11:275-81.
46. Newell KA, Millis JM, Arnow PM, et al. Incidence and outcome of infection by vancomycin-resistant *Enterococcus* following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998;65:439-42.
47. Patel R, Badley AD, Larson-Keller J, et al. Relevance and risk factors of enterococcal bacteremia following liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1192-7.

Bibliografia

48. Kawecki D, Pacholczyk M, Lagiewska B, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after liver transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc* 2011;43:3052-4.
49. Ukah FO, Merhav H, Kramer D, et al. Early outcome of liver transplantation in patients with a history of spontaneous bacterial peritonitis. *Transplant Proc* 1993;25:1113-5.
50. Van Thiel DH, Hassanein T, Gurakar A, et al. Liver transplantation after an acute episode of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1584-8.
51. Mounzer R, Malik SM, Nasr J, Madani B, Devera ME, Ahmad J. Spontaneous bacterial peritonitis before liver transplantation does not affect patient survival. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:623-8 e1.
52. Miro JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. [GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:353-62.
53. Baccarani U, Adani GL, Bragantini F, et al. Long-term outcomes of orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients and comparison with human immunodeficiency virus-negative cases. *Transplant Proc* 2011;43:1119-22.
54. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412-20.
55. 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;33:629-40.
56. van de Beek D, Kremers WK, Del Pozo JL, et al. Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. *Mayo Clin Proc* 2008;83:304-8.
57. Sanchez-Lazaro IJ, Almenar L, Blanes M, et al. Timing, etiology, and location of first infection in first year after heart transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:3017-9.
58. Gurgui M, Munoz P. [Infection in heart transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:587-97.
59. Bernabeu-Wittel M, Canas Garcia-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;199:489-95.

60. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et al. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:381-92.
61. Smart FW, Naftel DC, Costanzo MR, et al. Risk factors for early, cumulative, and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:329-41.
62. Munoz P, Bouza E. [Fungal infections in patients undergoing solid organ transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15 Suppl 2:34-50.
63. Cisneros JM, Munoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:324-31.
64. Ramos A, Asensio A, Munez E, et al. Incisional surgical infection in heart transplantation. *Transpl Infect Dis* 2008;10:298-302.
65. Carrier M, Perrault LP, Pellerin M, et al. Sternal wound infection after heart transplantation: incidence and results with aggressive surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 2001;72(3):719-23.
66. Rodriguez C, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Yanez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among heart transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:384-91.
67. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Perez-Saenz JL, de la Torre-Cisneros J. [Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:448-61.
68. Avery RK. Recipient screening prior to solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2002;35:1513-9.
69. Avery RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:353-6.
70. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33:S15-21.
71. Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:S7-18.
72. Schaffner A. Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs. *Clin Infect Dis* 2001;33:S9-14.

Bibliografia

73. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
74. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1737-43.
75. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:408-11.
76. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:592-8.
77. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-9.
78. Mekontso-Dessap A, Kirsch M, Brun-Buisson C, Loisanche D. Poststernotomy mediastinitis due to *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible cases. *Clin Infect Dis* 2001;32:877-83.
79. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 2001;175:264-7.
80. Sewell CM, Clarridge J, Lacke C, Weinman EJ, Young EJ. Staphylococcal nasal carriage and subsequent infection in peritoneal dialysis patients. *Jama* 1982;248:1493-5.
81. Yu VL, Goetz A, Wagener M, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986;315:91-6.
82. White A. Increased Infection Rates in Heavy Nasal Carriers of Coagulase-Positive Staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1963;161:667-70.
83. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:776-82.

84. Jacobson MA, Gellermann H, Chambers H. Staphylococcus aureus bacteremia and recurrent staphylococcal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex. *Am J Med* 1988;85:172-6.
85. Robicsek A, Beaumont JL, Thomson RB, Jr., Govindarajan G, Peterson LR. Topical therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization: impact on infection risk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:623-32.
86. Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in long-term carriers. *Clin Infect Dis* 2008;47:176-81.
87. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Staphylococcus aureus nasal colonization in patients with cirrhosis: prospective assessment of association with infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:328-32.
88. Desai D, Desai N, Nightingale P, Elliott T, Neuberger J. Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:754-9.
89. Bert F, Galdbart JO, Zarrouk V, et al. Association between nasal carriage of Staphylococcus aureus and infection in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2000;31:1295-9.
90. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis* 2008;10:110-6.
91. Squier C, Rihs JD, Risa KJ, et al. Staphylococcus aureus rectal carriage and its association with infections in patients in a surgical intensive care unit and a liver transplant unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:495-501.
92. Woeste G, Zapletal C, Wullstein C, Golling M, Bechstein WO. Influence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrier status in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:1710-2.
93. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007;357:2143-52.
94. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751-62.
95. Nelson RE, Samore MH, Smith KJ, Harbarth S, Rubin MA. Cost-Effectiveness of Adding Decolonization to a Surveillance Strategy of Screening

and Isolation for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriers. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1740-6.

96. Watanakunakorn C, Brandt J, Durkin P, Santore S, Bota B, Stahl CJ. The efficacy of mupirocin ointment and chlorhexidine body scrubs in the eradication of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Infect Control* 1992;20:138-41.

97. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 1993;17:466-74.

98. Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, et al. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med* 1991;114:101-6.

99. Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, Galecki AT, Bradley SF. Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:1467-74.

100. Walker ES, Vasquez JE, Dula R, Bullock H, Sarubbi FA. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:342-6.

101. Paterson DL, Rihs JD, Squier C, Gayowski T, Sagnimeni A, Singh N. Lack of efficacy of mupirocin in the prevention of infections with *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients and candidates. *Transplantation* 2003;75:194-8.

102. Watanakunakorn C, Axelson C, Bota B, Stahl C. Mupirocin ointment with and without chlorhexidine baths in the eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in nursing home residents. *Am J Infect Control* 1995;23:306-9.

103. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9-17.

104. Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, et al. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:780-5.

105. Konvalinka A, Errett L, Fong IW. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2006;64:162-8.

106. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;346:1871-7.
107. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4):CD006216.
108. van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:254-61.
109. Nardi G, Di Silvestre AD, De Monte A, et al. Reduction in gram-positive pneumonia and antibiotic consumption following the use of a SDD protocol including nasal and oral mupirocin. *Eur J Emerg Med* 2001;8:203-14.
110. Perez-Fontan M, Garcia-Falcon T, Rosales M, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-term results. *Am J Kidney Dis* 1993;22:708-12.
111. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:713-21.
112. Soderblom T, Aspevall O, Erntell M, et al. Alarming spread of vancomycin resistant enterococci in Sweden since 2007. *Euro Surveill* 2010;15:19620.
113. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:iii13-21.
114. Henning KJ, Delencastre H, Eagan J, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on a pediatric oncology ward: duration of stool shedding and incidence of clinical infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:848-54.
115. Hachem R, Raad I. Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:43-4.
116. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999;27:520-32.

Bibliografia

117. Hagen EA, Lautenbach E, Olthoff K, Blumberg EA. Low prevalence of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* in patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:902-5.
118. Bakir M, Bova JL, Newell KA, Millis JM, Buell JF, Arnow PM. Epidemiology and clinical consequences of vancomycin-resistant enterococci in liver transplant patients. *Transplantation* 2001;72:1032-7.
119. Orloff SL, Busch AM, Olyaei AJ, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* in liver transplant patients. *Am J Surg* 1999;177:418-22.
120. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2006;42:195-203.
121. Patel R, Allen SL, Manahan JM, et al. Natural history of vancomycin-resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:27-31.
122. Green M, Barbadora K, Michaels M. Recovery of vancomycin-resistant gram-positive cocci from pediatric liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1991;29:2503-6.
123. Freitas MC, Pacheco-Silva A, Barbosa D, et al. Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus* fecal colonization among kidney transplant patients. *BMC Infect Dis* 2006;6:133.
124. Goetz AM, Rihs JD, Wagener MM, Muder RR. Infection and colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an acute care Veterans Affairs Medical Center: a 2-year survey. *Am J Infect Control* 1998;26:558-62.
125. Chia JK, Nakata MM, Park SS, Lewis RP, McKee B. Use of bacitracin therapy for infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 1995;21:1520.
126. Montecalvo MA, Horowitz H, Wormser GP, Seiter K, Carbonaro CA. Effect of novobiocin-containing antimicrobial regimens on infection and colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:794.
127. O'Donovan CA, Fan-Havard P, Tecson-Tumang FT, Smith SM, Eng RH. Enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with oral bacitracin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;18:105-9.
128. Wong MT, Kauffman CA, Standiford HC, et al. Effective suppression of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal

carriers by a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *Clin Infect Dis* 2001;33:1476-82.

129. Mondy KE, Shannon W, Mundy LM. Evaluation of zinc bacitracin capsules versus placebo for enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2001;33:473-6.

130. Weinstein MR, Dedier H, Brunton J, Campbell I, Conly JM. Lack of efficacy of oral bacitracin plus doxycycline for the eradication of stool colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 1999;29:361-6.

131. Roghmann MC, Qaiyumi S, Schwalbe R, Morris JG, Jr. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:679-80.

132. Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005;31:393-400.

133. Martino P, Girmenia C, Venditti M, et al. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989;64:2030-4.

134. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.

135. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:628-38.

136. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.

137. Shi SH, Lu AW, Shen Y, et al. Spectrum and risk factors for invasive candidiasis and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:625-30.

138. Kusne S, Tobin D, Pasculle AW, Van Thiel DH, Ho M, Starzl TE. *Candida* carriage in the alimentary tract of liver transplant candidates. *Transplantation* 1994;57:398-402.

Bibliografia

139. Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral *Candida* infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol* 2009;24:249-54.
140. Pappas PG, Silveira FP. *Candida* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S173-9.
141. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170(3):644-52.
142. Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:813-9.
143. Fortun J, Martin-Davila P, Montejo M, et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation* 2009;87:424-35.
144. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2006;12:850-8.
145. Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, et al. *Aspergillus* airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997;112:1160-4.
146. Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation--revisited. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:524-31.
147. Kanj SS, Welty-Wolf K, Madden J, et al. Fungal infections in lung and heart-lung transplant recipients. Report of 9 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:142-56.
148. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101-11.
149. American Society of Transplantation Guidelines. Fungal infections. *Am J Transplant* 2004;4:110-34.
150. Husain S, Paterson DL, Studer S, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:3008-16.
151. Weigt SS, Elashoff RM, Huang C, et al. *Aspergillus* colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:1903-11.

152. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK, Jr., 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;77:232-7.
153. Calvo V, Borro JM, Morales P, et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. *Chest* 1999;115:1301-4.
154. Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M, 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;29:627-8.
155. Borro JM, Sole A, de la Torre M, et al. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:3090-3.
156. Hjortrup A, Rasmussen A, Hansen BA, et al. Early bacterial and fungal infections in liver transplantation after oral selective bowel decontamination. *Transplant Proc* 1997;29:3106-10.
157. Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1904-9.
158. Maring JK, Zwaveling JH, Klompmaker IJ, van der Meer J, Slooff MJ. Selective bowel decontamination in elective liver transplantation: no improvement in endotoxaemia, initial graft function and post-operative morbidity. *Transpl Int* 2002;15:329-34.
159. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2004;10:817-27.
160. Emre S, Sebastian A, Chodoff L, et al. Selective decontamination of the digestive tract helps prevent bacterial infections in the early postoperative period after liver transplant. *Mt Sinai J Med* 1999;66:310-3.
161. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 2007;65:187-203.

Bibliografia

162. Kuo PC, Bartlett ST, Lim JW, Plotkin JS, Wilson S, Johnson LB. Selective bowel decontamination in hospitalized patients awaiting liver transplantation. *Am J Surg* 1997;174:745-8.
163. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005;5:125-30.
164. Gurusamy KS, Kumar Y, Davidson BR. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4):CD006660.
165. Conway SP, Lee TW. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2009;3:349-61.
166. Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:83-8.
167. Nunley DR, Grgurich W, Iacono AT, et al. Allograft colonization and infections with *pseudomonas* in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest* 1998;113:1235-43.
168. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD004197.
169. Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:363-71.
170. De Soyza A, Corris PA. Lung transplantation and the *Burkholderia cepacia* complex. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:954-8.
171. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, Heath DG, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex. Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2102-6.
172. Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, et al. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Transplant* 2008;8:1025-30.
173. Lease ED, Zaas DW. Complex bacterial infections pre- and posttransplant. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:234-42.

174. Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubenfeld GD. Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:356-61.
175. Kanj SS, Tapson V, Davis RD, Madden J, Browning I. Infections in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Chest* 1997;112:924-30.
176. Kunin CM. Natural history of "lower" urinary tract infections. *Infection* 1990;18:S44-9.
177. Ronald AR, Pattullo AL. The natural history of urinary infection in adults. *Med Clin North Am* 1991;75:299-312.
178. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113:5S-13S.
179. Caljouw MA, den Elzen WP, Cools HJ, Gussekloo J. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. *BMC Med* 2011;9:57.
180. Tal S, Guller V, Levi S, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect* 2005;50:296-305.
181. Chant C, Smith OM, Marshall JC, Friedrich JO. Relationship of catheter-associated urinary tract infection to mortality and length of stay in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med* 2011;39:1167-73.
182. Rosenthal VD, Dwivedy A, Calderon ME, et al. Time-dependent analysis of length of stay and mortality due to urinary tract infections in ten developing countries: INICC findings. *J Infect* 2011;62:136-41.
183. De Pinho AM, Lopes GS, Ramos-Filho CF, et al. Urinary tract infection in men with AIDS. *Genitourin Med* 1994;70:30-4.
184. Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-34.
185. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-12.
186. Cheruvattath R, Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:403-11.

Bibliografia

187. Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Sherlock S. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1984;25:133-7.
188. Grandini LC, Jr., Caramelli B. Infection complication portends poor prognosis in acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:267-74.
189. Rogers MA, Langa KM, Kim C, et al. Contribution of infection to increased mortality in women after cardiac surgery. *Arch Intern Med* 2006;166:437-43.
190. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:367-94.
191. Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991;13:150-4.
192. Awolude OA, Adesina OA, Oladokun A, Mutiu WB, Adewole IF. Asymptomatic bacteriuria among HIV positive pregnant women. *Virulence* 2010;1:130-3.
193. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982;146:719-23.
194. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343:992-7.
195. Tencer J. Asymptomatic bacteriuria--a long-term study. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22:31-4.
196. Evans DA, Kass EH, Hennekens CH, et al. Bacteriuria and subsequent mortality in women. *Lancet* 1982;1:156-8.
197. Bengtsson C, Bengtsson U, Bjorkelund C, Lincoln K, Sigurdsson JA. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study. Results from the prospective population-based study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:284-9.
198. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1421-7.
199. Semetkowska-Jurkiewicz E, Horoszek-Maziarz S, Galinski J, Manitius A, Krupa-Wojciechowska B. The clinical course of untreated asymptomatic bacteriuria in diabetic patients--14-year follow-up. *Mater Med Pol* 1995;27:91-5.

200. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21:316-22.
201. Nordenstam GR, Brandberg CA, Oden AS, Svanborg Eden CM, Svanborg A. Bacteriuria and mortality in an elderly population. *N Engl J Med* 1986;314:1152-6.
202. Heinamaki P, Haavisto M, Hakulinen T, Mattila K, Rajala S. Mortality in relation to urinary characteristics in the very aged. *Gerontology* 1986;32:167-71.
203. Leblanc AL, McGanity WJ. The Impact of Bacteriuria in Pregnancy; a Survey of 1300 Pregnant Patients. *Tex Rep Biol Med* 1964;22:336-47.
204. Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust* 1969;2:596-600.
205. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:441-62.
206. Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:385-407.
207. Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in Pregnancy. *Lancet* 1965;1:395-9.
208. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966;2:925-8.
209. Gilstrap LC, Leveno KJ, Cunningham FG, Whalley PJ, Roark ML. Renal infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:709-16.
210. Brumfitt W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int Suppl* 1975;4:S113-9.
211. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med* 1982;307:637-42.
212. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:678-82.

Bibliografia

213. Bregenzer T, Frei R, Widmer AF, et al. Low risk of bacteremia during catheter replacement in patients with long-term urinary catheters. *Arch Intern Med* 1997;157:521-5.
214. Grabe M. Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection. *J Urol* 1987;138:245-52.
215. Gugino L, Russo T, Wactawski-Wende J, Goodnough SL, Tristram DA, Mylotte J. Asymptomatic bacteriuria in human immunodeficiency (HIV)-infected women. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998;5:146.
216. Ojoo J, Paul J, Batchelor B, et al. Bacteriuria in a cohort of predominantly HIV-1 seropositive female commercial sex workers in Nairobi, Kenya. *J Infect* 1996;33:33-7.
217. Omoregie R, Eghafona NO. Urinary tract infection among asymptomatic HIV patients in Benin City, Nigeria. *Br J Biomed Sci* 2009;66:190-3.
218. Floreani A, Bassendine MF, Mitchison H, Freeman R, James OF. No specific association between primary biliary cirrhosis and bacteriuria? *J Hepatol* 1989;8:201-7.
219. Rabinovitz M, Prieto M, Gavalier JS, Van Thiel DH. Bacteriuria in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1992;16:73-6.
220. Cruz Rde C, Tanajura D, Almeida D, Cruz M, Parana R. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study. *Braz J Infect Dis* 2006;10:380-3.
221. Morreale M, Tsigotis M, Hughes MD, Brumfitt W, McIntyre N, Burroughs AK. Significant bacteriuria has prognostic significance in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1989;9:149-58.
222. Renyi-Vamos F. The clinical significance of asymptomatic bacteriuria. *Int Urol Nephrol* 1971;3:151-7.
223. Sims JB, de Lemos JA, Maewal P, Warner JJ, Peterson GE, McGuire DK. Urinary tract infection in patients with acute coronary syndrome: a potential systemic inflammatory connection. *Am Heart J* 2005;149:1062-5.
224. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:19-23.
225. Lyerova L, Lacha J, Skibova J, Teplan V, Vitko S, Schuck O. Urinary tract infection in patients with urological complications after renal transplantation with respect to long-term function and allograft survival. *Ann Transplant* 2001;6(2):19-20.

226. Fiorante S, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010;78(8):774-81.
227. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al. Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman. II. Response to treatment and follow-up. *Br Med J* 1969;1(5647):804-6.
228. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347(20):1576-83.
229. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD000490.
230. Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992;14(4):927-32.
231. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994;169(6):1390-2.
232. Nicolle LE, Bjornson J, Harding GK, MacDonell JA. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983;309(23):1420-5.
233. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med* 1994;120(10):827-33.
234. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, Abrutyn E, Levison ME, Kaye D. Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. *Jama* 1987;257(8):1067-71.
235. Mohler JL, Cowen DL, Flanigan RC. Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder. *J Urol* 1987;138(2):336-40.
236. Maynard FM, Diokno AC. Urinary infection and complications during clean intermittent catheterization following spinal cord injury. *J Urol* 1984;132(5):943-6.
237. Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR, et al. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114(9):713-9.

Bibliografia

238. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL, Jr. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *Jama* 1982;248(4):454-8.
239. Alling B, Brandberg A, Seeberg S, Svanborg A. Effect of consecutive antibacterial therapy on bacteriuria in hospitalized geriatric patients. *Scand J Infect Dis* 1975;7(3):201-7.
240. Olsen JH, Friis-Moller A, Jensen SK, Korner B, Hvidt V. Cefotaxime for prevention of infectious complications in bacteriuric men undergoing transurethral prostatic resection. A controlled comparison with methenamine. *Scand J Urol Nephrol* 1983;17(3):299-301.
241. Grabe M, Forsgren A, Hellsten S. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18(1):37-42.
242. Butler P, Hamilton-Miller JM, McIntyre N, Burroughs AK. Natural history of bacteriuria in women with primary biliary cirrhosis and the effect of antimicrobial therapy in symptomatic and asymptomatic groups. *Gut* 1995;36(6):931-4.
243. Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J* 2005;2(1):32-5.
244. Amari EB, Hadaya K, Buhler L, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(12):4109-14.
245. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovitci L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2011;13(5):441-7.
246. Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, Rubin RH. A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1982;4(2):614-8.
247. Moyses Neto M, Costa RS, Reis MA, et al. Use of ciprofloxacin as a prophylactic agent in urinary tract infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1997;11(5 Pt 1):446-52.
248. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89(3):255-74.

249. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(2):262-74.
250. McGeer A, Campbell B, Emori TG, et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *Am J Infect Control* 1991;19(1):1-7.
251. Mermel LA, Allon 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.
252. García-Rodríguez J, Mensa J, Picazo J, et al. [Treatment guide for skin and soft tissue infections. Spanish Chemotherapy Society, Spanish Internal Medicine Society, Spanish Association of Surgeons]. *Rev Esp Quimioter* 2006;19(4):378-94.
253. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999;27:97-132.
254. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.
255. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:669-74.
256. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-33.
257. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
258. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
259. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.

Bibliografía

260. Garrett BE, Dube SR, Troscclair A, Caraballo RS, Pechacek TF. Cigarette smoking - United States, 1965-2008. *MMWR Surveill Summ* 2011;60:S109-13.
261. Rodríguez López J, García Blázquez Pérez C. Trastornos relacionados con el consumo de alcohol. In: Carlavilla-Martínez A, Castellón-Fernández F, García-Sánchez J, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. Madrid.
262. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *Bmj* 1994;308:1552.
263. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *Bmj* 1994;309:102.
264. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saez JA, Baquero F. [Antibiotic resistance in blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 31 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000)]. *Med Clin (Barc)* 2002;119:361-5.
265. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* 2006;34:1216-24.
266. Andreu-Domingo A, Cacho J, Coira-Nieto A, Lepe-Jiménez JA. Protocolo Nº14a. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. In: Cercenado E, Cantón R, eds. *Procedimientos en Microbiología Clínica 2ª Edición. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; 2010.
267. Bronsema DA, Adams JR, Pallares R, Wenzel RP. Secular trends in rates and etiology of nosocomial urinary tract infections at a university hospital. *J Urol* 1993;150:414-6.
268. Bion JF, Badger I, Crosby HA, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces gram-negative pulmonary colonization but not systemic endotoxemia in patients undergoing elective liver transplantation. *Crit Care Med* 1994;22:40-9.
269. Wagenlehner FM, Niemetz AH, Weidner W, Naber KG. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:S25-34.
270. Stamm WE. Infecciones urinarias y pielonefritis. In: Braunwald E, Hauser S, Fauci A, Longo D, Kasper D, Jameson JL, eds. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 15 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2002:1892.

271. Neu HC. Urinary tract infections. *Am J Med* 1992;92:63S-70S.
272. Sobel JD, Kaye D. Infecciones del tracto urinario. In: Mandell GBJ, Dolin R., ed. *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*. Madrid: Elsevier; 2006:875-905.
273. Nguyen-Van-Tam SE, Nguyen-Van-Tam JS, Myint S, Pearson JC. Risk factors for hospital-acquired urinary tract infection in a large English teaching hospital: a case-control study. *Infection* 1999;27:192-7.
274. Golebiewska J, Debska-Slizien A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43:2985-90.
275. Monaghan SF, Heffernan DS, Thakkar RK, et al. The development of a urinary tract infection is associated with increased mortality in trauma patients. *J Trauma* 2011;71:1569-74.
276. Gardlund B, Rimeika D, Wedelin B, Laska J. Preoperative bacterial colonization of the upper airways does not predict postoperative airway infection in children. *Acta Paediatr* 1998;87:375-7.
277. Botha P, Archer L, Anderson RL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2008;85:771-4.
278. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonas airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur Respir J* 2008;31:1037-45.
279. Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1995;31:13-24.
280. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999;29:1311-6.
281. Ruiz-Ruiz FJ, Samperiz Legarre P, Ruiz Laiglesia FJ, et al. [Influence of age in mortality of patients with heart failure]. *An Med Interna* 2005;22:424-8.
282. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:554-9.

Bibliografia

283. Perucci CA, Davoli M, Rapiti E, Abeni DD, Forastiere F. Mortality of intravenous drug users in Rome: a cohort study. *Am J Public Health* 1991;81:1307-10.
284. Pavarin RM. [Mortality risk in intravenous drug users in Bologna and its determining factors. Results of a longitudinal study]. *Epidemiol Prev* 2008;32:99-107.
285. Saunders SA, Democratis J, Martin J, Macfarlane IA. Intravenous drug abuse and Type 1 diabetes: financial and healthcare implications. *Diabet Med* 2004;21:1269-73.
286. Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C, et al. [Trends in mortality and causes of death among persons with HIV infection, 1985-2004]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:5-10.
287. Shen JM, Blank A, Selwyn PA. Predictors of mortality for patients with advanced disease in an HIV palliative care program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:445-7.
288. Aldaz P, Moreno-Iribas C, Egues N, et al. Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population. *BMC Public Health* 2011;11:300.
289. Larsen MV, Omland LH, Gerstoft J, et al. Impact of injecting drug use on mortality in Danish HIV-infected patients: a nation-wide population-based cohort study. *Addiction* 2010;105:529-35.
290. Larsen MV, Omland LH, Gerstoft J, et al. Impact of injecting drug use on response to highly active antiretroviral treatment in HIV-1-infected patients: a nationwide population-based cohort study. *Scand J Infect Dis* 2010;42:917-23.
291. Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e22698.
292. Omland LH, Christensen PB, Krarup H, et al. Mortality among patients with cleared hepatitis C virus infection compared to the general population: a Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e22476.
293. Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-95.
294. De Gottardi A, Hilleret MN, Gelez P, et al. Injection drug use before and after liver transplantation: a retrospective multicenter analysis on incidence and outcome. *Clin Transplant* 2010;24:564-71.

295. Robaeys G, Nevens F, Starkel P, et al. Previous intravenous substance use and outcome of liver transplantation in patients with chronic hepatitis C infection. *Transplant Proc* 2009;41:589-94.
296. Sacks LV, Pendle S. Factors related to in-hospital deaths in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med* 1998;158:1916-22.
297. Leibovici L, Paul M, Weinberger M, et al. Excess mortality in women with hospital-acquired bloodstream infection. *Am J Med* 2001;111:120-5.
298. Maor Y, Hagin M, Belausov N, Keller N, Ben-David D, Rahav G. Clinical features of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia versus those of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *J Infect Dis* 2009;199:619-24.
299. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, et al. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Crit Care* 2011;15:R151.
300. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Nieszkowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. *Crit Care Med* 2009;37:2506-11.
301. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:146-54.
302. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg* 1999;134:1342-7.
303. Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res*;468:3268-77.
304. Nakano J, Okabayashi H, Hanyu M, et al. Risk factors for wound infection after off-pump coronary artery bypass grafting: should bilateral internal thoracic arteries be harvested in patients with diabetes? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:540-5.
305. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
306. Adrie C, Azoulay E, Francois A, et al. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest* 2007;132:1786-93.

Bibliografia

307. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:329-34.
308. Winchester CC, Macfarlane TV, Thomas M, Price D. Antibiotic prescribing and outcomes of lower respiratory tract infection in UK primary care. *Chest* 2009;135:1163-72.
309. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
310. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis* 2012;14:595-603.

Tablas

Tablas

Tabla 1. Descripción de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Características basales	Evaluados hepáticos (N=84)	Evaluados cardíacos (N=90)	Global (N=174)	p
Edad; media ± desviación típica	51,24 ± 8,78	51,23 ± 11,87	51,24 ± 10,46	NS
Sexo; Número de hombres (% hombres)	69 (82,14%)	67 (74,44%)	136 (78,16%)	NS
Índice de Comorbilidad de Charlson; media ± desviación típica	4,90 ± 1,52	2,93 ± 1,75	3,89 ± 1,91	p<0,001
Índice de MELD; media ± desviación típica	14,25 ± 15,6	-----	-----	-----
Antecedentes de consumo de tabaco; nº de pacientes con consumo / total de pacientes válidos (% válido)	47/63 (74,60%)	44/77 (65,67%)	91/130 (70,00%)	NS
Diabetes mellitus; número de pacientes diabéticos/total de pacientes válidos (% válido)	16/82 (19,51%)	24/86 (27,91%)	40/168 (23,81%)	NS
Consumo de alcohol; número de pacientes con consumo/total de pacientes válidos (% válido)	59/76 (77,63%)	10/56 (17,86%)	69/132 (52,27%)	p<0,001
Consumo previo de drogas; Nº de pacientes con consumo previo / total de pacientes válidos (% válido)	19/79 (24,05%)	1/85 (1,18%)	20/164 (12,20%)	p<0,001
Ingreso hospitalario antes de la evaluación; Nº de pacientes con ingresos/total de pacientes válidos (% válido)	23/81 (28,40%)	24/89 (26,97%)	47/170 (27,65%)	NS
Toma de inmunosupresores; Nº de pacientes con inmunosupresores / total de pacientes válidos (% válido)	1/34 (2,94%)	5/33 (15,15%)	6/67 (8,96%)	NS

NS: no significativa.

Tabla 2. Descripción de la prevalencia de las patologías que motivaron la evaluación de los pacientes para trasplante cardíaco (N=90).

Patología que motiva la evaluación para trasplante cardíaco	Trasplante cardíaco; número de pacientes (%)
Miocardiopatía dilatada	47 (52,2%)
Cardiopatía isquémica	24 (26,7%)
Cardiopatía congénita	9 (10%)
Miocardiopatía hipertrófica	4 (4,4%)
Retrasplante	1 (1,1%)
Otras	5 (5,55%)

Tabla 3. Descripción de la prevalencia de las patologías que motivaron la evaluación de los pacientes para trasplante hepático (N=84).

Patología que motiva la evaluación para trasplante hepático	Trasplante hepático; número de pacientes (%)
Hábito enólico	34 (40,5%)
<i>Virus de la hepatitis C</i>	17 (20,2%)
<i>Virus de la hepatitis C</i> y hábito enólico	15 (17,9%)
<i>Virus de la hepatitis B</i>	5 (6%)
<i>Virus de la hepatitis B</i> y hábito enólico	2 (2,4%)
Cirrosis biliar primaria	2 (2,4%)
Otras	9 (10,7%)

Tabla 4. Inclusión en lista de espera pretrasplante de pacientes evaluados y proporción de pacientes trasplantados durante el seguimiento

	Evaluados trasplante hepático (N=84) número de pacientes (%)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90) número de pacientes (%)	Total de evaluados (N=174) número de pacientes (%)	p
Pacientes excluidos	40 (47,6%)	51 (56,7%)	91 (52,3%)	0,23
Pacientes incluidos	44 (52,4%)	39 (43,3%)	83 (47,7%)	0,23
Pacientes trasplantados	22 (26,19%)	24 (26,6%)	46 (26,43%)	0,89

Tabla 5. Descripción del tiempo de seguimiento medio en días, proporción de pacientes que reciben un trasplante durante el seguimiento y días totales de seguimiento,

Tiempo de seguimiento medio de los pacientes	Evaluados trasplante hepático (N=84)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90)	Evaluados de forma global (N=174)	p
Tiempo de seguimiento medio; media en días \pm desviación típica	197 \pm 82	219 \pm 65	208 \pm 74	0,064
Tiempo de seguimiento medio - pacientes no trasplantados	118 \pm 92	120 \pm 31	119 \pm 58	0,711
Total de días-paciente de seguimiento no trasplantados (a)	14808	17136	31944	
Tiempo de seguimiento medio tras trasplante; días \pm desviación típica	79,1 \pm 76,3	123,4 \pm 91,3	102,2 \pm 86,5	0,08
Total de días-paciente de seguimiento tras trasplante (b)	1740	2961	4701	
Total de días-paciente de seguimiento (c)	16548	20097	36645	

(a) Suma de todos los días de seguimiento sin estar trasplantados de los pacientes incluidos en el estudio

(b) Suma de los días de seguimiento tras el trasplante de todos los pacientes trasplantados

(c) Suma de los días de seguimiento en total de todos los pacientes incluidos en el estudio

Tabla 6. Descripción de las causas de fin de seguimiento anticipado. Descripción de la media de días de seguimiento hasta el fin de seguimiento anticipado.

Causa de fin de seguimiento anticipado	Evaluados trasplante hepático (N=84)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90)	Evaluados de forma global (N=174)	p
Pacientes que no alcanzaron fin de seguimiento: número de pacientes (% respecto al total)	26 (30,95%)	14 (15,56%)	40 (22,99%)	p=0,016
Fallecimiento: número de pacientes (% respecto al total)	21 (25,0%)	11 (12,22%)	32 (18,39%)	p=0,03
Días de seguimiento hasta fallecimiento: media \pm desviación típica	92,58 \pm 83,54	52,09 \pm 47,69	78,59 \pm 74,22	NS
Falta de seguimiento en historia clínica: número de pacientes (% respecto al total)	5 (5,95%)	3 (3,33%)	8 (4,60%)	0,466
Días de seguimiento hasta falta de seguimiento en historia clínica: media, \pm desviación típica	113,8 \pm 103,1	207,67 \pm 22,3	149,00 \pm 92,6	NS

Tabla 7. Proporción de pacientes cuyas muestras fueron recogidas y analizadas de forma correcta durante la evaluación infectológica para la inclusión en lista de espera para trasplante.

Pacientes con muestras recogidas correctamente	Evaluados trasplante hepático (N=84) Número de pacientes (% respecto al total de pacientes incluidos)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90) Número de pacientes (% respecto al total de pacientes incluidos)	Evaluados de forma global (N=174) Número de pacientes (% respecto al total de pacientes incluidos)
Exudado nasal	78 (92,85%)	87 (96,66%)	165 (94,82%)
Espujo	80 (95,23%)	81 (90,00%)	161 (92,52%)
Orina	82 (97,61%)	86 (95,55%)	168 (96,55%)
Heces	76 (90,47%)	85 (94,44%)	161 (92,52%)
Global	76 (90,47%)	79 (87,77%)	155 (89,08%)

Tabla 8. Descripción de la prevalencia de un aislamiento microbiológico durante la evaluación para la inclusión en lista de trasplante en función del tipo de aislamiento: exudado nasofaríngeo, esputo, orina y heces.

Total de pacientes con algún aislamiento	Evaluados trasplante hepático (N=84)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90)	Total de pacientes evaluados (N=174)	p
Pacientes con aislamiento en exudado nasal	21/78 (26,92%)	20/87 (22,98%)	41/165 (24,84%)	0,559
Pacientes con aislamiento en examen esputo	33/80 (41,25%)	15/81 (18,51%)	48/161 (29,81%)	0,002
Pacientes con aislamiento en urocultivo	19/82 (23,17%)	7/86 (8,13%)	26/168 (15,47%)	0,007
Pacientes con aislamiento en coprocultivo	4/76 (5,26%)	5/85 (5,88%)	9/161 (5,59%)	1
Pacientes con algún aislamiento	55/76 (72,4%)	40/79 (50,6%)	95/155 (61,3%)	0,005

Se expresa como número de pacientes con algún aislamiento en la localización especificada / total de pacientes con estudio correctamente realizado para esa localización (%). Para la categoría de pacientes con alguna colonización, que se expresa como pacientes con alguna colonización / número total de pacientes (%).

Tabla 9. Descripción de la prevalencia de los distintos aislamientos microbiológicos durante la evaluación, independientemente de la localización del aislamiento.

Aislamientos en evaluación infectológica en cualquier localización	Evaluados trasplante hepático (N=84) Número de aislamientos (% respecto al total de pacientes)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90) Número de aislamientos (% respecto al total de pacientes)	Evaluados de forma global (N=174) Número de aislamientos (% respecto al total de pacientes)	p
Microorganismos grampositivos				
<i>S.aureus</i> meticilin-sensible	15 (17,86%)	10 (11,11%)	25 (14,37%)	0,280
<i>S.aureus</i> meticilin-resistente	10 (11,90%)	5 (5,56%)	15 (8,62%)	0,096
<i>E.faecalis</i>	5 (5,95%)	2 (2,22%)	7 (4,02%)	0,265
<i>S.epidermidis</i>	3 (3,57%)	0	3 (1,72%)	0,110
<i>S.pneumoniae</i>	1 (1,19%)	1 (1,11%)	2 (1,15%)	1
<i>E.faecium</i>	1 (1,19%)	0	1 (0,57%)	0,483
<i>S.viridans</i>	1 (1,19%)	0	1 (0,57%)	0,473
<i>S.pyogenes</i>	1 (1,19%)	0	1 (0,57%)	0,480
<i>S.agalactiae</i>	0	1 (1,11%)	1 (0,57%)	0,481
Microorganismos gramnegativos				
<i>E.coli</i>	15 (17,86%)	5 (5,56%)	20 (11,49%)	0,011
<i>Enterobacter spp</i>	3 (3,57%)	2 (2,22%)	5 (2,87%)	0,673
<i>Proteus spp</i>	2 (2,38%)	1 (1,11%)	3 (1,72%)	0,610
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	3 (3,33%)	3 (1,72%)	0,247
<i>Acinetobacter spp</i>	2 (2,38%)	1 (1,11%)	3 (1,72%)	0,610
<i>Klebsiella spp</i>	3 (3,57%)	0	3 (1,72%)	0,110
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	2 (2,38%)	0	2 (1,15%)	0,232
<i>Cedecea neteri</i>	1 (1,19%)	1 (1,11%)	2 (1,15%)	1
<i>Serratia marcenscens</i>	1 (1,19%)	0	1 (0,57%)	0,483
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1 (1,19%)	0	1 (0,57%)	0,483
<i>Morganella spp</i>	1 (1,19%)	0	1 (0,57%)	0,483
<i>Citrobacter spp</i>	0	1 (1,11%)	1 (0,57%)	1
Hongos				
<i>Candida spp</i>	18 (21,43%)	14 (15,56%)	32 (18,39%)	0,318
<i>Aspergillus terreus</i>	1 (1,19%)	0	1 (0,57%)	0,483

Tabla 10. Descripción de los aislamientos microbiológicos en exudado nasofaríngeo durante la evaluación para la inclusión en lista de trasplante respecto al total de pacientes con estudio de exudado nasofaríngeo adecuado.

Aislamientos exudado nasofaríngeo	Evaluados trasplante hepático (N=78) número de pacientes (% respecto al total de pacientes con estudio adecuado)	Evaluados trasplante cardíaco (N=87) número de pacientes (% respecto al total de pacientes con estudio adecuado)	Evaluados de forma global (N=165) número de pacientes (% respecto al total de pacientes con estudio adecuado)	p
Cultivo negativo	57 (73,07%)	67 (77,01%)	124 (75,15%)	NS
<i>S.aureus meticilin-sensible</i>	12 (15,38%)	8 (9,19%)	20 (12,12%)	0,224
<i>S.aureus meticilin-resistente</i>	6 (7,69%)	2 (2,29%)	8 (4,84%)	0,151
<i>Candida spp</i>	1 (1,28%)	7 (8,04%)	8 (4,84%)	0,067
<i>Acinetobacter spp</i>	1 (1,28%)	0	1 (0,61%)	NS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,28%)	0	1 (0,61%)	NS
<i>Cedecea neteri</i>	0	1 (1,15%)	1 (0,61%)	NS
<i>Enterobacter</i>	0	1 (1,15%)	1 (0,61%)	NS
<i>S.pneumoniae</i>	0	1 (1,15%)	1 (0,61%)	NS
Total de pacientes con algún aislamiento	21 (26,92%)	20 (22,98%)	41 (24,84%)	0,559

N = número de pacientes con estudio de exudado nasofaríngeo realizado de forma correcta.

NS: no significativa.

Tabla 11. Descripción de los aislamientos microbiológicos en examen de esputo durante la evaluación para la inclusión en lista de espera pretrasplante respecto al total de pacientes con estudio de esputo adecuado.

