

# VNIVERSITATĀ VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA



## **INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

LARA MARÍA VICENTE MARTÍNEZ

Médico especialista en Anestesiología y Reanimación

Directores:

ROSARIO VICENTE GUILLEN

EVA CALABUIG MUÑOZ

FRANCISCO JAVIER ESCRIBÁ ALEPUZ

VALENCIA, junio 2020



**Rosario Vicente Guillén.** N.I.F 36928702V. Coordinadora de Reanimación del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia. Profesora asociada del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

**Eva Calabuig Muñoz.** N.I.F 44850339V. Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades infecciosas, perteneciente al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia. Especialista en Medicina Interna, con formación específica en enfermedades infecciosas. Profesora asociada del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

**Francisco Javier Escribá Alepuz.** N.I.F 53200779P. Médico Adjunto del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia. Colaborador docente de la Universidad de Valencia. Tutor de residentes en formación.

Directores/as de la tesis doctoral: "INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA" de Dña. Lara María Vicente Martínez, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral. Fecha: 26 de mayo de 2020

Fdo. Rosario Vicente Guillen Fdo. Eva Calabuig Muñoz Fdo. Francisco Javier Escribá

**ESCUELA DOCTORAL**

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**



## AGRADECIMIENTOS

Quería mostrar mi sincero agradecimiento a todas las personas que, de una forma u otra, han contribuido a la realización de este trabajo.

En primer lugar, a Rosario Vicente, por ser la impulsora del proyecto y confiar en mí para su realización. Agradecer su ayuda inestimable en el desarrollo de este trabajo, tanto en lo académico como en el aliento a seguir hasta el final con el mismo. Siempre he sentido su apoyo para desarrollar mi actividad asistencial en el ámbito de los cuidados críticos. En lo personal, siempre ahí.

A Paco Escribá, por su ayuda como codirector de esta tesis y su amistad todos estos años. Referente de la pasión por el trabajo bien hecho.

A Eva Calabuig, por su implicación en esta aventura, aportando rigor como especialista en enfermedades infecciosas.

A todo el servicio de Anestesia y Reanimación del HUP La Fe de Valencia, que han facilitado la recogida de los datos necesarios para el desarrollo de este trabajo. A Pilar Argente, jefa de servicio, que me ha mantenido en este barco frente a viento y marea.

A todo el personal de enfermería de la Unidad de Reanimación del HUP La Fe de Valencia, que han colaborado desinteresadamente en la recogida de las muestras necesarias, con la sobrecarga laboral que ello conlleva. Gracias en lo laboral y por el cariño recibido durante todos estos años.

Gracias al Dr. Chiveli, referente de nuestra unidad en el ámbito de las enfermedades infecciosas y en mucho más. Por resolver mis dudas y por sus risas que alegran el día. Al Dr. Pemán, por sus consejos y orientación inicial para el desarrollo de este trabajo. A Antonio Cañada del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, por el trabajo estadístico realizado y su eterna paciencia.

Agradecer a mis Geishas, mis grandes amigas, el haberme aguantado todo este tiempo. Compartir la vida con vosotras es maravilloso.

A mis padres que me han inculcado el sentido de la responsabilidad para conseguir lo que quiero y me han apoyado en todos los pasos de mi vida. A mi hermano, porque es una parte de mí, indivisible e indispensable.

A Uge, por su amor. Sin duda la persona que más me ha sufrido durante este proyecto. Por hacerme ver lo que verdaderamente es importante. Gracias por darme a nuestra pequeña Vega. A Vega, la quinta estrella más brillante del cielo, la primera para mí.

A todas las personas que están luchando contra la pandemia del coronavirus, héroes sin capa que demuestran cada día que la medicina es mucho más que una profesión. A las víctimas. A veces la vida nos enseña lo que era verdaderamente importante, espero que nunca lo olvidemos.

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b>	11
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	13
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	15
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	19
1.1 BREVE RESEÑA HISTÓRICA	21
1.2 INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS	21
1.2.1 Concepto de infección nosocomial	21
1.2.2 Diagnóstico de infección nosocomial	22
1.2.3 Incidencia de infección nosocomial	22
1.2.4 Etiología:	24
1.2.4 a) Infecciones bacterianas	24
1.2.4 b) Infecciones fúngicas	25
1.3 PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA	26
1.3.1 PECULIARIDADES DE LA CIRUGÍA CARDÍACA	26
1.3.1 a) Circulación extracorpórea	27
1.3.1 b) Transfusión sanguínea	31
1.3.2 INFECCIÓN EN CIRUGÍA CARDÍACA	38
1.3.2 a) Infección del sitio quirúrgico	40
1.3.2 b) Neumonía	43
1.3.2 c) Infección del tracto urinario	49
1.3.2 d) Infección vascular	53
1.3.2 e) Infección por <i>Clostridium difficile</i>	58
1.3.2 f) Infección fúngica. Candidiasis invasora.	61
1.3.3 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA/ANTIFÚNGICA EN CIRUGÍA CARDÍACA	65
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	67
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	71
3.1 DESCRIPCIÓN DEL ENTORNO. CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO	73
3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	74
3.2.1 SUJETOS DEL ESTUDIO	74
3.2.2 PROCEDIMIENTO EMPLEADO	74

3.2.3 DEFINICIONES	82
3.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	85
3.2.4 a) Tamaño muestral	85
3.2.4 b) Estudio estadístico	86
3.2.5 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	86
<b>4. RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL</b>	<b>89</b>
4.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA	91
4.1.1 Características basales de la muestra	91
4.1.2 Análisis descriptivo de la muestra por presencia o ausencia de infección	92
4.2 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA GLOBAL DE INFECCIÓN	97
4.3 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES ANALIZADAS	100
4.3.1 INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO	100
4.3.2 INFECCIÓN VASCULAR	104
4.3.3 INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO	109
4.3.4 NEUMONÍA	112
4.3.5 CANDIDIASIS INVASORA	115
4.3.6 OTRAS INFECCIONES	117
4.4 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POSTOPERATORIA TRAS CIRUGÍA CARDÍACA	118
4.4.1 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN TRAS CIRUGÍA CARDÍACA EN NUESTRA MUESTRA	118
4.4.2 RELACIÓN ENTRE LOS TIEMPOS DE CEC Y EL DESARROLLO DE INFECCIÓN TRAS CIRUGÍA CARDÍACA	119
4.4.3 RELACIÓN ENTRE LA TRANSFUSIÓN Y EL DESARROLLO DE INFECCIÓN TRAS CIRUGÍA CARDÍACA	122
4.4.4 OTROS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN TRAS CIRUGÍA CARDÍACA	127
4.4.4 a) Tiempo de ventilación mecánica	127
4.4.4 b) Enfermedades respiratorias previas	128

4.4.4 c) Número de antibióticos previos	129
4.4.5 TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN E ÍNDICES DE COLONIZACIÓN	131
4.5 MORTALIDAD	135
<b>5. CONCLUSIONES</b>	139
<b>6. ANEXOS</b>	143
ANEXO 1. Principales microorganismos causantes de infección bacteriana y su clasificación	145
ANEXO 2. Tipos de heridas basadas en la clasificación del <i>Nacional Resecar Council</i> de los EE.UU.	145
ANEXO 3. Riesgo residual de infecciones transmitidas por transfusiones	146
ANEXO 4. Criterios modificados de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa	146
ANEXO 5. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa	147
ANEXO 6. Criterios AKIN de definición y severidad de la disfunción renal aguda	148
ANEXO 7. Escala APACHE II	148
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	149



## ABREVIATURAS

ALAT: Asociación Latinoamericana de Tórax  
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation  
ASA: American Society of Anesthesiologists physical status score  
ATB: Antibiótico  
BAS: Broncoaspirado selectivo  
CDC: Centers for Disease Control and Prevention  
CEC: Circulación extracorpórea  
CI: Candidiasis invasora  
CIc: Candidiasis invasora confirmada  
CIp: Candidiasis invasora probable  
CVC: Catéter venoso central  
DM: Diabetes mellitus  
ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control  
ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation  
EE.UU.: Estados Unidos  
EI: Endocarditis infecciosa  
ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial  
EPINE: Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España  
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
ERS: European Respiratory Society  
ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
ESICM: European Society of Intensive Care Medicine  
EVP: Endocarditis sobre válvula protésica  
HUP La Fe: Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
IC: Índice de colonización  
ICc: Índice colonización corregido  
ICD: Infección por *Clostridium difficile*  
IFN: Interferón  
IL: Interleucina

IMC: Índice de masa corporal  
IN: Infección nosocomial  
IOT: Intubación orotraqueal  
ISQ: Infección del sitio quirúrgico  
ITU: Infección del tracto urinario  
NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica.  
NK: Natural killer  
NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance Index  
RIS: Respuesta inflamatoria sistémica  
SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente  
SCN: Estafilococo coagulasa negativo  
SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica  
TAVI: Transcatheter aortic valve implantation  
TRIM: Modulación inmune relacionada con la transfusión  
UC: Unidades de Críticos  
UCH: Unidad de concentrado de hematíes  
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos  
VMI: Ventilación mecánica invasiva  
VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Estudios que relacionan la CEC con el desarrollo de infección.
- Tabla 2.** Estudios que analizan los factores de riesgo de infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca.
- Tabla 3.** Estudios que analizan los factores de riesgo de ISQ en cirugía cardíaca.
- Tabla 4.** Criterios clínico-radiológicos de neumonía establecidos por los CDC.
- Tabla 5.** Criterios de laboratorio que refuerzan el diagnóstico de neumonía establecidos por los CDC.
- Tabla 6.** Estudios que analizan el desarrollo de neumonía tras una cirugía cardíaca.
- Tabla 7.** Criterios diagnósticos de ITU.
- Tabla 8.** Criterios diagnósticos de ITU bacteriémica asintomática.
- Tabla 9.** Principales factores de riesgo de ITU.
- Tabla 10.** Criterios diagnósticos de bacteriemia.
- Tabla 11.** Bacteriemia asociada a catéter.
- Tabla 12.** Estudios dirigidos al análisis de bacteriemias tras cirugía cardíaca.
- Tabla 13.** *Candida* Score.
- Tabla 14.** Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CI.
- Tabla 15.** Índices de colonización
- Tabla 16.** Estudios que analizan factores de riesgo de infección fúngica en cirugía cardíaca.
- Tabla 17.** Variables analizadas como posibles factores de riesgo de infección tras cirugía cardíaca.
- Tabla 18.** Variables preoperatorias en el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con y sin infección.
- Tabla 19.** Variables intraoperatorias en el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con y sin infección.
- Tabla 20.** Variables postoperatorias en el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con y sin infección.
- Tabla 21.** Enterobacterias causantes de bacteriemia tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Tabla 22.** Agentes causales de neumonía tras cirugía cardíaca.

**Tabla 23.** Variables detectadas como factores de riesgo de infección tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017) tras ajuste de modelo de regresión logística penalizado por *elastic net*.

**Tabla 24.** Análisis multivariable de las variables seleccionadas por *elastic net*.

**Tabla 25.** Resultados del análisis multivariable de la variable transfusión sanguínea.

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Porcentaje de pacientes infectados en UCI (registro ENVIN-HELICS del año 2013 al 2018).

**Figura 2.** Esquema del sistema de CEC.

**Figura 3.** Mecanismos implicados en la inmunidad innata.

**Figura 4.** Mecanismos implicados en la inmunidad adquirida.

**Figura 5.** Algoritmo del tratamiento de la neumonía nosocomial en base a las guías internacionales ERS/ESICM/ESCMID/ALAT.

