



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD

CIENCIAS MÉDICAS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DESARROLLO DE UN MODELO PARA PREDECIR INFECCIONES EN PACIENTES RECEPTORES
DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

BERNARDO ALFONSO MARTÍNEZ GUERRA

TUTOR:

JUAN GERARDO SIERRA MADERO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA

COMITÉ TUTORIAL:

MARIO VILATOBÁ CHAPA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE TRASPLANTES

JENNIFER MARGARITA CUELLAR RODRIGUEZ

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES
TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASES CONSULT SERVICE

CIUDAD DE MEXICO, JUNIO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

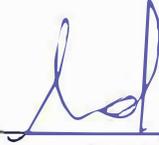


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ALUMNO

BERNARDO ALFONSO MARTÍNEZ GUERRA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



TUTOR

JUAN GERARDO SIERRA MADERO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA

CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

INDICE

Resumen	5
Marco teórico	7
<i>Importancia del trasplante como estrategia terapéutica</i>	7
<i>Principios en el manejo y seguimiento de los pacientes trasplantados: enfoque de infectología</i>	8
<i>Búsqueda y prevención de infecciones en el paciente candidato a trasplante</i>	10
<i>Generalidades sobre las infecciones en el paciente trasplantado</i>	10
<i>Escalas utilizadas para predecir el riesgo de infección</i>	13
Definición del problema	13
<i>Preguntas de investigación</i>	14
Justificación	14
Hipótesis	14
Objetivos	14
<i>Objetivo general</i>	15
<i>Objetivos específicos</i>	15
Material y métodos	16
<i>Métodos para la recolección de datos</i>	16
<i>Tamaño de muestra</i>	16
<i>Primer método (cálculo de rendimiento de prueba diagnóstica)</i>	17
<i>Segundo método (cálculo de muestra necesaria para número de predictores)</i>	18
<i>Criterios de elegibilidad</i>	19
<i>Criterios de inclusión</i>	19
<i>Criterios de exclusión</i>	19
<i>Criterios de eliminación</i>	19
<i>Variables y desenlaces</i>	19
<i>Variables independientes pretrasplante</i>	19
<i>Variables independientes al momento del trasplante y a las 72 horas posteriores al trasplante</i>	22
<i>Variables independientes del donador</i>	24
<i>Variables desenlace posteriores a 72 horas y a menos de 180 días del trasplante</i>	24
<i>Frecuencia de las mediciones y duración del seguimiento individual</i>	29
<i>Análisis estadístico</i>	29
<i>Consideraciones éticas</i>	30
Resultados. Trasplante hepático	30
<i>Pacientes receptores de trasplante hepático</i>	30
<i>Desenlaces en receptores de trasplante hepático entre los 3 y 180 días postrasplante</i>	34
<i>Factores asociados a infección en pacientes receptores de trasplante de hígado</i>	36
<i>Elaboración de modelos para predecir el desarrollo de infecciones meritorias de ingreso y/o manejo intravenoso en receptores de trasplante hepático</i>	37

Primer método (puntuación arbitraria de acuerdo con análisis multivariado por regresión logística)	37
Segundo método (puntuación de acuerdo con modelo de riesgos proporcionales)	41
<i>Análisis post-hoc: Potencia de la muestra utilizada en receptores de trasplante hepático</i>	45
Resultados. Trasplante renal	46
<i>Pacientes receptores de trasplante renal</i>	46
<i>Desenlaces en receptores de trasplante renal entre los 3 y 180 días postrasplante</i>	48
<i>Factores asociados a infección en pacientes receptores de trasplante de riñón</i>	50
<i>Elaboración de modelos para predecir el desarrollo de infecciones meritorias de ingreso y/o manejo intravenoso en receptores de trasplante renal</i>	51
Primer método (puntuación arbitraria de acuerdo con análisis multivariado por regresión logística)	51
Segundo método (puntuación de acuerdo con modelo de riesgos proporcionales)	56
<i>Análisis post-hoc. Potencia de la muestra utilizada en receptores de trasplante renal</i>	59
Discusión	60
<i>Limitaciones</i>	63
Conclusiones	64
Bibliografía	64

Resumen

Introducción. El trasplante de órgano sólido es el tratamiento más efectivo para la cirrosis hepática y la enfermedad renal crónica. Los receptores de trasplante de órgano sólido presentan un riesgo aumentado de desarrollar infecciones, las cuales constituyen una causa importante de morbimortalidad. No existen modelos validados que permitan predecir el riesgo de desarrollar infecciones graves en receptores de trasplante de órgano sólido. Se realizó un estudio con el objetivo de desarrollar modelos que permitieran predecir el desarrollo de infecciones graves entre los primeros 3 y 180 días posteriores al trasplante en receptores de trasplante hepático (TH) y trasplante renal (TR).

Materiales y métodos. Se realizó un estudio de cohorte utilizando datos de receptores de TH y TR durante el periodo comprendido entre julio del 2016 y diciembre del 2018. Se recabaron del expediente clínico datos sobre variables pre, trans y postrasplante (primeras 72 horas postquirúrgicas). El desenlace primario fue el desarrollo de una infección meritoria de hospitalización y/o manejo intravenoso en los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante. Se realizaron análisis bivariados y multivariados para determinar los factores asociados al desarrollo del desenlace. Considerando los factores con una asociación al desenlace, se utilizaron dos métodos (análisis por regresión logística y por modelo de riesgos proporcionales) para generar 4 modelos predictivos (dos para TH y dos para TR).

Resultados. Se recabaron datos de 114 receptores de TH, entre los cuales el 56% eran mujeres y la mediana de edad fue de 51 años. La indicación más frecuente de trasplante fue cirrosis por esteatosis hepática (20%). El 46% de los receptores de TH desarrolló el desenlace primario. Los factores asociados al desenlace primario que fueron ingresados al modelo predictivo elaborado utilizando regresión logística fueron la presencia de obesidad, infección grave en los 6 meses previos al trasplante, transfusión de 10 o más paquetes globulares durante el trasplante, infección diagnosticada en las primeras 72 horas postrasplante y ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas en las primeras 72 horas postrasplante. Se asignó una puntuación acorde a la presencia de las variables. Utilizando diferentes puntos de corte acorde a la asignación de puntajes, el modelo alcanzó un valor predictivo positivo mayor al 90%. Los factores asociados al desenlace primario que fueron ingresados al modelo predictivo elaborado utilizando análisis por riesgos proporcionales fueron obesidad, puntaje MELD al momento del trasplante \geq 25 puntos, infección grave en los 6 meses previos al trasplante, transfusión de 10 o más paquetes globulares durante el trasplante y ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas en las primeras 72 horas postrasplante. Se asignó una puntuación acorde a la presencia de las variables. Utilizando diferentes puntos de corte acorde a la asignación de puntajes, el modelo alcanzó un valor predictivo positivo mayor al 80%.

Se recabaron datos de 178 receptores de TR, entre los cuales el 38% eran mujeres y la mediana de edad fue de 38 años. La indicación más frecuente de trasplante fue enfermedad renal por

causa desconocida (48%). El 41% de los receptores de TR desarrolló el desenlace primario. Los factores asociados al desenlace primario que fueron ingresados al modelo predictivo elaborado utilizando regresión logística fueron sexo mujer, puntaje de Charlson pretrasplante >4, donador cadavérico, reintervención en las primeras 72 horas postrasplante, infección en las primeras 72 horas postrasplante. Se asignó una puntuación acorde a la presencia de las variables. Utilizando diferentes puntos de corte acorde a la asignación de puntajes, el modelo alcanzó un valor predictivo positivo mayor al 80%. Los factores asociados al desenlace primario que fueron ingresados al modelo predictivo elaborado utilizando análisis por riesgos proporcionales fueron sexo mujer, donador cadavérico, reintervención en las primeras 72 horas postrasplante, infección en las primeras 72 horas postrasplante, leucocitos <4,000 c/uL en las primeras 48 horas postrasplante. Se asignó una puntuación acorde a la presencia de las variables. Utilizando diferentes puntos de corte acorde a la asignación de puntajes, el modelo alcanzó un valor predictivo positivo mayor al 80%.

Conclusión. Se logró elaborar 4 modelos predictivos del desarrollo de infecciones meritorias de hospitalización y/o manejo intravenoso en los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante. Los modelos presentaron un rendimiento aceptable. Para definir el mejor uso de los modelos elaborados, es necesario realizar una validación prospectiva.

Marco teórico

El trasplante de órgano sólido (TOS) es, hoy en día, el tratamiento de elección de múltiples patologías. Desde la implementación del primer trasplante exitoso de riñón en 1954, se ha observado un aumento constante en el número receptores de TOS a nivel mundial.¹ Dicha tendencia se ha acompañado de un aumento en la sobrevida de los pacientes trasplantados gracias al desarrollo de estrategias multidisciplinarias para el manejo de complicaciones, tales como rechazo e infecciones durante el seguimiento a corto, mediano y largo plazo.^{2,3} En Estados Unidos, la mortalidad en pacientes trasplantados disminuyó de 4.1% en 1996 a 2.5% en 2014. Aun cuando la mortalidad ha mejorado de manera significativa, las infecciones continúan representando uno de los principales problemas en los receptores de TOS.⁴ Es necesario investigar cuales son los factores asociados a infecciones en ésta población.

Importancia del trasplante como estrategia terapéutica

El TOS constituye el tratamiento más efectivo para la enfermedad renal crónica (ERC),⁵ la falla hepática fulminante y la cirrosis hepática (CH);⁶ todas patologías de gran importancia e impacto en la población. Se ha observado que la sobrevida aumenta de manera significativa en pacientes receptores de trasplante de hígado (TH) al comparar con los pacientes no sometidos al procedimiento (11.6 vs 3.1 años), mientras que en el caso de pacientes con ERC, el trasplante renal (TR) aumenta la sobrevida al comparar con los pacientes que se mantienen en diálisis (12.4 vs 5.4 años).⁷

A nivel mundial, la frecuencia del TOS ha aumentado de manera constante. En Estados Unidos, se llevaron a cabo 8,250 TH y 21,167 TR en el 2018. Lo anterior contrasta con los 5,001 TH y 13,631 TR llevados a cabo en el año 2000.⁸ En Europa se llevaron a cabo 4,362 TH y 7,754 TR durante el año 2000, mientras que en 2017 las cifras aumentaron a 10,365 y 27,283, respectivamente.⁹ En México, la frecuencia de trasplantes también ha mostrado una tendencia al alza. De acuerdo con cifras del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), del 2008 al 2018 se llevaron a cabo 1,638 TH y 30,082 TR.¹⁰ En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), de acuerdo con datos de los departamentos de Gastroenterología y Nefrología, el número de pacientes sometidos a TOS ha aumentado gradualmente. Durante el año 2018 se llevaron a cabo 50 TH y 73 TR en nuestra institución.

Es claro que con el tiempo aumentará el número pacientes trasplantados, y si bien la mejoría de las estrategias de manejo de los pacientes ha disminuido la morbimortalidad, las infecciones y la toxicidad por inmunosupresores seguirán teniendo un papel preponderante en los desenlaces de los receptores de TOS.¹¹

Principios en el manejo y seguimiento de los pacientes trasplantados: enfoque de infectología

El manejo de los pacientes receptores de trasplante debe de ser multidisciplinario y debe de comprender las múltiples etapas por las que el paciente atravesará durante su atención. El manejo adecuado debe de iniciar durante la evaluación del paciente como candidato a recibir un TOS. Durante este periodo, el paciente debe de ser sometido a una evaluación cuidadosa que tiene como objetivo establecer si es o no un candidato a recibir un órgano o tejido. Los pacientes deben ser valorados por múltiples especialistas, incluido el equipo de infectología. El protocolo general de estudio del candidato a trasplante sale de la mira del presente trabajo por lo que solamente se mencionará el papel del equipo de infectología más adelante.

Generalmente, los pacientes candidatos a TOS son sujetos a una inmunosupresión profunda con regímenes de inducción y diferentes agentes al momento de la cirugía, tales como basiliximab, timoglobulina y metilprednisolona.¹² Además de las complicaciones asociadas a los medicamentos y la toxicidad inherente a ellos, existe el riesgo de diferentes complicaciones quirúrgicas que pueden limitar el pronóstico de los pacientes.¹³ Dichas complicaciones influyen de manera importante en el riesgo de infecciones postoperatorias y se han establecido factores de riesgo específicos en el transquirúrgico que norman el tratamiento profiláctico subsecuente.¹⁴ Una vez que los pacientes recuperan la función orgánica, es necesario continuar con el manejo profiláctico e inmunosupresor de mantenimiento.¹⁵ Es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes debido a

que durante el periodo postrasplante mediato y tardío, el riesgo de infecciones permanece.¹⁶

Adicionalmente, debido a los regímenes inmunosupresores de mantenimiento, existe un elevado riesgo de comorbilidades metabólicas y cáncer, ambas complicaciones asociadas al desarrollo de infecciones graves. Se ha reportado el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de glucosa y diabetes en 26% y 34% de los receptores de TR que reciben ciclosporina A y tacrolimus respectivamente.¹⁷ El uso de inhibidores de calcineurina se ha asociado al desarrollo de hipertensión. En un estudio de cohorte de pacientes receptores de TR se observó desarrollo de hipertensión en el 16% de los casos tratados con tacrolimus y 23% de los casos tratados con ciclosporina A.¹⁸ Al comparar con la población general, los receptores de TOS presentan una mayor frecuencia de ciertos tipos de cáncer. Se ha asociado un exceso de riesgo a diversas neoplasias tales como sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, linfoma no Hodgkin, cáncer de hígado, ano, pulmón, riñón, colon, y páncreas, entre otros.¹⁹ El manejo de medicamentos inmunosupresores debe de considerar las múltiples interacciones que se pueden presentar con otros fármacos.²⁰ De la misma manera existe el riesgo de recaída de ciertas enfermedades. Lo anterior se ha observado hasta en el 46% de los receptores de TH por hepatitis autoinmune, el 30% de los trasplantados por colangitis esclerosante primaria y el 50% de los trasplantados por cirrosis biliar primaria.²¹ La recaída de enfermedades glomerulares se observa hasta en el 50% de los receptores de TR.²² La recaída de las causas que llevaron en un primer momento al trasplante, representa un escenario que podría favorecer desarrollo de infecciones.

Los episodios de rechazo merecen especial mención. Los episodios de rechazo del injerto se caracterizan por la disminución o pérdida de la función del injerto debido a la activación de la respuesta inmunitaria del receptor contra antígenos propios del injerto.²³ Los episodios de rechazo impactan el pronóstico de diferentes maneras, pues se han asociado a pérdida del injerto y a mortalidad.²⁴ Los episodios de rechazo y su tratamiento predisponen, además, al desarrollo de infecciones.²⁵ De manera similar, se ha descrito el efecto de las infecciones (sobre todo virales) sobre la incidencia de disfunción del injerto. Algunas infecciones que se han asociado a

disfunción del injerto incluyen infección por citomegalovirus (CMV), virus BK, virus respiratorios, virus hepatitis C (VHC), infecciones de vías urinarias recurrentes e infecciones y colonización por *Aspergillus sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*.²⁶

Búsqueda y prevención de infecciones en el paciente candidato a trasplante

Es necesario realizar una historia clínica completa al paciente candidato a trasplante, quien además y por definición, presenta inmunosupresión funcional.^{27,28}

Se debe de realizar una búsqueda exhaustiva de infecciones activas y/o latentes y factores de riesgo para enfermedades infecciosas. La presencia de una infección norma el manejo y seguimiento de los pacientes durante todas las etapas del trasplante. Idealmente, se deben de realizar serologías para detección de infección y/o exposición a virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus Epstein Barr (VEB), CMV, virus herpes simple (VHS), virus varicela zoster (VVZ), *Treponema pallidum* (utilizando VDRL o RPR), *Toxoplasma gondii*, rubeola, parotiditis y sarampión (utilizando determinaciones específicas de IgG).²⁹ Se debe de realizar escrutinio para el descarte de exposición a tuberculosis por medio de radiografía de tórax e IGRA/PPD y, en caso de ser positivo, es necesario descartar enfermedad activa.² Dependiendo de la exposición en áreas endémicas, puede ser necesario descartar infecciones por *Strongyloides stercoralis*, *Leishmania sp*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides sp*, *Trypanosoma cruzi*, *Schistosoma sp*, virus linfotrópico de células T humanas y virus hepatitis A, entre otros.¹⁶

El periodo pretrasplante es un momento ideal para brindar consejería para un estilo de vida saludable orientado a evitar el desarrollo de infecciones pre y postrasplante. Se recomienda completar el esquema de vacunación del adulto previo al trasplante, pues las vacunas de virus vivos atenuados tienen una contraindicación en los pacientes inmunosuprimidos.³⁰

Generalidades sobre las infecciones en el paciente trasplantado

Como se ha comentado previamente, los pacientes sometidos a trasplante se encuentran en un riesgo aumentado para el desarrollo de infecciones. El tipo de agente causal de las diferentes infecciones depende en gran medida de los factores

de riesgo previos, la inmunosupresión propia del manejo y la insuficiencia orgánica, y de la temporalidad de su presentación.³¹ Debido a un “estado neto de inmunosupresión” (Tabla 1), la respuesta inflamatoria irregular del receptor de TOS contribuye al diagnóstico tardío de los síndromes infecciosos.¹⁶ Se ha observado que, en receptores de trasplante ingresados debido a complicaciones infecciosas, la fiebre puede estar presente en un porcentaje tan bajo como el 32%, al tiempo que hasta 40% de los pacientes con infecciones puede presentar leucopenia.³² Si bien no hay estudios prospectivos que comparen el tiempo a inicio de manejo antimicrobiano y la presentación clínica inicial, la respuesta inflamatoria alterada podría asociarse a diagnósticos en fases tardías o diseminadas. El diagnóstico y tratamiento antimicrobiano tardío podrían asociarse a peores desenlaces.³³

Tabla 1. Factores que contribuyen al estado neto de inmunosupresión

Terapia inmunosupresora (tipo, secuencia, intensidad)	Terapias previas (quimioterapia y/o antimicrobianos)
Alteraciones en integridad de barreras (vías, drenajes)	Neutropenia, linfopenia, hipogammaglobulinemia
Condiciones metabólicas (uremia, desnutrición, diabetes, alcoholismo, edad avanzada, etc)	Defectos inmunes adicionales (polimorfismos, enfermedades autoinmunes)
Complicaciones técnicas (lesión al injerto, colecciones de líquidos, heridas)	Infecciones virales (herpesvirus, hepatitis, VIH, influenza)

En los pacientes sometidos a TOS, la temporalidad de infecciones se divide en aquellas que se presentan en los primeros 30 días posteriores al trasplante, entre los 30 y los 180 días posteriores al trasplante y aquellas posteriores a 180 días del trasplante.² La clasificación se basa en el tipo de microorganismos más prevalentes en las diferentes temporalidades, lo cual es una consecuencia de la exposición a procedimientos invasivos y a diferentes esquemas de inmunosupresión.

Durante los primeros 30 días postrasplante, los pacientes son especialmente susceptibles a infecciones nosocomiales, tales como las derivadas de complicaciones quirúrgicas (fugas anastomóticas, requerimiento transfusional por sangrado intraoperatorio, infecciones de sitio quirúrgico), ventilación mecánica prolongada, infecciones invasivas por *Candida sp*, colitis por *Clostridioides difficile*, infecciones asociadas a líneas intravasculares, neumonía intrahospitalaria e infecciones de vías urinarias.^{14,31,34} Las infecciones derivadas del donador (sobre

todo aquellas ocasionadas por virus herpes) pueden presentarse en este periodo de manera diseminada y con involucro multiorgánico.³⁵ Los agentes bacterianos causales más comunes durante el periodo temprano corresponden bacilos Gram-negativos entéricos, bacilos Gram-negativos no fermentadores y cocos Gram-positivos.¹³ Se ha descrito una mayor frecuencia de aislamientos multidrogosresistentes en los receptores de TOS.^{36,37}

De los 30 días a los 6 meses postrasplante, las principales infecciones oportunistas corresponden a aquellas ocasionadas por agentes virales (CMV, VEB, VVZ, virus hepatitis B y C), agentes oportunistas tales como *Pneumocystis jirovecii*, *T. gondii*, *Aspergillus sp* y otros hongos filamentosos, hongos endémicos, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia sp*, *Strongyloides stercoralis* y *Trypanosoma cruzi*.³⁸⁻⁴⁰ Las infecciones bacterianas mantienen un papel preponderante durante este periodo.⁴¹ En este periodo, las infecciones corresponden una causa importante de morbimortalidad⁴² y se asocian al 65% de las rehospitalizaciones.⁴³

Posterior a los 6 meses postrasplante, el riesgo de infección tiende a disminuir. Muchos de los agentes que se presentan en los primeros 6 meses postrasplante suelen presentarse también en periodos más tardíos, sin embargo, los patógenos más comunes corresponden a aquellos adquiridos en la comunidad. Destacan además las infecciones oportunistas por virus respiratorios, papilomavirus, *Cryptococcus sp*, *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias no tuberculosas. El síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado a VEB suele diagnosticarse posterior a los primeros 6 meses del trasplante.^{16,31,41}

Una mención especial merece el riesgo de infecciones dado durante los episodios de rechazo del injerto. Debido a los regímenes de inmunosupresión utilizados para el tratamiento de rechazo, el riesgo de infecciones y los agentes causales son similares a los observados en los primeros 180 días postrasplante.^{2,16}

Se ha reportado que del 50 al 68% de los receptores de TH presentarán una infección que sea meritoria de manejo intrahospitalario durante su seguimiento.⁴⁴ En el caso de los receptores de TR, se ha documentado que del 34 al 60% presentarán una infección que sea meritoria de manejo intrahospitalario durante su seguimiento.⁴⁵

Escalas utilizadas para predecir el riesgo de infección

Se ha establecido la utilidad de algunas escalas y modelos para predecir el desarrollo de desenlaces adversos en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, particularmente en trasplante de hígado. Los principales modelos que se han utilizado son Model for End-stage Liver Disease (MELD), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment (CLIF-SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) y el puntaje Child Turcotte-Pugh.⁴⁶⁻⁴⁹ Dichos modelos han mostrado ser útiles en la predicción de mortalidad, y si bien en los estudios realizados, una de las causas principales de mortalidad son los procesos infecciosos, dichas escalas no se han validado para predecir el riesgo de desarrollar infección. Al momento no se ha desarrollado una escala validada externamente con el fin de predecir el desarrollo de infección en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. Elkholy y cols. desarrollaron una escala para predecir infecciones postoperatorias utilizando datos de 100 pacientes sometidos a TH de donador vivo. En su análisis, las variables que mostraron una relación fueron PCR ≥ 10 mg/dL, cuenta de leucocitos $> 11 \times 10^9$ células/L, bilirrubina ≥ 4.4 mg/dL, presencia de complicaciones biliares y fiebre. Las variables fueron registradas en el postoperatorio y se asignó un punto por cada variable presente de manera tal que se atribuyó un puntaje a cada paciente. Los puntajes mayores a 2 predijeron la presencia de infecciones con una sensibilidad del 75% y especificidad del 91%.⁵⁰ Los esfuerzos por elaborar modelos que consideren el riesgo de infección y rechazo acorde a la inmunosupresión en receptores de TR han sido escasos. Se han propuesto modelos bidimensionales para predecir el riesgo de desenlaces adversos.⁵¹ Recientemente se publicó el desarrollo de una escala para predicción de desarrollo de infecciones graves utilizando datos de 168 receptores de TR, siendo las variables asociadas el uso de micofenolato y disminución en la población de linfocitos CD4+ y NK. Dicha escala no ha sido validada interna ni externamente.⁵²

Definición del problema

Las infecciones ocupan un lugar preponderante en la morbimortalidad de los receptores de TOS. Si bien el desarrollo de infecciones se ha asociado a varios factores de riesgo establecidos y existen recomendaciones de profilaxis en situaciones específicas,⁵³ no existen modelos pronósticos que permitan predecir el desarrollo de esta complicación. El seguimiento de los receptores de trasplante y el manejo inmunosupresor deben de tomar en cuenta el riesgo inherente a la inmunosupresión, sin embargo, no existen modelos ni recomendaciones de seguimiento o manejo inmunosupresor o antibiótico profiláctico específicas de acuerdo con el riesgo individual de desarrollar infecciones graves.