Aislamientos cultivo de esputo	Evaluados trasplante hepático (N=80)	Evaluados trasplante cardíaco (N=81)	Evaluados de forma global (N=161)	p
Cultivo negativo	47 (58,75%)	66 (81,48%)	113 (70,18%)	0,002
<i>Candida</i>	12 (15,00%)	4 (4,92%)	16 (9,93%)	0,038
<i>S.aureus meticilin-resistente</i>	4 (5,00%)	2 (2,22%)	6 (3,72%)	0,443
<i>S.aureus meticilin-sensible</i>	3 (3,75%)	1 (1,23%)	4 (2,48%)	0,367
<i>Proteus</i>	2 (2,50%)	1 (1,23%)	3 (1,86%)	NS
<i>E.coli</i>	1 (1,25%)	2 (2,46%)	3 (1,86%)	NS
<i>Serratia + Klebsiella</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>Cedecea neteri</i>	0	1 (1,23%)	1 (0,62%)	NS
<i>Pseudomonas a.</i>	0	1 (1,23%)	1 (0,62%)	NS
<i>Acinetobacter</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>S.pyogenes</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>S.pneumoniae</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>S.maltophilia + Enterobacter</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>S.maltophilia + Aspergillus</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>E.coli + Candida</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>S.aureus met-res + Candida</i>	0	1 (1,23%)	1 (0,62%)	NS
<i>Acinetobacter lowfii + S.aureus met-sen + S.agalactiae</i>	0	1 (1,23%)	1 (0,62%)	NS
<i>S.aureus met-sen + Klebsiella</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>Pseudomonas a. + Candida</i>	0	1 (1,23%)	1 (0,62%)	NS
<i>S.aureus met-res + E.coli</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>S.viridans + Candida</i>	1 (1,25%)	0	1 (0,62%)	NS
Total de pacientes con algún aislamiento	33(41,25%)	15 (18,51%)	48 (29,81%)	0,002

Tablas

Pie de tabla 11. N = número de pacientes con estudio de esputo realizado de forma correcta. NS: no significativa.

Expresado como: número de pacientes (% respecto al total de pacientes con estudio adecuado para examen de esputo)

Met-sen: metililín sensible; met-res: meticilin resistente.

Tabla 12a. Descripción de los aislamientos microbiológicos en examen de orina de los pacientes con infección del tracto urinario durante la evaluación para la inclusión en lista de trasplante.

Aislamientos cultivo de orina en pacientes con ITU en la evaluación	Evaluados trasplante hepático (N=8)	Evaluados trasplante cardíaco (N=5)	Evaluados de forma global (N=13)
<i>E.coli</i>	3 (37,5%)	2 (40,0%)	5 (38,4%)
<i>E.faecalis</i>	0	2 (40,0%)	2 (15,3%)
<i>E.coli + E.faecalis</i>	4 (50,0%)	0	4 (30,7%)
<i>S.epidermidis</i>	1 (12,5%)	0	1 (7,7%)
<i>Proteus</i>	0	1 (20,0%)	1 (7,7%)

ITU: Infección del tracto urinario

N: número de pacientes con urocultivo realizado de forma correcta.

NS: no significativa

Expresado como: número de pacientes (% respecto al total de aislamientos microbiológicos en casos de infección urinaria en la evaluación inicial)

Tabla 12b. Etiología de la bacteriuria / funguria asintomática.

Aislamiento	Candidatos hepáticos (N=11)	Candidatos cardíacos (N=2)	Total (N=13)
<i>E.coli</i>	3 (27,3%)	0	3 (23,0%)
<i>E-coli ESBL</i>	2 (18,2%)	1 (50,0%)	3 (23,0%)
<i>E.faecium + S.epidermidis</i>	1 (9,1%)	0	1 (7,7%)
<i>E.faecalis</i>	1 (9,1%)	0	1 (7,7%)
<i>Klebsiella p. + E.cloacae</i>	1 (9,1%)	0	1 (7,7%)
<i>Cedecea Neteri</i>	1 (9,1%)	0	1 (7,7%)
<i>Morganella</i>	1 (9,1%)	0	1 (7,7%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	1 (50,0%)	1 (7,7%)
<i>Candida albicans</i>	1 (9,1%)	0	1 (7,7%)

N: número de pacientes (% respecto al total de aislamientos microbiológicos en casos de bacteriuria asintomática)

Tabla 13. Descripción de los aislamientos microbiológicos en muestras de heces durante la evaluación para la inclusión en lista de trasplante respecto al total de pacientes con examen de heces adecuado.

Aislamientos coprocultivo	Evaluados trasplante hepático (N=76)	Evaluados trasplante cardíaco (N=85)	Evaluados de forma global (N=161)	p
Coprocultivo negativo	72 (94,73%)	80 (94,11%)	152 (94,40%)	1
<i>S.aureus meticilin-sensible</i>	1 (1,32%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>Candida</i>	1 (1,32%)	4 (4,71%)	5 (3,11%)	0,371
<i>S.aureus meticilin-resistente</i>	1 (1,32%)	0	1 (0,62%)	NS
<i>Pseudomonas a.</i>	0	1 (1,25%)	1 (0,62%)	NS
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1 (1,32%)	0	1 (0,62%)	NS
Total pacientes con coprocultivo positivo	4 (5,26%)	5 (5,88%)	9 (5,59%)	1

N: número de pacientes con coprocultivo realizado de forma correcta.

NS: diferencia no significativa

Expresado como: número de pacientes (% respecto al total de pacientes con estudio adecuado para examen de heces)

Tabla 14a. Descripción de la proporción de pacientes con algún aislamiento microbiológico que recibieron algún tratamiento específico frente al microorganismo aislado.

Pacientes que recibieron tratamiento específico según aislamiento de la evaluación	Evaluados trasplante hepático con algún aislamiento (N=55)	Evaluados trasplante cardíaco con algún aislamiento (N=40)	Evaluados de forma global (N=95)	p
Recibieron tratamiento específico	17 (30,9%)	9 (22,5%)	26 (27,36%)	0,36

Expresado como número de pacientes (% respecto a pacientes colonizados en alguna localización)

Tabla 14b. Descripción de la proporción de pacientes con algún aislamiento microbiológico que recibieron algún tratamiento específico frente al microorganismo aislado en función de la localización del aislamiento.

Localización	Pacientes con cultivo positivo	Pacientes tratados (%)
Urocultivo	26	13 (50,0%)
Bacteriuria asintomática	13	4 (30,7%)
Muestra respiratoria	76	14 (18,4%)
Exudado nasal	41	6 (14,6%)
Espudo	48	11 (22,9%)

Se expresa el número de pacientes tratados respecto al número de pacientes con cultivo positivo.

Tabla 15. Pacientes con algún aislamiento microbiológico que recibieron tratamiento tras la evaluación infectológica. *(Continúa en la página siguiente)*

	Muestra respiratoria	Urocultivo	Clínica del paciente	Tratamiento recibido
1	<i>S.pneumoniae</i> (es)	-----	Asintomático	Amoxicilina
2	<i>S.aureus MR</i> (ex) + <i>E.coli</i> (es)	-----	Asintomático	Mupirocina + TMP-SMZ
3	<i>S.maltophilia</i> + <i>Aspergillus</i> (es)	<i>S.epidermidis</i>	Asintomático / ITU	TMP-SMZ + linezolid + Anfotericina B
4	<i>S.aureus MR</i> (ex,es)	-----	Asintomático	Mupirocina
5	-----	<i>E.coli</i> + <i>E.faecalis</i>	ITU	Fosfomicina
6	-----	<i>E.coli</i> + <i>E.faecalis</i>	ITU	No especificado
7	-----	<i>E.coli</i>	ITU	Ciprofloxacino
8	SAMS (ex)	<i>Klebsiella</i> + <i>E.cloacae</i>	Bacteriuria asintomática	Fosfomicina
9	-----	<i>E.coli</i> + <i>E.faecalis</i>	ITU	Fosfomicina
10	-----	<i>E.coli</i>	ITU	Ciprofloxacino
11	SAMS (es), <i>Klebsiella</i> (es y ex)	<i>E.coli</i>	Asintomático / Bacteriuria asintomática	Fosfomicina
12	-----	<i>E.coli</i> + <i>E.faecalis</i>	ITU	No especificado
13	<i>S.aureus MR</i> (es)	<i>E.coli</i>	Bacteriuria asintomática	Mupirocina + ertapenem
14	<i>S.aureus MR</i> (es)	-----	Asintomático	Mupirocina
15	<i>S.aureus MR</i> (ex)	-----	Asintomático	Mupirocina
16	-----	<i>E.coli</i>	ITU	Fosfomicina
17	-----	<i>E.faecalis</i>	ITU	Amoxicilina
18	<i>Pseudomonas a.</i> (es)	-----	Asintomático	Levofloxacino
19	-----	<i>E.coli</i>	ITU	Ciprofloxacino
20	-----	<i>E.faecalis</i>	ITU	Ciprofloxacino
21	<i>S.aureus MR</i> (es)	-----	Asintomático	Mupirocina
22	<i>E.coli</i> (es)	-----	Asintomático	Cefuroxima

23	-----	<i>Proteus</i>	ITU	Ciprofloxacino
24	-----	<i>E.coli</i>	ITU	Fosfomicina
25	SAMS (ex)	<i>E.coli</i>	Asintomático / Bacteriuria asintomática	No especificado
26	<i>Klebsiella + Serratia (es)</i>	-----	Asintomático	No especificado

(Continuación de la página anterior)

MR: Metilín resistente. SAMS: *S.aureus* metilín sensible. TMP-SMZ: trimetoprim-sulfametoxazol. (ex): exudado nasal. (es): esputo. ITU: Infección del tracto urinario

Tabla 16. Descripción de la proporción de pacientes con alguna infección durante el seguimiento.

Evaluados trasplante hepático (N=84)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90)	Evaluados de forma global (N=174)	p
33 / 84 (39,29%)	36 / 90 (40,00%)	69 / 174 (39,66%)	0,923

Expresado como número de pacientes con alguna infección / número total de pacientes evaluados (%)

Tabla 17. Descripción de la proporción de pacientes con alguna infección durante el seguimiento excluyendo las infecciones tras el trasplante en pacientes que fueron trasplantados.

Evaluados trasplante hepático (N=84)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90)	Evaluados de forma global (N=174)	p
26 / 84 (30,95%)	22 / 90 (24,44%)	48 / 174 (27,59%)	0,337

Número de pacientes con alguna infección sin haber recibido un trasplante / número total de pacientes evaluados (%)

Tabla 18. Descripción de la proporción de pacientes con alguna infección durante el seguimiento en el período postrasplante.

Trasplantados hepáticos (N=22)	Trasplantados cardíacos (N=26)	Total trasplantados (N=48)	p
12 (54,54%)	14 (53,84%)	26 (54,16%)	0,814

Número de pacientes con alguna infección tras el trasplante / número total de pacientes evaluados (%)

Tabla 19. Descripción de la incidencia de infección por 100 días – paciente de seguimiento durante todo el seguimiento, el seguimiento previo al trasplante y tras el trasplante en caso de que éste se produjera.

Episodios e incidencia de infección	Evaluados trasplante hepático (N=84)	Evaluados trasplante cardíaco (N=90)	Evaluados de forma global (N=174)
Total de infecciones durante el seguimiento	48 (0,29)	48 (0,24)	96 (0,26)
Infecciones excluyendo infecciones postrasplante	31 (0,20)	25 (0,14)	56 (0,17)
Infecciones tras el trasplante	17 (0,97)	23 (0,77)	40 (0,85)

Expresado como: número de infecciones (infecciones por 100 días-paciente)

Tabla 20. Descripción de la incidencia de infección en función del tipo de infección y del momento de desarrollo de la infección (previo o tras el trasplante, en caso de que éste existiera).

Episodios de infección por tipo de infección	No trasplantados	Periodo post-trasplante	Durante todo el seguimiento
Total de infecciones	56	40	96
Neumonía	4 (7,14%)	7 (17,5%)	11 (11,45%)
Infección de vías respiratorias altas	21 (37,5%)	5 (12,5%)	26 (27,08%)
Infección del tracto urinario	12 (21,42%)	5 (12,5%)	17 (17,70%)
Bacteriemia	4 (7,24%)	7 (17,5%)	11 (11,45%)
Piel y partes blandas excluidas infecciones de la herida quirúrgica	3 (5,35%)	2 (5%)	5 (5,20%)
Intraabdominales (excluidas infecciones de la herida quirúrgica)	10 (17,85%)	3 (7,5%)	13 (13,54%)
Infección de la herida quirúrgica	2 (3,57%)	11 (27,5%)	13 (13,54%)

Expresado como: número de infecciones (% respecto al total de infecciones de ese período).

Tabla 21. Descripción de la incidencia de infección en función del tipo de infección y del momento de desarrollo de la infección (previo o tras el trasplante, en caso de que éste existiera) en los pacientes evaluados para la entrada en lista de espera para trasplante hepático.

Tipo de infección	No trasplantados	Periodo post-trasplante	Durante todo el seguimiento
Total de infecciones	31	17	48
Neumonía	4 (12,90%)	1 (5,88%)	5 (10,41%)
Infección de vías respiratorias altas o traqueobronquitis	9 (29,01%)	2 (11,76%)	11 (22,91%)
Infección del tracto urinario	10 (32,25%)	0	10 (20,83%)
Bacteriemia	1 (3,22%)	6 (35,29%)	7 (14,58%)
Piel y partes blandas excluidas infecciones de la herida quirúrgica	1 (3,22%)	0	1 (2,08%)
Intraabdominales (excluidas infecciones de la herida quirúrgica)	6 (19,35%)	1 (5,88%)	7 (14,58%)
Infección de la herida quirúrgica	0	7 (41,14%)	7 (14,58%)

Expresado como: número de infecciones (% respecto al total de infecciones de ese período).

Tabla 22. Descripción de la incidencia de infección en función del tipo de infección y del momento de desarrollo de la infección (previo o tras el trasplante, en caso de que éste existiera) en los pacientes evaluados para la entrada en lista de espera para trasplante cardíaco.

Episodios de infección por tipo de infección	No trasplantados	Periodo post-trasplante	Durante todo el seguimiento
Total de infecciones	25	23	48
Neumonía	0	6 (26,08%)	6 (12,5%)
Infección de vías respiratorias altas	12 (48,00%)	3 (13,04%)	15 (31,25%)
Infección del tracto urinario	2 (8,0%)	5 (21,74%)	7 (14,58%)
Bacteriemia	3 (12,0%)	1 (4,34%)	4 (8,33%)
Piel y partes blandas (excluidas infecciones de la herida quirúrgica)	2 (8,0%)	2 (8,69%)	4 (8,33%)
Intraabdominales (excluidas infecciones de la herida quirúrgica)	4 (16,0%)	2 (8,69%)	6 (12,5%)
Infección de la herida quirúrgica	2 (8,0%)	4 (17,39%)	6 (12,5%)

Expresado como: número de infecciones (% respecto al total de infecciones de ese período).

Tabla 23. Comparación entre el número de infecciones según el tipo de infección entre pacientes evaluados para trasplante hepático o cardíaco.

Tipo de infección	Evaluados para trasplante hepático (N=84)	Evaluados para trasplante cardíaco (N=90)	p	Total evaluados (N=174)
Total de infecciones	48	48		96
Neumonía	5 (10,41%)	6 (12,5%)	0,86	11 (11,45%)
Infección de vías respiratorias altas	11 (22,91%)	15 (31,25%)	0,54	26 (27,08%)
Infección del tracto urinario	10 (20,83%)	7 (14,58%)	0,36	17 (17,70%)
Bacteriemia	7 (14,58%)	4 (8,33%)	0,30	11 (11,45%)
Piel y partes blandas	1 (2,08%)	4 (8,33%)	0,27	5 (5,20%)
Intraabdominal	7 (14,58%)	6 (12,5%)	0,67	13 (13,54%)
Infección de la herida quirúrgica	7 (14,58%)	6 (12,5%)	0,67	13 (13,54%)

Expresado como: número de infecciones (% respecto al total de infecciones de ese período).

Tabla 24. Incidencia de infección en función del agente etiológico considerando tanto evaluados para trasplante hepático como evaluados para trasplante cardíaco.

Total de pacientes evaluados	Infecciones sin recibir trasplante	Infecciones tras el trasplante	Infecciones durante todo el período de seguimiento
Total de infecciones	56	40	96
Total de infecciones con aislamiento microbiológico (% respecto al total de infecciones)	14 (25,0%)	31 (77,5%)	45 (46,87%)
<i>S.aureus met-s</i>	2 (14,38%)	0	2 (4,44%)
<i>S.aureus met-R</i>	2 (14,38%)	2 (6,45%)	4 (8,88%)
<i>S.coagulasa-negativo</i>	1 (7,14%)	8 (25,8%)	9 (19,98%)
<i>E.faecium</i>	0	2 (6,45%)	2 (4,44%)
<i>E.faecalis</i>	0	3 (9,66%)	3 (6,66%)
<i>E.caseiliflavus</i>	0	1 (3,22%)	1 (2,22%)
<i>Clostridium d.</i>	0	1 (3,22%)	1 (2,22%)
<i>E.Coli</i>	5 (35,71%)	2 (6,45%)	7 (15,55%)
<i>Klebsiella p.</i>	2 (14,38%)	1 (3,22%)	3 (6,66%)
<i>Enterobacter a.</i>	1 (7,14%)	0	1 (2,22%)
<i>Pseudomonas a.</i>	0	3 (9,66%)	3 (6,66%)
<i>Acinetobacter spp</i>	0	5 (16,12%)	5 (11,11%)
<i>Pantoea agglomerans</i>	0	1 (3,22%)	1 (2,22%)
<i>Candida spp</i>	1 (7,14%)	1 (3,22%)	2 (4,44%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	1 (3,22%)	1 (2,22%)

Se expresa en cada casilla el número de infecciones producidas por cada microorganismo y el porcentaje que representan respecto al total de infecciones en las que se consiguió un aislamiento microbiológico.

Met-S: meticilín sensible. Met-R: meticilín resistente.

Tabla 25. Incidencia de infección en función del agente etiológico en pacientes evaluados para inclusión en lista de espera para trasplante hepático.

Pacientes evaluados para trasplante hepático	Infecciones sin recibir trasplante	Infecciones tras el trasplante	Infecciones durante todo el período de seguimiento
Total de infecciones	31	17	48
Total de infecciones con aislamiento microbiológico (% respecto al total de infecciones)	8 (25,80%)	14 (82,35%)	22 (45,83%)
<i>S.aureus met-s</i>	1 (12,5%)	0	1 (4,54%)
<i>S.aureus met-R</i>	1 (12,5%)	1 (7,14%)	2 (9,08%)
<i>S.coagulasa-negativo</i>	0	6 (42,85%)	6 (27,27%)
<i>E.faecium</i>	0	1 (7,14%)	1 (4,54%)
<i>E.faecalis</i>	0	1 (7,14%)	1 (4,54%)
<i>E.caseiliflavus</i>	0	1 (7,14%)	1 (4,54%)
<i>Clostridium d.</i>	0	0	0
<i>E.Coli</i>	3 (37,5%)	0	3 (13,63%)
<i>Klebsiella p.</i>	2 (25,0%)	0	2 (9,08%)
<i>Enterobacter a.</i>	1 (12,5%)	0	1 (4,54%)
<i>Pseudomonas a.</i>	0	1 (7,14%)	1 (4,54%)
<i>Acinetobacter spp</i>	0	2 (14,38%)	2 (9,08%)
<i>Pantoea a.</i>	0	0	0
<i>Candida spp</i>	0	0	0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	1 (7,14%)	1 (4,54%)

Se expresa en cada casilla el número de infecciones producidas por cada microorganismo y el porcentaje que representan respecto a las infecciones en las que se consiguió un aislamiento microbiológico.

Met-S: meticilín sensible. Met-R: meticilín resistente.

Tabla 26. Incidencia de infección en función del agente etiológico en pacientes evaluados para inclusión en lista de espera para trasplante cardíaco.