**Figura 6.** Algoritmo del diagnóstico de laboratorio de la ICD basado en las guías de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

**Figura 7.** Distribución de los procedimientos quirúrgicos a los que se sometieron los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 8.** Número de pacientes afectados de cada tipo de infección, teniendo en cuenta, que un mismo paciente puede haber sufrido varias infecciones en el transcurso del estudio.

**Figura 9.** Distribución de los agentes causales de ISQ tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 10.** Distribución de las bacterias grampositivas causantes de ISQ en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 11.** Distribución de las bacterias gramnegativas causantes de ISQ en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 12.** Distribución de las bacteriemias en pacientes sometidos a cirugía cardíaca previa en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 13.** Etiología de la infección vascular en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe de Valencia (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 14.** Etiología de las candidemias tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 15.** Distribución de los agentes causantes de ITU en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 16.** Distribución de las enterobacterias causantes de ITU en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 17.** Distribución de los microorganismos causantes de neumonía tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 18.** Probabilidad de infección en relación con el número de hemoderivados transfundidos en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el HUP La Fe de Valencia (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 19.** Relación entre el tiempo de ventilación mecánica en días y la probabilidad de infección en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 20.** Probabilidad de infección en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca del HUP La Fe en función de la presencia o ausencia de otras enfermedades respiratorias previas.

**Figura 21.** Relación entre el número de ATB administrados a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y la probabilidad de infección.

**Figura 22.** Tiempos de hospitalización, en función del desarrollo o no de infección, de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe.

**Figura 23.** Evolución de los índices de colonización con el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 24.** Evolución de los índices de colonización corregidos con el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

**Figura 25.** Mortalidad en el postoperatorio inmediato, al mes y a los 6 meses, en función de la presencia o ausencia de infección, en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe.

**Figura 26.** Causas de mortalidad en los pacientes infectados intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe.

# **INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA**



# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 BREVE RESEÑA HISTÓRICA

El estudio científico de la infección nosocomial (IN) tiene su origen en la primera mitad del siglo XVIII, principalmente por médicos escoceses, que relacionaron la misma con la masificación hospitalaria. No fue hasta principios del siglo XX cuando se empezaron a implementar diferentes medidas para disminuir su incidencia<sup>1</sup>.

Fue precisamente una infección la causa de la muerte del primer paciente intervenido de cirugía cardíaca. El español Francisco Romero realizó la primera intervención sobre el pericardio en el mundo en 1801<sup>2</sup>, pero no fue hasta 1895, cuando se realizó la primera cirugía sobre el corazón propiamente dicho, en Oslo, por el cirujano noruego Axel Cappelen. La intervención consistió en ligar una arteria coronaria sangrante en un hombre de 24 años que había sido apuñalado. El paciente comenzó con fiebre en el postoperatorio, falleciendo al tercer día, siendo una mediastinitis la causa de la muerte<sup>3,4</sup>.

Tras más de dos siglos, en la actualidad, el desarrollo de una infección en el postoperatorio de una cirugía cardíaca, continúa siendo una complicación grave, que prolonga la estancia hospitalaria, conlleva una elevada mortalidad y eleva los costes sanitarios.

## 1.2 INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

### 1.2.1 CONCEPTO DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>5</sup> define la IN como aquella infección que se presenta en un paciente, ingresado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud, en quien la infección no se había manifestado ni estaba en periodo de incubación en el momento del ingreso. Por tanto, incluye las infecciones contraídas en el hospital y que se manifiestan tras el alta hospitalaria. También se consideran IN las infecciones ocupacionales del personal sanitario.

Se diferencian tres tipos de mecanismos para adquirir una IN:

- Infección cruzada: causadas por un microorganismo contraído a través de otra persona en el hospital.
- Infección endógena: adquirida a través de la propia flora del paciente.
- Infección ambiental: Causada por microorganismos transmitidos por un objeto o por sustancias contaminadas provenientes de otro foco humano de infección.

### **1.2.2 DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL**

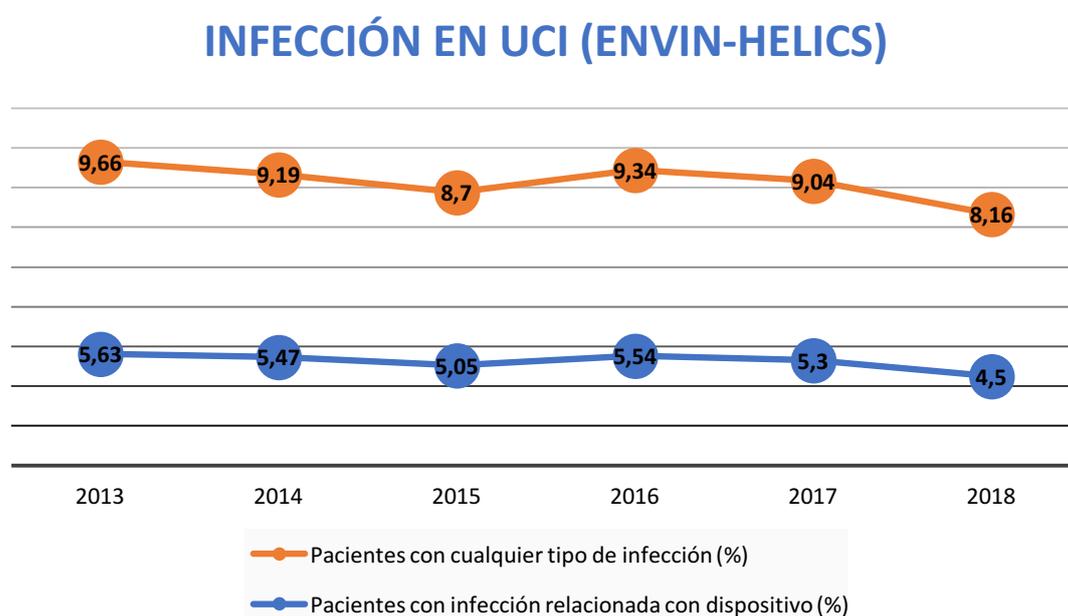
Las infecciones nosocomiales afectan a los diferentes órganos y sistemas. Dentro de las IN se incluyen las respiratorias, especialmente las asociadas a ventilación mecánica invasiva (VMI), las infecciones del tracto urinario, que suelen estar favorecidas por el sondaje urinario, infecciones del sitio quirúrgico, así como las bacteriemias, que en muchas ocasiones son facilitadas por los accesos venosos. Se han establecido criterios diagnósticos para identificar las infecciones en determinados sitios del organismo, los más ampliamente utilizados son los publicados por “*Centers for Disease Control and Prevention*” (CDC), en los Estados Unidos de América (EE.UU.). Los criterios clínicos determinan el diagnóstico de la mayoría de las localizaciones principales de infección. Los resultados del laboratorio, particularmente los cultivos microbiológicos, refuerzan el diagnóstico. Los criterios diagnósticos específicos de las principales IN se analizarán más adelante.

### **1.2.3 INCIDENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL**

Hasta el 15% de los pacientes hospitalizados desarrolla una IN, llegando a ser una de las primeras causas de morbilidad y ocasionando 37.000 muertes al año en Europa<sup>6</sup>. Además, prolongan significativamente la estancia hospitalaria y el gasto sanitario. Las IN son más frecuentes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), contribuyendo la mayor concentración de pacientes vulnerables en un mismo recinto<sup>5</sup>. El Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), en su informe del año 2017 que analiza la prevalencia de infección en 313 hospitales españoles, objetivó una

prevalencia de infección del 5,3% en pacientes hospitalizados que llegó al 18% en las UCIs<sup>7</sup>.

La vigilancia de las infecciones adquiridas en UCI se realiza mayoritariamente en España a través del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) utilizando el registro ENVIN-HELICS. Este registro, desarrollado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), estudia anualmente a los pacientes ingresados durante más de 24 horas en Unidades de Críticos (UC) de los hospitales españoles durante un periodo de tres meses. El objetivo principal de este registro es el estudio de las infecciones relacionadas con dispositivos invasivos y el consumo de antimicrobianos durante la estancia en UCI. A continuación, se muestran los porcentajes de pacientes que han desarrollado una infección en UCI, así como el porcentaje de infecciones relacionadas con dispositivos, extraídos de los informes ENVIN-HELICS del año 2013 al 2018.



**Figura 1.** Porcentaje de pacientes infectados en UCI. Datos extraídos de los informes anuales del registro ENVIN-HELICS del año 2013 al 2018<sup>8-13</sup>.

Como se puede observar en la figura 1, la IN ha mostrado una tendencia a disminuir en los últimos años. Sin embargo, a pesar de los múltiples avances científicos, las medidas de profilaxis y el desarrollo de la industria farmacéutica, la IN en UCI continúa

constituyendo un problema de salud de primera magnitud. Son múltiples las razones que pueden justificar este hecho. Nos enfrentamos cada vez a pacientes de mayor edad, con más comorbilidades, a cirugías más complejas, a procedimientos invasivos, a estados de inmunosupresión y a medidas de soporte vital que prolongan la supervivencia y la estancia en las UC. Además, el uso indiscriminado de antibióticos (ATB) reduce la proliferación de microorganismos sensibles al medicamento administrado, proliferando las cepas resistentes al mismo. Este hecho, ha dado lugar al desarrollo de gérmenes multirresistentes a los ATB existentes, que suponen un reto para la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios<sup>5</sup>.

La localización más frecuente de IN a nivel mundial es la urinaria, favorecida por los sondajes<sup>5</sup>. Esta situación se mantiene en España, donde constituyen el 31,5% de las IN asociadas a dispositivos<sup>8</sup>. La mortalidad es inferior a otras etiologías de IN, pero puede dar lugar a shock séptico llegando a ocasionar la muerte.

Las infecciones fúngicas son menos frecuentes que las bacterianas, sin embargo, tienen un gran impacto pronóstico por su elevada mortalidad<sup>14-16</sup>. Además, las candidemias suponen un aumento de la estancia hospitalaria cuantificada en España entre 10 y 30 días<sup>17</sup> y un elevado coste sanitario, que oscilan entre 6.214 y 142.394 dólares por paciente, el más elevado de las infecciones asociadas a cuidados sociosanitarios<sup>16</sup>.

#### 1.2.4 ETIOLOGÍA

Las IN suelen ser causadas por gérmenes hospitalarios, en muchos casos resistentes a los ATB comunes. Generalmente las bacterias causan la mayoría de infecciones en pacientes hospitalizados, sólo una pequeña parte están producidas por hongos.

##### 1.2.4 a) Infecciones bacterianas

Son múltiples los posibles microorganismos causantes de infección bacteriana (**Anexo 1**). En base al informe ENVIN 2017<sup>8</sup>, la etiología de las infecciones adquiridas en UCI en nuestro país confirma el dominio de los bacilos gramnegativos, siendo *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* los más frecuentes. Esta situación se mantiene en el informe ENVIN 2018<sup>13</sup>. Las infecciones por *Acinetobacter baumannii*

continúan en descenso. Los microorganismos multirresistentes son cada vez más frecuentes, destacando actualmente, las resistencias a los carbapenems.