Preguntas de investigación

¿Es posible desarrollar un modelo que prediga el desarrollo de infecciones graves en receptores de trasplante de órgano de acuerdo con la presencia de factores de riesgo?

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección grave en receptores de trasplante de órgano sólido?

Justificación

Debido a que se espera un aumento en el número y sobrevida de los pacientes trasplantados, es necesario desarrollar herramientas pronósticas confiables en esta población. Es bien sabido que los pacientes sometidos a TOS presentan un elevado riesgo de infecciones, mismas que se asocian a morbimortalidad. No solamente es necesario conocer a fondo los factores de riesgo involucrados, sino estudiar el papel específico que juega su interacción en el desarrollo de infecciones graves. Realizar un estudio en pacientes receptores de TOS con el fin de desarrollar modelos pronósticos que, junto con una evaluación individualizada, permitan establecer medidas preventivas y aumentar el índice de sospecha de infección, se podría asociar a una mejoría en los desenlaces de los pacientes. El presente estudio plantea la elaboración de modelos predictores, no la aplicación de medidas preventivas específicas, por lo que en este momento no se plantea un beneficio directo derivado del estudio. Se espera, en cambio, un beneficio indirecto a la larga,

ya que el desarrollo de modelos pronósticos podría facilitar el desarrollo de protocolos de investigación para normar el tratamiento profiláctico y el seguimiento de pacientes con factores de riesgo específicos.

Hipótesis

Utilizando información sobre factores de riesgo cercanos al momento del trasplante de órgano sólido, se elaborarán modelos que permitirán predecir el desarrollo infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso durante los primeros 3 a 180 días del trasplante con valor predictivo positivo de al menos 80%.

Objetivos

Objetivo general

Elaborar modelos que permitan predecir el desarrollo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso durante los primeros 3 a 180 días del trasplante en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. Se elaborarán modelos para receptores de trasplante hepático y para receptores de trasplante renal por separado.

Objetivos específicos

1. Describir y analizar las características demográficas y clínicas basales, las indicaciones de trasplante y el manejo de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido en el INCMNSZ.
2. Describir la frecuencia, características y tipo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido en el INCMNSZ. Se documentarán los casos y la información disponible aun cuando su tratamiento y diagnóstico se hayan brindado en un entorno hospitalario diferente al INCMNSZ.
3. Describir y analizar los factores en el periodo pre y peritrasplante que muestren una asociación con el desarrollo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso dentro de los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante.

4. Describir y analizar el rendimiento predictivo de los modelos desarrollados.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, observacional, longitudinal y unicéntrico con el fin de recabar información a partir del expediente electrónico y físico de los pacientes sometidos a trasplante hepático o renal con el fin de desarrollar modelos predictivos. Se recolectó información sobre los desenlaces durante los primeros 3 a 180 días a partir del trasplante. Se recolectó información de todos los receptores de trasplante de órgano sólido en el periodo comprendido entre el 1 de julio del 2016 y el 31 de diciembre del 2018.

Métodos para la recolección de datos

Se realizó una revisión de expedientes físicos y electrónicos. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, para asegurar el control de calidad de la recolección de datos, la captura se hizo por duplicado. Se revisó la concordancia de los datos por duplicado. Se generó una hoja de captura de datos diseñada específicamente para el protocolo. Las hojas de captura de datos fueron elaboradas por los investigadores. Se desarrollaron también las instrucciones de llenado. En las hojas recopiló información de las variables definidas más adelante. Debido a que no existen escalas o modelos validados que permitan predecir el riesgo de desarrollar infecciones graves en pacientes trasplantados de órgano sólido, no existen formatos validados o con controles de calidad publicados. Los datos capturados en la hoja de recolección fueron posteriormente computados en Excel y en STATA V 15.0 (Texas, USA) para la realización del análisis estadístico.

Tamaño de muestra

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio y para asegurar la mayor calidad posible, se utilizaron dos métodos para cálculo de tamaño de muestra tomando en cuenta antecedentes previamente publicados. Se ha reportado que hasta del 50 al 68% de los receptores de TH presentarán una infección que sea meritoria de manejo

intrahospitalario durante su seguimiento.⁴⁴ En el caso de los receptores de TR, se ha documentado que del 34 al 60% presentarán una infección que sea meritoria de manejo intrahospitalario durante su seguimiento.⁴⁵ Se ha desarrollado previamente una escala para predecir infecciones en receptores de trasplante de órgano sólido con una sensibilidad del 75% y especificidad del 91%.⁵⁰

Primer método (cálculo de rendimiento de prueba diagnóstica)

Para receptores de hígado, se asumió una proporción de pacientes con el desenlace de 50%, sensibilidad de 90%, especificidad de 90% y una precisión de 10%. Se utilizó la siguiente fórmula⁵⁴ tomando en cuenta un nivel de significancia alfa de 0.05:

$$n_{Se} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \widehat{Se}(1 - \widehat{Se})}{d^2 \times Prev}$$

$$n_{Sp} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \widehat{Sp}(1 - \widehat{Sp})}{d^2 \times (1 - Prev)}$$

Donde:

$Z_{\alpha/2}$ equivale a 1.96

Se equivale a la sensibilidad predicha

Sp equivale a la especificidad predicha

d^2 equivale a precisión

Prev equivale a la prevalencia esperada

$$n_{se} = \frac{1.96^2 \times 0.90 \times 0.10}{0.1^2 \times 0.50} \quad n_{se} = 69.12$$

$$n_{sp} = \frac{1.96^2 \times 0.90 \times 0.10}{0.1^2 \times 0.50} \quad n_{sp} = 69.12$$

Se calculó el número de muestra en 70 pacientes receptores de TH.

Para receptores de riñón se asumió una proporción de pacientes con el desenlace de 34%, sensibilidad de 90%, especificidad de 90% y una precisión de 10%. Se utilizó la siguiente fórmula⁵⁴ tomando en cuenta un nivel de significancia alfa de 0.05:

$$n_{Se} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \widehat{Se}(1 - \widehat{Se})}{d^2 \times Prev}$$

$$n_{Sp} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \widehat{Sp}(1 - \widehat{Sp})}{d^2 \times (1 - Prev)}$$

Donde:

$Z_{\alpha/2}$ equivale a 1.96

Se equivale a la sensibilidad predicha

Sp equivale a la especificidad predicha

d^2 equivale a precisión

Prev equivale a la prevalencia esperada

$$n_{se} = \frac{1.96^2 \times 0.90 \times 0.10}{0.1^2 \times 0.34} \quad n_{se} = 101.60$$

$$n_{sp} = \frac{1.96^2 \times 0.90 \times 0.10}{0.1^2 \times 0.66} \quad n_{sp} = 52.39$$

Se calculó el número de muestra en 102 pacientes receptores de TR.

Segundo método (cálculo de muestra necesaria para número de predictores)

Se utilizó la fórmula:⁵⁵

$$n = \frac{\exp(-0.508 + 0.299 \ln(\Phi) + 0.504 \ln(P) - \ln(MAPE))}{0.544}$$

Donde:

ln=Logaritmo natural

Φ = proporción de desenlace anticipada

P= número de predictores anticipados

MAPE= error medio absoluto predicho

Para receptores de hígado se asumió una proporción de pacientes con el desenlace de 50% y un error medio absoluto predicho de 10%. Asumiendo que se encontrarían al menos 5 predictores del desenlace. Se estimó el número necesario de muestra en 87 pacientes receptores de TH.

Para receptores de riñón se asumió una proporción de pacientes con el desenlace de 34% y error medio absoluto predicho de 10%. Asumiendo que se encontrarían al

menos 5 predictores del desenlace. Se estimó el número necesario de muestra en 72 pacientes receptores de TR.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Se incluyeron a todos los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido por cualquier causa en el INCMNSZ durante el periodo comprendido entre el 1 de julio del 2016 y el 31 de diciembre del 2018.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron a los pacientes que no contaran con un expediente médico institucional que pueda ser sujeto a revisión.
- Se excluyeron a los pacientes que hubieran sido sometidos a trasplante simultáneo de riñón e hígado.

Criterios de eliminación

- Fallecimiento en las primeras 72 horas posteriores al trasplante.
- En los casos en los que se realizó un segundo trasplante en menos de 180 días a un mismo paciente, el segundo trasplante fue catalogado como una reintervención y el seguimiento para la generación del modelo comprendió los primeros 3 a 180 días transcurridos a partir del primer trasplante.

Variables y desenlaces

Las siguientes variables se registraron con el fin de generar los modelos predictivos a menos de que se enuncie lo contrario.

Variables independientes pretrasplante

- Tipo de trasplante realizado de acuerdo con el injerto y relación con el donador: trasplante renal donador vivo relacionado (TRDVR), trasplante renal donador vivo no relacionado (TRDVNR), trasplante renal donador cadavérico (TRC), trasplante hepático ortotópico (THO).

- Sexo (hombre y mujer).
- Diagnóstico principal y motivo de trasplante.
- Se calcularon y registraron los resultados de MELD y MELD-Na al momento del trasplante utilizando los parámetros necesarios más próximos previos al momento del trasplante. Se registró la clasificación Child-Pugh (A, B o C) y KDIGO (1, 2, 3, 4 o 5) de mayor gravedad registrada en los 6 meses previos al trasplante.
- Comorbilidades presentes al momento del trasplante de acuerdo con el índice de comorbilidad de Charlson.
- Historia de valoración por infectología previa al trasplante definida como el hecho de haber recibido una consulta de infectología durante la cual se haya realizado una nota de evolución documentada en el expediente clínico.
- Resultados de determinación de IgG para VEB y CMV (positivo o negativo).
- Estatus de alto riesgo para infección por CMV. Se definió como alto riesgo para infección por citomegalovirus el hecho de documentar receptor con IgG negativo y donador con IgG positivo o bien, haber recibido globulina anti-timocito como inducción independientemente del estatus de serología.
- Diagnóstico de tuberculosis latente determinado por resultado de PPD (≥ 10 milímetros) o IGRA positivo. Se recabó el hecho de haber iniciado o no, terapia con isoniazida o rifampicina previo al trasplante.
- Resultado del último urocultivo tomado al menos 12 meses previo al trasplante. Se registró la especie de bacteria u hongo y la susceptibilidad a antibióticos determinada por métodos de referencia en el laboratorio de microbiología institucional.
- Resultado de últimos cultivos en búsqueda de colonización nasofaríngea tomados al menos 12 meses previos al trasplante. Se registró la especie de bacteria u hongo y la susceptibilidad a antibióticos determinada por métodos de referencia en el laboratorio de microbiología institucional.
- En caso de obtener un aislado o información disponible se consignó el tipo de muestra, el género y especie, así como el perfil de antibiograma y la resistencia a antimicrobianos de acuerdo con el antibiograma. Se consideró

resistencia si el aislado era resistente a al menos un antibiótico en la familia de antimicrobianos en cuestión. Para microorganismos con resistencias intrínsecas no se consideró resistencia en dicho apartado (p. ej. bacilos Gram negativos y vancomicina/linezolid, *Pseudomonas sp* y ertapenem, etc.).

- Resultados anormales de radiografía o tomografía computada de tórax más próximos al trasplante realizada en los seis meses previos al trasplante. Se registró la presencia de ocupación alveolar, consolidaciones, nódulos o derrame pleural de acuerdo con los reportes del personal del departamento de radiología de nuestro instituto. En caso de no encontrarse los hallazgos comentados, se registró ausencia de datos patológicos a nivel pulmonar.
- Historia de diagnóstico de una infección meritoria de manejo intravenoso o intrahospitalario dentro de los seis meses previos al trasplante. Se registró la variable de acuerdo con los reportes del expediente independientemente del sitio de diagnóstico y manejo.
- Infección activa al momento del trasplante. Se definió como infección activa a la necesidad, evaluada por el médico tratante, de recibir medicamentos antiinfecciosos con fines terapéuticos (no profilácticos) en cualquier momento de las 48 horas previas a la realización del trasplante.
- Uso de cualquier esteroide con actividad glucocorticoide predominante, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina A, azatioprina, mofetil micofenolato/ácido micofenólico, agentes quimioterapéuticos o anticuerpos mono o policlonales en cualquier momento de los 6 meses previos al trasplante siempre y cuando no se utilizaran con el fin de brindar inmunosupresión para evitar el rechazo temprano del injerto a trasplantar.
- Uso de terapia de sustitución renal por medio de hemodiálisis o diálisis peritoneal dentro de los 6 meses previos al trasplante y por cualquier indicación.
- Terapia con norepinefrina, dobutamina o vasopresina a cualquier dosis en cualquier momento de las 24 horas previas al trasplante.
- Uso de oxígeno suplementario por cualquier vía y a cualquier dosis o flujo en cualquier momento de las 24 horas previas al trasplante.

- Uso de nutrición parenteral total por vía central o periférica a cualquier dosis en cualquier momento dentro de los tres meses previos al trasplante.
- Presencia de encefalopatía hepática o escala de coma de Glasgow con un valor menor a 15 en cualquier momento de las 24 horas previas al trasplante.

Variables independientes al momento del trasplante y a las 72 horas posteriores al trasplante

- Edad en años, peso en kilogramos y talla en metros registradas más próximas al momento del trasplante.
- Técnica quirúrgica empleada de acuerdo con el trasplante realizado. Se registró para trasplante hepático la técnica de exclusión total de cavas, *piggy back* u otra. Se registró para trasplante renal la técnica de acuerdo con tipo de anastomosis ureteral intravesical, extravesical u otra. El registro de la técnica fue acorde con los reportes del equipo de cirugía.
- Tiempos de isquemia fría y duración total de la cirugía de trasplante en horas y minutos.
- Tipo de anastomosis biliar de acuerdo con los reportes del equipo de cirugía. Se registró la presencia de anastomosis colédoco-colédoco, derivación biliodigestiva u otra.
- Existencia de complicaciones intraoperatorias tales como de fuga de contenido intestinal, biliar, urinario u otro de acuerdo con los reportes del equipo de cirugía.
- Existencia de complicaciones intraoperatorias tales como daño advertido a injerto, vasos sanguíneos, víscera hueca, conductos biliares, vías urinarias u otros de acuerdo con los reportes del equipo de cirugía.
- Presencia o ausencia de trombosis portal en casos de trasplante hepático o renal en casos de trasplante de riñón al momento del tiempo quirúrgico de acuerdo con los reportes del equipo de cirugía.
- Número de unidades de paquetes globulares, aféresis plaquetarias, crioprecipitados y plasma fresco durante el tiempo quirúrgico de acuerdo con los reportes del equipo de cirugía.

- Resultados de cultivos tomados durante el tiempo quirúrgico en cualquier tipo de muestra biológica. Se registró la especie de bacteria u hongo y la susceptibilidad a antibióticos determinada por métodos de referencia en el laboratorio de microbiología institucional.
- Medicamento inmunosupresor utilizado en la inducción al momento del trasplante o en las primeras 24 horas posteriores de acuerdo con los reportes del equipo de cirugía. Se registró el uso de globulina antitimocito o timoglobulina, metilprednisolona, basiliximab, rituximab o cualquier otro inmunosupresor intravenoso. Se registró el uso de plasmaféresis.
- Valores de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y linfocitos, plaquetas, transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, sodio, potasio e INR más próximos previos al trasplante y más próximos a las 48 a 72 horas posteriores al trasplante. Los valores se registraron como las unidades de medición estandarizadas por el laboratorio clínico institucional. En caso de más de una determinación entre las primeras 48 y 72 horas posteriores al trasplante, se eligió la determinación más cercana a las primeras 48 horas.
- Uso de terapia de sustitución renal con hemodiálisis o diálisis peritoneal en las primeras 72 horas posteriores al trasplante
- Realización de reintervención quirúrgica abierta, laparoscópica, endoscópica o percutánea en cualquier momento durante las primeras 72 horas posteriores al trasplante.
- Diagnóstico de infección y/o uso de tratamiento antiinfeccioso intravenoso dentro de las primeras 72 horas posteriores al trasplante. Los eventos de infección dentro de las primeras 72 horas posteriores al trasplante no se registraron como desenlaces. Los criterios utilizados para la definición de infección se describen en apartados posteriores.
- Tiempo de estancia en días completos en la unidad de cuidados intensivos posterior al trasplante.

- Tiempo de ventilación mecánica invasiva (VMI) posterior al trasplante. Se definió el tiempo de permanencia de tubo endotraqueal en lapsos de menos de 24 horas, 24 a 48 horas, 48 a 72 horas o más de 72 horas.
- Rechazo del injerto en las primeras 72 horas del trasplante. Se definió ya fuera por biopsia o por la necesidad de administración de tratamiento específico contra rechazo activo con dosis intravenosas de esteroides con actividad predominante glucocorticoide, anticuerpos mono o policlonales o plasmaféresis.
- Pérdida del injerto en las primeras 72 horas del trasplante. Se definió por la necesidad de ser sometido a retrasplante en las primeras 72 horas posteriores al trasplante.

Variables independientes del donador

- Resultado de serología para CMV.

Variables desenlace posteriores a 72 horas y a menos de 180 días del trasplante

Para la generación de las escalas se utilizó como desenlace primario el primer episodio infeccioso que cumpliera con los criterios establecidos más adelante. Se describieron los episodios infecciosos durante el seguimiento de acuerdo con las siguientes variables.

- Desarrollo de infección meritoria de manejo intrahospitalario o intravenoso por cualquier causa posterior en los primeros 3 a 180 posteriores al trasplante de acuerdo con los siguientes criterios y tipos de síndrome infeccioso:
 - a. Una infección se consideró probada en tanto cumplieran los criterios comentados más adelante y se obtuviera un aislamiento patogénico, a criterio de los investigadores, en una muestra biológica.
 - b. Una infección se consideró probable en tanto se cumplieran los criterios comentados más adelante y no se obtuviera un aislamiento patogénico en una muestra biológica.
 - c. En caso de un cuadro o evolución en donde no se cumplieran los criterios establecidos, pero se sospechó de un cuadro infeccioso, se consultó con

un comité independiente al equipo de investigadores con la finalidad de analizar el caso y establecer si el caso se trató de un desenlace infeccioso.

- d. Se registraron los siguientes tipos de infecciones probadas o probables para analizarse como desenlace primario siempre y cuando el episodio se hubiera caracterizado por ser la causa parcial o suficiente para internamiento hospitalario o prescripción de tratamiento intravenoso de acuerdo con las indicaciones del equipo médico tratante:
- Fiebre persistente sin foco infeccioso documentado: presencia de temperatura mayor a 38.0°C en dos determinaciones en menos de 48 horas o una determinación de 38.3°C sostenida durante una hora en única ocasión sin causa aparente ni aislamiento en muestra biológica.
 - Infección del torrente sanguíneo: presencia de aislamiento bacteriano o fúngico en al menos una muestra de hemocultivo en ausencia de foco infeccioso adicional.
 - Neumonía: presencia de al menos un criterio de respuesta inflamatoria (temperatura >38°C o <36°C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, alcalosis respiratoria con PaCO₂ <32 mmHg, leucocitosis >12x10⁹/L o leucopenia <4x10⁹/L, aumento del 10% en bandas) asociado a una imagen por radiografía o tomografía de pulmón compatible
 - Infección intraabdominal: presencia de al menos un criterio de respuesta inflamatoria (temperatura >38°C o <36°C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, alcalosis respiratoria con PaCO₂ <32 mmHg, leucocitosis >12x10⁹/L o leucopenia <4x10⁹/L, aumento del 10% en bandas) y/o dolor abdominal asociado a una imagen de abdomen por cualquier método compatible con el diagnóstico.
 - Infección de vías urinarias: presencia de alguno de los siguientes síntomas: dolor suprapúbico, disuria, polaquiuria, urgencia y/o tenesmo urinario asociado o no a una imagen de vías urinarias por cualquier método

compatible con el diagnóstico y que no se explique mejor por otra patología.