Pacientes evaluados para trasplante cardíaco	Infecciones sin recibir trasplante	Infecciones tras el trasplante	Todo el período de seguimiento
Total de infecciones	25	23	48
Total de infecciones con aislamiento microbiológico (% respecto al total de infecciones)	6 (24%)	17 (73,91%)	23 (47,91%)
<i>S.aureus met-sen</i>	1 (16,66%)	0	1 (4,34%)
<i>S.aureus met-res</i>	1 (16,66%)	1 (5,88%)	2 (8,68%)
<i>S.coagulasa-neg</i>	1 (16,66%)	2 (11,76%)	3 (13,04%)
<i>E.faecium</i>	0	1 (5,88%)	1 (4,34%)
<i>E.faecalis</i>	0	2 (11,76%)	2 (8,68%)
<i>E.caseiliflavus</i>	0	0	0
<i>Clostridium d.</i>	0	1 (5,88%)	1 (4,34%)
<i>E.Coli</i>	2 (33,33%)	2 (11,76%)	4 (17,39%)
<i>Klebsiella</i>	0	1 (5,88%)	1 (4,34%)
<i>Enterobacter</i>	0	0	0
<i>Pseudomonas</i>	0	2 (11,76%)	2 (8,68%)
<i>Acinetobacter</i>	0	3 (17,64%)	3 (13,04%)
<i>Pantoea</i>	0	1 (5,88%)	1 (4,34%)
<i>Candida spp</i>	1 (16,66%)	1 (5,88%)	2 (8,68%)
<i>Aspergillus</i>	0	0	0

Se expresa en cada casilla el número de infecciones producidas por cada microorganismo y el porcentaje que representan respecto a las infecciones en las que se consiguió un aislamiento microbiológico.

Met-sen: meticilin-sensible. Met-res: meticilin-resistente.

Tabla 27. Infecciones en función del tipo de infección, aislamiento microbiológico y momento de la infección en pacientes evaluados para trasplante hepático

Tipos de infección	No trasplantados	Período postrasplante
Neumonía	- <i>S.aureus</i> met-res (1)	- <i>Pseudomonas a.</i> (1)
Bronquitis	- <i>Klebsiella</i> (1)	- <i>Aspergillus fumigatus</i> (1) - <i>Acinetobacter</i> spp (1)
Infección del tracto urinario	- <i>E.coli</i> (3) - <i>Klebsiella p.</i> (1)	- S.coagulasa-negativo (1)
Bacteriemia	- <i>Enterobacter</i> (1)	- S.coagulasa-negativo (4) - <i>Acinetobacter</i> (1)
Piel	- <i>S.aureus</i> met-sen (1)	
Intraabdominal		- <i>E.faecium</i> (1)
Infección herida quirúrgica		- S.coagulasa-negativo (1) - <i>S.aureus</i> met-res (1) - <i>E.caseiflavus</i> (1) - <i>E.faecalis</i> (1)

Entre paréntesis se especifica el número de infecciones causadas por cada microorganismo en la localización y en el momento especificado.
Met-sen: meticilin-sensible. Met-res: meticilin-resistente.

Tabla 28. Infecciones en función del tipo de infección, aislamiento microbiológico y momento de la infección en pacientes evaluados para inclusión en lista de espera para trasplante cardíaco.

Tipos de infección	No trasplantados	Período postrasplante
Neumonía		- <i>E.coli</i> (1) - <i>Acinetobacter b.</i> (1) - <i>E.faecium</i> (1)
Bronquitis		- <i>Pantoea</i> (1) - <i>Klebsiella</i> (1) - <i>Acinetobacter b.</i> (1)
Infección del tracto urinario	- <i>E.coli</i> (2)	- <i>Candida</i> spp (1) - <i>E.coli</i> (1) - <i>Pseudomonas a.</i> (1) - <i>E.faecalis</i> (1)
Bacteriemia	- <i>S.coagulasa-negativo</i> (1) - <i>S.aureus</i> met-res (1)	- <i>E.faecalis</i> (1)
Piel	- <i>Candida</i> spp (1) - <i>S.aureus</i> met-sen (1)	- <i>S.coagulasa-negativo</i> (1) - <i>Pseudomonas a.</i> (1)
Intraabdominal		- <i>Clostridium d.</i> (1)
Infección herida quirúrgica		- <i>S.coagulasa-negativo</i> (1) - <i>Acinetobacter lowfii</i> (1) - <i>S.aureus</i> met-res (1)

Entre paréntesis se especifica el número de infecciones causadas por cada microorganismo en la localización y en el momento especificado.
Met-sen: meticilin-sensible. Met-res: meticilin-resistente.

Tabla 29. Pacientes con alguna infección durante el seguimiento por el microorganismo aislado en la evaluación pretrasplante.

	Tipo de evaluación	Microorganismo	Localización	Tiempo tras la evaluación *	Muerte atribuible al episodio	Presentó sintomatología durante la evaluación pretrasplante	Recibió tratamiento para el aislamiento inicial	Proporción respecto a pacientes con el mismo aislamiento inicial
1.	Hepático	S.aureus met-res	Neumonía	10	Sí	No	No	6,25%
2.	Hepático	E.coli	ITU	50	No	Sí	Sí	10,0%**
3.	Hepático	E.coli	ITU	71	No	No	Sí	
4.	Cardíaco	S.aureus met-sen	Piel y partes blandas	35	No	No	No	4,0%

*Media de tiempo en días desde la evaluación hasta la infección: $41,5 \pm 25$ días.

** Considerando sólo aquellos pacientes con bacteriuria asintomática por *E.coli*, el caso nº 3 representa un 16,66% (1/6).

Met-res: meticilin – resistente. Met-sen: meticilin-sensible.

Tabla 30. Descripción de los pacientes con y sin neumonía durante el seguimiento.

	Neumonía		p
	No (N=164)	Sí (N=10)	
Cultivo muestra respiratoria positiva en evaluación	74 (48,4%)	2 (25,0%)	NS (0,283)
Exudado nasal positivo en evaluación	40 (25,6%)	1 (11,1%)	NS (0,454)
Cultivo esputo positivo en evaluación	47 (30,7%)	1 (12,5%)	NS (0,438)
Sexo masculino	128 (78,0%)	8 (80,0%)	NS (1)
Diabetes mellitus	39 (24,5%)	1 (11,1%)	NS (0,688)
Lista pretrasplante hepático	79 (48,2%)	5 (50,0%)	NS (1)
Trasplante durante el seguimiento	43 (26,2%)	5 (50,0%)	NS (0,102)
Consumo previo de drogas	18 (11,6%)	2 (22,2%)	NS (0,344)
Serología VIH positiva	13 (8,6%)	0 (0%)	NS (1)
Edad	51,3 ± 10,6	49,7 ± 7,1	NS (0,634)
I.Charlson	3,8 ± 1,8	4,0 ± 2,2	NS (0,846)

- En cada casilla se expresa el número de pacientes que cumplen la condición y entre paréntesis el porcentaje respecto al total de pacientes con datos válidos con o sin neumonía. Las variables continuas se expresan como media ± desviación típica. Las diferencias han sido evaluadas mediante las pruebas chi-cuadrado y t de Student.

- NS: no significativo.

- I.: Índice de Comorbilidad.

Tabla 31. Descripción de los pacientes con y sin infección urinaria durante el seguimiento.

	Infección urinaria		p
	No (N=157)	Sí (N=17)	
Urocultivo positivo en evaluación	18 (11,9%)	8 (47,1%)	<0,001
Sexo femenino	30 (19,1%)	8 (47,1%)	0,008
Diabetes mellitus	38 (24,8%)	2 (13,3%)	NS (0,526)
Lista pretrasplante hepático	74 (47,1%)	10 (58,8%)	NS (0,360)
Trasplante durante el seguimiento	41 (26,1%)	7 (41,2%)	NS (0,187)
Consumo previo de drogas	20 (13,4%)	0 (0%)	NS (0,220)
Serología VIH positiva	13 (9,0%)	0 (0%)	NS (0,366)
Edad	50,8 ± 10,3	55,1 ± 10,7	NS (0,102)
I.Charlson	3,9 ± 1,9	3,5 ± 1,6	NS (0,502)

- En cada casilla se expresa el número de pacientes que cumplen la condición y entre paréntesis el porcentaje respecto al total de pacientes con datos válidos con o sin infección urinaria. Las variables continuas se expresan como media ± desviación típica. Las diferencias han sido evaluadas mediante las pruebas chi-cuadrado y t de Student.
- NS: no significativo.
- I.: Índice de Comorbilidad.

Tabla 32. Mortalidad global durante el seguimiento, mortalidad atribuible a infección y mortalidad atribuible a infección por el microorganismo colonizador.

Mortalidad	Evaluated trasplante hepático (N=84)	Evaluated trasplante cardíaco (N=90)	Evaluated de forma global (N=174)	p
Mortalidad Cruda	21 (25,0%)	11 (12,2%)	32 (18,4%)	0,030
Tiempo hasta fallecimiento desde la evaluación (días)	92,4 ± 82,5	52,1 ± 47,6	78,59 ± 74,2	0,09
Mortalidad de atribuible a infección	5 (6,0%)	0	5 (2,9%)	0,025
Mortalidad atribuible a microorganismo colonizador	1 (1,19%)	0	1 (0,57%)	----

Expresado como: número de pacientes (porcentaje respecto al total)
 El tiempo de seguimiento se expresa como media ± desviación típica

Tabla 33. Análisis de mortalidad por subgrupos. Datos expresados como número de pacientes / total de pacientes válidos (%).

Edad	< 45 años	> 45 años	p	Consumo drogas	Si	No	p
E.hepático	2 / 23 (8,7%)	19 / 61 (31,1%)	0,047	E.hepático	8 / 19 (42,1%)	10 / 60 (16,7%)	0,021
E.cardíaco	1 / 23 (4,3%)	10 / 67 (14,9%)	0,277	E.cardíaco	0 / 1 (0 %)	10 / 84 (11,9%)	1
Global	3 / 46 (6,52%)	29 / 128 (22,66%)	0,015	Global	8 / 20 (40,0%)	20 / 144 (13,9%)	0,004
Sexo	Hombre	Mujer	p	Consumo alcohol	Si	No	p
E.hepático	16 / 69 (23,2%)	5 / 15 (33,3%)	0,411	E.hepático	15 / 59 (25,42%)	5 / 17 (29,41%)	0,742
E.cardíaco	7 / 67 (10,4%)	4 / 23 (17,4%)	0,462	E.cardíaco	2 / 10 (20,0%)	3 / 46 (6,52%)	0,214
Global	23 / 136 (16,9%)	9 / 38 (23,68%)	0,341	Global	17/69 (24,64%)	8/63 (12,70%)	0,08
Diabetes	Si	No	p	Antecedentes tabaquismo	Si	No	p
E.hepático	3 / 16 (18,75%)	17 / 66 (25,76%)	0,749	E.hepático	11 / 47 (23,40%)	6 / 16 (37,5%)	0,273
E.cardíaco	4 / 24 (16,67%)	5 / 62 (8,06%)	0,258	E.cardíaco	7 / 44 (15,91%)	0 / 23 (0 %)	0,086
Global	7 / 40 (17,5%)	22 / 128 (17,19%)	0,964	Global	18 / 91 (19,8%)	6 / 39 (15,4%)	0,554
Serología VIH	Positiva	Negativa	p				
E.hepático	3 / 11 (27,3%)	16 / 69 (23,19%)	0,749				
E.cardíaco	0 / 2 (0%)	9 / 79 (11,39%)	1				
Global	3 / 13 (23,08%)	25 / 148 (16,89%)	0,701				

E.: Evaluado para trasplante. Las diferencias estadísticas han sido calculadas mediante chi-cuadrado o test de Fischer.

Tabla 34. Mortalidad en función del tipo de patología que motivó la evaluación para trasplante en evaluados para trasplante cardíaco.

Patología que causa inclusión en lista	Mortalidad
Miocardopatía dilatada	4 / 43 (8,51%)
Cardiopatía isquémica	5 / 24 (20,83%)
Cardiopatía congénita	1 / 9 (11,11%)
Otras	1 / 10 (10,0%)

Expresada como: pacientes fallecidos / pacientes evaluados con la patología de base correspondiente (%)

Tabla 35. Mortalidad en función del tipo de patología que motivó la evaluación para trasplante en evaluados para trasplante hepático.

Patología que causa inclusión en lista	Mortalidad
Hepatitis C	6 / 17 (35,29%)
Hepatitis B	2 / 5 (40,0%)
Etilismo	8 / 34 (23,53%)
Etilismo + Hepatitis C	3 / 15 (20,0%)
Etilismo + Hepatitis B	1 / 2 (50,0%)
Cirrosis biliar primaria	1 / 2 (50,0%)
Otras	0 / 9 (0%)

Expresada como pacientes fallecidos / pacientes evaluados con la patología de base correspondiente (%)

Tabla 36. Descripción de la mortalidad en función de aspectos infectológicos de la evaluación pretrasplante o del seguimiento.

Algún aislamiento en la evaluación pretrasplante	Si	No	p
E.hepático	12 / 55 (21,82%)	7 / 21 (33,3%)	0,300
E.cardíaco	4 / 40 (10,0%)	6 / 39 (15,4%)	0,518
Global	16 / 95 (16,84%)	13 / 60 (21,7%)	0,453
Trasplante durante seguimiento	Si	No	p
E.hepático	6 / 22 (27,27%)	15 / 62 (24,19%)	0,774
E.cardíaco	6 / 24 (25,0%)	5 / 66 (7,6%)	0,026
Global	12 / 46 (26,1%)	20 / 128 (15,6%)	0,116
Alguna infección durante seguimiento	Si	No	p
E.hepático	11 / 33 (33,33%)	10 / 51 (19,61%)	0,156
E.cardíaco	6 / 36 (16,67%)	5 / 54 (9,26%)	0,293
Global	17 / 69 (24,64%)	15 / 105 (14,29%)	0,085
Alguna infección durante el seguimiento por el microorganismo aislado en la evaluación pretrasplante	Si	No	p
E.hepático	3 / 3 (100%)	18 / 81 (22,22%)	0,014
E.cardíaco	0 / 1 (0%)	11 / 89 (12,36%)	1
Global	3 / 4 (75,0%)	29 / 170 (17,06%)	0,020

Datos expresados como número de pacientes / total de pacientes válidos (% válido). E. : Evaluado para trasplante. Las diferencias estadísticas han sido calculadas mediante chi-cuadrado o test de Fischer.

Tabla 37. Mortalidad cruda en pacientes con algún aislamiento en el estudio pretrasplante en función de si recibieron tratamiento antibiótico dirigido o no.

	Mortalidad en pacientes sin tratamiento frente al aislamiento	Mortalidad en pacientes con tratamiento frente al aislamiento	p
E.hepáticos	7 / 41 (17,07%)	5 / 14 (35,71%)	0,145
E.cardíacos	4 / 31 (12,90%)	0 / 9 (0%)	0,557
Global	11 / 72 (15,28%)	5 / 23 (21,74%)	0,471

Expresado como: número de pacientes fallecidos / número total de pacientes con o sin tratamiento frente al microorganismo colonizador (%).

E.: evaluados.

Tabla 38. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de un aislamiento microbiológico en un urocultivo durante la evaluación preinclusión en lista de espera pretrasplante de un paciente asintomático como predictor de infección urinaria durante el seguimiento.

	Pacientes con infección urinaria	Pacientes sin infección urinaria	Total
Pacientes con bacteriuria	8	18	26
Pacientes sin bacteriuria	9	133	142
	17	151	168

Sensibilidad	47,1 %
Especificidad	88,1 %
Valor predictivo positivo	30,8 %
Valor predictivo negativo	93,7 %
Valor global	83,9 %

Tabla 39. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de un aislamiento microbiológico en un urocultivo durante la evaluación preinclusión en lista de espera pretrasplante de un paciente asintomático como predictor de infección urinaria durante el seguimiento.

	Pacientes con infección urinaria	Pacientes sin infección urinaria	Total
Pacientes asintomáticos con bacteriuria	5	8	13
Pacientes asintomáticos sin bacteriuria	9	133	142
	14	141	155

Sensibilidad	35,7 %
Especificidad	94,3 %
Valor predictivo positivo	38,5 %
Valor predictivo negativo	93,7 %
Valor global	89,0 %

Tabla 40. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de un aislamiento microbiológico en exudado nasal durante la evaluación preinclusión en lista de espera pretrasplante como predictor de neumonía durante el seguimiento.

	Pacientes con neumonía	Pacientes sin neumonía	Total
Pacientes con aislamiento en exudado nasal	1	40	41
Pacientes sin aislamiento en exudado nasal	8	116	124
	9	156	165

Sensibilidad	11,1 %
Especificidad	74,4 %
Valor predictivo positivo	2,4%
Valor predictivo negativo	93,5 %
Valor global	70,9 %

Tabla 41. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de un aislamiento microbiológico en cultivo de esputo durante la evaluación preinclusión en lista de espera pretrasplante como predictor de neumonía durante el seguimiento.

	Pacientes con neumonía	Pacientes sin neumonía	Total
Pacientes con aislamiento en esputo	1	47	48
Pacientes sin aislamiento en esputo	7	106	113
	8	153	161

Sensibilidad	12,5 %
Especificidad	69,3 %
Valor predictivo positivo	2,1 %
Valor predictivo negativo	93,8 %
Valor global	66,4 %

Tabla 42. Estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de un aislamiento microbiológico en una muestra respiratoria durante la evaluación preinclusión en lista de espera pretrasplante de un paciente como predictor de neumonía durante el seguimiento

	Pacientes con neumonía	Pacientes sin neumonía	Total
Pacientes con un aislamiento microbiológico respiratorio	2	74	76
Pacientes sin aislamiento microbiológico respiratorio	6	79	85
	8	153	161

Sensibilidad	25,0 %
Especificidad	51,6 %
Valor predictivo positivo	2,6 %
Valor predictivo negativo	92,9 %
Valor global	50,3 %

Tabla 43. Estudio preliminar de posibles factores de riesgo de mortalidad cruda.

Categoría estudio) frente a (categoría referencia)	Categoría a estudio como posible FR	Categoría de referencia	p
Bacteriuria frente a no bacteriuria	23,1% (6 / 26)	17,6% (25 / 142)	0,508
BA frente a no bacteriuria	23,1% (3 / 13)	17,6% (25 / 142)	0,705
BA no tratada frente a no bacteriuria	11,1% (1 / 9)	17,6% (25 / 142)	1
BA tratada frente a no bacteriuria	50,0% (2 / 4)	17,6% (25 / 142)	0,150
Ex. nasal positivo frente a ex.nasal negativo	14,6% (6 / 41)	19,4% (24 / 124)	0,497
Ex.nasal positivo tratado frente a ex.nasal negativo	16,7% (1 / 6)	19,4% (24 / 124)	1
Ex.nasal positivo no tratado frente a ex.nasal negativo	14,3% (5 / 35)	19,4% (24 / 124)	0,442
Espudo positivo frente a espudo negativo	14,6% (7 / 48)	20,4% (23 / 113)	0,390
Espudo positivo tratado frente a espudo negativo	18,2% (2 / 11)	20,4% (23 / 113)	1
Espudo positivo no tratado frente a espudo negativo	13,5% (5 / 37)	20,4% (23 / 113)	0,350
MR positiva frente MR negativa	15,8% (12 / 76)	20,0% (17 / 85)	0,488
MR positiva tratada frente a MR negativa	21,4% (3 / 14)	20,0% (17 / 85)	1
MR positiva no tratada frente a MR negativa	14,5% (9 / 62)	20,0% (17 / 85)	0,349
<i>S.aureus</i> en evaluación frente a no <i>S.aureus</i>	12,5% (5/40)	20,9%(24/115)	0,242
Sexo femenino frente a sexo masculino	23,68% (9 / 38)	16,9% (23 / 136)	0,341
Diabetes mellitus frente a no diabetes	17,5% (7 / 40)	17,19% (22 / 128)	0,964
Trasplante durante el seguimiento frente a no trasplante	26,1% (12 / 46)	15,6% (20 / 128)	0,116
Consumo de drogas frente a no consumo	40,0% (8 / 20)	13,9% (20 / 144)	0,004
Infección por el VIH frente a no infección	23,08% (3 / 13)	16,89% (25 / 148)	0,701
Evaluados a tx hepático frente a evaluados a tx cardíaco	25,0% (21 / 84)	12,2% (11 / 90)	0,03

Tablas

Expresados como proporción de pacientes fallecidos (número de fallecidos / total de pacientes de cada categoría). La comparación se realizó mediante los test chi-cuadrado y Test exacto de Fischer. FR: factor de riesgo. MR: Muestra respiratoria. BA: Bacteriuria asintomática. Tx: trasplante.