#### 1.2.4 b) Infecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas más frecuentes son las producidas por el género *Candida* spp., comensal habitual del ser humano. Se puede encontrar en la piel, aparato digestivo, esputo, en el tracto genital y en la orina de los pacientes portadores de sondas urinarias. Estas levaduras se han aislado, además, en animales, alimentos, objetos y entornos hospitalarios. Se conocen un gran número de especies de *Candida*, que se agrupan en *C. albicans* y *C. no-albicans*, muchas de las cuales pueden llegar a producir patología en el ser humano. *C. albicans* es la especie más aislada en todo el mundo<sup>18</sup>, incluido en España<sup>19</sup>. Sin embargo, en los últimos años, se ha observado una disminución de *C. albicans* con aumento de las especies *C. no-albicans*, que se asocian con mayor frecuencia a resistencia a fluconazol<sup>20</sup>. Paralelamente, nuevas especies de *Candida* están emergiendo, es el caso de *C. auris*, una especie recientemente descrita con resistencias intrínsecas a antifúngicos azoles y que conlleva una elevada mortalidad.

Las infecciones fúngicas están favorecidas por el uso indiscriminado de ATB ya que la invasión fúngica precisa de mecanismos de adhesión y colonización que parecen ser inhibidos por otros microorganismos.

La capacidad de formar biopelículas de las bacterias y algunas especies de *Candida* facilita la implantación de las mismas en dispositivos médicos, como catéteres, sondas o prótesis valvulares cardíacas. Las biopelículas son comunidades tridimensionales de microorganismos integrados en una matriz polisacárida y adheridos a una superficie. Estas biopelículas proporcionan protección del entorno, disminuyendo la penetración de los ATB y antifúngicos, favorecen la disposición de nutrientes, facilitan la cooperación metabólica y la adquisición de nuevas características genéticas que confieren resistencias a los microorganismos que las componen<sup>21</sup>.

## 1.3 PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA

### 1.3.1 PECULIARIDADES DE LA CIRUGÍA CARDÍACA

El número de pacientes que precisa una cirugía cardíaca va en aumento en los últimos años. La alta complejidad de las técnicas quirúrgicas y la comorbilidad de los pacientes, hacen necesario su ingreso rutinario en las UCI postquirúrgicas durante el postoperatorio inmediato, para su monitorización y vigilancia. Por lo general la evolución en estos pacientes es favorable, precisando dos o tres días de estancia en estas unidades, pero un grupo de ellos pueden presentar múltiples complicaciones. Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son el síndrome de bajo gasto cardíaco y el infarto agudo de miocardio.

La cirugía cardíaca se considera una cirugía limpia, por considerarse una “herida quirúrgica no infectada en la que no se encuentra inflamación y en la que no se penetra en el tracto respiratorio, digestivo, genital o urinario”, según la clasificación del *National Research Council* de los EE.UU.<sup>22</sup>, descrita en 1964, que fue adoptada por el *American College of Surgeons* y que continúa vigente actualmente (**Anexo 2**). A pesar de ello, las infecciones continúan siendo las complicaciones no cardíacas más frecuentes tras este tipo de cirugía<sup>23</sup>.

Una serie de características comunes a estos pacientes pueden justificar la susceptibilidad a complicaciones postoperatorias, incluidas las infecciosas, siendo las más destacadas:

- Presentan numerosas e importantes comorbilidades. Algunos factores de riesgo de enfermedad coronaria, como la diabetes mellitus (DM), la obesidad y el tabaquismo, también han sido descritos como factores de riesgo de infección<sup>24</sup>.
- Suelen ser pacientes de edad avanzada.
- Son sometidos a cirugías de alta complejidad.
- Precisan de profilaxis antibiótica en el perioperatorio.

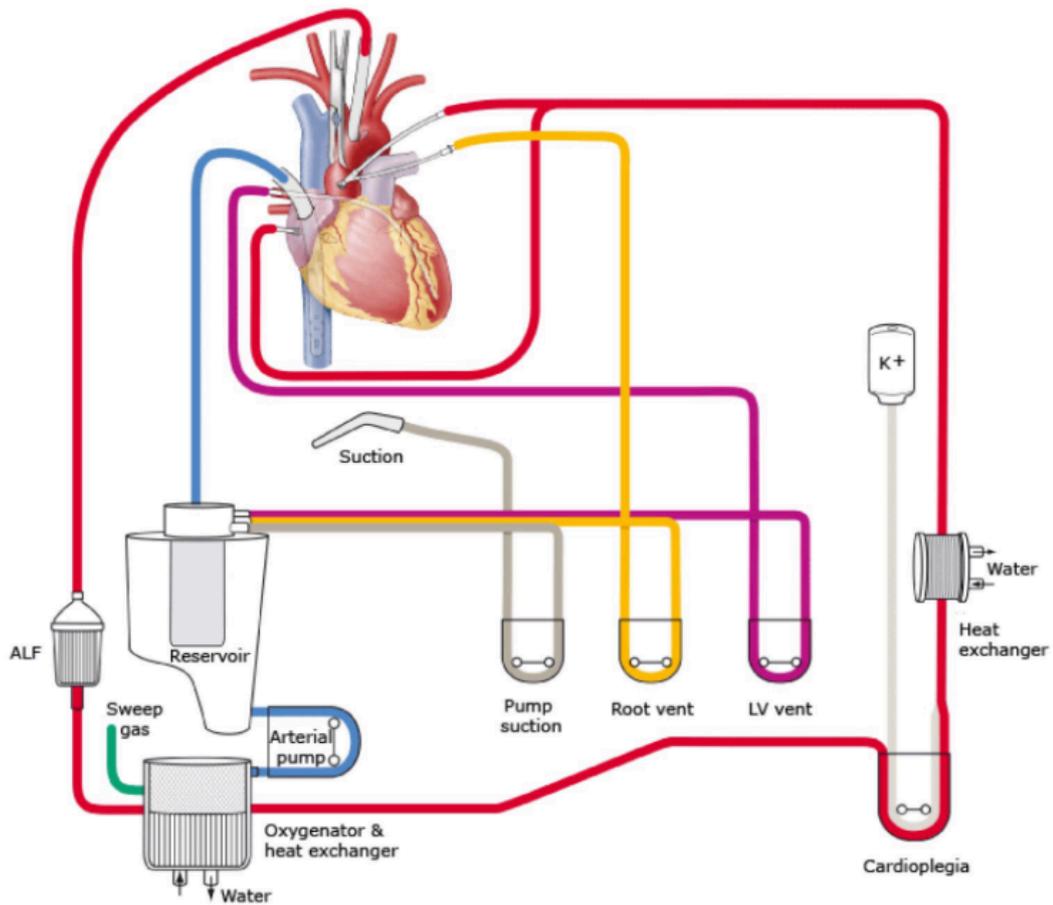
- Para la intervención se canalizan múltiples accesos vasculares (vías periféricas, vía arterial, catéter venoso central).
- Precisan de sondaje urinario, que suele mantenerse en el postoperatorio inmediato.
- Son portadores de drenajes pericárdicos y/o pleurales.
- En ocasiones son necesarias varias incisiones quirúrgicas (tórax y miembro inferior).
- En la mayoría de procedimientos quirúrgicos es necesaria la utilización de sistemas de circulación extracorpórea (CEC) e hipotermia.
- La necesidad de transfusión en este tipo de cirugías es mayor que en otros procedimientos quirúrgicos.
- Algunos pacientes son sometidos a procedimientos invasivos que se mantienen en el postoperatorio (balón de contrapulsación intraaórtico, catéter de arteria pulmonar, sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea y dispositivos de asistencia ventricular).
- Todos los pacientes precisan de ingreso rutinario en UCI.
- En casos complicados, muchos pacientes precisan de nutrición parenteral o periodos prolongados de VMI en el postoperatorio, entre otros.

Por todo esto, parecería razonable considerar a este grupo poblacional como un posible grupo de riesgo para el desarrollo de infección postoperatoria.

### **1.3.1 a) Circulación extracorpórea**

La cirugía cardíaca ha evolucionado en los últimos años, permitiendo poner solución a patologías cada vez más complejas en pacientes cada vez más vulnerables. Abarca múltiples procedimientos, siendo los más frecuentes la cirugía coronaria y valvular. La derivación de la sangre a través de un circuito de CEC permite la parada cardíaca y la manipulación del corazón durante la mayoría de procedimientos quirúrgicos, siendo indispensable en la cirugía valvular abierta. La sangre venosa es derivada desde la aurícula derecha o las venas cavas al aparato de CEC, donde es oxigenada y bombeada hacia la cánula arterial que se dispone, generalmente, a la salida de la aorta. La

utilización de la CEC precisa de anticoagulación sistémica plena previa a la colocación de las cánulas del sistema para evitar eventos tromboticos.



ALF: arterial line filter; K+: cardioplegia solution; LV: left ventricular.

**Figura 2.** Esquema del sistema de CEC (imagen obtenida de <https://anestesia-resúmenes.wordpress.com/2018/04/21/cec-circulacion-extracorporea/>)

Cualquier cirugía mayor da lugar a una respuesta inflamatoria sistémica (RIS). La inflamación es una respuesta inespecífica de los tejidos vascularizados ante una lesión con el objetivo de proteger al organismo de la misma. La CEC magnifica esta respuesta inflamatoria pudiendo dar lugar al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Algunos de los mecanismos descritos por los que la CEC da lugar a una mayor respuesta inflamatoria son<sup>25,26</sup>:

- Activación del sistema inmune al contactar la sangre con las superficies extrañas del circuito (membranas del oxigenador y del circuito

extracorpóreo).

- Isquemia y reperfusión de los órganos con el clampaje aórtico.
- Liberación de endotoxinas por hipoperfusión esplácnica.

La RIS también se ve favorecida por la hipotermia y la transfusión sanguínea asociadas a la cirugía cardíaca. Las manifestaciones de la misma pueden variar desde una respuesta humoral subclínica, un SRIS, un fallo multiorgánico e incluso la muerte.

El SRIS, producido por la activación del sistema inmune, independientemente de la causa que lo provoque, viene definido por la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos<sup>27</sup>:

- Fiebre ( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) o hipotermia ( $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
- Taquipnea ( $>20\text{ rpm}$ ) o  $\text{pCO}_2 <32\text{ mmHg}$
- Taquicardia ( $>90\text{ lpm}$ )
- Leucocitosis ( $>12.000\text{ leucocitos/ml}$ ), leucopenia ( $<4.000\text{ leucocitos/ml}$ ) o desviación izquierda (neutrófilos inmaduros en sangre periférica  $>10\%$ ).

Este síndrome puede predisponer a un aumento de la irritabilidad del miocardio, insuficiencia cardíaca, disfunción plaquetaria, insuficiencia respiratoria y disfunción inmune<sup>28</sup>. Generalmente la RIS desaparece en el postoperatorio inmediato cuando cesa la causa que la inició.

## INFECCIÓN Y CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El diagnóstico de la infección en caso de SRIS suele ser difícil. Los signos clínicos y de laboratorio son muy similares en ambas entidades, pudiendo infraestimarse el número de casos de infección en estos pacientes o retrasar el diagnóstico y, como consecuencia, el inicio de la terapia antibiótica.

El aumento de infecciones ha sido descrito en algunos estudios como uno de los múltiples efectos deletéreos de la CEC. Este dispositivo contribuye a una depresión de factores humorales y reduce la fagocitosis, lo que deteriora la capacidad de neutralizar los microorganismos<sup>29</sup>. Además de la posible disfunción inmune ocasionada por la CEC,

la apnea derivada del cese de la ventilación mecánica durante la misma, lleva al desarrollo de microatelectasias, edema pulmonar hidrostático, disminución de la *compliance*, adhesión de leucocitos al endotelio microvascular y tasas elevadas de infección respiratoria postoperatoria<sup>30-32</sup>. El daño por reperfusión secundario a la reducción del flujo pulmonar durante la CEC y la administración de protamina, también han sido relacionados con el desarrollo de infección<sup>31,32</sup>.