- Infección de piel y tejidos blandos: presencia de al menos un criterio de respuesta inflamatoria (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, alcalosis respiratoria con $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, leucocitosis $>12 \times 10^9/\text{L}$ o leucopenia $<4 \times 10^9/\text{L}$, aumento del 10% en bandas) asociado a alguno de los siguientes signos y síntomas: eritema localizado, aumento de volumen, temperatura, dolor asociado o no a una colección de líquido evidenciada por exploración física o imagen por cualquier método compatible con el diagnóstico.
- Infección de injertos vasculares: presencia de al menos un criterio de respuesta inflamatoria (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, alcalosis respiratoria con $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, leucocitosis $>12 \times 10^9/\text{L}$ o leucopenia $<4 \times 10^9/\text{L}$, aumento del 10% en bandas) asociado a una imagen por cualquier método compatible con el diagnóstico.
- Infección del injerto: presencia de al menos un criterio de respuesta inflamatoria (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, alcalosis respiratoria con $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, leucocitosis $>12 \times 10^9/\text{L}$ o leucopenia $<4 \times 10^9/\text{L}$, aumento del 10% en bandas) asociado a una imagen por cualquier método compatible con el diagnóstico. El cuadro puede o no asociarse a disfunción de injerto que no se explique por otro tipo de patología. En caso de infección de injerto renal en pacientes sometidos a TR, se clasificó el episodio como infección de vías urinarias.
- Viremia por citomegalovirus: presencia de replicación de citomegalovirus en sangre en más de 1,000 unidades por mL corroborada en al menos dos muestras separadas por al menos 5 días y no más de 14 días. Se recolectó

información de los episodios, aunque no se tomó como desenlace primario.

- Enfermedad por citomegalovirus: datos de neumonitis, hepatitis, mielosupresión, infección de sistema nervioso central o fiebre que no se explique mejor por otra causa asociada a viremia por citomegalovirus y/o evidencia de citomegalovirus en tejidos con disfunción. Se recolectó información de los episodios, aunque no se tomó como desenlace primario si no fue meritorio de ingreso hospitalario o terapia intravenosa.

- Por cada episodio infeccioso se recabaron los resultados de los distintos cultivos obtenidos. En caso de no contar con aislamiento microbiano se consignó como tal. Se registró el microorganismo y la susceptibilidad a medicamentos antimicrobianos determinada por métodos de referencia en el laboratorio de microbiología institucional. Los estudios de susceptibilidad se registraron únicamente en las especies bacterianas. Los estudios de susceptibilidad de hongos se realizaron únicamente en especies de *Candida* no albicans. Lo anterior fue acorde al funcionamiento rutinario del laboratorio de microbiología institucional.
- Tipo de infección (bacteriana, viral, fúngica o parasitaria, sin aislamiento) de acuerdo con aislamiento y criterios internacionales aceptados y los comentados previamente.
- Tiempo en días al desarrollo del primer episodio de infección posterior al trasplante.
- Medicamentos antiinfecciosos utilizados para tratar los episodios infecciosos registrados.
- Medicamentos antiinfecciosos profilácticos al momento del diagnóstico de episodios infecciosos.
- Medicamentos inmunosupresores de mantenimiento al momento del diagnóstico de infección.
- Ocurrencia de los episodios de infección que se desarrollaron posterior a terapia intravenosa para el tratamiento de rechazo del injerto.

- Se registraron los episodios de infección nosocomial que ocurrieron como resultado de una hospitalización indicada por causas no infecciosas. Se definió como infección nosocomial el desarrollo de cualquier episodio que cumpliera los criterios antes mencionados después de 72 horas de haber ingresado a hospitalización por causas no infecciosas. Por factores confusores independientes, tales como la propia estancia hospitalaria y la causa no infecciosa de ingreso, dichos episodios no se incluyeron como desenlaces para la generación de las escalas.
- Rechazo del injerto. Se definió ya fuera por biopsia o por la necesidad de administración de tratamiento específico contra rechazo activo con dosis intravenosas de esteroides con actividad predominante glucocorticoide, anticuerpos mono o policlonales o plasmaféresis durante los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante.
- Pérdida del injerto. Se definió por la necesidad de ser sometido a retrasplante por cualquier causa durante los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante.
- Muerte por cualquier causa de avuerdo con las notas de defunción.
- Tiempo a muerte en días desde el trasplante.

Se registraron los desenlaces que se diagnosticaron y trataron en otras instituciones. Los desenlaces de interés para la generación de modelos predictivos de infecciones durante el seguimiento fueron aquellos que ocurrieron a más de tres días del trasplante por lo que las variables consignadas dentro de las primeras 72 horas fueron sometidas al análisis como predictores. Se recabó la información de los pacientes que fallecieron dentro de las primeras 72 horas posteriores al trasplante, sin embargo, debido a que el desenlace de interés ocurrió posterior a las 72 horas, no se incluyeron en el análisis para la realización de escalas. Dichos pacientes, se incluyeron en análisis exploratorios y se consignaron los datos pertinentes a mortalidad. Los pacientes que presentaron pérdida al seguimiento o defunción dentro de los primeros días 3 a 180 posteriores al trasplante fueron incluidos en el análisis. Se reportó la mortalidad y las causas de muerte.

Frecuencia de las mediciones y duración del seguimiento individual

Se recabaron los datos del expediente institucional. Se recabaron las variables específicas de interés y se recabaron los desenlaces durante los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante. Se dio seguimiento por al menos 180 días y se obtuvo información sobre los desenlaces a partir de todos los sistemas de acceso a información disponibles en el INCMNSZ.

Análisis estadístico

Para cada cohorte (receptores de TH y receptores de TR), se reportaron frecuencias y medidas de dispersión de acuerdo con la distribución paramétrica o no paramétrica de las variables cuantitativas. Se reportaron proporciones en el caso de variables cualitativas. Se utilizaron χ^2 y exacta de Fisher para la comparación entre proporciones. Se utilizaron T de Student para comparar medias de muestras independientes y U de Mann-Whitney para comparar medianas de muestras independientes. Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores de riesgo para el desarrollo del desenlace primario. Se estudiaron las interacciones entre variables potencialmente confusoras utilizando χ de Maentel-Haenszel. Los factores con importancia y plausibilidad biológica sin interacciones ni relación colinear que mostraron una $p < 0.2$ en el análisis bivariado fueron ingresados a dos tipos de modelo de análisis multivariado con el fin de utilizar dos métodos para elaborar los modelos.

Para el primer método que se utilizó para generar los modelos, los factores asociados seleccionados fueron ingresados a un modelo de análisis multivariado por regresión logística. Las variables que mostraron una asociación positiva con valor de $p \leq 0.1$ en el análisis multivariado por regresión logística se consideraron de importancia para generar una escala predictora. Por cada variable con asociación positiva se asignó de manera arbitraria un punto. Para considerar factores confusores, también se incluyeron en el modelo las variables que presentaran una asociación negativa con $p \leq 0.05$. Posteriormente, se estratificó la cohorte de acuerdo con la puntuación resultante y se estudió el rendimiento diagnóstico y predictivo

(sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) de acuerdo con el puntaje asignado y diferentes puntos de corte.

Para el segundo método que se utilizó para generar los modelos, los factores asociados seleccionados fueron ingresados a un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las variables que mostraron una asociación positiva independiente en el análisis de riesgos proporcionales con $p \leq 0.1$ se consideraron de importancia para generar una escala predictora. Por cada variable se asignó una puntuación de acuerdo con su coeficiente β . Posteriormente, se estratificó la cohorte de acuerdo con la puntuación resultante y se estudió el rendimiento diagnóstico y predictivo (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) de acuerdo con el puntaje asignado y diferentes puntos de corte.

Finalmente, se realizaron análisis *post-hoc* para verificar la potencia y adecuación de la muestra utilizada para la generación de cada uno de los modelos.

Consideraciones éticas

El presente estudio no planteó riesgos ni beneficios directos para los participantes. Se trata de un estudio que podría permitir generar y validar un modelo para predecir el riesgo de infecciones graves en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. Por el momento no hay escalas validadas puedan utilizarse como comparador. Debido a que la escala no será validada en el marco del presente trabajo, no existen riesgos inherentes a los participantes. Los datos personales se protegieron acorde a la normatividad establecida. El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ con la referencia INF-3163-20-21-1.

Resultados. Trasplante hepático

Pacientes receptores de trasplante hepático

Se obtuvo información sobre 122 receptores de TH, de los cuales 8 cumplieron criterios de exclusión y 114 fueron incluidos en el análisis (Figura 1H).

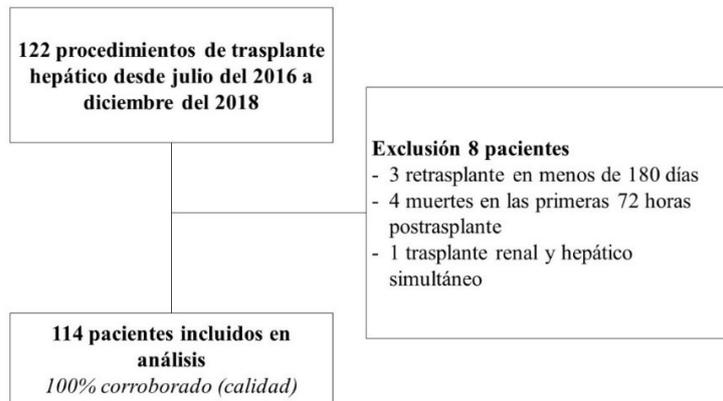


Figura 1H. Cohorte de pacientes receptores de trasplante hepático ortotópico

De 114 receptores de TH, 64 (56%) fueron mujeres, la mediana de edad fue de 51 años y la causa de cirrosis más frecuentemente documentada fue esteatosis en 23 (20%). Un puntaje de Charlson de 4 o menos puntos se documentó en 66 (58%). En 27 (24%) se calculó un puntaje MELD \geq 25 puntos al momento del trasplante. La mayoría de los pacientes (64%) se estratificaron como clasificación C en la categoría de Child-Pugh. Las características demográficas y clínicas se resumen en la tabla 1H.

Tabla 1H. Características demográficas y clínicas basales de receptores de trasplante hepático

Características	n= 114 (100)
Sexo- femenino, n (%)	64 (56.1)
Edad- años, mediana (RIC)	51 (40-59)
Causa de Cirrosis, n (%)	
<i>Esteatosis hepática</i>	23 (20.2)
<i>Virus hepatitis C</i>	21 (18.4)
<i>Cirrosis biliar primaria</i>	19 (16.7)
<i>Colangitis esclerosante primaria</i>	12 (10.5)
<i>Hepatitis autoinmune</i>	5 (4.4)
<i>Síndrome de sobreposición</i>	6 (5.3)
<i>Alcohol</i>	8 (7.0)
<i>Cirrosis biliar secundaria</i>	7 (6.1)
<i>Falla hepática aguda</i>	7 (6.1)
<i>Etiología vascular</i>	1 (0.9)
<i>Enfermedades de depósito</i>	1 (0.9)
<i>Criptogénica</i>	4 (3.5)
Carcinoma hepatocelular, n (%)	16 (14.0)
Obesidad, n (%)	18 (15.8)
Puntaje de Charlson, n (%)	
1 punto	2 (1.8)
2 puntos	1 (0.9)
3 puntos	41 (36.0)
4 puntos	22 (19.3)
5 puntos	24 (21.1)
6 puntos	14 (12.3)

7 puntos	7 (6.1)
8 puntos	2 (2.6)
MELD, mediana (RIC)	22 (19-24)
MELD \geq 25, n (%)	27 (23.7)
MELD-Na, media (DE)	23 (20-25)
MELD-Na \geq 25, n (%)	35 (30.7)
Child-Pugh, n (%)	
A	8 (7.0)
B	33 (29.0)
C	73 (64.0)
Historia de infección grave en los 6 meses previos al trasplante	56 (49.1)
Valoración por infectología previo al trasplante, n (%)	59 (51.8)
Alto riesgo de enfermedad por Citomegalovirus, n (%)	13 (11.8)
n=110	
Serología positiva para Virus Epstein-Barr, n (%)	103 (94.5)
n=109	
Diagnóstico de tuberculosis latente previo al trasplante, n (%)	28 (25.2)
n=111	
Urocultivo positivo previo al trasplante, n (%)	31 (28.2)
n=110	
Exudado nasal positivo previo al trasplante, n (%)	12 (11.4)
m=105	
Estudio de imagen anormal previo al trasplante, n (%)	28 (24.6)
Inmunosupresión farmacológica previo al trasplante, n (%)	18 (15.8)
Uso de aminas 24 horas antes del trasplante, n (%)	7 (6.1)
Uso de oxígeno 24 horas antes del trasplante, n (%)	11 (9.7)
Encefalopatía al momento del trasplante, n (%)	6 (5.3)
Leucocitos totales pretrasplante - $10^3/uL$, mediana (RIC)	3.8 (2.9-5.2)
Neutrófilos totales pretrasplante - $10^3/uL$, mediana (RIC)	2.4 (1.7-3.6)
Linfocitos totales pretrasplante - $10^3/uL$, mediana (RIC)	0.7 (0.4-1.0)
Hemoglobina pretrasplante - g/dL, mediana (RIC)	11.2 (9.1-13.0)
Plaquetas pretrasplante - $10^3/uL$, mediana (RIC)	64 (45-105)
Bilirrubina total pretrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	4.8 (2.8-10.0)
Alanino aminotransferasa pretrasplante - U/L, mediana (RIC)	39 (27-74)
Aspartato aminotransferasa pretrasplante - U/L, mediana (RIC)	69 (47-108)
Fosfatasa alcalina pretrasplante - U/L, mediana (RIC)	189 (148-285)
Albumina pretrasplante - g/dL, mediana (RIC)	2.9 (2.9-3.4)
Glucosa pretrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	98 (86-120)
Nitrógeno ureico pretrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	14.7 (10.4-23.1)
Creatinina pretrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	0.74 (0.63-1.02)
Sodio pretrasplante - mmol/dL, mediana (RIC)	134 (131-136)
INR pretrasplante, mediana (RIC)	1.5 (1.3-1.8)
<i>dL</i> decilitro, <i>g</i> gramo, <i>MELD</i> Model of End-stage Liver Disease, <i>MELD-Na</i> Model of End-stage Liver Disease – Sodio, <i>mg</i> miligramo, <i>mmol</i> milimoles, <i>n</i> número, <i>RIC</i> rango intercuartilar, <i>U/L</i> unidades por litro, <i>uL</i> microlitro	

La técnica más frecuentemente utilizada fue exclusión total de cavas (86%). Se realizó anastomosis biliar utilizando derivación biliodigestiva en 9 (8%) pacientes. El tiempo mediano de isquemia fría fue 405 minutos y en 16 (14%) se documentó alguna complicación transoperatoria. La mediana de paquetes globulares transfundidos durante el procedimiento fue de 4 unidades. Los 114 (100%)

pacientes recibieron metilprednisolona y basiliximab como régimen de inducción. Las características de procedimiento se resumen en la tabla 2H.

Tabla 2H. Características del procedimiento de trasplante hepático

Características	n= 114 (100)
Técnica utilizada, n (%)	
<i>Exclusión total de cavas</i>	98 (86.0)
<i>Piggy back</i>	16 (14.0)
Anastomosis biliar, n (%)	
<i>Colédoco-colédoco</i>	105 (92.1)
<i>Derivación biliodigestiva</i>	9 (7.9)
Tiempo de isquemia fría - minutos, mediana (RIC)	405 (330-480)
Tiempo quirúrgico - minutos, mediana (RIC)	360 (308-420)
Complicación intraoperatoria, n (%)	16 (14.0)
Trombosis portal al momento del trasplante, n (%)	23 (20.2)
Sangrado intraoperatorio - litros, mediana (RIC)	2.0 (1.3-4.0)
Número de paquetes globulares transfundidos, mediana (RIC)	4 (2-7)
Cultivo transquirúrgico positivo, n (%)	6 (8.8)
n=68	
Inducción con esquema metilprednisolona/basiliximab, n (%)	114 (100)
<i>n</i> número, <i>RIC</i> rango intercuartilar	

Durante las primeras 72 horas del posquirúrgico, 37 (33%) fueron sometidos a VMI por más de 24 horas, 9 (8%) requirieron terapia de sustitución renal, 16 (14%) requirieron cualquier tipo de reintervención invasiva y 19 (17%) presentaron algún tipo de infección. El uso de antimicrobianos de amplio espectro durante las primeras 72 horas del posquirúrgico ocurrió en 56 (49%). La tabla 3H resume la evolución de los pacientes durante las primeras 72 horas del posquirúrgico.

Tabla 3H. Evolución de los pacientes receptores de trasplante hepático en las primeras 72 horas posquirúrgicas

Características	n= 114 (100)
Ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas, n (%)	37 (32.5)
Días de estancia en terapia intensiva - días, mediana (RIC)	3 (2-5)
Necesidad de terapia de sustitución renal, n (%)	9 (7.9)
Necesidad de reintervención, n (%)	16 (14.0)
Infección posquirúrgica, n (%)	19 (16.7)
<i>Neumonía</i>	5/19 (26.3)
<i>Sepsis abdominal</i>	5/19 (26.3)
<i>Bacteriemia</i>	3/19 (15.8)
<i>Colangitis</i>	2/19 (10.5)
<i>Choque distributivo sin foco</i>	1/19 (5.26)
<i>Infección de tejidos blandos</i>	1/19 (5.26)
<i>Infección de vías urinarias</i>	1/19 (5.26)
<i>Candidiasis orofaríngea</i>	1/19 (5.26)
Uso de antibióticos de amplio espectro, n (%)	56 (49.1)
<i>Antifúngico</i>	43 (76.8)
<i>Carbapenémico</i>	45 (80.4)
<i>Vancomicina</i>	22 (39.3)
<i>Linezolid</i>	6 (10.7)
Leucocitos totales postrasplante - 10 ³ /uL, mediana (RIC)	8.9 (5.9-12.1)
Neutrófilos totales postrasplante - 10 ³ /uL, mediana (RIC)	8.0 (5.4-11.0)

Linfocitos totales postrasplante - 10 ³ /uL, mediana (RIC)	0.3 (0.2-0.5)
Hemoglobina postrasplante - g/dL, mediana (RIC)	9.1 (9.2-10.2)
Plaquetas postrasplante - 10 ³ /uL, mediana (RIC)	45 (33-69)
Bilirrubina total postrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	2.7 (1.6-5.3)
Alanino aminotransferasa postrasplante - U/L, mediana (RIC)	493 (312-933)
Aspartato aminotransferasa postrasplante - U/L, mediana (RIC)	290 (153-656)
Fosfatasa alcalina postrasplante - U/L, mediana (RIC)	117 (81-172)
Albumina postrasplante - g/dL, mediana (RIC)	2.3 (2.0-2.5)
Glucosa postrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	149 (129-183)
Nitrógeno ureico postrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	39.7 (25.1-52.8)
Creatinina postrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	1.04 (0.64-1.69)
Sodio postrasplante - mmol/dL, mediana (RIC)	136 (132-140)
INR postrasplante, mediana (RIC)	1.1 (1.0-1.3)

dL decilitro, *g* gramo, *kg* kilogramos, *m* metros, *MELD* Model of End-stage Liver Disease, *MELD-Na* Model of End-stage Liver Disease – Sodio, *mg* miligramo, *mmol* milimoles, *n* número, *RIC* rango intercuartilar, *U/L* unidades por litro, *uL* microlitro

Desenlaces en receptores de trasplante hepático entre los 3 y 180 días postrasplante

El desenlace primario ocurrió en 52 (46%) pacientes. El tipo de infección más frecuente fue neumonía en 16 de 52 (31%) pacientes. Se logró aislamiento microbiológico (infección probada) en 25 de 52 (48%) pacientes. Microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* fueron aislados en 15 pacientes. La mediana de tiempo al desenlace primario fue de 16 días. Más del 80% de los pacientes que presentaron el desenlace primario mantenía inmunosupresión con prednisona e inhibidores de calcineurina. De 19 pacientes que presentaron viremia/enfermedad por CMV, 4 requirieron manejo con ganciclovir intravenoso. De los 52 pacientes que presentaron el desenlace primario, 19 (37%) tuvieron al menos un episodio de infección subsecuente. Si bien se documentó rechazo en 8 (8%) de los receptores, ninguno de los episodios antecedió al desenlace primario. De los receptores, 3 (3%) presentaron pérdida del injerto y 20 (18%) requirieron una intervención. Entre los 3 y 180 días posteriores al trasplante, murieron 10 (9%) pacientes, de los cuales 7 murieron por causas infecciosas. Los desenlaces se desglosan en la tabla 4H.