Tabla 44. Análisis preliminar de posibles factores de riesgo de mortalidad de causa infecciosa.

Categoría estudio) frente a (categoría referencia)	Categoría a estudio como posible FR	Categoría de referencia	p
Bacteriuria frente a no bacteriuria	7,7% (2 / 26)	2,1% (3 / 142)	0,171
BA frente a no bacteriuria	7,7% (1 / 13)	2,1% (3 / 142)	0,298
BA no tratada frente a no bacteriuria	11,1% (1 / 9)	2,1% (3 / 142)	0,22
BA frente a no bacteriuria	0% (0 / 4)	2,1% (3 / 142)	1
Ex. nasal positivo frente a ex.nasal negativo	4,9% (2 / 41)	2,4% (3 / 124)	0,599
Ex.nasal positivo tratado frente a ex.nasal negativo	0% (0 / 6)	2,4% (3 / 124)	1
Ex.nasal positivo no tratado frente a ex.nasal negativo	5,7% (2 / 35)	2,4% (3 / 124)	0,317
Espujo positivo frente a espujo negativo	2,1% (1 / 48)	2,7% (3 / 113)	1
Espujo positivo tratado frente a espujo negativo	9,1% (1 / 11)	2,7% (3 / 113)	0,314
Espujo positivo no tratado frente a espujo negativo	0% (0 / 37)	2,7% (3 / 113)	1
MR positiva frente a MR negativa	3,9% (3 / 76)	2,4% (2 / 85)	0,668
MR positiva tratada frente a MR negativa	7,1% (1 / 14)	2,4% (2 / 85)	0,374
MR positiva no tratada frente a MR negativa	3,2% (2 / 84)	2,4% (2 / 85)	1
Sexo femenino frente a sexo masculino	10,5% (4 / 34)	0,7% (1 / 135)	0,008
Diabetes mellitus frente a no diabetes	2,5% (1 / 40)	2,3% (3 / 128)	1
Trasplante durante el seguimiento frente a no trasplante	2,2 % (1 / 46)	3,1% (4 / 128)	1
Consumo de drogas frente a no consumo	5,0% (1 / 19)	2,1% (3 / 144)	0,409
Infección por el VIH frente a no infección	0% (0 / 13)	2,7% (4 / 144)	1
Evaluados a tx hepático frente a evaluados a tx cardíaco	6,0% (5 / 84)	0% (0 / 90)	0,025

Expresados como proporción de pacientes fallecidos por causa infecciosa (número de fallecidos por causa infecciosa / total de pacientes de cada categoría). La comparación se realizó mediante los test chi-cuadrado y Test exacto de Fischer. FR: factor de riesgo. MR Muestra respiratoria. BA: Bacteriuria asintomática. Tx: Trasplante.

Tabla 45. Asociación entre la existencia de un urocultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de infección urinaria, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

	Infección urinaria			Mortalidad cruda			Mortalidad por infección		
	N (%)	RR (IC95%)	p	N (%)	RR (IC95%)	p	N (%)	RR (IC95%)	p
No bacteriuria (N=142)	9 (6,3%)	Referencia	-----	25 (17,6%)	Referencia	-----	3 (2,11%)	Referencia	-----
Bacteriuria (N=26)	8 (30,8%)	5,01 (1,9-13,0)	0,001	6 (23,1%)	1,43 (0,56-3,62)	NS (0,449)	2 (7,7%)	1,81 (0,3-11,8)	NS (0,535)
Bacteriuria asintomática (N=13)	5 (38,5%)	5,9 (1,9-18,0)	0,002	3 (23,1%)	1,73 (0,50-6,0)	NS (0,384)	1 (7,7%)	1,24 (0,1-13,8)	NS (0,857)
Bacteriuria asintomática no tratada (N=9)	4 (44,4%)	6,1 (1,8-20,5)	0,003	1 (11,1%)	0,90 (0,12-6,88)	NS (0,926)	1 (11,1%)	5,30 (0,5-51,0)	NS (0,148)
Bacteriuria asintomática tratada (N=4)	1 (25,0%)	3,4 (0,4-29,9)	NS (0,257)	2 (50,0%)	3,60 (0,81-15,9)	NS (0,090)	0 (0%)	0,048 (0-1,35)	NS (0,858)

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox multivariante ajustados por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

Resultados expresados como: N: número absoluto; (%) porcentaje respecto al total de la categoría indicada en la fila; RR (IC95%): riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%); p: significación estadística de la regresión de Cox.

Tabla 46. Estudio preeliminar de posibles factores de riesgo de infección urinaria. Proporción de pacientes con infección urinaria

Categoría estudio) frente a (categoría referencia)	Categoría a estudio como posible FR	Categoría de referencia	p
Bacteriuria frente a no bacteriuria	30,8% (8 / 26)	6,3% (9 / 142)	<0,001
BA frente a no bacteriuria	38,5% (5 / 13)	6,3% (9 / 142)	<0,001
BA no tratada frente a no bacteriuria	44,4% (4 / 9)	6,3% (9 / 142)	0,003
BA tratada frente a no bacteriuria	25,0% (1 / 4)	6,3% (9 / 142)	0,249
Sexo femenino frente a sexo masculino	21,0% (8 / 38)	6,6% (9 / 136)	0,008
Diabetes mellitus frente a no diabetes	5,0% (2 / 40)	10,1% (13 / 128)	0,318
Trasplante durante el seguimiento frente a no trasplante	15,2% (7 / 46)	7,8% (10 / 128)	0,147
Consumo de drogas frente a no consumo	0% (0 / 20)	10,4% (15 / 144)	0,22
Infección por el VIH frente a no infección	0% (0 / 13)	10,1% (15 / 148)	0,366
Evaluidos a tx hepático frente a evaluados a tx cardíaco	11,9% (10 / 84)	7,8% (7 / 90)	0,360

Expresados como proporción de pacientes con infección urinaria (número de pacientes con infección urinaria / total de pacientes de cada categoría). La comparación se realizó mediante los test chi-cuadrado y Test exacto de Fischer.

- BA: Bacteriuria asintomática.
- Tx: Trasplante

Tabla 47. Asociación entre la existencia de un urocultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de infección urinaria durante el seguimiento del paciente.

Infección urinaria (N=17)	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N(%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Bacteriuria (26)	8 (30,8%)	5,31 (2,0-13,8)	0,001	5,01 (1,9-13,0)	0,001
Sexo femenino (38)	8 (21,0%)	3,5 (1,37-9,23)	0,009	3,28 (1,26-8,53)	0,015
Diabetes (40)	2 (5,0%)	0,46 (0,10-2,05)	NS		
Edad (51±10)	55 ± 11	1,04 (0,99-1,10)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	4 ± 2	0,93 (0,72-1,20)	NS		
Trasplante cardíaco (90)	7 (7,8%)	0,59 (0,22-1,56)	NS		
Trasplante durante Seguimiento (46)	7 (15,2%)	1,91 (0,72-5,03)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	0 (0%)	0,04 (0-52,7)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0(0%)	0,04 (0-88,0)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo entre paréntesis. Para las variables continuas se especifica como (media ± desviación típica)

N(%): Número absoluto de pacientes con infección urinaria y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo

Tabla 48. Asociación entre la existencia de un urocultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la mortalidad cruda durante el seguimiento del paciente.

	N (%)	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Bacteriuria (26)	6 (23,1%)	1,30 (0,53-3,17)	NS	1,43 (0,56-3,62)	NS
Sexo femenino (38)	9 (23,6%)	1,48 (0,68-3,21)	NS		
Diabetes (40)	7 (17,5%)	0,98 (0,42-2,30)	NS		
Edad (51±10)	55 ± 8	1,04 (1,00-1,08)	0,03	1,06 (1,01-1,11)	0,01
I.Charlson(3,8 ±1,9)	5 ± 2	1,22 (1,05-1,43)	0,01	1,11 (0,91-1,35)	NS (0,29)
Trasplante cardíaco (90)	11 (12,2%)	0,45 (0,21-0,93)	0,03	0,78 (0,26-2,3)	NS (0,66)
Trasplante durante Seguimiento (46)	12 (26,1%)	1,55 (0,76-3,17)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	8 (40%)	3,24 (1,42-7,36)	0,005	5,31 (2,14-13,1)	<0,001
Serología VIH positiva (13)	3 (23,1%)	1,30 (0,39-4,31)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para las variables continuas se especifica como (media ± desviación típica)

N(%): Número absoluto de pacientes fallecidos y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.
- NS: no significativo

Tabla 49. Asociación entre la existencia de un urocultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N (%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Bacteriuria (26)	2 (7,7%)	3,65 (0,61-21,8)	NS	1,81 (0,27-11,8)	NS
Sexo femenino(38)	4 (10,5%)	14,7 (1,64-131)	0,016	49,0 (2,5-952)	0,01
Diabetes (40)	1 (2,5%)	1,02 (0,10-9,8)	NS		
Edad (51±10)	56 ± 9	1,05 (0,95-1,1)	NS		
I.Charlson(3,8 ±1,9)	5 ± 1	1,30 (0,89-1,88)	NS (0,16)	1,8 (1,14-2,96)	0,01
Trasplante cardíaco (90)	0 (0%)	0,01 (0-18,0)	NS (0,24)		
Trasplante durante Seguimiento (46)	1 (2,1%)	0,63 (0,07-5,69)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	1 (5%)	2,59 (0,26-25,0)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0 (0%)	0,04 (0-231)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo.
 N(%): Número absoluto de pacientes fallecidos por causa infecciosa y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda
 Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.
 - VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
 - RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.
 - NS: no significativo

Tabla 50. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de infección urinaria durante el seguimiento del paciente.

	N(%)	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Bacteriuria asintomática (13)	5 (38,5%)	6,88 (2,29-20,6)	0,001	5,9 (1,9-18,0)	0,002
Sexo femenino (38)	8 (21,0%)	5,29 (1,83-15,2)	0,002	4,66 (1,6-13,5)	0,005
Diabetes (40)	2 (5,0%)	0,26 (0,03-2,04)	NS		
Edad (51±10)	55 ± 11	1,03 (0,97-1,09)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	4 ± 2	0,93 (0,71-1,24)	NS		
Trasplante cardíaco (90)	7 (7,8%)	0,45 (0,15-1,34)	NS		
Trasplante durante seguimiento (46)	7 (15,2%)	2,18 (0,75-6,28)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	0 (0%)	0,042 (0-119,4)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0(0%)	0,04 (0-152,8)	NS		

Variables: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo entre paréntesis. Para variables continuas: (media ± desviación típica).

N(%): Número absoluto de pacientes con infección urinaria y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.
- NS: no significativo

Tabla 51. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática no tratada con antibioterapia durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de infección urinaria durante el seguimiento del paciente.

	N(%)	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Bacteriuria asintomática no tratada (9)	4 (44,4%)	8,16 (2,50-26,6)	0,001	6,1 (1,8-20,5)	0,003
Sexo femenino (38)	8 (21,0%)	6,28 (2,05-19,2)	0,001	5,29 (1,7-16,4)	0,004
Diabetes (40)	2 (5,0%)	0,29 (0,03-2,27)	NS		
Edad (51±10)	55 ± 11	1,02 (0,96-1,08)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	4 ± 2	0,95 (0,71-1,27)	NS		
Trasplante cardíaco (90)	7 (7,8%)	0,48 (0,15-1,47)	NS		
Trasplante durante seguimiento (46)	7 (15,2%)	1,91 (0,62-5,83)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	0 (0%)	0,04 (0-155,0)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0(0%)	0,04 (0-201,1)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para las variables continuas se especifica como (media ± desviación típica)

N(%): Número absoluto de pacientes con infección urinaria y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo

Tabla 52. Asociación entre la existencia de bacteriuria asintomática tratada con antibioterapia durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de infección urinaria durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N(%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Bacteriuria asintomática tratada (4)	1 (25,0%)	4,98 (0,62-39,5)	NS (0,12)	3,4 (0,4-29,9)	NS (0,25)
Sexo femenino (38)	8 (21,0%)	4,12 (1,19-14,2)	0,02	3,86 (1,11-13,5)	0,03
Diabetes (40)	2 (5,0%)	0,03 (0-26,8)	NS		
Edad (51±10)	55 ± 11	1,02 (0,96-1,09)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	4 ± 2	0,88 (0,62-1,24)	NS		
Trasplante cardíaco (90)	7 (7,8%)	0,49 (0,14-1,75)	NS		
Trasplante durante Seguimiento (46)	7 (15,2%)	4,23 (1,19-15,0)	0,02	3,53 (0,96-12,9)	NS (0,057)
Consumo de drogas previo (20)	0 (0%)	0,04 (0-579,9)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0(0%)	0,04 (0-612,8)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para las variables continuas se especifica como (media ± desviación típica)
 N(%): Número absoluto de pacientes con infección urinaria y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda
 Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.
 - VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
 - RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.
 - NS: no significativo

Tabla 53. Evaluación de posibles factores de riesgo de desarrollo de neumonía. Proporción de pacientes que desarrollan neumonía.

(Categoría estudio) frente a (categoría referencia)	Categoría a estudio	Categoría de referencia	p
Ex. nasal positivo frente a ex.nasal negativo	2,4% (1 / 41)	6,5% (8 / 124)	0,454
Ex.nasal positivo tratado frente a ex.nasal negativo	0% (0 / 6)	6,5% (8 / 124)	1
Ex.nasal positivo no tratado frente a ex.nasal negativo	2,9% (1 / 35)	6,5% (8 / 124)	0,685
Espujo positivo frente a espujo negativo	2,1% (1 / 48)	6,2% (7 / 113)	0,438
Espujo positivo tratado frente a espujo negativo	9,1% (1 / 11)	6,2% (7 / 113)	0,535
Espujo positivo no tratado frente a espujo negativo	0% (0 / 37)	6,2% (7 / 113)	0,194
MR positiva frente a MR negativa	2,6% (2 / 76)	7,1% (6 / 85)	0,283
MR positiva tratada frente a m.respiratoria negativa	7,1% (1 / 14)	7,1% (6 / 85)	1
MR positiva no tratada frente a MR negativa	1,6% (1 / 62)	7,1% (6 / 85)	0,239
Sexo femenino frente a sexo masculino	5,3% (2 / 38)	5,9% (8 / 136)	1
Diabetes mellitus frente a no diabetes	2,5% (1 / 40)	6,3% (8 / 128)	0,688
Trasplante durante el seguimiento frente a no trasplante	10,9% (5 / 46)	3,9% (5 / 128)	0,082
Consumo de drogas frente a no consumo	10,0% (2 / 20)	4,9% (7 / 144)	0,302
Infección por el VIH frente a no infección	0% (0 / 13)	6,1% (9 / 148)	1
Evaluados a tx hepático frente a evaluados a tx cardíaco	6,0% (5 / 84)	5,6% (5 / 90)	0,911

Expresados como proporción de pacientes con neumonía (número de pacientes con neumonía / total de pacientes de cada categoría). La comparación se realizó mediante los test chi-cuadrado y Test exacto de Fischer.

- MR Muestra respiratoria.
- Tx: Trasplante.

Tabla 54. Asociación entre la existencia de un cultivo de una muestra de exudado nasal positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

	Neumonía			Mortalidad cruda			Mortalidad por infección		
	N (%)	RR (IC95%)	p	N (%)	RR (IC95%)	p	N (%)	RR (IC95%)	p
Sin exudado nasal positivo (N=124)	8 (6,45%)	Ref	-----	24 (19,35%)	Ref	-----	3 (2,42%)	Ref	-----
Exudado nasal positivo (N=41)	1 (2,4%)	0,3 (0,04-2,98)	NS (0,353)	6 (14,6%)	0,81 (0,32-2,01)	NS (0,653)	2 (4,9%)	1,99 (0,33-11,9)	NS (0,450)
Exudado nasal positivo sin tratamiento (N=35)	1 (2,9%)	0,39 (0,05-3,16)	NS (0,382)	5 (14,3%)	0,71 (0,26-1,88)	NS (0,493)	2 (5,7%)	2,13 (0,35-12,7)	NS (0,407)
Exudado nasal positivo con tratamiento (N=6)	0 (0%)	0 (0-5297)	NS (0,988)	1 (16,7%)	1,09 (0,14-8,09)	NS (0,929)	0 (0%)	0 (0-3258)	NS (0,994)

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox multivariante ajustados por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

Resultados expresados como: N: número absoluto; (%) porcentaje respecto al total de la categoría indicada en la fila; RR (IC95%): riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%); p: significación estadística de la regresión de Cox.

Tabla 55. Asociación entre la existencia de un exudado nasal con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de neumonía durante el seguimiento del paciente.

	N(%)	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Exudado nasal positivo (41)	1(2,4%)	0,37 (0,04-2,98)	0,35	0,37 (0,04-2,98)	NS
Sexo femenino (38)	2 (5,2%)	0,97 (0,20-4,59)	NS		
Diabetes (40)	1 (2,5%)	0,38 (0,04-3,06)	NS		
Edad (51±10)	50 ± 7	0,99 (0,93-1,04)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	4 ± 2	1,04 (0,75-1,43)	NS		
Trasplante cardíaco (90)	5 (5,6%)	0,87 (0,25-3,02)	NS		
Trasplante durante Seguimiento (48)	5 (10,4%)	2,67 (0,77-9,24)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	2 (10%)	2,30 (0,47-11,1)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0 (0%)	0,04 (0-1220,4)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo.

N(%): Número absoluto de pacientes con neumonía y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo

Tabla 56. Asociación entre la existencia de un exudado nasal con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la mortalidad cruda durante el seguimiento del paciente.

	N(%)	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Exudado nasal positivo (41)	6 (14,6%)	0,75 (0,31-1,85)	NS (0,54)	0,81 (0,32-2,01)	NS
Sexo femenino (38)	9 (23,6%)	1,48 (0,68-3,21)	NS		
Diabetes (40)	7 (17,5%)	0,98 (0,42-2,30)	NS		
Edad (51±10)	55 ± 8	1,04 (1,00-1,08)	0,03	1,05 (1,00-1,1)	0,02
I.Charlson (3,8 ±1,9)	5 ± 2	1,22 (1,05-1,43)	0,01	1,08 (0,85-1,38)	NS
Trasplante cardíaco (90)	11 (12,2%)	0,45 (0,21-0,93)	0,03	0,57 (0,23-1,4)	NS
Trasplante durante Seguimiento (48)	12 (25%)	1,55 (0,76-3,17)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	8 (40%)	3,24 (1,42-7,36)	0,005	5,1 (2,06-12,6)	<0,001
Serología VIH positiva (13)	3 (23,1%)	1,30 (0,39-4,31)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo.
 N(%): Número absoluto de pacientes fallecidos y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda
 Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.
 - VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
 - RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.
 - NS: no significativo.

Tabla 57. Asociación entre la existencia de un exudado nasal con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N (%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Exudado nasal positivo (N=41)	2 (4,9%)	1,99 (0,33-11,9)	NS (0,45)	1,99 (0,3-11,9)	NS (0,45)
Sexo femenino (38)	4 (10,5%)	14,7 (1,6-131,9)	0,01	5876 (0-167853)	NS
Diabetes (40)	1 (2,5%)	1,02 (0,10-9,8)	NS		
Edad (51±10)	56 ± 9	1,05 (0,95-1,1)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	5 ± 1	1,30 (0,89-1,88)	NS (0,16)		
Trasplante cardíaco (90)	0 (0%)	0,01 (0-18,0)	NS (0,24)		
Trasplante durante Seguimiento (48)	1 (2,1%)	0,63 (0,07-5,69)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	1 (5%)	2,59 (0,26-25,0)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0 (0%)	0,04 (0-231)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo.