Los tiempos prolongados de CEC y su relación con el desarrollo de infección postoperatoria, han sido descritos en alguno de los escasos estudios sobre infección tras cirugía cardíaca. Varios autores han relacionado este factor con el aumento de infección bacteriana. Fowler et al.<sup>33</sup>, en 2005 describe los tiempos de CEC > 200 minutos como factor de riesgo independiente de infección. En el mismo año, un meta-análisis que comparaba la cirugía con CEC con la cirugía sin CEC, mostró que no había diferencias entre ambos grupos en cuanto al desarrollo de infecciones del sitio quirúrgico, mientras que si encontró un menor número de infecciones respiratorias en la cirugía sin CEC<sup>28</sup>. En 2002 Angelini et al.<sup>34</sup> describe, entre los beneficios de la cirugía cardíaca sin CEC, una menor tasa de infección. Posteriormente, Ivanca et al.<sup>35</sup>, en su estudio que incluye 675 pacientes, también encontró como predictor independiente de contraer una infección en el periodo postoperatorio, los tiempos de CEC prolongados. En el caso específico de la infección fúngica, en la que el número de estudios es si cabe más reducido, Michalopoulos et al.<sup>36</sup>, encontró igualmente relación entre los tiempos prolongados de CEC y la aparición de candidiasis invasiva. Otros autores no han encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre los tiempos prolongados de CEC y el desarrollo de infección postoperatoria<sup>37</sup>.

ESTUDIO	AÑO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES (n)	RELACIÓN CEC CON INFECCIÓN
Michalopoulos <sup>36</sup>	2003	Prospectivo Multicéntrico	2.087	Tiempo de CEC > 120 min
Fowler <sup>33</sup>	2005	Retrospectivo Multicéntrico	331.429	Tiempo de CEC > 200 min
Cheng <sup>28</sup>	2005	Meta-análisis	3.369	Menor tasa de infecciones respiratorias en cirugía sin CEC

<b>Angelini</b> <sup>34</sup>	2012	Prospectivo Unicéntrico	401	Menor tasa de infecciones en cirugía sin CEC
<b>Allou</b> <sup>38</sup>	2014	Prospectivo Unicéntrico	5.582	Relación con neumonía
<b>Ivancan</b> <sup>35</sup>	2016	Prospectivo Unicéntrico	675	Tiempos de CEC prolongados
<b>Sahu</b> <sup>39</sup>	2016	Retrospectivo Unicéntrico	6.864	Tiempos de CEC prolongados
<b>Iino</b> <sup>40</sup>	2017	Retrospectivo Multicéntrico	16.272	Mayor infección del sitio quirúrgico con tiempos de clampaje aórtico $\geq 120$ min

**Tabla 1.** Estudios que relacionan la CEC con el desarrollo de infección.

### 1.3.1 b) Transfusión sanguínea

La cirugía cardíaca es el procedimiento médico que requiere más transfusiones sanguíneas<sup>41</sup>. En torno al 30–90% de los pacientes intervenidos de *bypass* coronario precisan de transfusiones<sup>28</sup>. Al riesgo de sangrado asociado al propio acto quirúrgico se le añade el provocado por la CEC.

El sistema de CEC precisa del uso de anticoagulantes. El contacto de la sangre del paciente con los circuitos externos del sistema (cánulas y oxigenador) activa el sistema de coagulación intrínseco generando un estado procoagulante. La CEC conlleva, a su vez, la aparición de disfunción plaquetaria. Por otro lado, el cebado de la máquina con soluciones de cristaloides da lugar a hemodilución favoreciendo el sangrado. A todo lo anterior se suma la facilidad de sangrado de estos pacientes por encontrarse en muchas ocasiones antiagregados o anticoagulados por su patología de base. Estudios que comparan la cirugía bajo CEC con la cirugía sin CEC, muestran un mayor número de transfusiones en los que emplean CEC<sup>28</sup>.

A pesar de que la transfusión sanguínea es una de las actividades sanitarias más segura y regulada en nuestro país<sup>42-44</sup>, su uso tiene riesgos, entre los que se encuentran:

- Incompatibilidad sanguínea

- Coagulopatía
- Reacciones alérgicas
- Lesión pulmonar aguda secundaria a la transfusión (TRALI)
- Edema pulmonar
- Transmisión de enfermedades infecciosas
- Aumento de la susceptibilidad a desarrollar infecciones
- Aumento de la mortalidad<sup>45</sup>

Para disminuir el número de transfusiones durante la cirugía cardíaca, existen diferentes estrategias, entre ellas la hemodilución autóloga, que consiste en la extracción de sangre del paciente previamente a la heparinización sistémica, que se administra posteriormente, tras la salida de CEC. Otras medidas son la recuperación sanguínea del campo quirúrgico, el uso de antifibrinolíticos profilácticos, la ultrafiltración o el cebado autólogo retrógrado de la máquina de CEC (el cebado con cristaloides es sustituido por sangre procedente del paciente que se drena retrógradamente hacia la máquina de CEC)<sup>46</sup>.

#### INFECCIÓN Y TRANSFUSIÓN

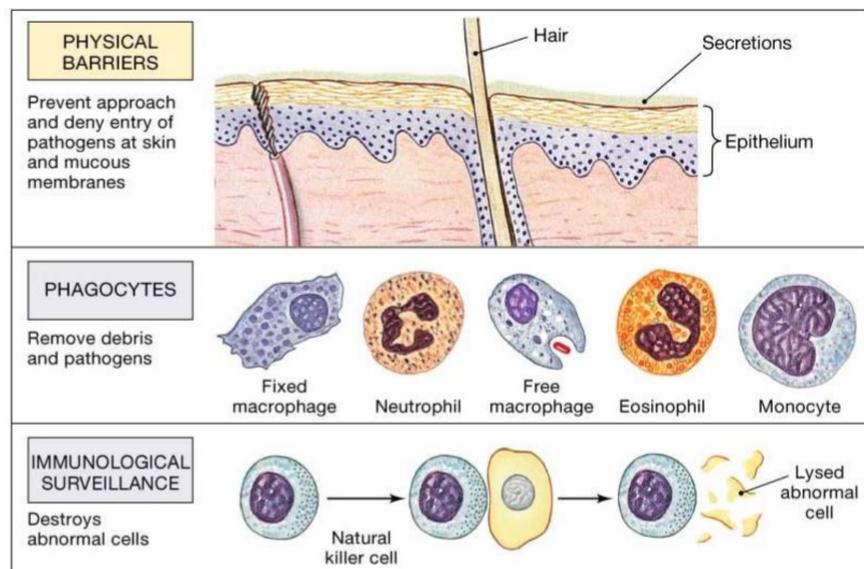
La transfusión lleva asociada un riesgo intrínseco de infección por transmisión de bacterias y virus procedentes del donante o por contaminación posterior de los hemoderivados. A pesar de la gran inquietud que genera la transmisión de enfermedades víricas, la contaminación bacteriana de los hemoderivados constituye el riesgo máximo de infección postransfusional. De los hemoderivados, son las plaquetas las que presentan mayor riesgo de contaminación ya que para la obtención de una unidad de plaquetas, se precisa de múltiples donantes y se almacenan a temperatura ambiente, lo que aumenta el riesgo de proliferación bacteriana en las unidades contaminadas en comparación con otros hemoderivados<sup>47</sup>. Para evitar la transfusión de hemoderivados infectados existen normas estrictas de extracción y conservación de los productos sanguíneos<sup>42</sup>. Además de una entrevista al donante para identificar problemas médicos, en todas las donaciones se procede a la detección de microorganismos infecciosos hematógenos con lo que el riesgo infeccioso es bajo en la actualidad<sup>47</sup> (**Anexo 3**). Sin embargo, otros mecanismos no controlables, están

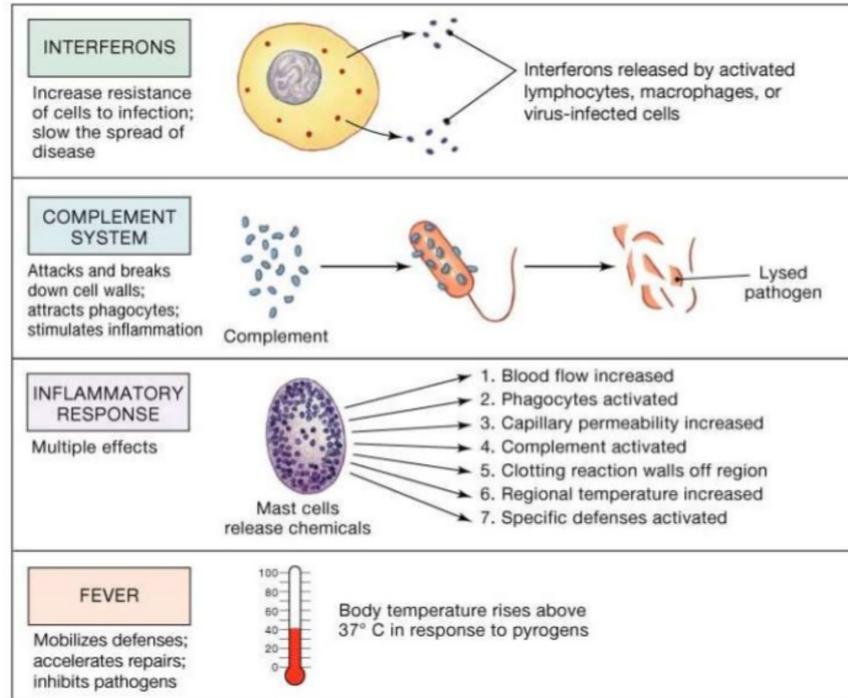
relacionados con el riesgo de desarrollar una infección tras la transfusión, secundarios a la alteración del sistema inmune.

La alteración del sistema inmune secundaria a la transfusión sanguínea es conocida desde hace décadas. Sus efectos inmunosupresores se utilizaron terapéuticamente para reducir el rechazo del injerto renal antes de que existieran fármacos inmunosupresores efectivos<sup>47,48</sup>. La administración de hemoderivados, causa efectos deletéreos en el sistema inmune, dando lugar a la denominada modulación inmune relacionada con la transfusión (TRIM)<sup>49</sup>. Los mecanismos por los que las transfusiones alteran el sistema inmune no se conocen con certeza, entre los descritos destacan:

- Alteración de la regulación de la inflamación e inmunidad innata o inespecífica (Figura 3) que conduce a la susceptibilidad a la infección microbiana<sup>50</sup>. En las personas receptoras de transfusiones se ha demostrado una alteración en la función de linfocitos *Natural Killer* (NK), encargados de la destrucción de células tumorales o infectadas por virus o bacterias, a través del ataque a su membrana plasmática<sup>41</sup>.