Tabla 4H. Desenlaces entre los 3 y 180 días postrasplante en la cohorte de receptores de trasplante hepático

Desenlace	n= 114 (100)
Desenlace primario: Infección meritoria de ingreso hospitalario y/o tratamiento intravenoso, n (%)	52 (45.6)
<i>Infección durante hospitalización de trasplante, n (%)</i>	29 (55.8)
<i>Infección durante seguimiento ambulatorio, n (%)</i>	23 (44.2)
Tipo de infección, n (%)	
<i>Neumonía</i>	16 (30.8)
<i>Sepsis abdominal</i>	7 (13.5)
<i>Colangitis</i>	5 (9.6)

<i>Bacteriemia primaria</i>	5 (9.6)
<i>Infección por Clostridioides difficile</i>	3 (5.8)
<i>Infección fúngica invasiva</i>	4 (7.7)
<i>Diarrea inflamatoria (no Clostridioides)</i>	2 (3.9)
<i>Infección de vías urinarias</i>	2 (3.9)
<i>Infección de tejidos blandos</i>	1 (1.9)
<i>Mediastinitis</i>	1 (1.9)
<i>Fiebre sin foco</i>	1 (1.9)
<i>Infección por virus herpes simple/varicela zoster</i>	5 (9.6)
Aislamiento microbiológico, n (%)	25/52 (48.1)
<i>Escherichia coli</i>	5/25
<i>Enterobacter sp.</i>	2/25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/25
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2/25
<i>Serratia marcescens</i>	1/25
<i>Morganella morganii</i>	1/25
<i>Shigella flexneri</i>	1/25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4/25
<i>Enterococcus faecalis</i>	3/25
<i>Enterococcus faecium</i>	1/25
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/25
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1/25
<i>Clostridioides difficile</i>	3/25
<i>Coccidioides immitis</i>	1/25
<i>Candida albicans</i>	1/25
<i>Rhizopus sp.</i>	1/25
<i>Galactomanano positivo en muestra respiratoria</i>	1/25
<i>Giardia sp</i>	1/25
Infección polimicrobiana, n (%)	7/25 (28.0)
Tiempo desde el trasplante al primer cuadro de infección - días, mediana (RIC)	16 (9.5-41.5)
Tratamiento inmunosupresor al momento de la infección, n (%)	52 (100)
<i>Uso de inhibidor de calcineurina</i>	49 (82.7)
<i>Uso de prednisona</i>	45 (86.5)
<i>Uso de mofetil micofenolato</i>	31 (59.6)
<i>Uso de metilprednisolona</i>	6 (11.5)
Enfermedad/viremia por citomegalovirus, n (%)	19 (36.5)
<i>Manejo intravenoso con ganciclovir</i>	4 (21.1)
Episodio subsecuente de infección, n (%)	19 (36.5)
<i>Tipos de episodios subsecuentes, n</i>	28/19
Neumonía	3/28
Sepsis abdominal	2/28
Colangitis	2/28
Bacteriemia primaria	3/28
<i>Infección por Clostridioides difficile</i>	3/28
<i>Infección fúngica invasiva</i>	3/28
Neutropenia grave y fiebre	2/28
<i>Infección de vías urinarias</i>	5/28
<i>Infección rinosinusal complicada</i>	2/28
<i>Infecciones por virus herpes simple/varicela zoster</i>	3/28
Episodio de rechazo, n (%)	9 (7.9)
<i>Tiempo al primer episodio de rechaz o- días, mediana (RIC)</i>	18 (13-66)
<i>Tratamiento con metilprednisolona para primer rechazo, n (%)</i>	4 (44.4)
<i>Relación temporal con primer episodio infeccioso, n (%)</i>	0 (0)
Pérdida del injerto, n (%)	3 (2.6)
Reintervención, n (%)	20 (17.5)

<i>Reintervención asociada temporalmente con primer episodio infeccioso, n (%)</i>	3/52 (5.8)
Muerte, n (%)	10 (8.8)
<i>Muerte por infección</i>	7 (70.0)
Choque séptico sin foco	3/7
Neumonía	2/7
Coccidioidomicosis	1/7
Candidiasis invasiva	1/7
<i>Muerte por otras causas no infecciosas</i>	3 (30.0)
Choque hemorrágico	3/3
<i>n número, RIC rango intercuartilar, sp especies</i>	

Factores asociados a infección en pacientes receptores de trasplante de hígado

En el análisis bivariado los factores asociados con el desarrollo del desenlace primario fueron puntajes de MELD y MELD-Na ≥ 25 puntos, obesidad, historia de infección en los últimos 6 meses, uso de aminas pretrasplante, concentración bilirrubinas pretrasplante ≥ 5 mg/dL, transfusión de 10 o más paquetes globulares durante el procedimiento, VMI por más de 24 horas en las primeras 72 horas del posquirúrgico, estancia posquirúrgica en UTI por 5 o más días, necesidad de diálisis en las primeras 72 horas del posquirúrgico, necesidad de reintervención en las primeras 72 horas del posquirúrgico, infección en las primeras 72 horas del posquirúrgico y uso de antimicrobianos de amplio espectro en las primeras 72 horas del posquirúrgico. La infección por VHC se asoció con menor probabilidad de desarrollar el desenlace primario. Los resultados del análisis bivariado se muestran en la tabla 5H.

Tabla 5H. Factores asociados al desarrollo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso en los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante hepático

Factor	Presentaron infección n=52 (100)	No presentaron infección n=62 (100)	RR (IC95%), p
Sexo masculino, n(%)	22 (42.3)	28 (45.2)	0.94 (0.62-1.41), 0.76
Edad mayor a 60 años, n (%)	10 (19.2)	13 (21.0)	0.94 (0.56-1.58), 0.82
Cirrosis por VHC, n (%)	6 (11.5)	17 (27.4)	0.52 (0.25-1.06), 0.04
Cirrosis por etiología autoinmune, n (%)	23 (44.2)	22 (35.5)	1.21 (0.82-1.81), 0.34
Carcinoma hepatocelular, n (%)	6 (11.5)	10 (16.1)	0.80 (0.41-1.56), 0.48
Charlson mayor a 4 puntos, n (%)	17 (32.7)	31 (50)	0.67 (0.43-1.04), 0.06
MELD ≥ 25 puntos, n (%)	18 (34.6)	9 (14.5)	1.71 (1.17-2.48), 0.01
MELD-Na ≥ 25 , puntos, n (%)	22 (42.1)	13 (21.0)	1.66 (1.13-2.42), 0.01
Child-Pugh C, n (%)	38 (73.1)	35 (56.5)	1.52 (0.94-2.46), 0.07
Obesidad, n (%)	12 (23.1)	6 (9.7)	1.60 (1.07-2.40), 0.05
Infección previa en los 6 meses previos al trasplante, n (%)	37 (71.2)	19 (30.7)	2.55 (1.58-4.1), <0.01
Alto riesgo para enfermedad por citomegalovirus, n (%)	4 (7.7)	9 (15.5)	0.62 (0.27-1.44), 0.20
Tuberculosis latente, n (%)	9 (17.2)	19 (32.2)	0.62 (0.35-1.10), 0.07
Urocultivo pretrasplante positivo, n (%)	16 (31.4)	15 (25.4)	1.16 (0.76-1.77), 0.49
Exudado nasal pretrasplante positivo, n (%)	4 (8.5)	8 (13.8)	0.72 (0.31-1.65), 0.40
Imagen anormal previo al trasplante, n (%)	13 (25)	15 (24.2)	1.02 (0.65-1.62), 0.92
Inmunosupresión farmacológica previo al trasplante, n (%)	9 (17.3)	9 (14.5)	1.11 (0.67-1.86), 0.68

Uso de terapia de sustitución renal antes del trasplante, n (%)	2 (3.9)	0 (0)	2.24 (1.82-2.75), 0.12
Uso de aminos 24 horas antes del trasplante, n (%)	6 (11.5)	1 (1.6)	1.99 (1.37-2.89), 0.03
Uso de oxígeno 24 horas antes del trasplante, n (%)	7 (13.5)	4 (6.5)	1.46 (0.89-2.40), 0.21
Encefalopatía al momento del trasplante, n (%)	2 (5.8)	3 (4.8)	1.10 (0.48-2.51), 0.82
Leucocitos totales pretrasplante <3.0x10 ³ /uL, n (%)	16 (30.8)	15 (24.2)	1.19 (0.78-1.81), 0.43
Neutrófilos totales pretrasplante <1.5x10 ³ /uL, n (%)	4 (7.7)	9 (14.5)	0.65 (0.28-1.59), 0.25
Linfocitos totales pretrasplante <0.5x10 ³ /uL, n (%)	17 (32.7)	16 (25.8)	1.19 (0.79-1.80), 0.42
Plaquetas pretrasplante <50x10 ³ /uL, n (%)	16 (30.8)	16 (25.8)	1.14 (0.75- 1.74), 0.56
Bilirrubina total pretrasplante ≥5 mg/dL, n (%)	34 (65.4)	21 (33.9)	2.03 (1.31-3.14), <0.01
Albumina pretrasplante <2.5 g/dL, n (%)	17 (32.7)	15 (24.2)	1.24 (0.83-1.88), 0.31
Creatinina pretrasplante ≥2.0 mg/dL, n (%)	2 (3.9)	0 (0)	2.24 (1.82-2.75), 0.12
Sodio pretrasplante ≤130 mmol/dL, n (%)	11 (21.2)	15 (24.2)	0.91 (0.55-1.50), 0.70
INR pretrasplante ≥1.8, n (%)	19 (36.5)	14 (22.6)	1.41 (0.95-2.09), 0.10
Técnica piggy back, n (%)	8 (15.4)	8 (12.9)	1.11 (0.65-1.90), 0.70
Derivación biliodigestiva, n (%)	4 (7.7)	5 (8.1)	0.97 (0.45-2.08), 0.94
Isquemia fría ≥480 minutos, n (%)	18 (34.6)	19 (30.7)	1.10 (0.73-1.67), 0.65
Tiempo quirúrgico ≥420 minutos, n (%)	15 (28.9)	18 (29.0)	1.00 (0.64-1.55), 0.98
Complicación intraoperatoria, n (%)	7 (13.5)	9 (14.5)	0.95 (0.53-1.73), 0.87
Trombosis portal al momento del trasplante, n (%)	10 (19.2)	13 (21.0)	0.94 (0.56-1.58), 0.82
Sangrado intraoperatorio ≥4 litros, n (%)	20 (38.5)	14 (22.6)	1.47 (0.99-2.17), 0.06
Número de paquetes globulares transfundidos ≥10, n (%)	13 (25)	3 (4.8)	2.04 (1.45-2.86), <0.01
Cultivo quirúrgico positivo, n (%)	3 (8.1)	3 (9.7)	0.91 (0.40-2.09), 0.82
Ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas, n (%)	24 (46.2)	13 (21.0)	1.78 (1.22-2.60), <0.01
Estancia en terapia intensiva ≥5 días, n (%)	27 (51.9)	14 (22.6)	1.92 (1.30-2.83), <0.01
Necesidad de terapia de sustitución renal, n (%)	7 (13.5)	2 (3.2)	1.81 (1.20-2.74), 0.04
Necesidad de reintervención, n (%)	12 (23.1)	4 (6.45)	1.84 (1.27-2.66), 0.01
Infección posquirúrgica, n (%)	14 (26.9)	5 (8.1)	1.84 (1.28-2.65), <0.01
Uso de antibióticos de amplio espectro, n (%)	31 (59.6)	25 (40.3)	1.53 (1.01-2.31), 0.04
Leucocitos totales postrasplante <3.0x10 ³ /uL, n (%)	2 (3.9)	4 (6.5)	0.72 (0.23-2.27), 0.53
Neutrófilos totales postrasplante <1.5x10 ³ /uL, n (%)	1 (1.92)	0 (0)	2.22 (1.81-2.72), 0.27
Linfocitos totales postrasplante <0.5x10 ³ /uL, n (%)	38 (73.1)	51 (82.3)	0.76 (0.50-1.16), 0.24
Bilirrubina total postrasplante ≥5 mg/dL, n (%)	17 (32.7)	13 (21.0)	1.36 (0.91-2.03), 0.16
Albumina postrasplante ≤2.0 g/dL, n (%)	17 (32.7)	18 (29.0)	1.10 (0.72-1.67), 0.67
Creatinina postrasplante ≥2.0 mg/dL, n (%)	7 (13.5)	7 (11.3)	1.11 (0.63-1.96), 0.73
Sodio postrasplante ≤130 mmol/dL, n (%)	8 (15.4)	9 (14.5)	1.04 (0.60-1.80), 0.90
INR postrasplante >1.5, n (%)	5 (9.6)	12 (19.4)	0.61 (0.28-1.20), 0.15

dL decilitro, g gramo, IC intervalo de confianza, kg kilogramos, m metros, MELD Model of End-stage Liver Disease, MELD-Na Model of End-stage Liver Disease – Sodio, mg miligramo, mmol milimoles, n número, RIC rango intercuartil, RR riesgo relativo, U/L unidades por litro, uL microlitro

Elaboración de modelos para predecir el desarrollo de infecciones meritorias de ingreso y/o manejo intravenoso en receptores de trasplante hepático

Primer método (puntuación arbitraria de acuerdo con análisis multivariado por regresión logística)

Se incluyeron al análisis multivariado por regresión logística variables de acuerdo con lo planteado en el análisis estadístico. La tabla 6H muestra los resultados del análisis multivariado por regresión logística.

Tabla 6H. Análisis multivariado por regresión logística de factores asociados con desarrollo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso en los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante hepático

Factor	ORa	E. STD	z	p	IC 95%
--------	-----	--------	---	---	--------

Sexo hombre	0.547	0.302	-1.09	0.274	0.185 - 1.612
Edad	0.977	0.021	-1.09	0.274	0.938 - 1.018
Obesidad	5.726	4.060	2.46	0.014	1.427 - 22.985
Infección por VHC	0.316	0.219	-1.66	0.097	0.081 - 1.232
MELD \geq 25 puntos	2.366	1.394	1.46	0.144	0.746 - 7.507
Historia de infección previa	3.717	1.977	2.47	0.014	1.310 - 10.543
Uso de aminas pretrasplante	1.910	2.428	0.51	0.611	0.158 - 23.069
Transfusión de \geq 10 paquetes globulares	6.413	5.031	2.37	0.018	1.378 - 29.842
Uso de diálisis en el posquirúrgico	3.643	3.872	1.22	0.224	0.454 - 29.253
Infección en el posquirúrgico	3.501	2.466	1.78	0.075	0.870 - 13.927
Ventilación mecánica invasiva por >24 horas en el posquirúrgico	2.529	1.459	1.61	0.108	0.816 - 7.837

n= 114, Pseudo R²= 0.3308.

E. STD error estándar, IC intervalo de confianza, MELD Model of End-stage Liver Disease, ORa odds ratio ajustado, VHC Virus hepatitis C.

Por importancia biológica se incluyeron en el modelo edad y sexo. Con base en interacciones entre confusores se consideraron lo siguiente: Dado que se incluyó edad, no se incluyó puntaje de Charlson. Dado que se MELD en el modelo, no se incluyó clasificación de Child-Pugh, requerimiento de diálisis pretrasplante, ni valores de laboratorio como creatinina, bilirrubinas e INR. No se incluyó tuberculosis latente por ausencia de datos completos y poca plausibilidad como factor predisponente de infecciones no micobacterianas. Dado que se incluyó número de paquetes globulares transfundidos, no se incluyó sangrado transoperatorio. Dado que se incluyó tiempo de ventilación mecánica, no se incluyó tiempo de estancia en UTI. Dado que se incluyó infección en el posquirúrgico no se incluyeron necesidad de reintervención ni uso de antibióticos de amplio espectro en el posquirúrgico.

Se calculó el área bajo la curva, sensibilidad especificidad y valores predictivos globales del modelo (figura 2H).

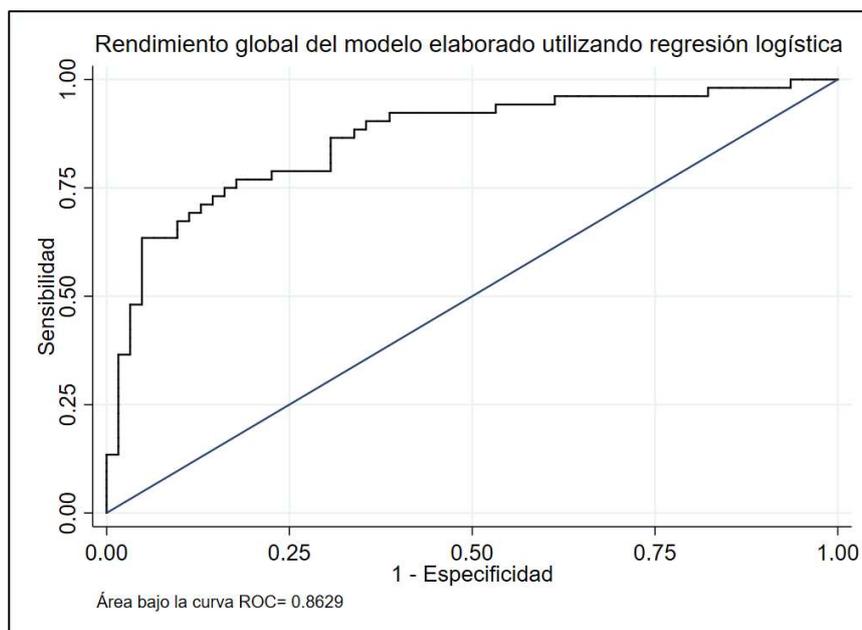
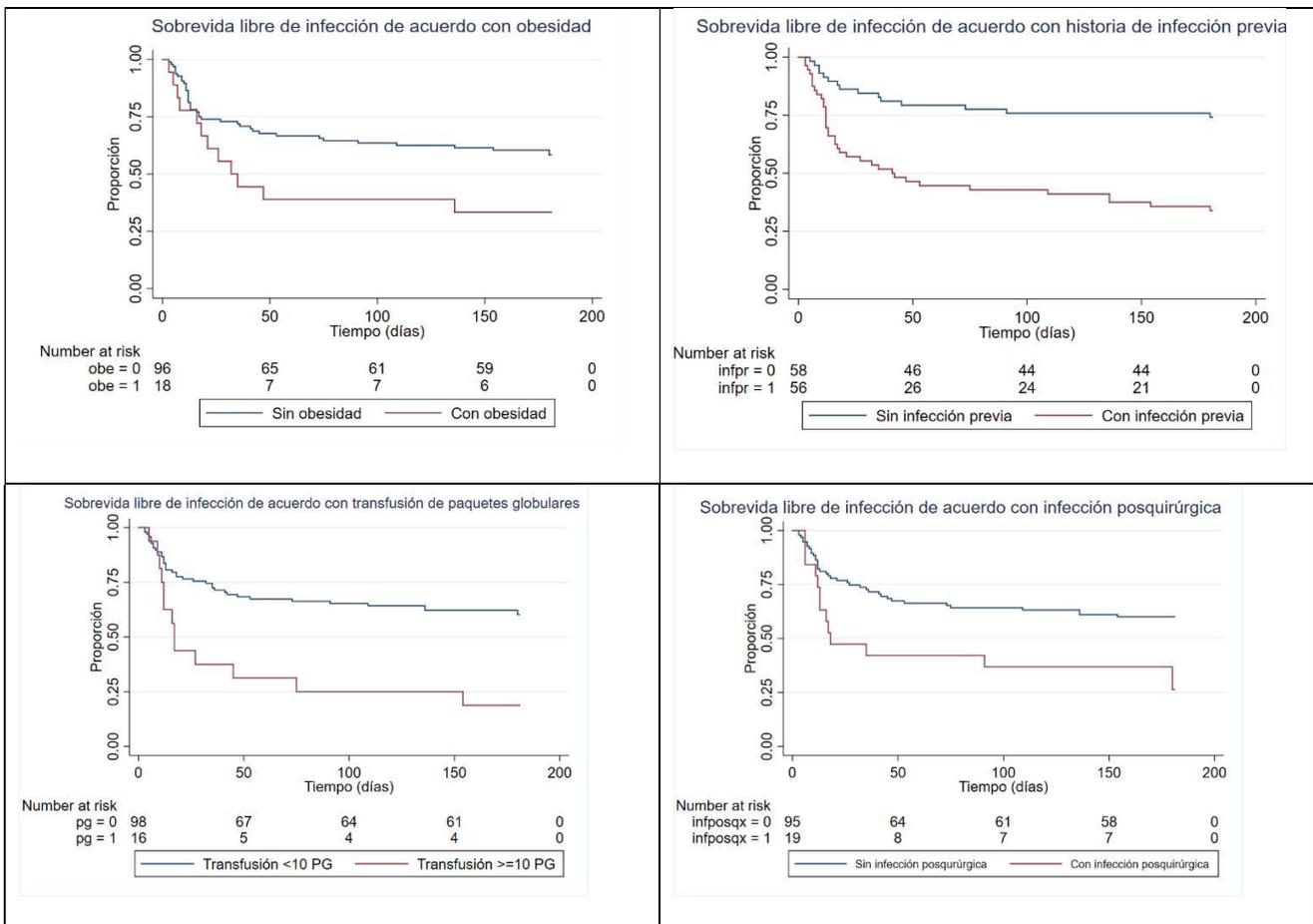


Figura 2H. Rendimiento global del modelo multivariado por regresión logística

Sensibilidad	73.08%
Especificidad	83.87%
Valor predictivo positivo	79.17%
Valor predictivo negativo	78.79%
Correctamente clasificados	78.95%

Se graficó el tiempo de sobrevida libre del desenlace primario de acuerdo con variables de interés (Figura 3H). Se asignó un punto por cada una de las siguientes variables:

1. Obesidad
2. Infección grave en los 6 meses previos al trasplante
3. Transfusión de 10 o más paquetes globulares durante el trasplante
4. Infección diagnosticada en las primeras 72 horas postrasplante
5. Ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas en las primeras 72 horas postrasplante