N(%): Número absoluto de pacientes fallecidos por causa infecciosa y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo.

Tabla 58. Asociación entre la existencia de un cultivo de esputo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

	Neumonía			Mortalidad cruda			Mortalidad por infección		
	N (%)	RR (IC95%)	p	N (%)	RR (IC95%)	p	N (%)	RR (IC95%)	p
Cultivo de esputo negativo (N=113)	7 (6,19%)	Ref	-----	23 (20,35%)	Ref	-----	3 (2,65%)	Ref	-----
Cultivo de esputo positivo (N=48)	1 (2,1%)	0,32 (0,04-2,63)	NS (0,291)	7 (14,6%)	0,76 (0,32-1,82)	NS (0,413)	1 (2,1%)	0,78 (0,08-7,5)	NS (0,830)
Cultivo esputo positivo sin tratamiento (N=37)	0 (0%)	0,03 (0,0-40,9)	NS (0,344)	5 (13,5%)	0,66 (0,24-1,77)	NS (0,413)	0 (0%)	0,03 (0,0-1975,4)	NS (0,539)
Cultivo esputo positivo con tratamiento (N=11)	1 (9,1%)	1,53 (0,18-12,4)	NS (0,690)	2 (18,2%)	1,30 (0,30-5,65)	NS (0,72)	1 (9,1%)	3,82 (0,39-36,7)	NS (0,246)

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox multivariante ajustados por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

Resultados expresados como: N: número absoluto; (%) porcentaje respecto al total de la categoría indicada en la fila; RR (IC95%): riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%); p: significación estadística de la regresión de Cox.

Tabla 59. Asociación entre la existencia de una muestra de esputo con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de neumonía durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N (%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Esputo positivo (48)	1 (2,1%)	0,32 (0,04-2,6)	NS (0,29)	0,32 (0,04-2,63)	NS
Sexo femenino (38)	2 (5,2%)	0,97 (0,20-4,59)	NS		
Diabetes (40)	1 (2,5%)	0,38 (0,04-3,06)	NS		
Edad (51±10)	50 ± 7	0,99 (0,93-1,04)	NS		
I.Charlson(3,8 ±1,9)	4 ± 2	1,04 (0,75-1,43)	NS		
Trasplante cardíaco (90)	5 (5,6%)	0,87 (0,25-3,02)	NS		
Trasplante durante Seguimiento (48)	5 (10,4%)	2,67 (0,77-9,24)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	2 (10%)	2,30 (0,47-11,1)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0 (0%)	0,04 (0-1220,4)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para variables cuantitativas, expresado como (media ± desviación típica).

N(%): Número absoluto de pacientes con neumonía y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo

Tabla 60. Asociación entre la existencia de una muestra de esputo con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la mortalidad cruda durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N(%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Esputo positivo (48)	7 (14,6%)	0,70 (0,30-1,65)	NS (0,42)	0,76 (0,32-1,82)	NS
Sexo femenino (38)	9 (23,6%)	1,48 (0,68-3,21)	NS		
Diabetes (40)	7 (17,5%)	0,98 (0,42-2,30)	NS	1,06 (1,01-1,1)	0,008
Edad (51±10)	55 ± 8	1,04 (1,00-1,08)	0,03		
I.Charlson(3,8 ±1,9)	5 ± 2	1,22 (1,05-1,43)	0,01		
Trasplante cardíaco (90)	11 (12,2%)	0,45 (0,21-0,93)	0,03	0,82 (0,30-2,19)	NS (0,69)
Trasplante durante Seguimiento (48)	12 (25%)	1,55 (0,76-3,17)	NS	4,62 (1,8-11,8)	0,001
Consumo de drogas previo (20)	8 (40%)	3,24 (1,42-7,36)	0,005		
Serología VIH positiva (13)	3 (23,1%)	1,30 (0,39-4,31)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para variables cuantitativas, expresado como (media ± desviación típica).

N(%): Número absoluto de pacientes fallecidos y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo

Tabla 61. Asociación entre la existencia de una muestra de esputo con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N(%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Esputo positivo (48)	1 (2,1%)	0,78 (0,08-7,5)	NS (0,83)	0,78 (0,08-7,5)	NS
Sexo femenino (38)	4 (10,5%)	14,7 (1,6-131,9)	0,01	53017 (0-79046)	NS
Diabetes (40)	1 (2,5%)	1,02 (0,10-9,8)	NS		
Edad (51±10)	56 ± 9	1,05 (0,95-1,1)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	5 ± 1	1,30 (0,89-1,88)	NS (0,16)		
Trasplante cardíaco (90)	0 (0%)	0,01 (0-18,0)	NS (0,24)		
Trasplante durante Seguimiento (48)	1 (2,1%)	0,63 (0,07-5,69)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	1 (5%)	2,59 (0,26-25,0)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0 (0%)	0,04 (0-231)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para variables cuantitativas, expresado como (media ± desviación típica).

N(%): Número absoluto de pacientes fallecidos por causa infecciosa y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo

Tabla 62. Asociación entre la existencia de un cultivo de esputo o de exudado nasal positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de neumonía, la mortalidad cruda y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

	Neumonía			Mortalidad cruda			Mortalidad por infección		
	N (%)	RR (IC95%)	p	N (%)	RR (IC95%)	p	N (%)	RR (IC95%)	p
Muestra respiratoria negativa (N=85)	6 (7,06%)	Ref	-----	17 (20,0%)	Ref	-----	2 (2,35%)	Ref	-----
Muestra respiratoria positiva (N=76)	2 (2,6%)	0,36 (0,07-1,79)	NS (0,213)	12 (15,8%)	0,84 (0,39-1,79)	NS (0,653)	3 (3,9%)	1,69 (0,27-10,5)	NS (0,571)
Muestra respiratoria positiva sin tratamiento (N=62)	1 (1,6%)	5,31 (0,66-42,5)	NS (0,115)	9 (14,5%)	1,27 (0,56-2,89)	NS (0,557)	2 (3,2%)	0,66 (0,08-5,06)	NS (0,690)
Muestra respiratoria positiva con tratamiento (N=14)	1 (7,1%)	0,77 (0,09-6,18)	NS (0,809)	3 (21,4%)	0,96 (0,28-3,27)	NS (0,959)	1 (7,1%)	3,23 (0,29-35,6)	NS (0,338)

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox multivariante ajustados por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

Resultados expresados como: N: número absoluto; (%) porcentaje respecto al total de la categoría indicada en la fila; RR (IC95%): riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%); p: significación estadística de la regresión de Cox.

Tabla 63. Asociación entre la existencia de una muestra respiratoria con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y el desarrollo de neumonía durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N (%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Muestra respiratoria Positiva (76)	2 (2,6%)	0,36 (0,07-1,7)	NS (0,21)	0,36 (0,07-1,79)	NS
Sexo femenino (38)	2 (5,2%)	0,97 (0,20-4,59)	NS		
Diabetes (40)	1 (2,5%)	0,38 (0,04-3,06)	NS		
Edad (51±10)	50 ± 7	0,99 (0,93-1,04)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	4 ± 2	1,04 (0,75-1,43)	NS		
Trasplante cardíaco (90)	5 (5,6%)	0,87 (0,25-3,02)	NS		
Trasplante durante Seguimiento (48)	5 (10,4%)	2,67 (0,77-9,24)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	2 (10%)	2,30 (0,47-11,1)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0 (0%)	0,04 (0-1220,4)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para las variables cuantitativas: (media ± desviación típica).

N(%): Número absoluto de pacientes con neumonía y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo

Tabla 64. Asociación entre la existencia de una muestra respiratoria con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la mortalidad cruda durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N(%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Muestra respiratoria positiva (76)	12 (15,8%)	0,78 (0,37-1,6)	NS (0,52)	0,84 (0,39-1,79)	NS
Sexo femenino (38)	23 (16,9%)	1,48 (0,68-3,21)	NS		
Diabetes (40)	7 (17,5%)	0,98 (0,42-2,30)	NS		
Edad (51±10)	55 ± 8	1,04 (1,00-1,08)	0,03	1,05 (1,00-1,1)	0,02
I.Charlson (3,8 ±1,9)	5 ± 2	1,22 (1,05-1,43)	0,01	1,08 (0,85-1,38)	NS
Trasplante cardíaco (90)	11 (12,2%)	0,45 (0,21-0,93)	0,03	0,61 (0,25-1,5)	NS
Trasplante durante Seguimiento (48)	12 (25%)	1,55 (0,76-3,17)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	8 (40%)	3,24 (1,42-7,36)	0,005	5,03 (2,03-12,4)	<0,001
Serología VIH positiva (13)	3 (23,1%)	1,30 (0,39-4,31)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para las variables cuantitativas: (media ± desviación típica).

N(%): Número absoluto de pacientes fallecidos y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda.

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.
- NS: no significativo

Tabla 65. Asociación entre la existencia de una muestra respiratoria con cultivo positivo durante la evaluación infectológica previa a la inclusión en lista de espera pretrasplante y la mortalidad por infección durante el seguimiento del paciente.

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	N(%)	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Muestra respiratoria positiva (76)	3 (3,9%)	1,66 (0,27-9,9)	NS (0,57)	1,69 (0,27-10,5)	NS (0,57)
Sexo femenino (38)	4 (10,5%)	14,7 (1,6-131,9)	0,01	66,7 (3,1-1410)	0,007
Diabetes (40)	1 (2,5%)	1,02 (0,10-9,8)	NS		
Edad (51±10)	56 ± 9	1,05 (0,95-1,1)	NS		
I.Charlson (3,8 ±1,9)	5 ± 1	1,30 (0,89-1,88)	NS (0,16)	1,8 (1,1-2,9)	0,011
Trasplante cardíaco (90)	0 (0%)	0,01 (0-18,0)	NS (0,24)		
Trasplante durante Seguimiento (48)	1 (2,1%)	0,63 (0,07-5,69)	NS		
Consumo de drogas previo (20)	1 (5%)	2,59 (0,26-25,0)	NS		
Serología VIH positiva (13)	0 (0%)	0,04 (0-231)	NS		

Columna de la izquierda: Categoría y número absoluto de pacientes en ese grupo. Para las variables cuantitativas: (media ± desviación típica).

N(%): Número absoluto de pacientes fallecidos por causa infecciosa y porcentaje respecto al total de su grupo de la columna de la izquierda

Resultados obtenidos a partir de análisis mediante regresión de Cox univariante y multivariante ajustado por sexo, diabetes, edad, I.Charlson, tipo de trasplante, trasplante durante seguimiento, consumo de drogas previo y serología al VIH.

- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

- RR: riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

- NS: no significativo

Tabla 66. Tipos de infección en pacientes con hepatopatía avanzada.

HURS	H.Clínico Barcelona [10]	Fassolato (Italia) [9]	Sun (Pittsburg,EEUU) [18]
ITU (32,2%)	PBE (24,1%)	ITU (42,3%)	PBE (35%)
IVRA (29,0%)	Neumonía (13,6%)	Neumonía (24%)	Bacteriemia (28,9%)
I. intraabdominal (19,3%)	Bacteriemia (12,7%)	PBE (16%)	Piel (13%)
Neumonía (12,9%)	Piel (5,9%)		Neumonía (9%)

ITU: Infección del tracto urinario. IVRA: Infección de vías respiratorias altas. PBE: Peritonitis bacteriana espontánea. HURS: Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Tabla 67. Tipos de infección en los 3 primeros meses postrasplante hepático.

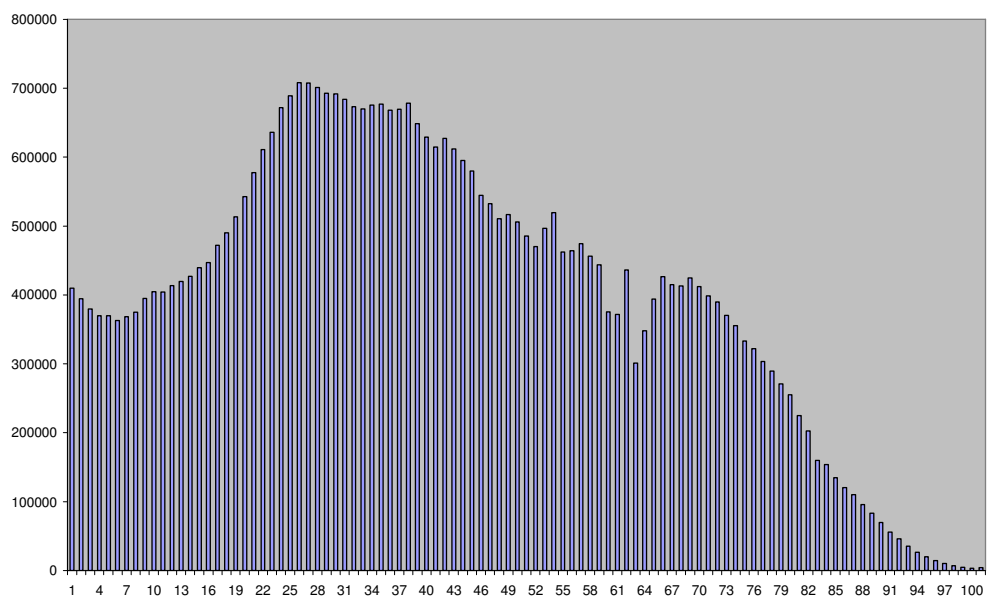
HURS (3 meses)	García-Prado (HUVR) (1er mes) [41]	Losada (H. Puerta de Hierro) (3 meses)[40]
Herida quirúrgica (41,4%)	Herida quirúrgica	Piel (19,7%)
Bacteriemia (35,2%)	Neumonía	Neumonía (15,2%)
IVRA (11,7%)	Bacteriemia	ITU (14,1%)
Neumonía (5,8%)	Colangitis	Bacteriemia (14,1%)

ITU: Infección del tracto urinario. IRVA: Infección vías respiratorias altas.
HURS: Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Gráficos

Gráficos

Gráfico 1. Población española censada en 2001 distribuida por edades.



Gráficos

Gráfico 2. Población española censada en 1930 distribuida por edades

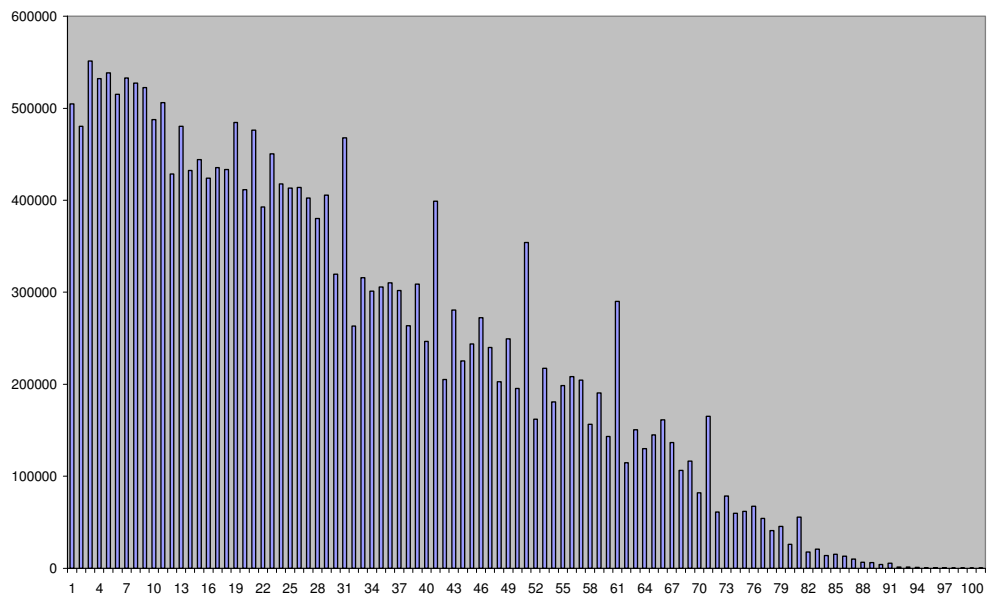
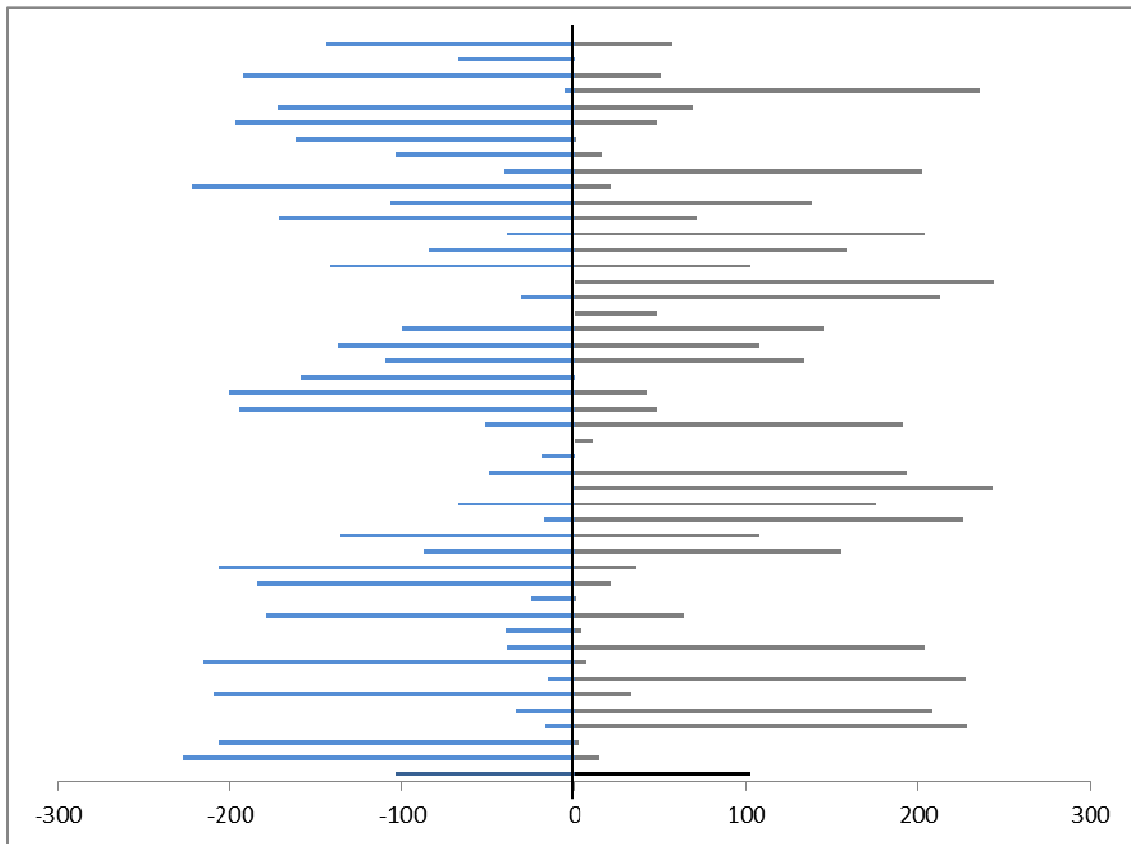


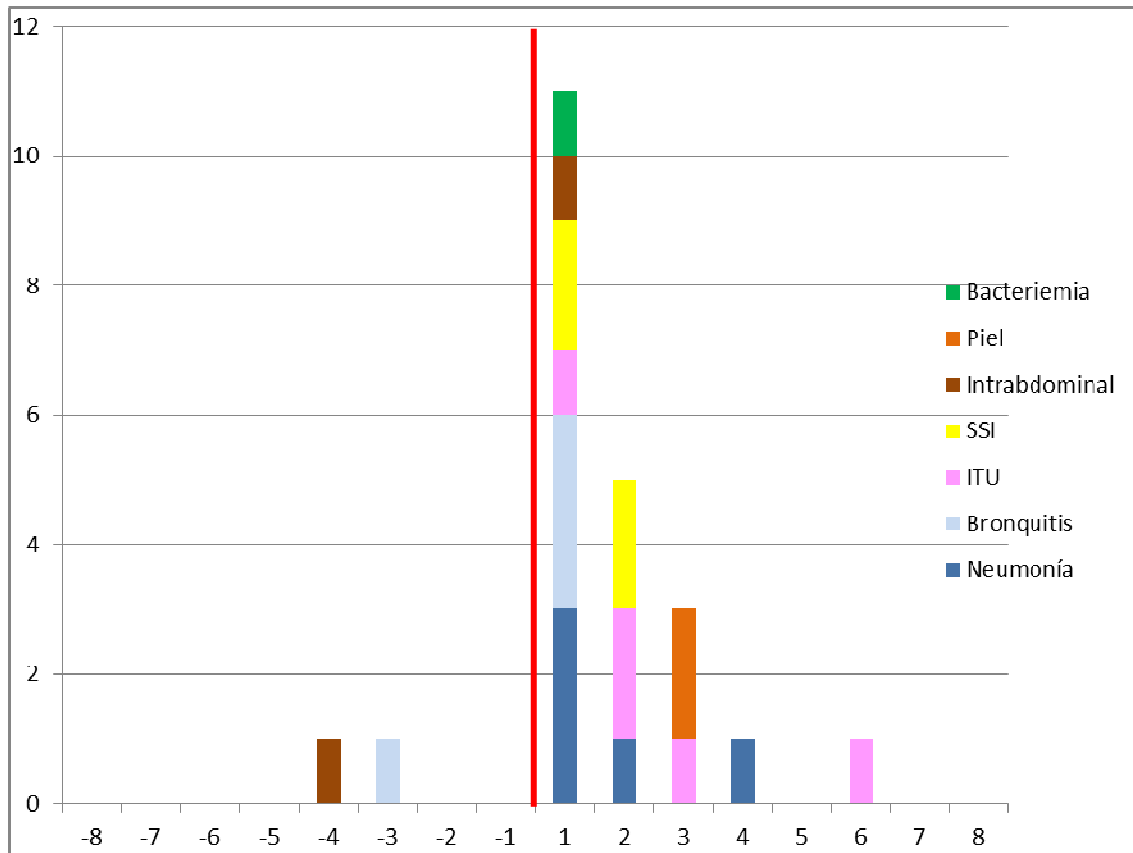
Gráfico 3. Esquema de seguimiento de los 46 pacientes que fueron trasplantados durante el seguimiento.