## INMUNIDAD INNATA



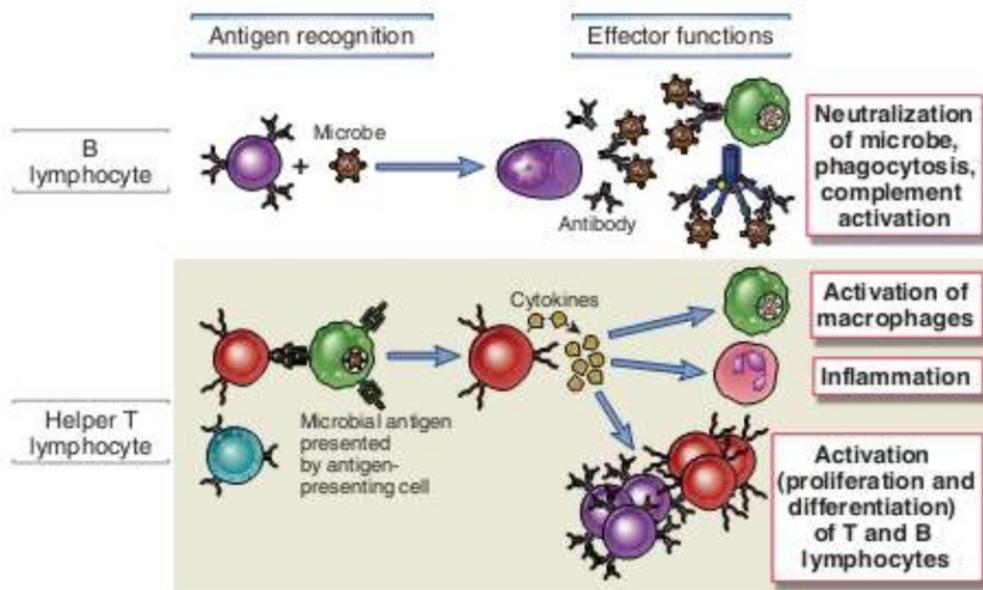


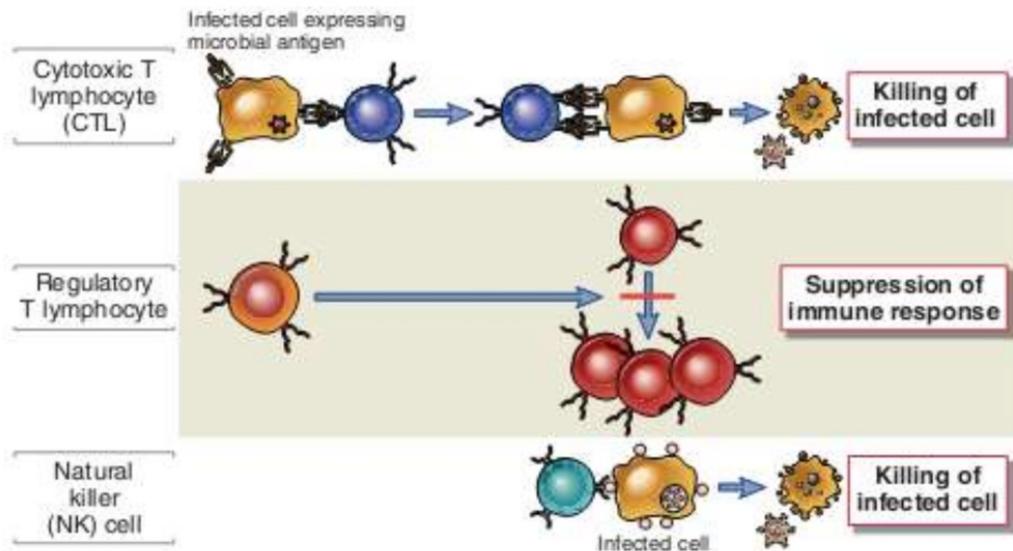
**Figura 3.** Mecanismos implicados en la inmunidad innata. Las barreras físicas impiden la entrada de patógenos al organismo. Las células fagocitarias fagocitan y eliminan microorganismos. Las células NK detectan y lisan células infectadas. Los interferones (IFN) incrementan la resistencia celular a la infección, enlentecen su propagación y activan linfocitos y macrófagos. El sistema complemento lisa las paredes bacterianas, atrae fagocitos y estimula la respuesta inflamatoria mediante los mastocitos. (Imagen obtenida de <https://www.slideshare.net/salazarfrg/inmunidad-innata-y-adaptativa-37460734>).

- Alteración de la inmunidad adquirida (Figura 4) mediante la disminución de la defensa inmune celular (células T)<sup>50</sup>. La transfusión lleva a la supresión de los monocitos (precursores de los macrófagos) y de las células citotóxicas conocidas como CD8 que neutralizan células infectadas por microorganismos intracelulares, inyectando enzimas tóxicas que provocan su destrucción. Además, se produce la liberación de prostaglandinas inmunosupresoras, la inhibición de la producción de interleucina-2 (IL-2) y el aumento de la actividad de las células T supresoras. Esta alteración de la inmunidad celular junto con la alteración de las células NK favorece a su vez el desarrollo de tumores<sup>49</sup>.

- Aumento de la actividad de la célula B que se traduce en una aloinmunización frente a antígenos de grupo sanguíneo y de histocompatibilidad<sup>50</sup>.
- Alteración del equilibrio entre la hemostasia y la trombosis a través de la inflamación, la eliminación del óxido nítrico, las propiedades reológicas alteradas de la sangre y la formación de complejos inmunes entre otros<sup>50</sup>.
- La presencia de mayor concentración de hierro sérico (no unido a transferrina) en las bolsas de sangre almacenada durante más tiempo, se ha relacionado con el aumento la respuesta inflamatoria y la proliferación bacteriana, favoreciendo la infección en el receptor<sup>41,51</sup>.

## INMUNIDAD ADQUIRIDA





**Figura 4.** Mecanismos implicados en la inmunidad adquirida. Inmunidad humoral: Los linfocitos B se unen a patógenos extracelulares generando anticuerpos frente a ellos para neutralizarlos. Inmunidad celular: Las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) presentan los antígenos a los linfocitos T helper (CD4), estos liberan citoquinas (IFN, IL-2...) dando lugar a la activación de macrófagos, linfocitos B, linfocitos T citotóxicos (CD8) y provocando la respuesta inflamatoria. Los CD8 eliminan células infectadas por patógenos intracelulares. Los linfocitos T reguladores (Th2) suprimen la respuesta inmune. Las células NK también participan en la inmunidad adquirida. (Imagen obtenida de <https://www.slideshare.net/salazarfrg/inmunidad-innata-y-adaptativa-37460734>).

Se cree que la TRIM está mediada por los glóbulos blancos contenidos en la transfusión<sup>41</sup>. Los leucocitos liberan muchos mediadores proinflamatorios y protrombóticos potencialmente lesivos durante el almacenamiento de la sangre (IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 beta y el ligando CD40 entre otros) generando la conocida "lesión de almacenamiento". Para minimizar estos efectos se lleva a cabo sobre la sangre donada, técnicas como la leucorreducción prealmacenamiento (eliminación de los leucocitos) y el lavado con solución salina (lavado de la sangre para eliminar los mediadores). La leucorreducción se ha asociado a la disminución de las infecciones postransfusionales, la prevención de reacciones febriles y la disminución de la probabilidad de aloinmunización con los antígenos leucocitarios humanos (HLA)<sup>49</sup>. Los beneficios de esta técnica han hecho que se aplique de forma rutinaria en la actualidad. El efecto de la leucorreducción en la disminución de infecciones se ha analizado con resultados dispares en múltiples estudios en pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>50</sup>. A pesar de la leucorreducción, se cree que la alteración del sistema inmune persiste, ya

que algunos leucocitos permanecen en la sangre transfundida pudiendo alterar la inmunidad. Además, las concentraciones de citoquinas en unidades leucorreducidas aumentan con el tiempo de depósito de la sangre. El almacenamiento induce a su vez la activación de las células T reguladoras inhibiendo la producción de IL-2 y suprimiendo la función de las respuestas Th1 sobre los T CD4 y CD8. Estas unidades leucorreducidas almacenadas también contienen lípidos no polares y lisofosfatidilcolinas proinflamatorias que modulan la actividad de las células NK. La formación de micropartículas en la sangre almacenada también parece participar en la disfunción inmune. En resumen, la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y plasma se asocia con una mayor carga proinflamatoria en el receptor cuanto mayor es el tiempo de almacenamiento. Se considera que muchos de estos factores biológicos tienen el potencial de afectar la función inmune aumentando el riesgo de infección<sup>49</sup>.

Múltiples autores han estudiado una posible relación entre la transfusión y la infección en el postoperatorio. Gulack et al<sup>37</sup>. la describen en un estudio reciente que analiza las infecciones del sitio quirúrgico. Horvath et al<sup>41</sup>. en su estudio prospectivo multicéntrico, que analiza 5.158 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, encuentran una fuerte correlación entre la transfusión de concentrados de hematíes y el desarrollo de infección, principalmente con la aparición de neumonía y de bacteriemia. La relación entre la bacteriemia y la transfusión también ha sido encontrada recientemente por Tauriainen et al<sup>52</sup>. en un estudio finlandés que incluía 2.764 pacientes. Del mismo modo, la transfusión se ha asociado con el desarrollo de endocarditis sobre válvula protésica en un estudio realizado en Brasil, en el que se identifica la transfusión de dos o más unidades de crioprecipitados y/o dos o más unidades de plasma, como factores de riesgo independientes de infección<sup>53</sup>. En 2019, Ming et al.<sup>54</sup>, encuentran relación entre la transfusión de cualquier hemoderivado y el desarrollo de infección tras cirugía coronaria en una amplia muestra de 8.238 pacientes. Sin embargo, esta relación entre la transfusión y el desarrollo de infección no ha sido encontrada por otros autores o se ha atribuido a múltiples factores de distracción<sup>55-58</sup>.

### 1.3.2 INFECCIÓN EN CIRUGÍA CARDÍACA

La incidencia de infecciones postoperatorias tras cirugía cardíaca se estima en torno al 5-8%. Las infecciones de herida quirúrgica, también llamadas infecciones del sitio quirúrgico (ISQ), junto con las neumonías, son las más frecuentes. Le sigue la bacteriemia y la infección por *C. difficile*<sup>23</sup>.

Son múltiples los factores de riesgo que se han relacionado con las complicaciones infecciosas postoperatorias en la literatura. Pocos estudios al respecto se dirigen a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, y la mayoría se limitan a la infección de la herida quirúrgica o a dispositivos de asistencia ventricular. En la tabla 2, se muestran los estudios que analizan el desarrollo de infección en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (no se incluyen los centrados en infecciones específicas). Se describe la incidencia y los factores de riesgo detectados en los mismos. Como se puede observar, la mayoría de trabajos son retrospectivos y los factores de riesgo detectados en ellos, que resultan estadísticamente significativos, son muy dispares. Este hecho puede estar justificado por las diferentes variables analizadas, los criterios diagnósticos empleados y los periodos de seguimiento establecidos.