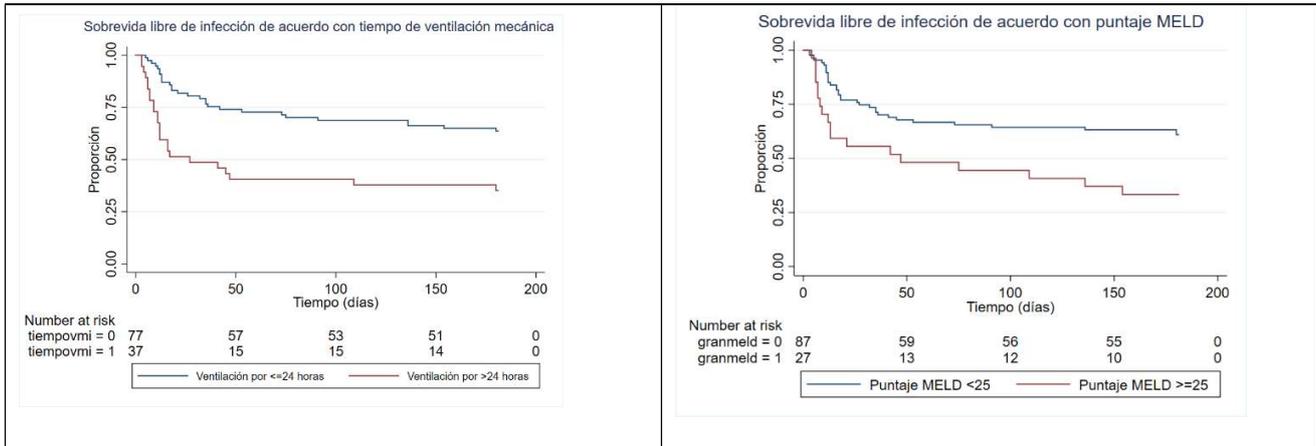
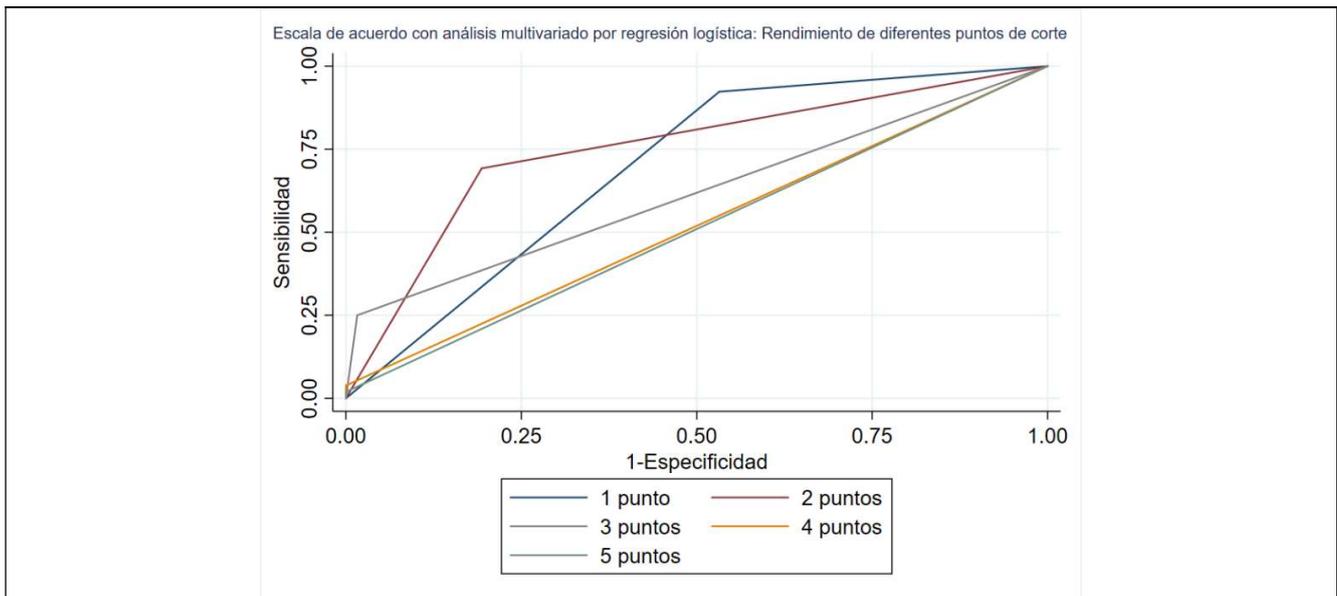


Figura 3H. Curvas de supervivencia libre de infección acorde a la presencia de factores de riesgo en la cohorte de receptores de trasplante hepático

Se asignaron los puntajes correspondientes de acuerdo con la presencia de las variables consideradas y se estudió el rendimiento del modelo de acuerdo con los diferentes puntos de corte (figura 4H).

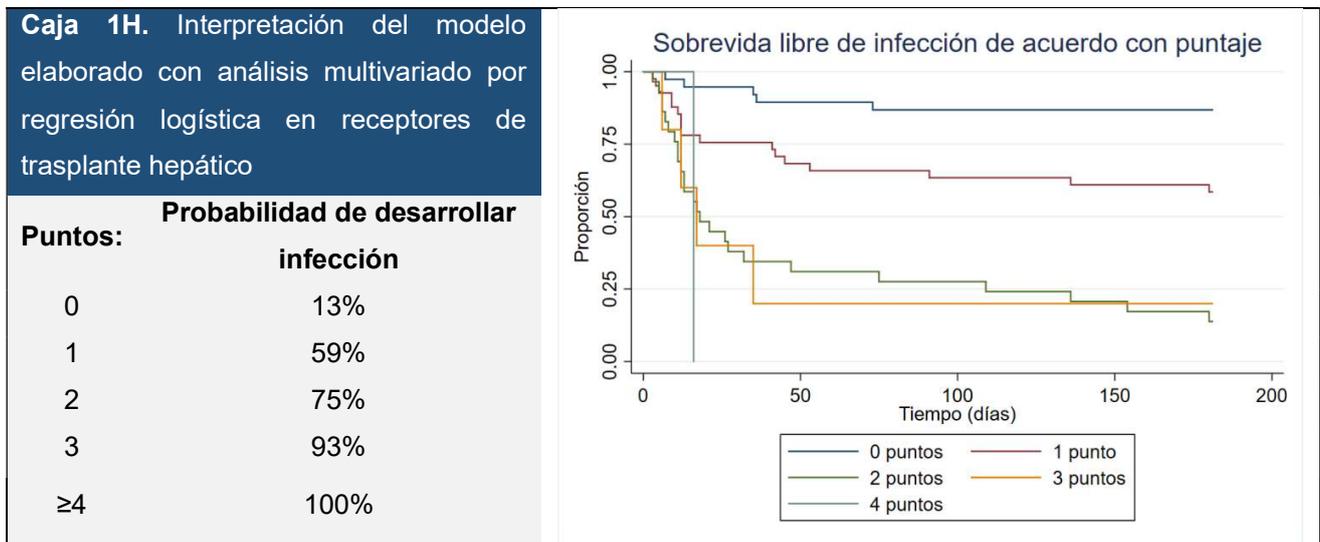


Corte 1 punto				Corte 2 puntos			
	Infección	No Infección		Infección	No Infección		
Score positivo	48	33	81	36	12	48	
Score Negativo	4	29	33	16	50	66	
	52	62	114	52	62	114	
Sensibilidad	92%	VPP	59%	Sensibilidad	69%	VPP	75%
Especificidad	47%	VPN	88%	Especificidad	81%	VPN	76%
AUC	0.6954			AUC	0.7494		
Corte 3 puntos				Corte 4 puntos			
	Infección	No Infección		Infección	No Infección		

Score positivo	13	1	14	Score positivo	2	0	2
Score Negativo	39	61	100	Score Negativo	50	62	112
	52	62	114		52	62	114
Sensibilidad	25%	VPP	93%	Sensibilidad	4%	VPP	100%
Especificidad	98%	VPN	61%	Especificidad	100%	VPN	55%
AUC	0.6169			AUC	0.5192		
Corte 5 punto				Corte 0 puntos			
	Infección	No Infección			Infección	No Infección	
Score positivo	1	0	1	Score positivo	5	33	38
Score Negativo	51	62	113	Score Negativo	47	29	76
	62	62	114		52	62	114
Sensibilidad	2%	VPP	100%	Sensibilidad	10%	VPP	13%
Especificidad	100%	VPN	55%	Especificidad	47%	VPN	38%
AUC	0.5096			AUC	NA		

Figura 4H. Rendimiento del modelo elaborado utilizando regresión logística de acuerdo con diferentes puntos de corte. AUC área bajo la curva, VPN valor predictivo negativo, VPP valor predictivo positivo

Un punto de corte de 2 puntos utilizando un puntaje acorde al análisis multivariado por regresión logística ofrece la mayor área bajo la curva (75%), sin embargo, una puntuación de 3 ofrece un valor predictivo positivo del 93%. Es posible interpretar el modelo generado de la siguiente manera:



Segundo método (puntuación de acuerdo con modelo de riesgos proporcionales)

Se incluyeron al modelo de riesgos proporcionales las variables de acuerdo con lo planteado en el análisis estadístico. La tabla 7H muestra los resultados del análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Tabla 7H. Análisis de riesgos proporcionales de factores asociados al desarrollo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso en los primeros 180 días posteriores al trasplante hepático

Factor	Coef β	SE	HR	p	IC95%
Sexo hombre	-0.658	0.312	0.518	0.038	-1.280-0.035
Edad	-0.011	0.012	0.989	0.349	-0.034-0.012
Obesidad	1.017	0.346	2.764	0.003	0.338-1.695
Infección por VHC	-1.010	0.519	0.364	0.052	-2.027-0.007
MELD \geq 25 puntos	0.721	0.359	2.057	0.044	0.019-1.424
Historia de infección previa	0.756	0.344	2.129	0.028	0.082-1.429
Uso de aminos pretrasplante	0.700	0.547	2.013	0.201	-0.373-1.773
Transfusión de \geq 10 paquetes globulares	0.966	0.376	2.626	0.010	0.228-1.703
Uso de diálisis en el posquirúrgico	0.581	0.508	1.788	0.252	-0.414-1.576
Infección en el posquirúrgico	0.404	0.377	1.498	0.284	-0.335-1.143
Ventilación mecánica invasiva por $>$ 24 horas en el posquirúrgico	0.821	0.338	2.273	0.015	0.158-1.484

Coef β coeficiente beta, HR hazard ratio, IC Intervalo de confianza, MELD Model of End-stage Liver Disease, SE error estándar, VHC Virus hepatitis C.

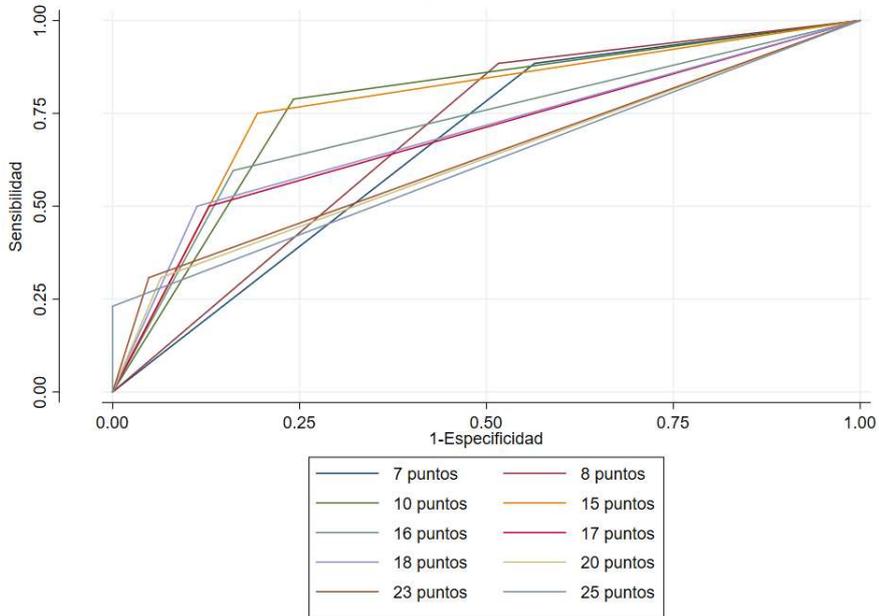
Por importancia biológica se incluyeron en el modelo edad y sexo. Con base en interacciones entre confusores se consideraron lo siguiente: Dado que se incluyó edad, no se incluyó puntaje de Charlson. Dado que se MELD en el modelo, no se incluyó clasificación de Child-Pugh, requerimiento de diálisis pretrasplante, ni valores de laboratorio como creatinina, bilirrubinas e INR. No se incluyó tuberculosis latente por ausencia de datos completos y poca plausibilidad como factor predisponente de infecciones no micobacterianas. Dado que se incluyó número de paquetes globulares transfundidos, no se incluyó sangrado transoperatorio. Dado que se incluyó tiempo de ventilación mecánica, no se incluyó tiempo de estancia en UTI. Dado que se incluyó infección en el posquirúrgico no se incluyeron necesidad de reintervención ni uso de antibióticos de amplio espectro en el posquirúrgico

Para la asignación de un puntaje para cada variable, se multiplicó el coeficiente β por 10 y se redondeó el resultado a números enteros. Se asignaron los siguientes puntajes de acuerdo con la presencia de las variables:

1. Obesidad: 10 puntos
2. Puntaje MELD al momento del trasplante \geq 25 puntos: 7 puntos
3. Infección grave en los 6 meses previos al trasplante: 8 puntos
4. Transfusión de 10 o más paquetes globulares durante el trasplante: 10 puntos
5. Ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas en las primeras 72 horas postrasplante: 8 puntos

Se asignaron los puntajes correspondientes de acuerdo con la presencia de las variables consideradas y se estudió el rendimiento de acuerdo con los diferentes puntos de corte (figura 5H).

Escala de acuerdo con modelo de riesgos proporcionales: Rendimiento de diferentes puntos de corte

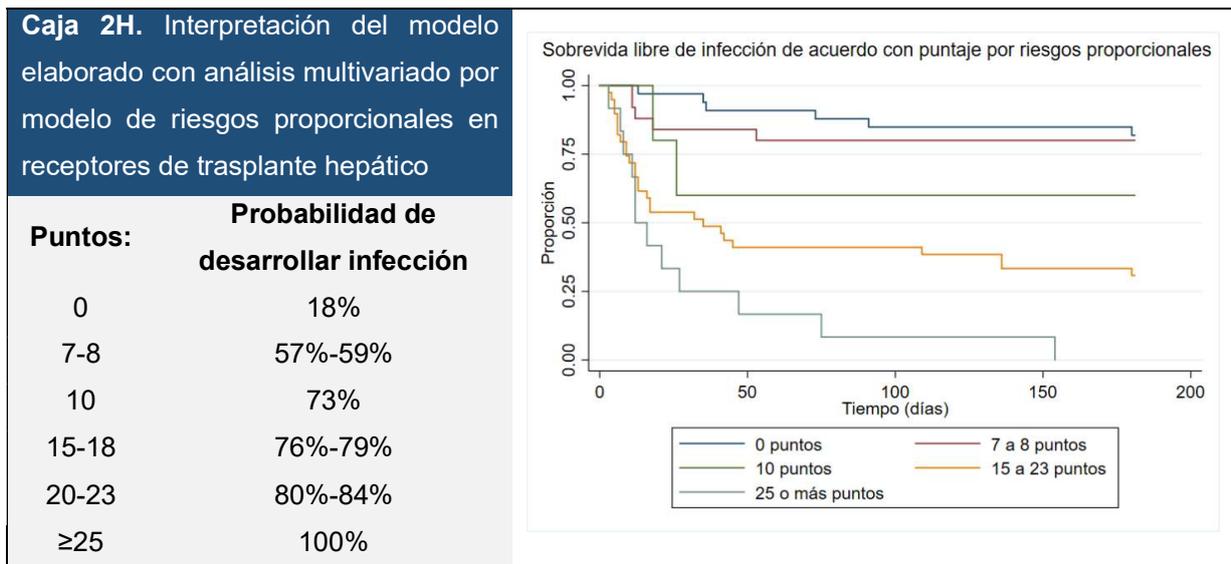


Corte 7 punto				Corte 8 puntos			
	Infección	No Infección			Infección	No Infección	
Score positivo	46	35	81	Score positivo	46	32	78
Score Negativo	6	27	33	Score Negativo	6	30	36
	52	62	114		52	62	114
Sensibilidad	88%	VPP	57%	Sensibilidad	88%	VPP	59%
Especificidad	44%	VPN	82%	Especificidad	48%	VPN	83%
AUC	0.6600			AUC	0.6842		
Corte 10puntos				Corte 15puntos			
	Infección	No Infección			Infección	No Infección	
Score positivo	41	15	56	Score positivo	39	12	51
Score Negativo	11	47	58	Score Negativo	13	50	63
	52	62	114		52	62	114
Sensibilidad	79%	VPP	73%	Sensibilidad	75%	VPP	76%
Especificidad	76%	VPN	81%	Especificidad	81%	VPN	79%
AUC	0.7733			AUC	0.7782		
Corte 16puntos				Corte 17puntos			
	Infección	No Infección			Infección	No Infección	
Score positivo	31	10	41	Score positivo	26	8	34
Score Negativo	21	52	73	Score Negativo	26	54	80
	52	62	114		52	62	114
Sensibilidad	60%	VPP	76%	Sensibilidad	50%	VPP	76%
Especificidad	84%	VPN	71%	Especificidad	87%	VPN	68%
AUC	0.7174			AUC	0.6855		
Corte 18puntos				Corte 20puntos			
	Infección	No Infección			Infección	No Infección	
Score positivo	26	7	33	Score positivo	16	4	20
Score Negativo	26	55	81	Score Negativo	36	58	94

	52	62	114		52	62	114
Sensibilidad	50%	VPP	79%	Sensibilidad	31%	VPP	80%
Especificidad	89%	VPN	68%	Especificidad	94%	VPN	62%
AUC	0.6935			AUC	0.6216		
Corte 23 puntos				Corte 25 puntos			
	Infección		No Infección		Infección		No Infección
Score positivo	16	3	19	Score positivo	12	0	12
Score Negativo	36	59	95	Score Negativo	40	62	102
	52	62	114		52	62	114
Sensibilidad	31%	VPP	84%	Sensibilidad	23%	VPP	100%
Especificidad	95%	VPN	62%	Especificidad	100%	VPN	61%
AUC	0.6297			AUC	0.6154		
Corte 0 puntos							
	Infección		No Infección		Infección		No Infección
Score positivo	6	27	33	Score positivo	6	27	33
Score Negativo	46	35	81	Score Negativo	46	35	81
	52	62	114		52	62	114
Sensibilidad	12%	VPP	18%	Sensibilidad	12%	VPP	18%
Especificidad	56%	VPN	43%	Especificidad	56%	VPN	43%
AUC	NA			AUC	NA		

Figura 5H. Rendimiento del modelo elaborado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de acuerdo con diferentes puntos de corte. *AUC* área bajo la curva, *VPN* valor predictivo negativo, *VPP* valor predictivo positivo

Un punto de corte de 15 puntos utilizando un puntaje acorde al modelo de riesgos proporcionales ofrece la mayor área bajo la curva (78%), sin embargo, una puntuación de mayor a 20 ofrece un valor predictivo positivo mayor al 80%. Es posible interpretar el modelo generado de la siguiente manera:



Análisis post-hoc: Potencia de la muestra utilizada en receptores de trasplante hepático

Se utilizaron 4 fórmulas⁵⁵ para establecer la muestra mínima necesaria (n_{mn}) para identificar 5 factores predisponentes.

1. $n_{mn} = (1.96/d)^2 \times \Phi (1-\Phi) = 95$

Donde:

- d = margen de error = 0.1
- Φ = proporción del desenlace = 0.456

2. $n_{mn} = \exp \left(\frac{-0.508 + 0.299 \ln (\Phi) + 0.504 \ln (P) - \ln (\text{MAPE})}{0.544} \right) = 83$

Donde:

- ln=Logaritmo natural
- Φ = proporción de desenlace = 0.456
- P= número de predictores = 5
- MAPE= erro medio absoluto predicho

3. $n_{mn} = (P / ((S-1) \ln (1-R^2/S))) = 109$

Donde:

- ln= logaritmo natural
- S= contracción de la muestra = 0.9
- P= número de predictores = 5
- R^2 = R cuadrada observada = 0.3308

4. $n_{mn} = P / ((P / ((S_c-1) \ln (1-R^2/S_c))) = 107$

- ln= logaritmo natural
- S_c = contracción calculada de la muestra para una R^2 máxima 0.75 y precisión 0.05 = 0.9
- P= número de predictores = 5
- R^2 = R cuadrada observada = 0.3308

Utilizando 4 fórmulas, se asume que una muestra de 114 pacientes fue suficiente para encontrar 5 predictores de un desenlace que se presentó con una frecuencia de 45.6%.

Resultados. Trasplante renal

Pacientes receptores de trasplante renal

Se recabó información de 186 receptores de TR, de los cuales 7 cumplieron criterios de exclusión y 1 presentó un episodio de infección nosocomial como primer episodio infeccioso, por lo que se analizaron 178 pacientes (Figura 1R).