En color azul se representa el seguimiento pretrasplante y en color gris el seguimiento postrasplante. La serie representada más abajo en colores más oscuros representa la media de seguimiento antes (104 días) y después (102 días) del trasplante. El seguimiento medio antes del trasplante fue de 135 y 76 días para candidatos hepáticos y cardíacos respectivamente. El seguimiento postrasplante fue de 79 y 123 días respectivamente.

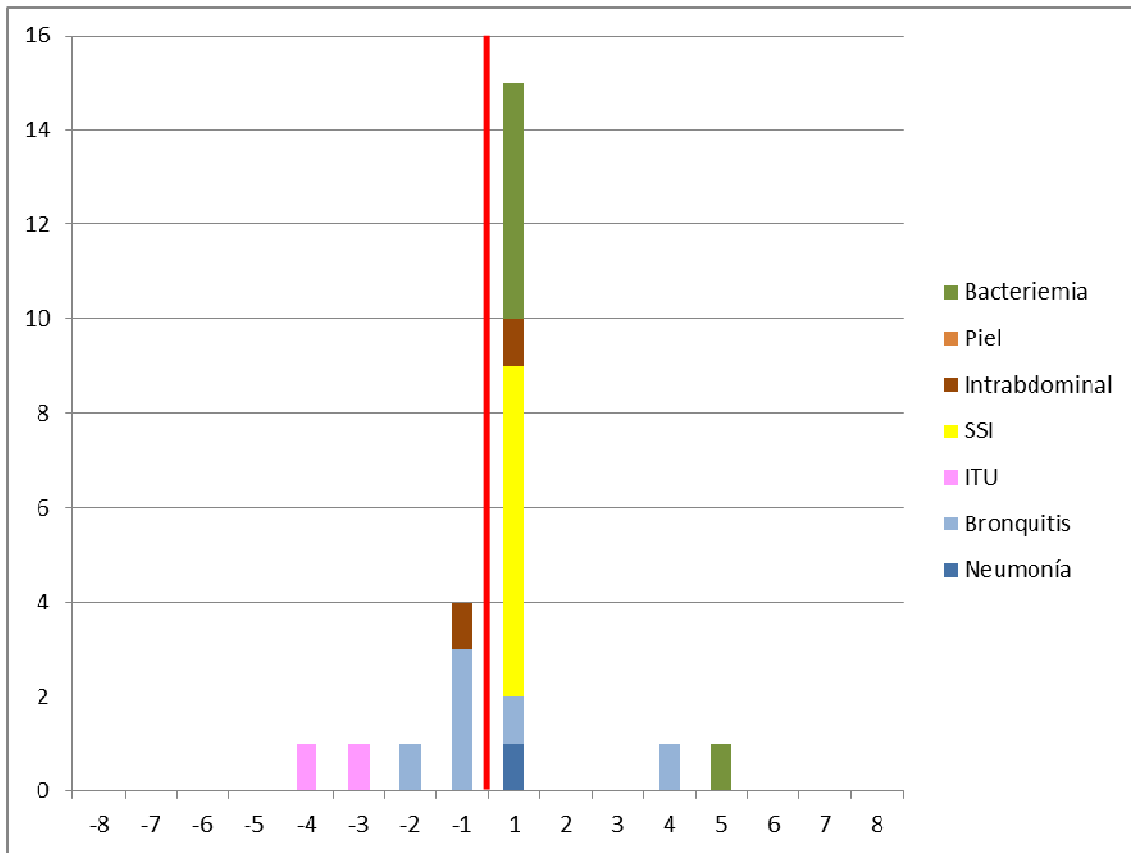
Gráficos

Gráfico 4. Distribución de los episodios infecciosos en pacientes trasplantados cardíacos antes y después del trasplante. En el eje horizontal se representa el tiempo en meses y en el vertical el número de infecciones. El momento del trasplante queda representado por la línea roja.



SSI: Infección de la herida quirúrgica. ITU: Infección del tracto urinario.

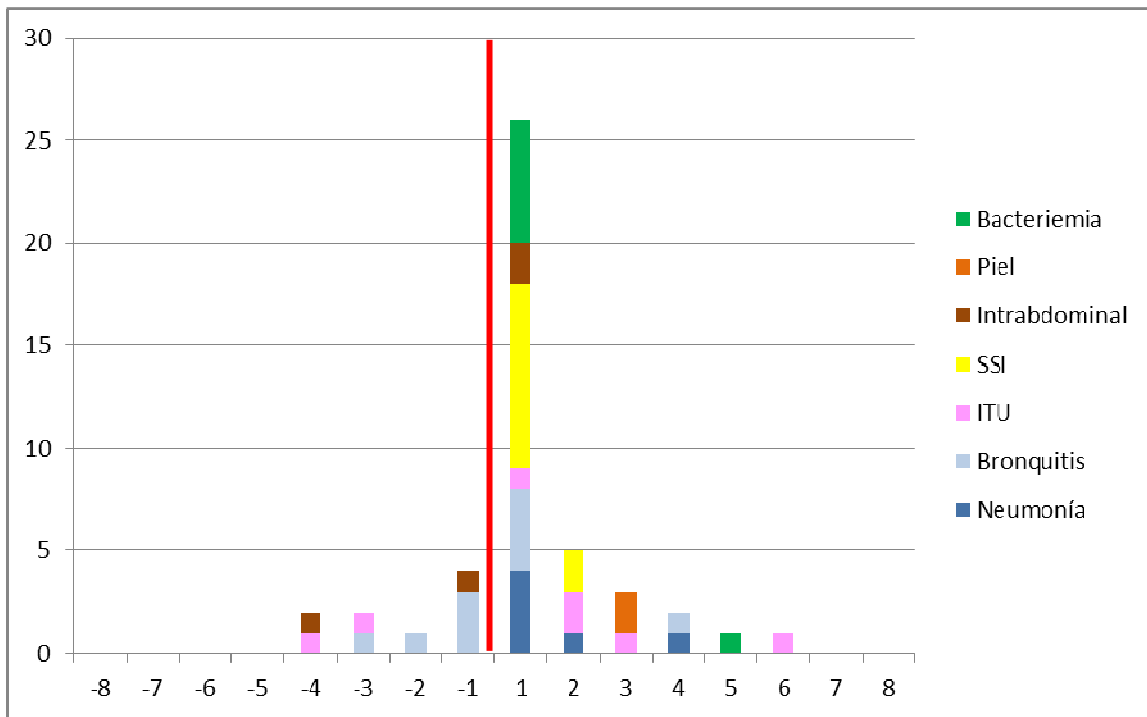
Gráfico 5. Distribución de los episodios infecciosos en pacientes trasplantados hepáticos antes y después del trasplante. En el eje horizontal se representa el tiempo en meses y en el vertical el número de infecciones. El momento del trasplante queda representado por la línea roja.



SSI: Infección de la herida quirúrgica. ITU: Infección del tracto urinario.

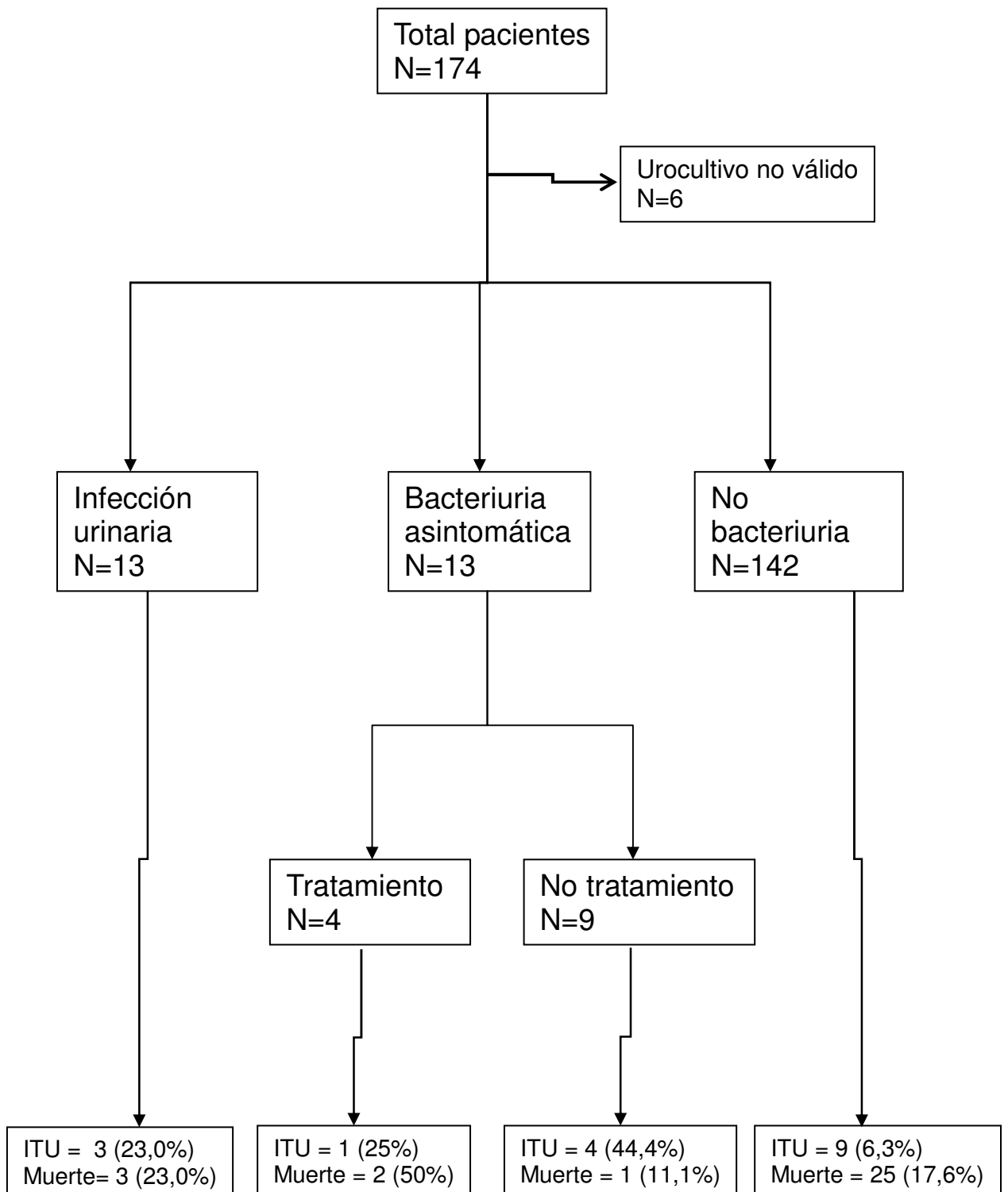
Gráficos

Gráfico 6. Distribución de los episodios infecciosos en pacientes trasplantados cardíacos y hepáticos antes y después del trasplante. En el eje horizontal se representa el tiempo en meses y en el vertical el número de infecciones.



SSI: Infección de la herida quirúrgica. ITU: Infección del tracto urinario.

Grafico 7. Algoritmo de seguimiento y resultados en función de los hallazgos del urocultivo realizado en la evaluación infectológica inicial.



ITU: Infección del tracto urinario

Gráfico 8. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de infección urinaria en pacientes con un urocultivo positivo y con urocultivo negativo en la evaluación infectológica previa a la inclusión del paciente en lista de espera pretrasplante.

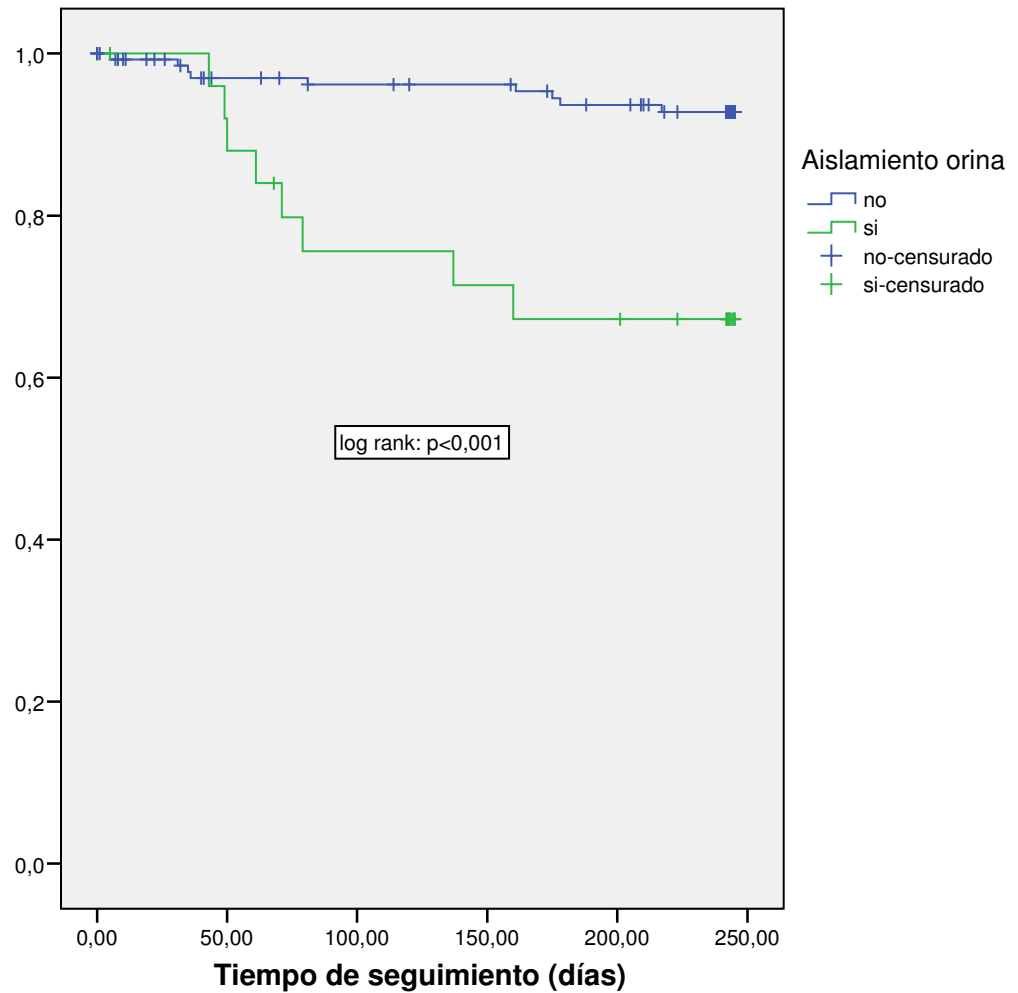


Gráfico 9. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de infección urinaria en pacientes con bacteriuria asintomática y con urocultivo negativo en la evaluación infectológica previa a la inclusión del paciente en lista de espera pretrasplante.

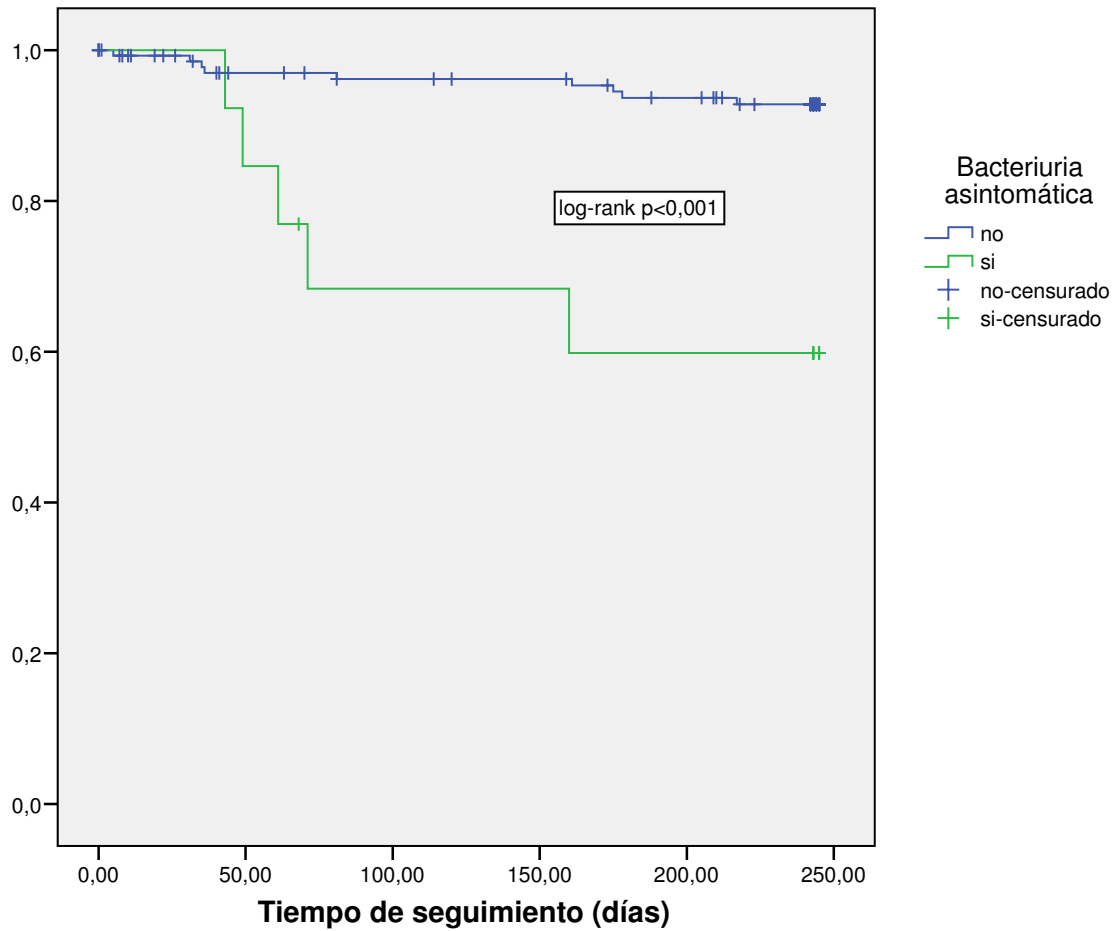


Gráfico 10. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de infección urinaria en pacientes con bacteriuria asintomática no tratada con antibiótico y con urocultivo negativo en la evaluación infectológica previa a la inclusión del paciente en lista de espera pretrasplante.