ESTUDIO	Características <i>Tipo estudio, localización, año de publicación y número de pacientes.</i>	Incidencia infección (%)	Tiempo estancia	Tiempo estancia UCI	Tiempo ingreso previo	Tiempo vía central	Tiempo VM	Tiempo sondaje	IMC	Edad	Diabetes mellitus	APACHE	E. pulmonar previa	Cirugía urgente	Inmunosupresión	CEC	Tiempo cirugía	>3 bypass	Hemodiálisis	Mala función previa	Soporte mecánico	ACV postoperatorio	Transfusión	ATB > 48h	ATB previo	Hiperglucemia	Colonización bacteriana	Insuficiencia renal
Jiang <sup>59</sup>	Retrospectivo, unicéntrico China 2018, n 1.606	7,8			X			X			X						X											
Andriolini <sup>60</sup>	Prospectivo, unicéntrico Brasil 2018, n 293	25	X			X																						
Mazzeffi <sup>61</sup>	Retrospectivo, unicéntrico EE.UU. 2017, n 388, > 7 días ingreso	48																										
Sahu <sup>39</sup>	Retrospectivo, unicéntrico India 2016, n 6.864	4,6		X			X						X				X							X				
Gelijns <sup>23</sup>	Prospectivo, multicéntrico EE.UU. 2014, n 5.158	5					X										X											
Oliveira <sup>24</sup>	Retrospectivo, unicéntrico Brasil 2014, n 2.060	17		X			X			X																		
A. Lerma <sup>62</sup>	Prospectivo, multicéntrico España 2013, n 9.089	4,8		X								X												X				
Chen <sup>63</sup>	Retrospectivo, multicéntrico EE.UU. 2012, n 10.522.	3,6																										X
Michalopoulou <sup>64</sup>	Retrospectivo, unicéntrico Grecia 2006, n 2.122	5																										X
Fowler <sup>33</sup>	Retrospectivo, multicéntrico EE.UU. 2005, n 331.429	3,5																										X

**Tabla 2.** Estudios que analizan factores de riesgo de infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Se marca con una cruz los factores de riesgo detectados. ACV: accidente cerebrovascular; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; ATB: antibiótico; CEC: circulación extracorpórea; E. pulmonar previa: enfermedad pulmonar previa; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; IMC: índice de masa corporal; VM: ventilación mecánica.

### 1.3.2 a) Infección del sitio quirúrgico

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) es una de las infecciones más frecuentes en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Su incidencia se encuentra en torno al 3-4% y hasta el 45% se diagnostican tras el alta hospitalaria<sup>23,65,66</sup>. La ISQ lleva asociada una mortalidad elevada que oscila entre el 10% y el 50%<sup>65</sup>.

Se diferencian, según la gravedad, dos tipos de infección de ISQ<sup>22,65,67</sup>.

- 1) Superficial: afecta a la piel y tejido subcutáneo. Corresponde al 0,5-8% de las ISQ.
- 2) Profunda: afecta a la fascia pectoral, músculo, hueso esternal, espacio retroesternal y el mediastino. Presenta una menor incidencia (0.4% al 2%)<sup>22,67,68</sup>.

#### Diagnóstico

“Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” de EE.UU. definen la infección profunda del sitio quirúrgico como la que afecta a tejidos blandos profundos de la incisión y presenta al menos uno de los siguientes criterios<sup>22,69</sup>:

- 1) Drenaje purulento
- 2) Aislamiento de un microorganismo y la presencia de dolor localizado, eritema o fiebre.
- 3) Evidencia de un absceso u otra evidencia de infección que se detecta por exploración clínica, histopatología o por una prueba de imagen.

CDC diferencia dentro de las ISQ la infección de órgano profundo, esta entidad cumple los mismos requisitos que la ISQ profunda pero afecta a cualquier estructura más profunda a la fascia y el músculo que se manipula durante el procedimiento quirúrgico. En el caso de la mediastinitis se acompaña de fiebre o dolor torácico o inestabilidad esternal<sup>69</sup>.

La ISQ superficial viene definida como aquella que afecta a la piel y/o el tejido celular subcutáneo y en la que se detecta drenaje purulento o el aislamiento de un microorganismo en un paciente que presenta dolor localizado, hinchazón o eritema de la incisión quirúrgica<sup>69</sup>.

De acuerdo con los CDC, la ISQ ocurre en los 30-90 días tras la cirugía o hasta el año en caso de que algún tipo de prótesis haya sido implantada<sup>22,68-70</sup>.

### **Etiología**

El agente causal más frecuente de la ISQ es *Staphylococcus aureus*<sup>22,67,68</sup>, que junto a otros grampositivos (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp.) representan aproximadamente el 80% de los microorganismos aislados en estas infecciones. La presencia de bacteriemia aumenta el riesgo de ISQ.

### **Factores de riesgo**

Tradicionalmente se ha utilizado el índice NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance Index*) para clasificar a los pacientes según el riesgo de desarrollar una ISQ. Este índice, cuyos valores oscilan entre 0 y 3 (siendo 3 el riesgo máximo) permite ajustar y comparar las tasas de infección entre diferentes centros y países. El NNIS es un método aceptado internacionalmente para la comparación de este tipo de infección, sin embargo, combina únicamente el grado de contaminación de la cirugía, el *American Society of Anesthesiologists physical status score* (ASA) y el tiempo quirúrgico<sup>22</sup>. Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca son muy homogéneos respecto a este índice, ya que la mayoría son cirugías limpias y el ASA es superior a 2, por lo que el único factor de riesgo de infección postoperatoria dependería de la duración de la cirugía, siendo las cirugías más prolongadas las de mayor riesgo<sup>22,70</sup>. Los factores predisponentes de ISQ en cirugía cardíaca son múltiples, siendo el tiempo quirúrgico uno de ellos, pero no el único. Se han descrito como otros factores de riesgo la malnutrición, la DM, la colonización nasal por *Staphylococcus aureus*, la obesidad, la patología pulmonar previa, el sexo masculino, la reintervención quirúrgica por sangrado, la transfusión sanguínea, el tiempo de hospitalización preoperatoria, la higiene inadecuada, la situación clínica del paciente, el tiempo quirúrgico prolongado y el número de personas presentes en quirófano durante la cirugía, entre otros<sup>22,68,70</sup>. Se ha postulado la hipotermia en el intraoperatorio como factor de riesgo de ISQ<sup>22</sup>, recomendándose mantener al paciente en normotermia, si bien en cirugía cardíaca esto no es posible.

A continuación, se muestran algunos de los principales artículos que analizan los factores de riesgo de infección de la herida quirúrgica tras cirugía cardíaca.

ESTUDIO	Características Tipo estudio, localización, año de publicación y número de pacientes.	Incidencia (%)	Factores de riesgo de ISQ
Mannien <sup>71</sup>	Prospectivo, multicéntrico Holanda 2011, n 4.066	5,6	Retoracotomía, DM, estancia preoperatoria, obesidad, t <sup>o</sup> prolongado CEC
Haley <sup>72</sup>	Prospectivo, multicéntrico NY 2002, n 13.894	2,2	DM, obesidad, IR terminal, sexo, EPOC
Gonçalves <sup>68</sup>	Retrospectivo, unicéntrico Brasil 2012, n 384	9,4	Sexo masculino, intubación > 24h, reintubación
Raja <sup>73</sup>	Prospectivo, multicéntrico Reino Unido 2015, n 4.087	-	DM, obesidad, sexo femenino, FE baja, cirugía urgente
Figuerola <sup>70</sup>	Prospectivo, unicéntrico España 2016, n 1.557	4	DM, reintervención por sangrado, obesidad
Cove <sup>67</sup>	Meta-análisis EE.UU./Australia/Singapur 2016	0,4–8	Shock cardiogénico, t <sup>o</sup> CEC, BCIA

**Tabla 3.** Estudios que analizan los factores de riesgo de ISQ en cirugía cardíaca. BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: circulación extracorpórea; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FE: fracción eyección; IR: insuficiencia renal; t<sup>o</sup>: tiempo.

### Tratamiento

La preparación del campo quirúrgico con soluciones desinfectantes (clorhexidina, povidona yodada...) es esencial para evitar la ISQ, así como la profilaxis antibiótica en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. La profilaxis, así como el tratamiento empírico, debe tener cobertura para bacterias grampositivas, que son las más frecuentes. La cefazolina, una cefalosporina de primera generación con actividad antiestafilocócica, es una buena opción. En caso de alta incidencia de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM) es recomendable asociar vancomicina o teicoplanina. Una vez obtenidos los resultados de los cultivos de la herida quirúrgica, la terapia antibiótica deberá dirigirse frente a los microorganismos aislados.

El manejo de la infección de la herida quirúrgica es muy variado, desde el desbridamiento y cierre primario de la herida hasta la colocación de sistemas de cierre asistido por vacío (VAC). Tras la colocación de los mismos, algunos centros realizan procedimientos reconstructivos con colgajos (músculo pectoral, recto del abdomen etc.) o bien proceden al cierre con realambroado.

### 1.3.2 b) Neumonía

Las complicaciones pulmonares tras cirugía cardíaca son habituales y se encuentran hasta en un 50-90% de los pacientes, siendo el derrame pleural y las atelectasias las más frecuentes. El desarrollo de estas complicaciones viene favorecido por la compresión pulmonar directa por parte del cirujano durante el procedimiento quirúrgico, la apertura de la pleura y la manipulación diafragmática, que puede provocar parálisis diafragmática postoperatoria. La apnea derivada del cese de la ventilación mecánica, la pérdida del reflejo de la tos, la disminución del trabajo respiratorio secundaria al dolor, el edema intersticial y la inmovilización durante el postoperatorio también contribuyen a ello<sup>22</sup>. Estas alteraciones pulmonares pueden favorecer el desarrollo posterior de una infección respiratoria, por acúmulo de secreciones o prolongación de la ventilación mecánica entre otros.

El 40 % de las neumonías hospitalarias se asocian a VMI<sup>74</sup>. Son la segunda causa más frecuente de infección nosocomial en pacientes hospitalizados, tras la infección urinaria. En los pacientes neurocríticos es habitual, posiblemente relacionada con microaspiraciones debido al bajo nivel de conciencia. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) conlleva una mortalidad de hasta el 70% de los casos, especialmente en el caso de infección por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp<sup>75</sup>.

Entre un 5,5% y un 8% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor desarrollan una NAV<sup>67,76</sup>, si bien algunos estudios muestran cifras inferiores, en torno al 2%<sup>77</sup>. La incidencia obtenida en diversos estudios es muy variable, lo que puede ser debido a los diferentes criterios diagnósticos establecidos y la complejidad del diagnóstico en estos pacientes.

#### **Diagnóstico**<sup>74</sup>

Tradicionalmente, los criterios de diagnóstico de neumonía se basan en la combinación de signos clínicos y radiológicos. Este enfoque diagnóstico permite el inicio precoz del tratamiento ante la sospecha de neumonía, disminuyendo la mortalidad asociada al retraso diagnóstico. En el caso de la NAV se exige que previamente al desarrollo de la misma haya habido al menos dos días de VMI, estando presente esta el día del

diagnóstico o el día previo. La neumonía asociada a broncoaspiración por asistencia sanitaria (ej. intubación urgente en el lugar de la asistencia, en quirófano o sala de emergencias) también se considera de origen nosocomial.

A continuación, se describen los criterios diagnósticos clínicos de neumonía en adultos establecidos por los CDC<sup>74</sup>:

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DE NEUMONÍA</b>
<b>Criterios radiológicos (al menos en una serie de dos RX):</b>
Aparición o progresión de un infiltrado, consolidación o cavitación.
<b>Signos, síntomas y resultados de laboratorio:</b>
Al menos uno de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre &gt; 38°C</li> <li>• Leucocitosis (&gt;12.000 leucocitos/ml) o leucopenia (≤4.000 leucocitos/ml)</li> <li>• Alteración del estado mental sin otra causa en mayores de 70 años</li> </ul>
Al menos dos de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esputo purulento, cambio en las características del esputo, aumento de secreciones y/o aumento de necesidad de aspiraciones</li> <li>• Tos, disnea o taquipnea (&gt;25 rpm)</li> <li>• Auscultación de ruidos bronquiales</li> <li>• Empeoramiento del intercambio de gases y/o aumento de necesidades ventilatorias o de oxigenación</li> </ul>

**Tabla 4.** Criterios clínico-radiológicos de neumonía establecidos por los CDC<sup>74</sup>.

En el caso de pacientes con patología pulmonar o con insuficiencia cardíaca descompensada, es difícil establecer el diagnóstico radiográfico. En estas situaciones, frecuentes en el postoperatorio de cirugía cardíaca, cabe considerar que las imágenes sugestivas de neumonía tienen una progresión rápida. Sin embargo, una desaparición rápida de los infiltrados radiográficos debe hacernos sospechar de un infiltrado no infeccioso (ej. atelectasia, descompensación cardíaca). A esta dificultad en el diagnóstico se le suma la baja calidad de las radiografías portátiles realizadas en los pacientes encamados en las UC.