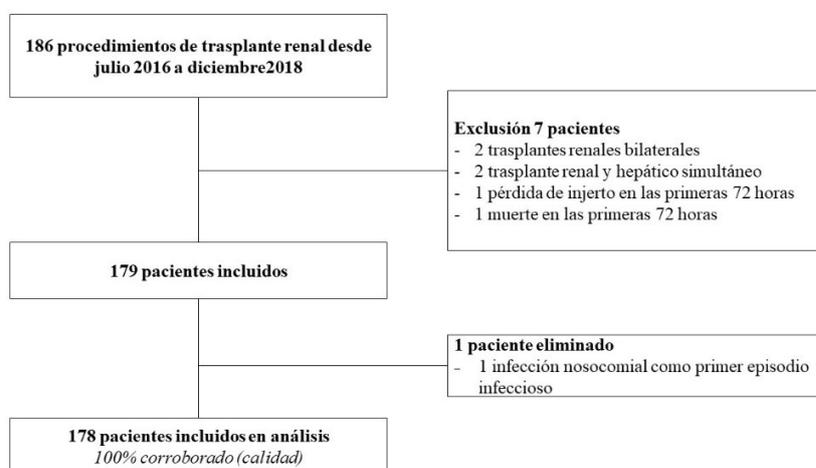


Figura 1R. Cohorte de pacientes receptores de trasplante renal

De los receptores de TR, 67 (38%) fueron mujeres, la mediana de edad fue de 38 años y no se documentó una etiología de enfermedad renal 85 (48%). Un puntaje de Charlson de 4 o menos puntos se documentó en 140 (79%). La modalidad de diálisis más frecuente previa al trasplante fue hemodiálisis en 107 (60%). Las características demográficas y clínicas se resumen en la tabla 1R.

Tabla 1R. Características demográficas y clínicas basales de los receptores de trasplante renal

Característica	n=178
Sexo- mujer, n (%)	67 (37.6)
Edad- años, mediana (RIC)	38 (29-52)
Causa del trasplante, n (%)	
<i>Etiología desconocida</i>	85 (47.8)
<i>Diabetes mellitus</i>	40 (22.5)
<i>Lupus eritematoso</i>	18 (10.1)
<i>Glomerulopatías primarias</i>	6 (3.4)
<i>Enfermedad renal poliquística</i>	10 (5.6)
<i>Malformaciones de la vía urinaria</i>	2 (1.1)

<i>Glomerulopatías secundarias</i>	4 (2.3)
<i>Síndrome de Alport</i>	1 (0.6)
<i>Hipertensión arterial</i>	2 (1.1)
<i>Otras</i>	10 (5.6)
Obesidad, n (%)	20 (11.2)
Puntaje de Charlson, n (%)	
2 puntos	92 (52.7)
3 puntos	26 (14.6)
4 puntos	22 (12.4)
5 puntos	18 (10.1)
6 puntos	13 (7.3)
7 puntos	6 (3.4)
8 puntos	1 (0.6)
Terapia de sustitución renal, n (%)	168 (94.4)
<i>Hemodiálisis, n (%)</i>	107 (60.1)
<i>Díalisis peritoneal, n (%)</i>	61 (34.3)
Historia de infección grave en los 6 meses previos al trasplante, n (%)	26 (14.6)
Valoración por infectología previo al trasplante, n (%)	65 (36.5)
Alto riesgo de enfermedad por Citomegalovirus, n (%)	128 (71.9)
Serología positiva para virus Epstein-Barr, n (%)	138 (95.2)
n=145	
Diagnóstico de tuberculosis latente previo al trasplante, n (%)	49 (27.3)
Tratamiento para tuberculosis latente, n (%)	31/49 (63.3)
Urocultivo positivo previo a trasplante, n (%)	15 (13.3)
n=113	
Cultivo de exudado nasofaríngeo positivo previo al trasplante, n (%)	11 (6.5)
n=170	
Estudio de imagen anormal previo al trasplante, n (%)	23 (12.9)
Inmunosupresión farmacológica previo al trasplante, n (%)	22 (12.4)
Leucocitos pretrasplante - x10 ³ /uL, mediana (RIC)	6.0 (4.7-7.6)
Hemoglobina pretrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	10.8 (9.7-11.8)
Neutrófilos totales pretrasplante - c/uL, mediana (RIC)	3712 (2890-5063)
Linfocitos totales pretrasplante - c/uL, mediana (RIC)	1355 (1015-1677)
Creatinina pretrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	10.42 (7.36-14.09)
BUN pretrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	58.6 (41.8-72.0)
Sodio pretrasplante - mmol/L, mediana (RIC)	137 (135-140)

dL decilitro, *g* gramo, *kg* kilogramos, *L* litro, *m* metros, *mg* miligramo, *mmol* milimoles, *n* número, *RIC* rango intercuartilar, *U/L* unidades por litro, *uL* microlitro

Se realizó trasplante de donador cadavérico en 95 (53%) receptores. En 17 (10%) de los pacientes el procedimiento consistió en un retrasplante después de al menos 6 meses de haber sido sometidos al primer TR. La mediana de tiempo quirúrgico fue de 254 minutos y en 9 (5%) se documentaron complicaciones intraoperatorias. Los regímenes de inducción más frecuentes fueron metilprednisolona y globulina anti-timocito en 176 (99%) y 120 (67%), respectivamente. Las características del procedimiento se resumen en la tabla 2R.

Tabla 2R. Características de los procedimientos en receptores de trasplante renal

Característica	n=178
Tipo de Donador, n (%)	
<i>Donador cadavérico</i>	95 (53.4)

<i>Donador vivo no relacionado</i>	18 (10.1)
<i>Donador vivo relacionado</i>	65 (36.5)
Retrasplante, n (%)	17 (9.6)
Tempo de isquemia fría – minutos, mediana (RIC) n=95	1200 (1020-1452)
Tiempo quirúrgico – minutos, mediana (RIC) n=120	254 (240-300)
Complicación intraoperatoria, n (%)	9 (5.1)
Sangrado intraoperatorio – mL, mediana (RIC)	250 (200-400)
Necesidad de hemoderivados, n (%)	31 (17.4)
Inducción con globulina anti-timocito, n (%)	120 (67.4)
Inducción con metilprednisolona, n (%)	176 (98.9)
Inducción con basiliximab, n (%)	51 (28.7)
<i>mL mililitro, n número, RIC rango intercuartil</i>	

Durante las primeras 72 horas del posquirúrgico, 21 (12%) requirieron terapia de sustitución renal, 5 (3%) requirieron cualquier tipo de reintervención invasiva y 9 (5%) presentaron algún tipo de infección. Se prescribió manejo antimicrobiano de amplio espectro durante las primeras 72 horas del posquirúrgico en 17 (10%). En 59 (33%) se documentó bacteriuria asintomática en los primeros 7 días del posquirúrgico. La tabla 3R resume la evolución de los pacientes durante las primeras 72 horas del posquirúrgico.

Tabla 3R. Evolución de los pacientes receptores de trasplante renal en las primeras 72 horas posquirúrgicas

Característica	n=178
Requerimiento de diálisis postrasplante, n (%)	21 (11.8)
Días de estancia en la unidad de terapia intensiva, mediana (RIC)	1 (0-1)
Ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas postrasplante, n (%)	0 (0)
Necesidad de reintervención, n (%)	5 (2.8)
Diagnóstico de infección en las primeras 72 horas postrasplante, n (%)	9 (5.1)
Manejo antibiótico de amplio espectro en el posquirúrgico, n (%)	17 (9.6)
Bacteriuria asintomática durante los primeros 7 días postrasplante, n (%)	59 (33.2)
Leucocitos postrasplante - x10 ³ /uL, mediana (RIC)	6.7 (4.2-10.4)
Hemoglobina postrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	9.5 (8.4-10.6)
Neutrófilos totales postrasplante - c/uL, mediana (RIC)	6088 (3471-9328)
Linfocitos totales postrasplante - c/uL, mediana (RIC)	137 (62-463)
Creatinina postrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	2.07 (1.27-4.53)
BUN postrasplante - mg/dL, mediana (RIC)	34.6 (23.2-53.7)
Sodio postrasplante - mmol/L, mediana (RIC)	134 (132-137)
<i>dL decilitro, g gramo, mg miligramo, mmol milimoles, n número, RIC rango intercuartil, uL microlitro</i>	

Desenlaces en receptores de trasplante renal entre los 3 y 180 días postrasplante

El desenlace primario ocurrió en 73 (41%) pacientes. El tipo de infección más frecuente fue infección de vías urinarias (73%). Se logró aislamiento microbiológico (infección probada) en 55 de 73 pacientes. Los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* correspondieron a los aislados más frecuentes (50 aislados). La

mediana de tiempo al desenlace primario fue de 37 días. Más del 90% de los pacientes que presentaron el desenlace primario mantenían inmunosupresión con prednisona, inhibidores de calcineurina y mofetil micofenolato. De 17 pacientes que presentaron viremia/enfermedad por CMV, 1 requirió manejo con ganciclovir intravenoso. De los 73 pacientes que presentaron el desenlace primario, 36 (49%) tuvieron al menos un episodio de infección subsecuente. Si bien se documentó rechazo o alteraciones limfótrofos durante el seguimiento en 33% de los receptores, únicamente en 4 pacientes se observó una relación temporal entre el manejo para dicho episodio y el desarrollo de una infección. De los receptores, 1 (<1%) presentó pérdida del injerto y 21 (12%) requirieron una intervención. Entre los 3 y 180 días posteriores al trasplante, no se registró ninguna defunción. Los desenlaces se desglosan en la tabla 4R.

Tabla 4R. Desenlaces entre los 3 y 180 días postrasplante en la cohorte de receptores de trasplante renal

Desenlaces	n= 178 (100)
Desenlace primario: Infección meritoria de ingreso hospitalario y/o tratamiento intravenoso, n (%)	73 (41.0)
<i>Infección durante hospitalización de trasplante</i>	7 (9.6)
<i>Infección durante seguimiento ambulatorio</i>	66 (90.4)
Tipo de infección, n (%)	
<i>Infección de vías urinarias</i>	53/73 (72.6)
<i>Neumonía</i>	11/73 (15.1)
<i>Infección de tejidos blandos</i>	7/73 (9.6)
<i>Sepsis abdominal</i>	1/73 (1.4)
<i>Bacteriemia primaria</i>	1/73 (1.4)
Aislamiento microbiológico, n (%)	55/73 (75.3)
<i>E. coli</i>	29/55
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7/55
<i>Proteus sp.</i>	6/55
<i>Enterococcus faecalis</i>	5/55
<i>Morganella morganii</i>	3/55
<i>Enterobacter sp.</i>	3/55
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2/55
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2/55
<i>Influenza B</i>	2/55
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/55
<i>Serratia marcescens</i>	1/55
<i>Nocardia sp.</i>	1/55
<i>Candida albicans</i>	1/55
<i>Citrobacter sp.</i>	1/55
<i>Galactomanano positivo en muestra respiratoria</i>	1/55
Infección polimicrobiana, n (%)	7/73 (9.6)
Tiempo desde el trasplante al primer cuadro de infección - días, mediana (RIC)	37 (24-93)
Tratamiento inmunosupresor al momento del episodio de infección, n (%)	73/73 (100)
<i>Uso de inhibidor de calcineurina</i>	68 (93.2)
<i>Uso de prednisona</i>	70 (95.9)
<i>Uso de mofetil micofenolato</i>	67 (91.8)
<i>Uso de metilprednisolona</i>	2 (2.7)

Enfermedad/viremia por citomegalovirus, n (%)	17/178 (9.6)
<i>Manejo intravenoso con ganciclovir</i>	1/17
Episodio subsecuente de infección, n (%)	36/73 (49.3)
Numero de episodios subsecuentes	70/36
<i>Infección de vías urinarias</i>	55/70
<i>Neumonía</i>	7/70
<i>Infección de tejidos blandos</i>	6/70
<i>Diarrea</i>	1/67
<i>Infección por virus varicela zóster</i>	1/67
Episodio de rechazo o presencia de alteraciones limítrofes en la biopsia, n (%)	58/178 (32.8)
<i>Episodio de rechazo</i>	34/58
<i>Episodio de alteraciones limítrofes</i>	24/58
Tiempo al primer episodio de rechazo/alteraciones limítrofes - días, mediana (RIC)	119 (95-152)
Tratamiento para primer rechazo/alteraciones limítrofes, n	55/58
Relación temporal con primer episodio infeccioso, n	4/73
Pérdida del injerto, n (%)	1 (0.6)
Reintervención, n (%)	21 (11.8)
<i>Reintervención asociada temporalmente con primer episodio infeccioso</i>	2/73
Muerte, n (%)	0

n número, *RIC* rango intercuartilar, *sp* especies

Factores asociados a infección en pacientes receptores de trasplante renal

En el análisis bivariado, los factores asociados con el desarrollo del desenlace primario fueron sexo mujer, diagnóstico de infección en las primeras 72 horas del posquirúrgico y leucopenia postrasplante. Otras variables de importancia mostraron una tendencia a la asociación con el desenlace primario. Encontrarse en etapa prediálisis y la presencia de tuberculosis latente se asoció con menor probabilidad de desarrollar el desenlace primario. Los resultados del análisis bivariado se muestran en la tabla 5R.

Tabla 5R. Factores asociados al desarrollo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso en los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante renal

Factor	Presentaron infección n=73 (100)	No presentaron infección n=105 (100)	RR (IC95%), p
Edad años mayor a 60 años, n(%)	9 (12.3)	13 (12.4)	1.00 (0.58-0.70), 0.9917
Sexo mujer, n (%)	34 (46.6)	33 (31.4)	1.44 (1.02-2.04), 0.0402
Obesidad, n (%)	5 (6.9)	15 (14.3)	0.58 (0.27-1.27), 0.1223
Diabetes mellitus, n(%)	19 (26.0)	21 (20.0)	1.21 (0.82-1.79), 0.3433
Lupus eritematoso, n(%)	8 (11.0)	10 (9.5)	1.09 (0.63-1.90), 0.7548
Puntaje de Charlson >4 puntos, n (%)	20 (27.4)	18 (17.4)	1.69 (0.96-2.01), 0.1006
Etapa prediálisis, n (%)	1 (1.4)	9 (8.6)	0.23 (0.04-1.51), 0.0401
Historia de diálisis, n (%)	72 (98.6)	96 (96)	4.29 (0.66-27.74), 0.0401
<i>Hemodiálisis pretrasplante, n (%)</i>	45 (61.6)	62 (59.1)	1.07 (0.74-1.53), 0.7279
<i>Diálisis peritoneal pretrasplante, n (%)</i>	27 (37.9)	34 (32.4)	1.13 (0.79-1.61), 0.5234
Valoración por infectología previo al trasplante, n (%)	27 (37.0)	38 (36.2)	1.02 (0.71-1.47), 0.9136
Alto riesgo para enfermedad por citomegalovirus, n (%)	58 (79.4)	70 (66.7)	1.93 (0.92-4.19), 0.0619
IgG positiva para VEB, n (%); n=145	57 (96.6)	81 (94.2)	1.45 (0.44-4.74), 0.5035
Tuberculosis latente, n (%)	14 (19.2)	35 (33.3)	0.62 (0.38-1.01), 0.0376

Urocultivo positivo pretrasplante, n (%); n=113	7 (18.0)	8 (10.8)	1.43 (0.78-2.63), 0.2877
Exudado nasal pretrasplante positivo, n (%); n=170	6 (8.8)	5 (4.9)	1.40 (0.79-2.48), 0.3086
Imagen de tórax anormal, n (%)	9 (12.3)	14 (13.3)	0.95 (0.55-1.63), 0.8442
Consumo de inmunosupresores, n (%)	10 (13.7)	12 (11.43)	1.13 (0.69-1.85), 0.6508
Infección previa al trasplante, n (%)	14 (19.2)	12 (11.4)	1.39 (0.92-2.09), 0.1499
Leucocitos pretrasplante <4x10 ³ /uL, n (%)	8 (11.0)	7 (6.7)	1.34 (0.80-2.23), 0.3106
Hemoglobina pretrasplante ≤8 mg/dL n (%)	4 (5.5)	5 (4.8)	1.09 (0.51-2.31), 0.8298
Neutrófilos totales pretrasplante <1500 c/uL n (%)	2 (2.7)	1 (1.0)	1.6 (0.73-3.73), 0.3622
Linfocitos totales pretrasplante <1000 c/uL n (%)	14 (19.2)	29 (27.6)	0.74 (0.47-1.19), 0.1956
Sodio pretrasplante <135 mmol/L, n (%)	16 (21.9)	28 (26.7)	0.85 (0.55-1.21), 0.4700
Donador cadavérico, n (%)	45 (61.6)	50 (47.6)	1.40 (0.97-2.03), 0.0651
Retrasplante, n(%)	9 (12.3)	8 (7.6)	1.33 (0.82-2.17), 0.2930
Tempo de isquemia fría en TRDC ≥24 horas, n (%)	10/45 (22.2)	16/50 (32.0)	0.76 (0.44-1.30), 0.2858
Tiempo quirúrgico >4 horas, n (%); n=120	28 (57.1)	41 (57.8)	0.99 (0.64-1.52), 0.9476
Complicación intraoperatoria, n (%)	6 (8.2)	3 (2.9)	1.68 (1.02-2.77), 0.1083
Sangrado >400 mL, n (%)	11 (15.1)	19 (18.1)	0.88 (0.53-1.45), 0.5957
Requirió hemoderivados, n (%)	12 (16.4)	19 (18.1)	0.93 (0.58-1.51), 0.7743
Cultivo transquirúrgico positivo, n (%); n=48	3/20 (15)	1/28 (3.6)	1.94 (0.99-3.82), 0.1578
Inducción con timoglobulina, n (%)	51 (69.9)	69 (65.7)	1.12 (0.76-1.65), 0.5613
Inducción con metilprednisolona, n (%)	72 (98.6)	104 (99.1)	0.82 (0.20-3.31), 0.7949
Inducción con basiliximab, n (%)	19 (26.0)	32 (30.5)	0.88 (0.58-1.32), 0.5185
Requerimiento de diálisis postrasplante, n (%)	12 (16.4)	9 (8.6)	1.47 (0.97-2.36), 0.1095
Estancia en terapia intensiva ≥2 días, n (%)	28 (38.4)	26 (24.8)	1.43 (1.01-2.02), 0.0523
Necesidad de reintervención, n (%)	4 (5.5)	1 (1.0)	2.01 (1.25-3.23), 0.0722
Infección posquirúrgica, n (%)	7 (9.6)	2 (1.9)	1.99 (1.34-2.96), 0.0214
Uso de antibióticos de amplio espectro, n (%)	9 (12.3)	8 (7.6)	1.33 (0.82-2.17), 0.2930
Bacteriuria asintomática los primeros 7 días, n (%)	29 (38.7)	30 (28.6)	1.33 (0.94-1.89), 0.1200
Leucocitos postrasplante <4x10 ³ /uL, n (%)	23 (31.5)	19 (18.1)	1.49 (1.05-2.12), 0.0382
Hemoglobina postrasplante ≤8 mg/dL, n (%)	14 (19.2)	21 (20.0)	0.97 (0.62-1.52), 0.8921
Neutrófilos totales postrasplante <1500 c/uL, n (%)	2 (2.7)	4 (3.8)	0.81 (0.26-2.54), 0.6973
Linfocitos totales postrasplante <1000 c/uL, n (%)	69 (94.5)	99 (94.3)	1.03 (0.47-2.24), 0.9466
Sodio postrasplante <135 mmol/L, n (%)	42 (57.5)	51 (48.6)	1.24 (0.86-1.77), 0.2390
Creatinina postrasplante ≥5 mg/dL n (%)	17 (23.3)	23 (21.9)	1.05 (0.69-1.58), 0.8279

Elaboración de modelos para predecir el desarrollo de infecciones meritorias de ingreso y/o manejo intravenoso en receptores de trasplante renal

Primer método (puntuación arbitraria de acuerdo con análisis multivariado por regresión logística)

Se incluyeron al análisis multivariado por regresión logística variables de acuerdo con lo planteado en el análisis estadístico. La tabla 6R muestra los resultados del análisis multivariado por regresión logística.

Tabla 6R. Análisis multivariado por regresión logística de factores asociados con desarrollo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso en los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante renal

Factor	ORa	E. STD	z	p	IC 95%
Sexo mujer	2.006	0.690	2.02	0.043	1.022 - 3.936

<i>Puntaje de Charlson pretrasplante >4</i>	2.123	0.854	1.87	0.061	0.965 - 4.670
<i>Infección pretrasplante</i>	1.1943	0.899	1.43	0.151	0.784 - 4.813
<i>Donador cadavérico</i>	1.696	0.580	1.54	0.122	0.868 - 3.317
<i>Complicación transoperatoria</i>	2.947	2.295	1.39	0.165	0.640 - 13.560
<i>Reintervención en las primeras 72 horas postrasplante</i>	7.331	9.026	1.62	0.106	0.656 - 81.871
<i>Infección en las primeras 72 horas postrasplante</i>	7.225	6.241	2.29	0.022	1.329 - 39.281
<i>Leucocitos <4 cx10³ uL en las primeras 72 horas postrasplante</i>	1.805	0.704	1.51	0.130	0.841 - 3.876

n= 178, Pseudo R2= 0.1124.

E. STD error estándar, IC intervalo de confianza, ORa odds ratio ajustado, uL microlitro.

Dado que se incluyó puntaje de Charlson, no se incluyó edad. Dado que el peso registrado en el expediente no se consignó como peso seco posdiálisis en todas las observaciones, no se incluyó obesidad en el modelo. No se incluyó etapa prediálisis pues ninguno de los pacientes receptores de donador cadavérico (variable que si fue incluida) fue trasplantado en dicha etapa. No se incluyó alto riesgo de enfermedad por citomegalovirus, pues presenta interacción con la variable donador cadavérico debido al hecho de que los receptores de donador cadavérico fueron tratados con globulina anti-timocito. No se incluyó linfopenia previo a trasplante pues existió interacción entre dicha variable y leucopenia postrasplante, misma que si fue incluida en el modelo. Leucopenia postrasplante no presentó interacción con otras variables del modelo, incluida donador cadavérico. No se incluyó tuberculosis latente por ausencia de datos completos y poca plausibilidad como factor predisponente de infecciones no micobacterianas. No se incluyó estancia en terapia intensiva por interacción con donador cadavérico. Se revisaron interacciones entre infección posquirúrgica, reintervención y complicación transoperatoria y al no encontrarse, se incluyeron dichas variables al modelo.