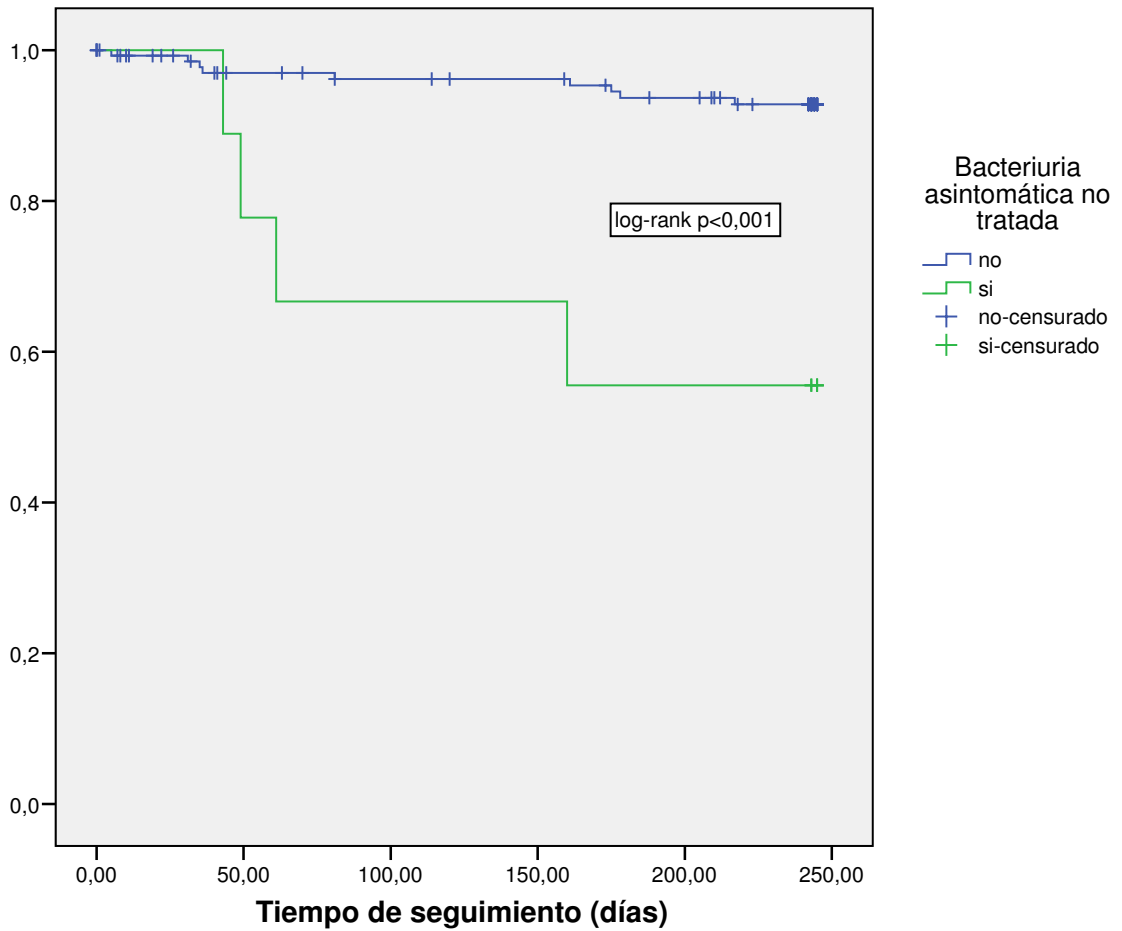


Gráfico 11. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de infección urinaria en pacientes con un bacteriuria asintomática tratada con antibiótico y con urocultivo negativo en la evaluación infectológica previa a la inclusión del paciente en lista de espera pretrasplante.

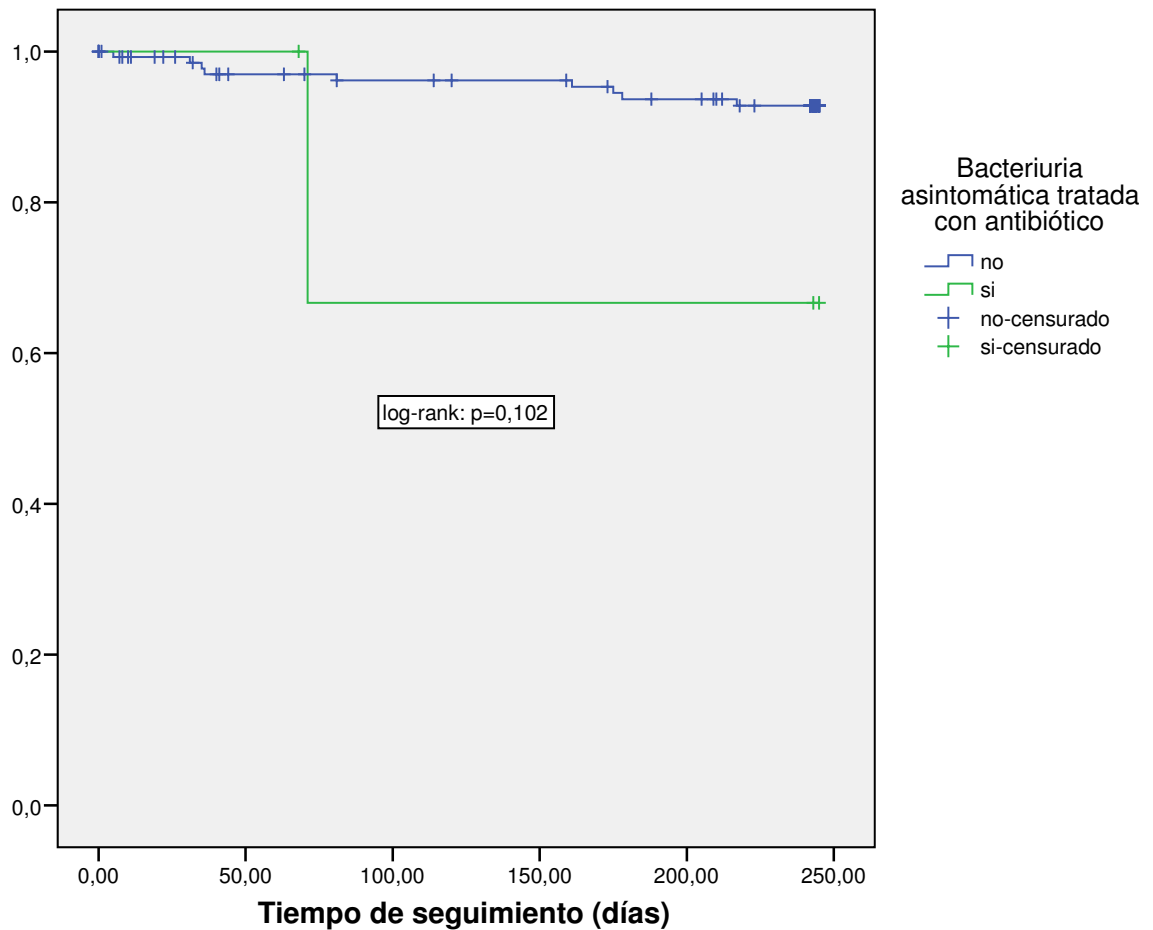


Gráfico 12. Algoritmo de seguimiento y resultados en función de los hallazgos del cultivo de exudado nasofaríngeo realizado en la evaluación infectológica inicial.

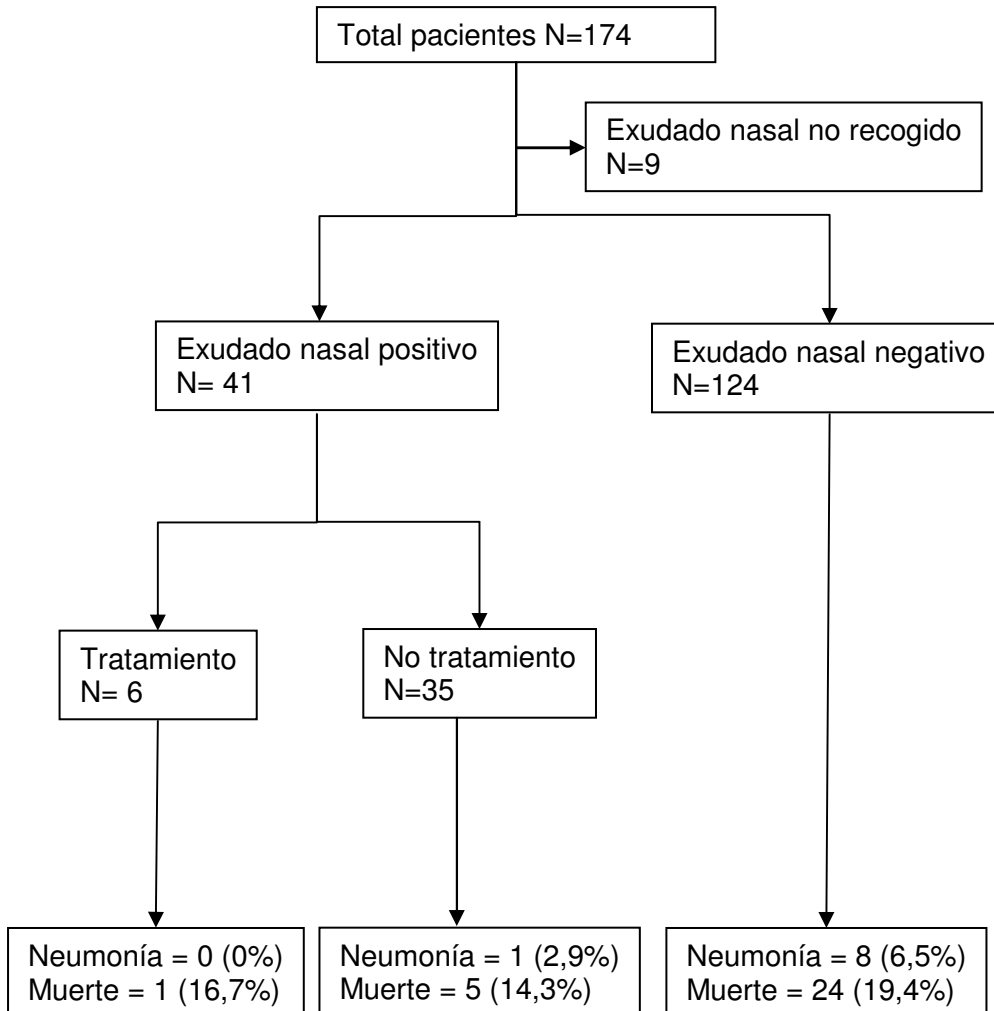


Grafico 13. Algoritmo de seguimiento y resultados en función de los hallazgos del cultivo de esputo realizado en la evaluación infectológica inicial.

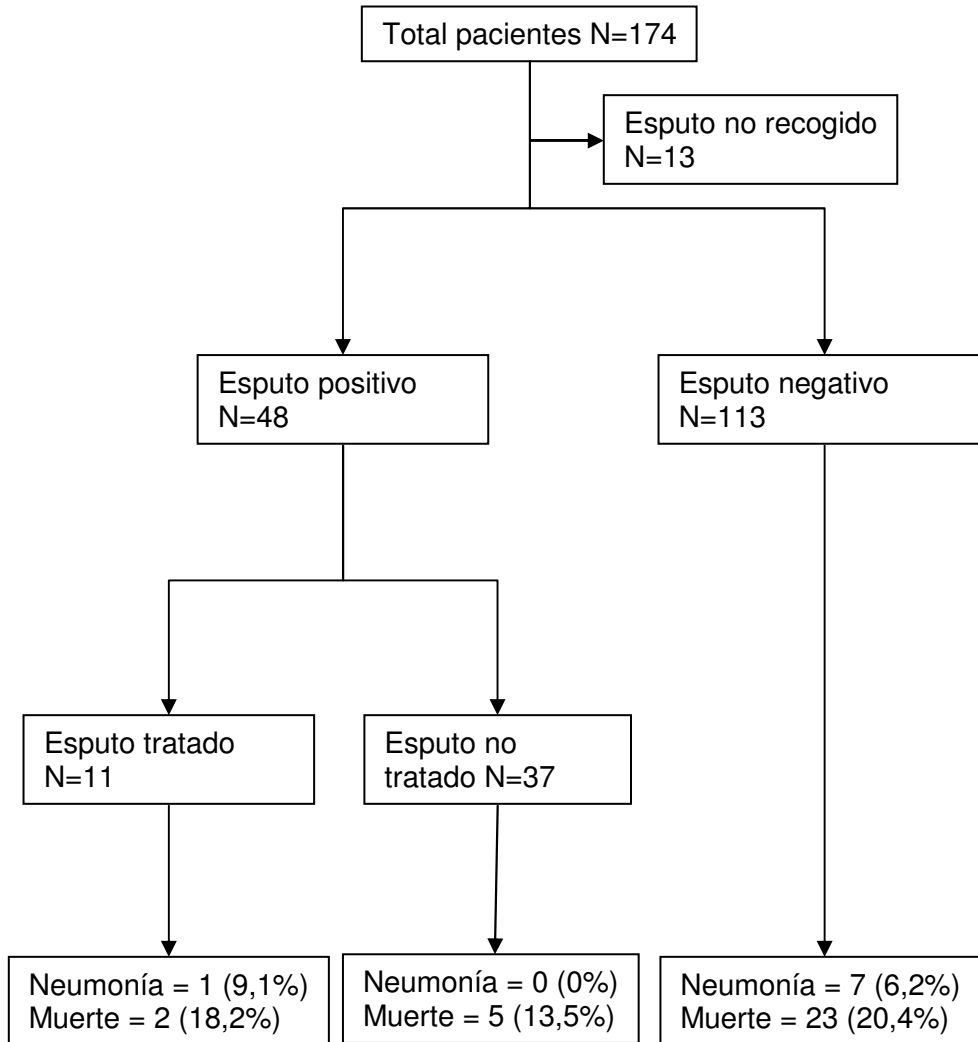
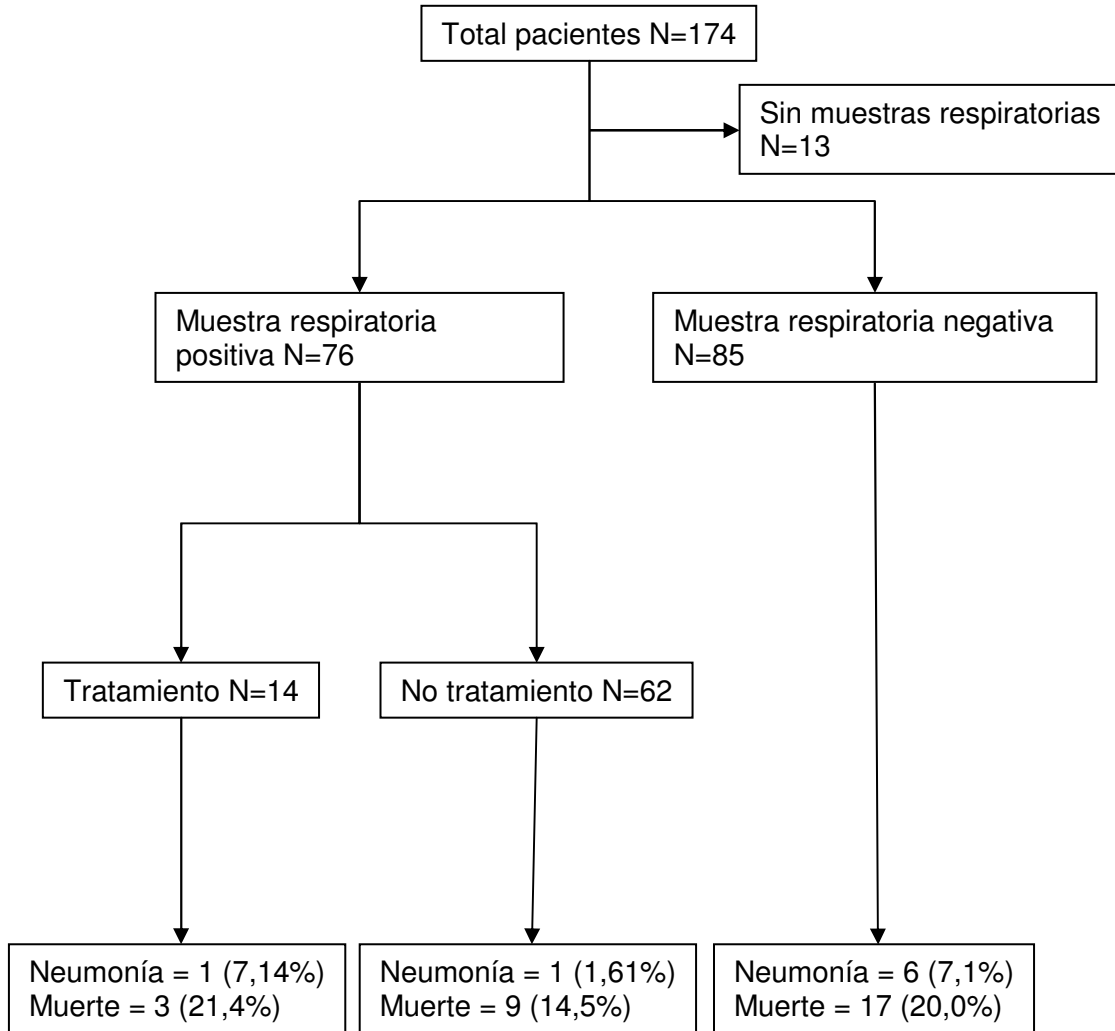


Gráfico 14. Algoritmo de seguimiento y resultados en función de los hallazgos del cultivo de esputo realizado en la evaluación infectológica inicial.



Anexos

Anexos

Anexo 1. Escala de comorbilidad de Charlson. Adaptada de Charlson et al. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chron Dis 1987;40:373-83.

<u>Variable</u>	<u>Puntuación</u>
Infarto de miocardio (se excluyen cambios electrocardiográficos sin antecedentes)	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma de aorta 6 cm)	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Hipertensión arterial	1
Alcoholismo	1
Enfermedad tromboembólica	1
Arritmia	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Hepatopatía leve (sin hipertensión portal, incluye hepatitis crónica)	1
Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órgano diana (retinopatía, nefropatía etc)	2
Tumor sin metástasis (excluir si > 5 años desde el diagnóstico)	2
Leucemia (aguda o crónica)	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA (no únicamente HIV positivo)	6

El índice de comorbilidad de Charlson equivale a la suma de todas las puntuaciones.

Anexo 2. Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus. Adaptado de American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2011*. Diab Care 2011; 34: S11.

Se considera diagnóstico de diabetes cumplir uno de los siguientes criterios:

- HbA1c \geq 6,5%.
- Glucosa en ayunas \geq 126 mg/dl.
- Glucemia tras 2 horas de sobrecarga oral de glucosa con 75 grs de glucosa \geq 200 mg/dl.
- Glucemia \geq 200 mg/dl en cualquier momento con síntomas típicos de hiperglucemia.

Para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus se requieren al menos dos determinaciones, salvo que existan datos inequívocos de hiperglucemia.

Anexo 3. Tabla para la definición de los parámetros sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y valor global

		Enfermo	Sano	
Resultado del test realizado	Positivo	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Total de positivos
	Negativo	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Total de negativos
		Total de enfermos	Total de sanos	Total de pacientes