Los hallazgos de laboratorio pueden ayudarnos a reforzar el diagnóstico de neumonía, además, las muestras microbiológicas ayudan a dirigir el tratamiento ATB. La existencia

de una tinción de Gram negativa puede contribuir a ampliar la cobertura antibiótica para *P. aeruginosa*. Los CDC establecen los siguientes criterios complementarios a los clínicos-radiográficos, para establecer un diagnóstico más preciso de neumonía<sup>74</sup>:

HALLAZGOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA
Al menos uno de los siguientes criterios:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aislamiento de un microorganismo en sangre</li> <li>• Aislamiento del microorganismo en líquido pleural</li> <li>• Cultivo positivo de una muestra mínimamente contaminada*</li> <li>• <math>\geq 5\%</math> de células obtenidas del BAL contienen bacterias intracelulares en el examen microscópico</li> <li>• Cultivo tejido pulmonar positivo</li> <li>• El examen histopatológico muestra al menos uno de los siguientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Formación de abscesos o focos de consolidación con abundantes polimorfonucleares</li> <li>○ Evidencia de invasión fúngica</li> </ul> </li> </ul>
O, al menos uno de los siguientes criterios:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aislamiento de virus, <i>Bordetella</i>, <i>Legionella</i>, <i>Chlamydophila</i> o <i>Mycoplasma</i> en secreciones o tejidos respiratorios</li> <li>• Incremento cuádruple de IgG para un patógeno (ejemplo: virus <i>Influenza</i>, <i>Chlamydophila</i> ...)</li> <li>• Aumento cuádruple del título de anticuerpos para <i>Legionella pneumophila</i></li> <li>• Detección de antígenos de <i>L. pneumophila</i> serogrupo 1 en orina</li> </ul>
O, en pacientes inmunocomprometidos**, al menos uno:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aislamiento de <i>Candida</i> spp. en sangre y en uno de los siguientes: esputo, BAS, BAL o cepillado de muestras protegidas</li> <li>• Evidencia de hongos en una muestra mínimamente contaminada (BAL, BAS, cepillado de muestras protegidas) en un examen microscópico directo, un cultivo o un test diagnóstico de laboratorio diferente a un cultivo</li> </ul>

**Tabla 5:** Criterios de laboratorio que refuerzan el diagnóstico de neumonía establecidos por los CDC<sup>74</sup>. BAL: Lavado broncoalveolar; BAS: broncoaspirado selectivo. \*Muestras contaminadas: extraídas mediante broncoscopia con  $> 1\%$  de células epiteliales o de aspirado traqueal con más de un  $10\%$ <sup>22</sup>. \*\*Pacientes inmunocomprometidos: Neutrófilos o leucocitos  $< 500/\text{mm}^3$ ,

leucemia, linfoma, HIV con  $< 200/\text{mm}^3$  CD4, esplenectomizados, trasplantados, tratamiento con quimioterapia o esteroides (excluyendo inhalatorios) durante más de dos semanas.

Se deben excluir en el diagnóstico de neumonía los siguientes hallazgos:

- “Flora respiratoria normal, mixta” o resultados similares.
- Los siguientes microorganismos salvo que se aíslen en tejido pulmonar o líquido pleural.
  - Levaduras.
  - *Staphylococcus* coagulasa negativos
  - *Enterococcus* spp.

En el caso de que estos microorganismos también se aíslen en sangre, no puede considerarse la bacteriemia secundaria a neumonía, salvo que se aíslen en tejido pulmonar o líquido pleural.

- *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*. Por considerarse frecuentemente asociados a neumonías comunitarias.

## **Etiología**

Las neumonías suelen ser de causa bacteriana, siendo *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* los aislamientos más frecuentes. El resto suelen estar provocadas por bacterias gramnegativas como enterobacterias (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.) y *Acinetobacter* spp.<sup>67</sup>. La neumonía provocada *P. aeruginosa* y SARM alcanza una mortalidad de hasta el 50 %. Esta última es frecuente en pacientes con intubación orotraqueal (IOT) prolongada o uso de ATB previos<sup>22</sup>.

## **Factores de riesgo**

La IOT se ha identificado como factor de riesgo de neumonía nosocomial. Se cree que la manipulación de la mucosa puede reducir la función mucociliar. Además, con la IOT desaparecen los mecanismos de defensa de la vía aérea superior y disminuye la efectividad de la tos. El mismo tubo endotraqueal actúa como *biofilm* siendo un reservorio bacteriano. Por otro lado, las aspiraciones frecuentes y las fibrobronoscopias pueden facilitar el desarrollo de neumonía en pacientes intubados<sup>22</sup>.

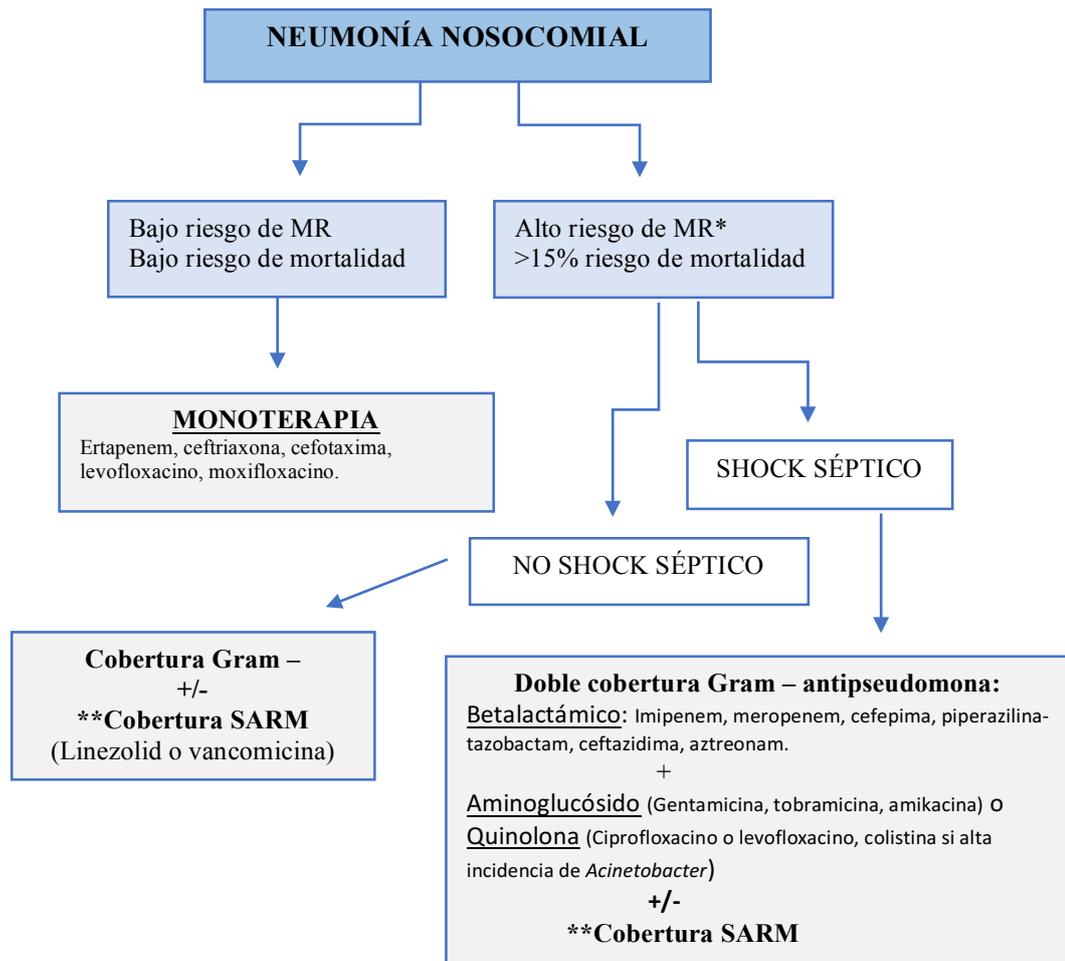
Algunos estudios han analizado el desarrollo de neumonía en pacientes que han sido intervenidos de cirugía cardíaca. En la tabla 6 se muestran los factores de riesgo identificados en los estudios más relevantes.

ESTUDIO	Características Tipo estudio, localización, año de publicación y número de pacientes.	Incidencia (%)	Factores de riesgo
Hortal <sup>77</sup>	Prospectivo, multicéntrico Europa 2009, n 791	2,1	Cirugía aorta ascendente, unidades de sangre transfundida y reintervención
Kinlin <sup>78</sup>	Retrospectivo, multicéntrico EE.UU. 2010, n 17.143	2	IMC < 18,5, tabaquismo, EPOC, admisión no domiciliaria, historia de cáncer, CCS score 3, utilización arteria mamaria, cirugía urgente, angioplastia coronaria, Cr>1,2mg/dl, transfusión, vancomicina preoperatoria y VM> 1 día
Allou <sup>38</sup>	Prospectivo, unicéntrico Francia 2014, n 5.582	3,1	Edad, EPOC, transfusión y tº CEC
He <sup>76</sup>	Meta-análisis China 2014, n 10.708	6,3	NYHA, HTP, EPOC, EVP, IR, cirugía urgente, BCIA, tº CEC, tº isquemia, tº VM, reintervención y reintubación
Guimaraes <sup>79</sup>	Retrospectivo, unicéntrico Brasil 2015, n 107	-	IR postoperatoria y accidente cerebrovascular
Strobel <sup>80</sup>	Prospectivo, multicéntrico EE.UU. 2016, n 16.084	3,3	Edad, no raza blanca, hematocrito, leucocitosis, DL, EVP, enfermedad cerebrovascular, DM, hepatopatía, oxigenoterapia domiciliaria, historia de neumonía, tabaquismo, EPOC, BCIA preoperatorio, historia de arritmias, FE ventricular y cirugía urgente

**Tabla 6.** Estudios que analizan el desarrollo de neumonía tras una cirugía cardíaca. BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CCS: Canadian Cardiovascular Society; CEC: circulación extracorpórea; Cr: creatinina; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; FE: fracción de eyección; HTP: hipertensión pulmonar; IMC: índice de masa corporal; IR: insuficiencia renal; NYHA: New York Heart Association; tº: tiempo; VM: Ventilación mecánica.

## Tratamiento

La cobertura antibiótica de la neumonía postoperatoria debe cubrir bacterias gramnegativas +/- SARM. A continuación, se muestra el tratamiento de la neumonía nosocomial en base a las recomendaciones de las guías internacionales ERS/ESICM/ESCMID/ALAT sobre el manejo de la neumonía hospitalaria<sup>75</sup>.