Se calculó el área bajo la curva, sensibilidad especificidad y valores predictivos globales del modelo (figura 2R).

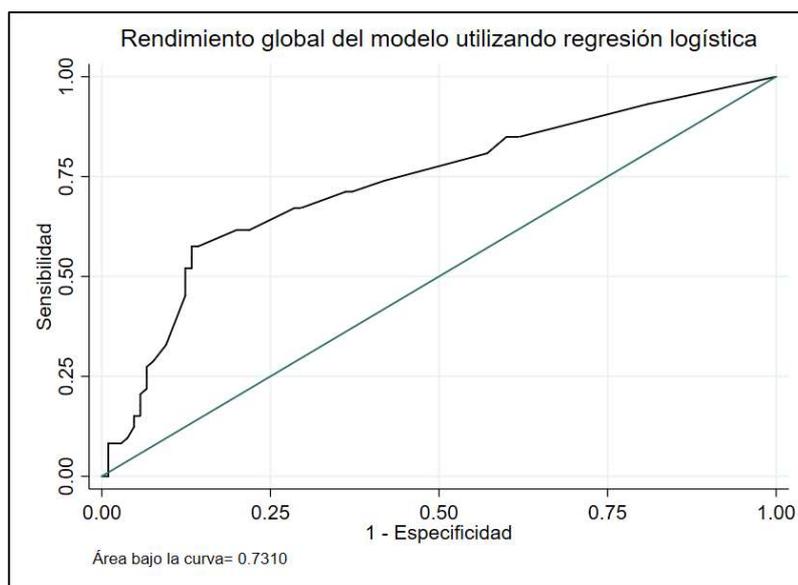


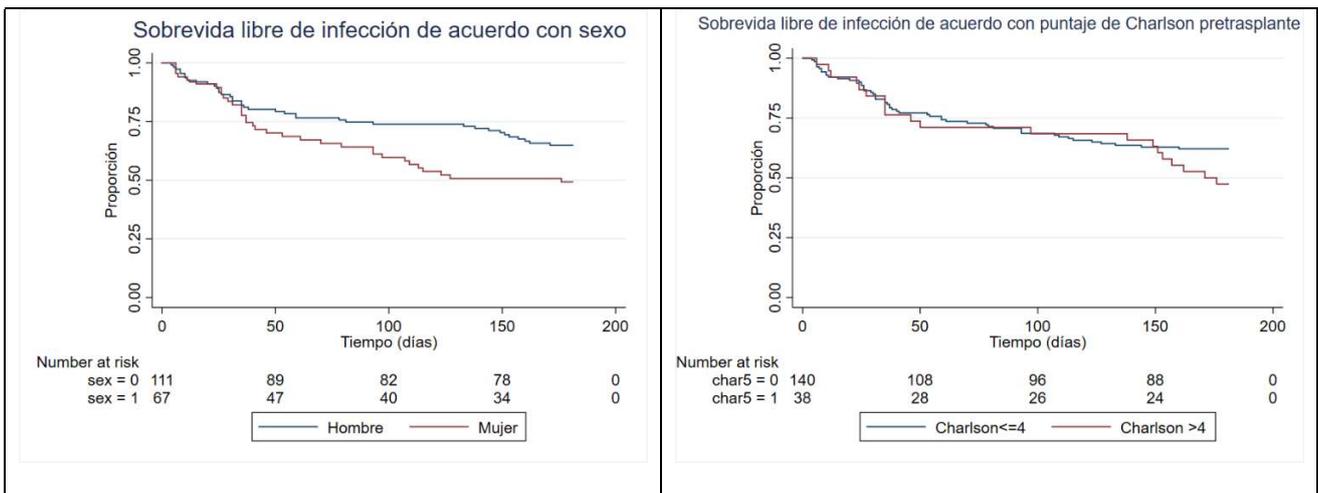
Figura 2R. Rendimiento global del modelo multivariado por regresión logística

Sensibilidad	52.05%
Especificidad	87.62%
Valor predictivo positivo	74.51%
Valor predictivo negativo	72.44%
Correctamente clasificados	73.03%

Se graficó el tiempo de sobrevida libre del desenlace primario de acuerdo con variables de interés (figura 3R). Se asignó un punto por cada una de las siguientes variables:

1. Sexo mujer
2. Puntaje de Charlson pretrasplante >4
3. Donador cadavérico
4. Reintervención en las primeras 72 horas postrasplante
5. Infección en las primeras 72 horas postrasplante

Como desviación de protocolo de análisis estadístico, se incluyó en la escala el hecho de recibir un trasplante de donador cadavérico. Lo anterior se debe a que se trata de uno de los factores de riesgo más reconocidos para el desarrollo de infección pues se ha asociado a con inmunosupresión profunda durante la inducción, falla temprana del injerto, mayor necesidad de estancia en la unidad de terapia intensiva posterior al trasplante, entre otros.⁵⁶



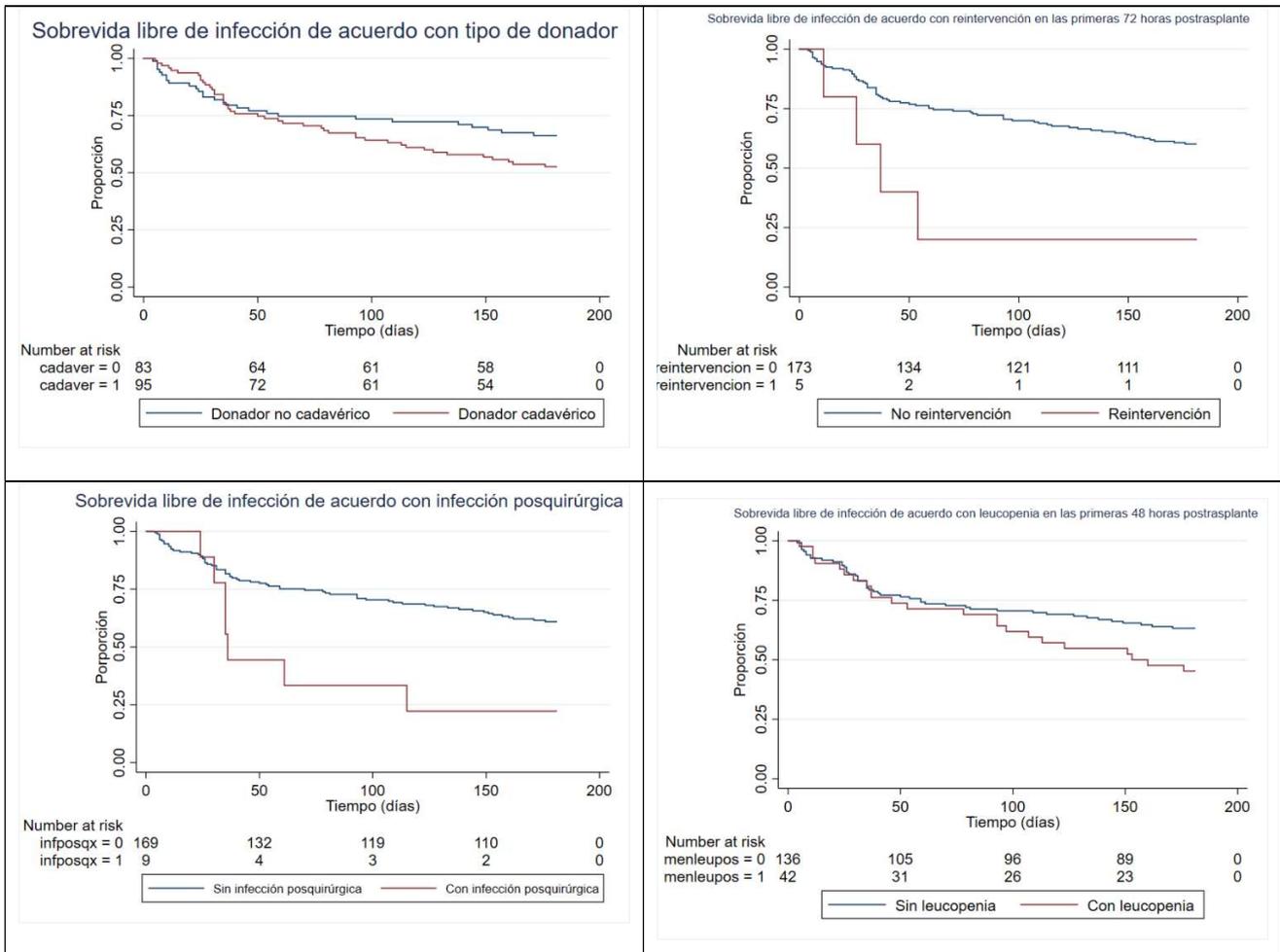
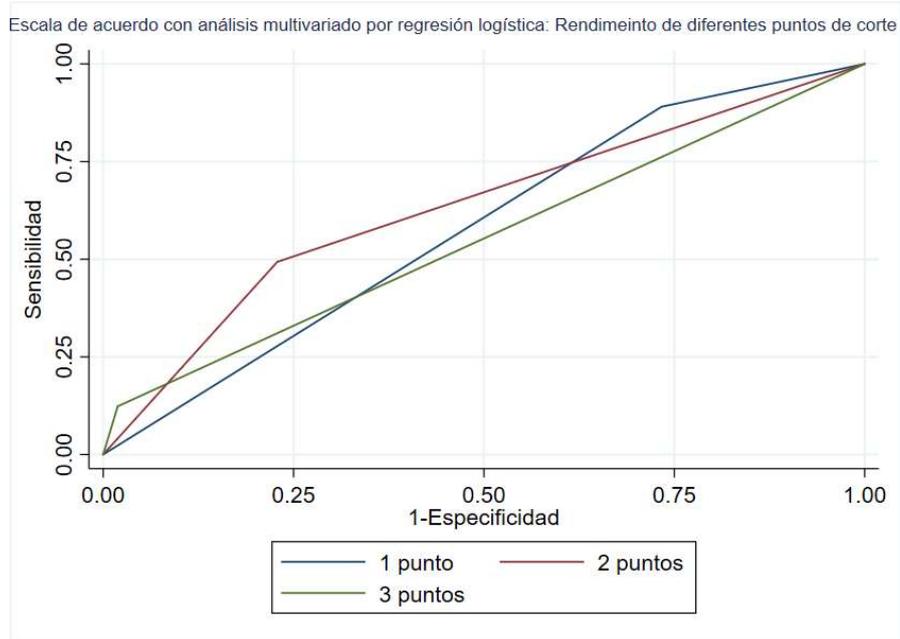


Figura 3R. Curvas de sobrevida libre de infección acorde a la presencia de factores de riesgo en la cohorte de receptores de trasplante renal

Se asignaron los puntajes correspondientes de acuerdo con la presencia de las variables consideradas y se estudió el rendimiento de acuerdo con los diferentes puntos de corte (figura 4R).



Corte 1 punto				Corte 2 puntos			
	Infección	No Infección		Infección	No Infección		
Score positivo	65	77	142	36	24	60	
Score Negativo	8	28	36	37	81	118	
	73	105	178	73	105	178	
Sensibilidad	89%	VPP	46%	Sensibilidad	49%	VPP	60%
Especificidad	27%	VPN	78%	Especificidad	77%	VPN	69%
AUC	0.5785			AUC	0.6323		
Corte 3 puntos				Corte 0 puntos			
	Infección	No Infección		Infección	No Infección		
Score positivo	9	2	11	8	28	36	
Score Negativo	64	103	167	65	77	142	
	73	105	178	73	105	178	
Sensibilidad	12%	VPP	82%	Sensibilidad	11%	VPP	22%
Especificidad	98%	VPN	62%	Especificidad	73%	VPN	54%
AUC	0.5521			AUC	NA		

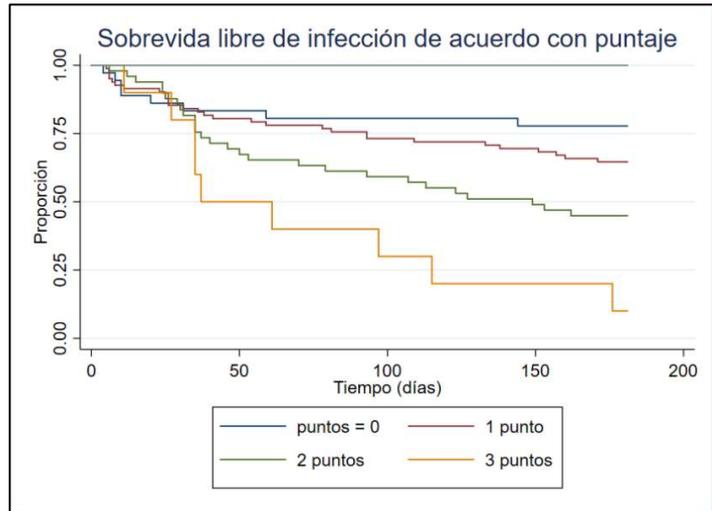
Figura 4R. Rendimiento de la escala elaborada utilizando regresión logística de acuerdo con diferentes puntos de corte

Un punto de corte de 2 puntos utilizando un puntaje acorde al análisis multivariado por regresión logística ofrece la mayor área bajo la curva (63%), sin embargo, una puntuación de 3 ofrece un valor predictivo positivo del 82%. Es posible interpretar el modelo generado de la siguiente manera:

Caja 1R. Interpretación del modelo elaborado con análisis multivariado por

regresión logística en receptores de trasplante renal

Puntos:	Probabilidad de desarrollar infección
0	22%
1	46%
2	60%
≥3	≥82%



Segundo método (puntuación de acuerdo con modelo de riesgos proporcionales)

Se incluyeron al modelo de riesgos proporcionales las variables de acuerdo con lo planteado en el análisis estadístico. La tabla 7R muestra los resultados del análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Tabla 7R. Análisis de riesgos proporcionales de factores asociados al desarrollo de infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso en los primeros 3 a 180 días postrasplante en receptores de trasplante renal

Factor	Coef β	SE	HR	p	IC95%
Sexo mujer	0.411	0.246	1.508	0.095	-0.072 - 0.893
Edad	0.010	0.009	1.010	0.290	-0.008 - 0.027
Infección pretrasplante	0.267	0.308	1.306	0.385	-0.336 - 0.870
Donador cadavérico	0.271	0.249	1.311	0.277	-0.218 - 0.760
Complicación transoperatoria	0.571	0.436	1.770	0.191	-0.284 - 1.426
Reintervención en las primeras 72 horas postrasplante	1.025	0.542	2.782	0.059	-0.038 - 2.087
Infección en las primeras 72 horas postrasplante	1.137	0.431	3.118	0.008	0.293 - 1.982
Leucocitos <4 cx10 ³ uL en las primeras 48 horas postrasplante	0.489	0.267	1.630	0.067	-0.035 - 1.013

c células, Coef β coeficiente beta, HR hazard ratio, IC Intervalo de confianza, SE error estándar, uL microlitro.

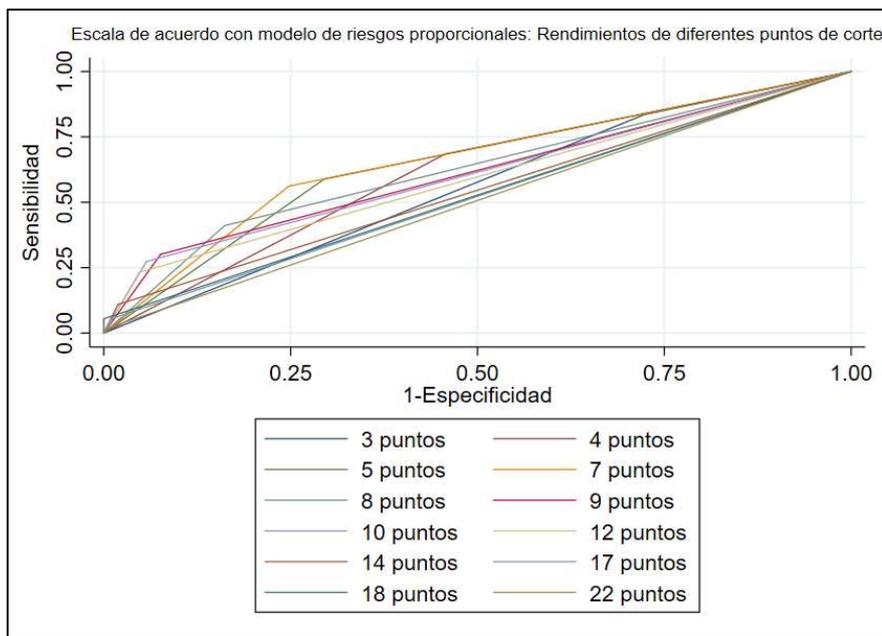
Dado la importancia biológica, se incluyó edad en el modelo. No se incluyó puntaje de Charlson en el modelo dada su interacción con edad. Dado que el peso registrado en el expediente no se consignó como peso seco posdiálisis en todas las observaciones, no se incluyó obesidad en el modelo. No se incluyó etapa prediálisis pues ninguno de los pacientes receptores de donador cadavérico (variable que si fue incluida) fue trasplantado en dicha etapa. No se incluyó alto riesgo de enfermedad por citomegalovirus, pues presenta interacción con la variable donador cadavérico debido al hecho de que los receptores de donador cadavérico se trataron con globulina anti-timocito. No se incluyó linfopenia previo a trasplante pues existió interacción entre dicha variable y leucopenia postrasplante, misma que si fue incluida en el modelo. Leucopenia postrasplante no presentó interacción con otras variables del modelo, incluida donador cadavérico. No se incluyó tuberculosis latente por ausencia de datos completos y poca plausibilidad como factor predisponente de infecciones no micobacterianas. No se incluyó estancia en terapia intensiva por interacción con donador cadavérico. Se revisaron interacciones entre infección posquirúrgica, reintervención y complicación transoperatoria y al no encontrarse, se incluyeron dichas variables al modelo.

Para la asignación de un puntaje para cada variable, se multiplicó el coeficiente β por 10 y se redondeó el resultado a números enteros. Se asignaron los siguientes puntajes de acuerdo con la presencia de las variables:

- Sexo mujer: 4 puntos.
- Donador cadavérico: 3 puntos.
- Reintervención en las primeras 72 horas postrasplante: 10 puntos.
- Infección en las primeras 72 horas postrasplante: 11 puntos.
- Leucocitos $<4 \times 10^3$ uL en las primeras 48 horas postrasplante: 5 puntos.

Como desviación de protocolo de análisis estadístico, se incluyó en la escala el hecho de recibir un trasplante de donador cadavérico. Lo anterior se debe a que se trata de uno de los factores de riesgo más reconocidos para el desarrollo de infección pues se ha asociado a con inmunosupresión profunda durante la inducción, falla temprana del injerto, mayor necesidad de estancia en la unidad de terapia intensiva posterior al trasplante, entre otros.⁵⁶

Se asignaron los puntajes correspondientes de acuerdo con la presencia de las variables consideradas y se estudió el rendimiento de acuerdo con los diferentes puntos de corte (figura 5R).



Corte 3 punto			Corte 4 puntos			
	Infección	No Infección		Infección	No Infección	
Score positivo	61	76	137	50	48	98

Score Negativo	12	29	41	Score Negativo	23	57	80
	73	105	178		73	105	178
Especificidad	84%	VPP	45%	Sensibilidad	68%	VPP	51%
AUC	0.5559	VPN	71%	Especificidad	54%	VPN	71%
Corte 5 puntos				Corte 7 puntos			
	Infección		No Infección		Infección		No Infección
Score positivo	43	31	74	Score positivo	41	26	67
Score Negativo	30	74	104	Score Negativo	32	79	111
	73	105	178		73	105	178
Sensibilidad	59%	VPP	58%	Sensibilidad	56%	VPP	61%
Especificidad	70%	VPN	71%	Especificidad	75%	VPN	71%
AUC	0.6469			AUC	0.6570		
Corte 8 punto				Corte 9 punto			
	Infección		No Infección		Infección		No Infección
Score positivo	30	17	47	Score positivo	22	8	30
Score Negativo	43	88	131	Score Negativo	51	97	148
	73	105	178		73	105	178
Sensibilidad	41%	VPP	64%	Sensibilidad	30%	VPP	73%
Especificidad	84%	VPN	67%	Especificidad	92%	VPN	66%
AUC	0.6245			AUC	0.6126		
Corte 10 punto				Corte 12 punto			
	Infección		No Infección		Infección		No Infección
Score positivo	20	6	26	Score positivo	17	5	22
Score Negativo	53	99	152	Score Negativo	56	100	156
	73	105	178		73	105	178
Sensibilidad	27%	VPP	77%	Sensibilidad	23%	VPP	77%
Especificidad	94%	VPN	65%	Especificidad	95%	VPN	64%
AUC	0.6084			AUC	0.5926		
Corte 14 punto				Corte 17 punto			
	Infección		No Infección		Infección		No Infección
Score positivo	8	2	10	Score positivo	4	1	5
Score Negativo	65	103	168	Score Negativo	69	104	173
	73	105	178		73	105	178
Sensibilidad	11%	VPP	80%	Sensibilidad	5%	VPP	80%
Especificidad	98%	VPN	61%	Especificidad	99%	VPN	60%
AUC	0.5453			AUC	0.5226		
Corte 18 punto				Corte 22 punto			
	Infección		No Infección		Infección		No Infección
Score positivo	4	0	4	Score positivo	1	0	1
Score Negativo	69	105	174	Score Negativo	72	105	177
	73	105	178		73	105	178
Sensibilidad	5%	VPP	100%	Sensibilidad	1%	VPP	100%
Especificidad	99%	VPN	60%	Especificidad	100%	VPN	59%
AUC	0.5274			AUC	0.5068		

Corte 0 punto

	Infección		No Infección
Score positivo	12	29	41
Score Negativo	61	76	137

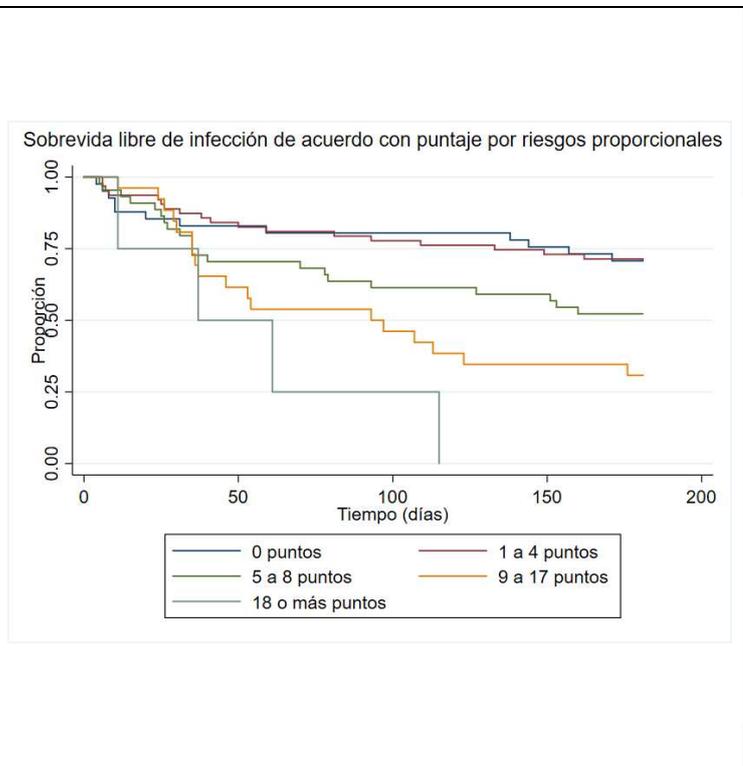
	73	105	178
Sensibilidad	16%	VPP	29%
Especificidad	72%	VPN	55%
AUC	NA		

Figura 5R. Rendimiento de la escala elaborada utilizando modelo de riesgos proporcionales de acuerdo con diferentes puntos de corte

Un punto de corte de 7 puntos utilizando un puntaje acorde al modelo de riesgos proporcionales ofrece la mayor área bajo la curva (66%), sin embargo, una puntuación de mayor a 14 ofrece un valor predictivo positivo mayor al 80%. Es posible interpretar la escala generada de la siguiente manera:

Caja 2R. Interpretación del modelo elaborado con análisis multivariado por modelo de riesgos proporcionales en receptores de trasplante renal

Puntos:	Probabilidad de desarrollar infección
0 puntos	29%
3 puntos	45%
4 puntos	51%
5 puntos	58%
7 puntos	61%
8 puntos	64%
9 puntos	73%
10-12 puntos	77%
14-17 puntos	80%
≥18 puntos	100%



Análisis post-hoc. Potencia de la muestra utilizada en receptores de trasplante renal

Se utilizaron 4 fórmulas⁵⁵ para establecer la muestra mínima necesaria para identificar 5 factores predisponentes.

$$1. n=(1.96/d)^2 \times \Phi (1-\Phi) = 93$$

Donde:

- d = margen de error = 0.1

- Φ = proporción del desenlace = 0.410
2. $n = \exp (-0.508 + 0.299 \ln (\Phi) + 0.504 \ln (P) - \ln (\text{MAPE})) / 0.544 = 79$
- Donde:
- \ln = Logaritmo natural
 - Φ = proporción de desenlace = 0.410
 - P = número de predictores = 5
 - MAPE = error medio absoluto predicho = 0.1
3. $n = (P / ((S-1) \ln (1-R^2/S))) = 165$
- Donde:
- \ln = logaritmo natural
 - S = contracción de la muestra = 0.8
 - P = número de predictores = 5
 - R^2 = R cuadrada observada = 0.1124
4. $n = P / ((P / ((S_c-1) \ln (1-R^2/S_c))) = 123$
- \ln = logaritmo natural
 - S_c = contracción calculada de la muestra para una R^2 máxima 0.75 y precisión 0.05 = 0.7498
 - P = número de predictores = 5
 - R^2 = R cuadrada observada = 0.1124

Utilizando 4 fórmulas, se asume que una muestra de 178 pacientes fue suficiente para encontrar 5 predictores de un desenlace que se presentó con una frecuencia de 41.0%.

Discusión

Se realizó un estudio de cohorte que permitió construir 4 modelos predictivos para establecer la probabilidad de desarrollar infecciones graves en receptores de trasplante de órgano sólido. Utilizando dos métodos, se elaboraron dos modelos

para receptores de trasplante hepático ortotópico y dos modelos para receptores de trasplante renal. Los modelos construidos tuvieron un rendimiento aceptable y la probabilidad de desarrollar una infección grave fue directamente proporcional a los puntajes asignados, los cuales fueron acorde a la presencia de variables conocidas por jugar un papel en el desarrollo de infecciones. Las variables utilizadas en los modelos para receptores de TH presentan plausibilidad biológica al ser componentes estado neto de inmunosupresión,¹⁶ y algunas, tales como puntaje MELD pretrasplante, obesidad, historia de infección pretrasplante, alto requerimiento transfusional durante el trasplante y ventilación mecánica invasiva prolongada se han asociado previamente con el desarrollo de infecciones.^{14,31,47,57} Las variables utilizadas en los modelos para receptores de TR también son componentes del estado neto de inmunosupresión.¹⁶ Además, el hecho de ser mujer y el haber recibido un trasplante renal de donador cadavérico se han asociado al desarrollo de infección en estudios previos.⁴³ Nuestros modelos parecen ser de fácil aplicación y considerar variables de relevancia conocida.

Los modelos generados en nuestro estudio tuvieron un rendimiento similar a aquellos publicados por Elkholy y cols.⁵⁰ y Dendle y cols.⁵², sin embargo, presentan ciertas ventajas. El elaborado por Elkholy y cols.⁵⁰ en receptores de TH, toma en cuenta variables asociadas a respuesta inflamatoria al momento del cálculo y diagnóstico de infección, lo cual sugiere que no se trata de un modelo predictivo, sino de un modelo que permite establecer la probabilidad del diagnóstico al momento de su aplicación. Nuestros modelos para receptores de TH permiten establecer la probabilidad de desarrollar infección con un considerable tiempo de anticipación. El modelo desarrollado por Dendle y cols.⁵², permite predecir el desarrollo de infecciones en receptores de TR, sin embargo no establece un momento óptimo de aplicación y considera variables que en ocasiones son difíciles de obtener en la atención clínica rutinaria, tales como las subpoblaciones de linfocitos CD4+ y NK. Las variables que se proponen en nuestros modelos son variables de fácil acceso y disponibles. Además, son variables que toman en cuenta el estado del paciente en el periodo pretrasplante, minimizando así la influencia de factores confusores que podrían agregarse durante el seguimiento postrasplante.

Nuestro número de muestra excedió aquellas utilizadas por dichos autores. Durante el curso del estudio, se publicaron dos artículos acerca de puntajes predictores de infección en receptores de trasplante. El puntaje CLIV⁵⁸ se elaboró utilizando datos de 264 receptores de TR, 27 receptores de TH, 11 receptores de trasplante de riñón-páncreas y 7 receptores de trasplante riñón-hígado para generar una puntuación que permite predecir infecciones midiendo variables al mes 6 postrasplante. Las variables utilizadas son receptor de 70 años o más, alto riesgo para CMV, infección recurrente, disfunción de injerto, linfocitos T CD8+ <400 células/uL y carga viral de VEB >1,500 UI/mL. El área bajo la curva del modelo fue de 77%. El puntaje SIMPLICITY⁵⁹ se elaboró utilizando datos de 410 receptores de TR al término del primer mes postrasplante para generar un modelo que incluye edad del receptor de 62 o más años, tasa de filtrado glomerular <37 mL/min, infección en el primer mes postrasplante, linfocitos T CD4+ < 40 células/uL, linfocitos T CD8+ < 155 células/uL, IgG en suero <500 mg/dL y C3 en suero <78 mg/dL. El área bajo la curva del modelo fue de 73%. El rendimiento de nuestros modelos fue similar al reportado en los estudios que desarrollaron CLIV y SIMPLICITY. Se trata sin duda de dos estudios de interés, sin embargo, existen ciertas diferencias entre los puntajes CLIV y SIMPLICITY, y nuestro modelo que se deben de tomar en cuenta. Nuestro modelo permite predecir infecciones en los primeros 6 meses postrasplante, periodo de más alta incidencia,² mientras que los puntajes SIMPLICITY y CLIV permiten predecir infecciones a partir del mes 1 y 6 postrasplante, respectivamente. De la misma manera, las variables linfocitos T CD4+, CD8+, IgG, C3 y carga viral de VEB son determinaciones que pueden tener alto grado de variabilidad y no estar ampliamente disponibles. El puntaje CLIV se desarrolló para múltiples tipos de TOS, sin embargo, no parece ser que los receptores de TH y TR sean comparables en términos de riesgo de infección pues el seguimiento, la inmunogenicidad del injerto y el manejo inmunosupresor son significativamente diferentes entre ellos.^{29,31} Al momento del cierre del estudio, no se han publicado otros modelos similares con el objetivo de predecir el riesgo de desarrollar infecciones.

Limitaciones y fortalezas del estudio

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. Su naturaleza retrospectiva podría haber limitado la calidad en la recolección de variables. Para afrontar dicha limitante, la captura se hizo por duplicado acorde a instrucciones específicas para el protocolo. De la misma manera, todos los datos fueron verificados por duplicado. Su naturaleza unicéntrica podría limitar la validez externa de los resultados sin embargo algunas variables demográficas, tales como edad, sexo y procedencia del injerto parecen ser similares a otros reportes sobre TR^{60,61} en la región. La cohorte de pacientes fue heterogénea, sin embargo, el seguimiento no varió acorde a las indicaciones de trasplante. Afortunadamente no hubo pérdidas al seguimiento. Los episodios de rechazo y las intervenciones invasivas durante el seguimiento a partir de los 3 días postrasplantes pudieron haberse asociado con un riesgo de desarrollar el desenlace primario, pero afortunadamente, una relación temporal entre dichos desenlaces y el desenlace primario fue muy infrecuente. El análisis estadístico consideró una significancia con $p \leq 0.15$ para ingresar variables a los modelos, sin embargo, dicho parámetro permitió el ingreso de variables de importancia biológica sin pérdida de rendimiento. Para la toma de decisiones sobre las variables a incluir, se consideró prioritaria la plausibilidad biológica sobre la estadística convencional de significancia ($p < 0.05$).⁶² Aun habiendo realizado análisis *post-hoc*, la limitación más importante del trabajo es la ausencia de validación prospectiva, derivada en su totalidad por la pandemia por SARS-CoV-2 iniciada en 2020. La pandemia tuvo un profundo impacto negativo en el número de trasplantes en nuestro país y en nuestro centro⁶³. El programa de trasplantes aún no ha reanudado su ritmo habitual.

Las fortalezas del trabajo incluyen la calidad en la recuperación de datos y el amplio reporte de desenlaces y aspectos de importancia microbiológica. La frecuencia de los desenlaces infecciosos y los microorganismos involucrados corresponden con lo reportado previamente.^{31,36,37,41,45} El uso de una muestra adecuada calculada por dos métodos y la implementación de dos maneras de generar los modelos permitió realizar un estudio de mayor calidad. El análisis *post-hoc* sugirió que la muestra fue suficiente para dar validez interna a los datos.

Los receptores de trasplante de órgano sólido que desarrollaron infecciones meritorias de manejo intrahospitalario y/o intravenoso entre los primeros 3 y 180 días

del trasplante presentaron un número y agrupación de factores de riesgo que permitieron el desarrollo de modelos que alcanzaron un valor predictivo positivo directamente proporcional a los puntajes asignados. Utilizando variables de fácil aplicación y recuperación, el estudio cumplió su objetivo principal y generó resultados novedosos. Se generaron modelos que, con base en puntajes asignados y después de una validación adicional, podrían permitir predecir el riesgo de desarrollar infecciones graves en una población en alto riesgo. Establecer el riesgo de desarrollar infecciones en receptores de trasplante, podría facilitar su seguimiento, establecer medidas preventivas y generar nuevos protocolos de investigación que permitan profundizar el conocimiento en un tema de gran importancia.

Conclusiones

Se logró elaborar 4 modelos predictivos del desarrollo de infecciones meritorias de hospitalización y/o manejo intravenoso en los primeros 3 a 180 días posteriores al trasplante. Los modelos presentaron un rendimiento aceptable. Para definir el mejor uso de los modelos elaborados, es necesario realizar una validación prospectiva.

Bibliografía

- 1 Bezinover D, Saner F. Organ transplantation in the modern era. *BMC Anesthesiol.* 2019; **19**: 32.
- 2 Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2601–2614.
- 3 Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med* 2018; **85**: 138–144.
- 4 Awan AA, Niu J, Pan JS *et al.* Trends in the causes of death among kidney transplant recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol* 2018; **48**: 472–481.
- 5 Kallab S, Bassil N, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Rostaing L, Kamar N. Indications for and barriers to preemptive kidney transplantation: a review. *Transplant Proc* 2010; **42**: 782–784.
- 6 Samuel D, Coilly A. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation. *BMC Med* 2018; **16**: 113.
- 7 Rana A, Gruessner A, Agopian VG *et al.* Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. *JAMA Surg* 2015; **150**: 252–259.
- 8 United Network for Organ Sharing. <https://unos.org/data/transplant-trends/>.
- 9 Global Observatory on Donation and Transplantation. <http://www.transplant-observatory.org/summary/>. Último acceso en 01 de junio del 2021.
- 10 Centro Nacional de Trasplantes. <https://www.gob.mx/cenatra>. Último acceso en 01 de junio del 2021.

- 11 Sawinski D, Poggio ED. Introduction to Kidney Transplantation: Long-Term Management Challenges. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; **16**: 1262–1263.
- 12 Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev* 2017; **31**: 10–17.
- 13 Bartoletti M, Giannella M, Tedeschi S, Viale P. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2018; **32**: 551–580.
- 14 Taimur S. Yeast Infections in Solid Organ Transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2018; **32**: 651–666.
- 15 Blair BM. Safe Living Following Solid Organ Transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2018; **32**: 507–515.
- 16 Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2017; **17**: 856–879.
- 17 Vincenti F, Friman S, Scheuermann E *et al*. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; **7**: 1506–1514.
- 18 Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study. *Lancet* 2002; **359**: 741–746.
- 19 Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF *et al*. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2011; **306**: 1891.
- 20 Barshes NR, Goodpastor SE, Goss JA. Pharmacologic immunosuppression. *Front Biosci* 2004; **9**: 411–420.
- 21 Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G *et al*. Infections in solid-organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2015; **10**: 86–124.
- 22 Blosser CD, Bloom RD. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; **26**: 501–508.
- 23 Cozzi E, Colpo A, De Silvestro G. The mechanisms of rejection in solid organ transplantation. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis* 2017; **56**: 498–505.
- 24 Martinu T, Pavlisko EN, Chen D-F, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med* 2011; **32**: 295–310.
- 25 Cainelli F, Vento S. Infections and solid organ transplant rejection: a cause-and-effect relationship? *Lancet Infect Dis* 2002; **2**: 539–549.
- 26 Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The impact of infection on chronic allograft dysfunction and allograft survival after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2015; **15**: 3024–3040.
- 27 Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2017; **5**: 50–58.
- 28 Liu W-C, Zheng C-M, Lu C-L *et al*. Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2015; **450**: 135–144.
- 29 Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA *et al*. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020; **104**: S11–S103.
- 30 Donato-Santana C, Theodoropoulos NM. Immunization of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: A 2018 Update. *Infect Dis Clin North Am* 2018; **32**: 517–533.
- 31 Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. *Infect Dis Clin North Am* 2019; **33**: 1143–1157.

- 32 Hamandi B, Husain S, Humar A, Papadimitropoulos EA. Impact of infectious disease consultation on the clinical and economic outcomes of solid organ transplant recipients admitted for infectious complications. *Clin Infect Dis* 2014; **59**: 1074–1082.
- 33 Sawyer RG, Crabtree TD, Gleason TG, Antevil JL, Pruett TL. Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections. *Clin Transplant* 1999; **13**: 260–265.
- 34 Pouch SM, Friedman-Moraco RJ. Prevention and Treatment of Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2018; **32**: 733–748.
- 35 Wolfe CR, Ison MG. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; **33**: e13547.
- 36 Taimur S, Pouch SM, Zubizarreta N *et al*. Impact of pre-transplant carbapenem-resistant Enterobacteriales colonization and/or infection on solid organ transplant outcomes. *Clin Transplant* 2021; **35**: e14239.
- 37 Freire MP, Carvalho LB, Reusing JOJ *et al*. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among kidney transplant recipients - insights on the risk of acquisition and CRE infection. *Infect Dis (London, England)* 2021; **53**: 430–439.
- 38 Andes DR, Safdar N, Baddley JW *et al*. The epidemiology and outcomes of invasive Candida infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis* 2016; **18**: 921–931.
- 39 Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Emerging issues with diagnosis and management of fungal infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2015; **15**: 1141–1147.
- 40 Gavaldà J, Meije Y, Fortún J *et al*. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: 27–48.
- 41 Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; **13**: 3–8.
- 42 Donnelly JP, Locke JE, MacLennan PA *et al*. Inpatient mortality among solid organ transplant recipients hospitalized for sepsis and severe sepsis. *Clin Infect Dis* 2016; **63**: 186–194.
- 43 Leal R, Pinto H, Galvão A *et al*. Early Rehospitalization Post-Kidney Transplant Due to Infectious Complications: Can We Predict the Patients at Risk? *Transplant Proc* 2017; **49**: 783–786.
- 44 Patel R, Paya C V. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; **10**: 86–124.
- 45 Meena P, Bhargava V, Rana DS, Bhalla AK. Urinary tract infection in renal transplant recipient: A clinical comprehensive review. *Saudi J kidney Dis Transplant an Off Publ Saudi Cent Organ Transplantation, Saudi Arab* 2021; **32**: 307–317.
- 46 Pan HC, Jenq CC, Lee WC *et al*. Scoring systems for predicting mortality after liver transplantation. *PLoS One* 2014; **9**. doi:10.1371/journal.pone.0107138.
- 47 Chung IS, Park M, Ko JS, Gwak MS, Kim GS, Lee SK. Which score system can best predict recipient outcomes after living donor liver transplantation? *Transplant Proc* 2012; **44**: 393–395.
- 48 Elsayed FG, Sholkamy AA, Elshazli M, Elshafie M, Naguib M. Comparison of different scoring systems in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transplant Proc* 2015; **47**: 1207–1210.
- 49 El Amir M, Gamal Eldeen H, Mogawer S *et al*. Different Score Systems to Predict Mortality in Living Donor Liver Transplantation: Which Is the Winner? the Experience of an Egyptian Center for Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2015; **47**: 2897–2901.
- 50 Elkholly S, Mansour DA, El-Hamid SA, Al-Jarhi UM, El-Nahaas SM, Mogawer S. Risk index for early

- infections following living donor liver transplantation. *Arch Med Sci* 2019; **15**: 656–665.
- 51 Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H *et al*. Risk stratification for rejection and infection after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; **10**: 2213–2220.
- 52 Dendle C, Polkinghorne KR, Mulley WR *et al*. A simple score can identify kidney transplant recipients at high risk of severe infection over the following 2 years. *Transpl Infect Dis* 2019; **21**: 0–2.
- 53 Deziel PJ, Razonable R. Anti-infective chemoprophylaxis after solid-organ transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; **14**: 469–479.
- 54 Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform* 2014; **48**: 193–204.
- 55 Riley RD, Ensor J, Snell KIE *et al*. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ* 2020; **368**: m441.
- 56 Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; **7**: 2058–2070.
- 57 Moctezuma-Velazquez C, Márquez-Guillén E, Torre A. Obesity in the Liver Transplant Setting. *Nutrients* 2019; **11**. doi:10.3390/nu1112552.
- 58 San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Ruiz-Ruigómez M *et al*. A New Clinical and Immunovirological Score for Predicting the Risk of Late Severe Infection in Solid Organ Transplant Recipients: The CLIV Score. *J Infect Dis* 2020; **222**: 479–487.
- 59 Fernández-Ruiz M, Seron D, Alonso Á *et al*. Derivation and external validation of the SIMPLICITY score as a simple immune-based risk score to predict infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2020; **98**: 1031–1043.
- 60 Garcia-Garcia G, Tonelli M, Ibarra-Hernandez M, Chavez-Iñiguez JS, Oseguera-Vizcaino MC. Access to kidney transplantation in Mexico, 2007–2019: a call to end disparities in transplant care. *BMC Nephrol* 2021; **22**: 99.
- 61 Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, Gonzalez-Bedat MC. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World J. Nephrol.* 2016; **5**: 389–397.
- 62 McGiffin DC, Cumming G, Myles PS. The frequent insignificance of a ‘significant’ p-value. *J Card Surg* 2021; **36**: 4322–4331.
- 63 Servin-Rojas M, Olivas-Martinez A, Ramirez Del Val F, Torres-Gomez A, Navarro-Vargas L, García-Juárez I. Transplant trends in Mexico during the COVID-19 pandemic: Disparities within healthcare sectors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2021; **21**: 4052–4060.