**Figura 5.** Algoritmo del tratamiento de la neumonía nosocomial en base a las guías internacionales ERS/ESICM/ESCMID/ALAT<sup>75</sup>. \*Alto riesgo de gérmenes multirresistentes (MR): uso de ATB previos, estancia hospitalaria reciente > 5 días, colonización previa por MR y estancia en hospital con altas tasas de gérmenes MR.\*\* Más de 25% de aislamientos respiratorios positivos para SARM en la unidad.

Es recomendable iniciar tratamiento ATB de amplio espectro que se ajustará en base al resultado de los cultivos posteriores. El tratamiento de SARM con vancomicina, presenta limitaciones, ya que tiene mala penetración en tejido pulmonar. La daptomicina se inhibe por el surfactante pulmonar, por lo que no debe emplearse en la neumonía, sin embargo, el linezolid puede ser una buena alternativa. En caso de sospechar la infección por *P. aeruginosa* (IOT > 5 días, ATB previos, hospitalización  $\geq 1$  semana, enfermedad pulmonar estructural) obliga a utilizar ATB con actividad antipseudomona, siendo los carbapenems de elección en caso de uso previo de betalactámicos. En la situación en que estuviera recibiendo carbapenems previos se puede administrar una fluoroquinolona antipseudomona (ej. ciprofloxacino). Si el paciente estaba en

tratamiento previo con fluoroquinolonas, se puede considerar la asociación de piperazilina-tazobactam<sup>22</sup>. En caso de *P. aeruginosa* multirresistente, en ocasiones debe emplearse otros antibióticos como aztreonam o colistina inhalada o intravenosa.

La duración del tratamiento no debe sobrepasar los 8 días excepto en el caso de *P. aeruginosa* en el que se recomiendan 15 días<sup>67,75</sup>. Las pautas de tratamiento corto tampoco son recomendadas en caso de gérmenes multirresistentes, tratamiento inicial inadecuado y terapias con ATB de segunda línea (colistina, tigeciclina)<sup>75</sup>.

Se han desarrollado medidas preventivas para evitar la neumonía nosocomial, entre ellas destaca la descontaminación oral con clorhexidina en el postoperatorio, que no ha demostrado su eficacia en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Otras medidas son la descontaminación digestiva y orofaríngea con ATB no reabsorbibles junto a ATB intravenoso o únicamente orofaríngea. Sólo esta última ha sido recomendada por las guías internacionales<sup>75</sup>.

### **1.3.2 c) Infección del tracto urinario**

La infección del tracto urinario (ITU) es la infección nosocomial más frecuente<sup>5,81</sup>, dándose en el 3 % de los pacientes hospitalizados y relacionándose, en el 70-80 % de los casos, con el sondaje urinario. La necesidad frecuente de sondaje en la UCI favorece la mayor frecuencia de ITU en estas unidades, correspondiendo al 20-50% de todas las infecciones, estimándose una incidencia en pacientes ingresados durante más de dos días en torno al 1,9-2,6%<sup>6,82</sup>. Aunque la ITU en muchas ocasiones es leve, no hay que menospreciarla, pues hasta el 16% de pacientes afectos puede llegar a desarrollar un shock séptico<sup>22</sup>. Se estima una mortalidad del 0-2,3% relacionada con la ITU en los hospitales españoles<sup>6,8</sup>.

Los mecanismos para adquirir una infección urinaria son los siguientes<sup>6,22</sup>:

- Infección ascendente: Es la vía más frecuente, se produce por bacterias fecales o procedentes de la flora vaginal y es favorecida por los catéteres urinarios.
  - Extraluminal: A través de la parte externa del catéter. Es más frecuente en mujeres y circuitos de sondaje cerrados.

- Intraluminal: A través de la luz del catéter. Más frecuente en hombres y circuitos de sondaje abiertos.
- Diseminación hematógena: Poco frecuente, pero es una importante causa de abscesos renales y de infección por *S.aureus* y *Candida* spp.
- Diseminación linfática: Muy rara, pero da lugar a infecciones graves que afectan al espacio retroperitoneal.

### **Etiología**<sup>6,22,82</sup>

#### Bacterias gramnegativas:

Son los agentes causales más frecuentes. Entre ellos destaca *Escherichia coli*, que es la bacteria más frecuente causante de ITU no complicada, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* spp. *Acinetobacter baumani* tiende a la erradicación.

Bacterias grampositivas: Los cocos grampositivos son responsables del 17% de las ITUs, siendo *Enterococcus faecalis* el más frecuente, seguido de *Enterococcus faecium*.

Hongos: La candiduria es frecuente, principalmente provocada por *C. albicans* y *C. glabrata*. Alrededor del 22% de los pacientes sondados e ingresados en UC la presentan, si bien su incidencia se encuentra en descenso.

Los pacientes portadores de sondas urinarias durante más de 4 días o ingresados en UCI suelen presentar ITU de causa polimicrobiana.

### **Diagnóstico**

La bacteriuria asintomática no debe ser clasificada como ITU.

A continuación, se exponen los criterios simplificados para diagnóstico de ITU en base a las definiciones de los CDC, así como de la ITU bacteriémica<sup>83</sup>.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ITU
<b>Criterios clínicos (al menos uno)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre &gt; 38°</li> <li>• Tensión o dolor en la zona suprapúbica, ángulo costovertebral, urgencia urinaria, frecuencia urinaria, disuria</li> </ul>
<b>Criterios microbiológicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultivo de orina con &gt;10<sup>5</sup> UFC/ml con no más de dos especies de microorganismos</li> </ul>

**Tabla 7.** Criterios diagnósticos de ITU<sup>83</sup>. Se considera ITU asociada a sondaje vesical cuando los criterios descritos se identifican en un paciente portador de un catéter urinario durante al menos dos días consecutivos o que fue retirado el día anterior al diagnóstico.

ITU bacteriémica asintomática (Debe cumplir los siguientes tres criterios)
1- Ausencia de síntomas urinarios
2- Cultivo de orina con >10 <sup>5</sup> UFC/ml con no más de dos especies de microorganismos
3- Presencia de hemocultivo positivo para el mismo germen aislado en el urinocultivo

**Tabla 8.** Criterios diagnósticos de ITU bacteriémica asintomática<sup>83</sup>.

Las muestras urinarias deben extraerse del puerto de extracción y nunca de la bolsa colectora ya que frecuentemente está colonizada<sup>22</sup>. Generalmente no son necesarias las pruebas radiológicas para el diagnóstico de ITU, únicamente se precisan en caso de pacientes que continúan con fiebre tras 72 h de tratamiento para descartar abscesos o una pielonefritis enfisematosa. También es necesaria una prueba radiológica si existe fiebre y factores de riesgo para infecciones que requieran tratamiento quirúrgico (historia de cálculos urinarios, antecedentes de manipulación o cirugía urológica, DM mal controlada, enfermedad renal terminal...). El TAC o en su defecto la ecografía son las pruebas radiológicas de elección<sup>22</sup>.

### Factores de riesgo

Las sondas urinarias son el factor de riesgo conocido más importante para desarrollar una ITU nosocomial, siendo el riesgo proporcional a la duración de la cateterización. Se estima que existe un promedio de colonización del 2 al 10% por cada día que pasa el paciente con sonda vesical, llegando al 100% de colonizados a los 20 días de sondaje<sup>81,84</sup>. En torno al 16% de los pacientes hospitalizados lleva sonda urinaria, elevándose al 85-

95 % en los pacientes ingresados en UCI, por esta razón, los pacientes críticos tienen un riesgo más elevado de padecer infección del tracto urinario, constituyendo el 95% de las ITUs hospitalarias<sup>6,22</sup>. Los principales factores de riesgo de ITU descritos se muestran en la tabla 9.

<b>FACTORES DE RIESGO DE ITU EN PACIENTES CON SONDAJE URINARIO</b>
<b>Relacionados con el paciente</b>
Sexo femenino Edad avanzada (>50 años) Diabetes mellitus Insuficiencia renal crónica (Cr >2 mg/dl) Enfermedad de base grave Ingreso no quirúrgico Ingreso en urología u ortopedia
<b>Relacionados con el sondaje</b>
Duración sondaje Colonización uretral o de la bolsa recolectora con gérmenes uropatógenos Desconexiones del sistema de drenaje cerrado Cateterización tras el 6º día de ingreso hospitalario No utilización de técnica estéril de sondaje Cuidados inadecuados del sondaje urinario
<b>Factores de riesgo en UCI</b>
Sexo femenino Antibióticos al ingreso o previos Tiempo sondaje Ingreso por patología aguda Alteración inmunidad Tiempo estancia en UCI

**Tabla 9.** Principales factores de riesgo de ITU<sup>6,81</sup>.

La mayoría de las ITU son infecciones ascendentes relacionadas con bacterias intestinales, por este motivo, debido a la proximidad entre la uretra, la vagina y el recto, son más frecuentes en las mujeres. La longitud de la uretra y las secreciones prostáticas bactericidas protegen al hombre.

El flujo urinario es el principal mecanismo de defensa para evitar la ITU. La estasis urinaria favorece la adhesión bacteriana al urotelio y provoca la destrucción de la mucosa permitiendo la invasión bacteriana<sup>22</sup>. La correcta hidratación favorece la disminución de la osmolaridad urinaria y con ello el crecimiento bacteriano y la lisis celular. La acidosis urinaria y la urea tienen acción antibacteriana, igualmente proteínas

como la uromodulina, la lactoferrina y la urokinasa se han postulado como posibles sustancias con acción antibacteriana.

No se han encontrado estudios sobre las ITUs en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que estudien factores de riesgo específicos de este grupo poblacional.

### **Tratamiento**

Las bacteriurias asintomáticas no deben ser tratadas, salvo en mujeres gestantes.

Cuando existe una alta sospecha de ITU debe iniciarse tratamiento empírico con ATB de amplio espectro hasta conocer el resultado de los cultivos urinarios. Se recomienda cambiar la sonda urinaria y extraer urinocultivos tras el cambio antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento debe mantenerse entre 7 y 14 días, así como cubrir patógenos gramnegativos y *Enterococcus* spp. Pueden utilizarse fluoroquinolonas (con precaución por las elevadas resistencias), cefalosporinas de segunda o tercera generación o un carbapenem. Los aminoglucósidos junto con la ampicilina para cubrir *Enterococcus* se utilizaban tradicionalmente, pero la mayor posibilidad de causar nefrotoxicidad y ototoxicidad los hacen menos indicados en la actualidad. Muchos autores recomiendan antipseudomónicos para pacientes ingresados en UCI o que presentan signos de inestabilidad hemodinámica, como piperacilina-tazobactam, cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) o un carbapenem como imipenem<sup>22</sup>. En el caso de las candidurias se recomienda el cambio de sonda urinaria pero no la administración sistemática de tratamiento antifúngico, salvo en pacientes neutropénicos, pacientes con candidiasis invasora (CI), cirugía urológica o instrumentación reciente del tracto urinario.

#### **1.3.2 d) Infección vascular**

La cirugía cardíaca presenta una elevada incidencia de infección del torrente sanguíneo respecto a otras cirugías. El estudio de K. Skogberg<sup>85</sup>, que analiza 771 bacteriemias postoperatorias, describe la cirugía cardíaca como la especialidad quirúrgica que más bacteriemias desarrolla en el postoperatorio, siendo la ginecológica la de menor incidencia.

Las bacteriemias asociadas a catéter venoso central (CVC) son frecuentes y continúan suponiendo un problema grave en las UCIs, representando en torno al 3,7-5 % de todas las infecciones acontecidas en estas unidades<sup>67,82</sup>. Por lo general, los pacientes sometidos a cirugía cardíaca precisan de la colocación de un CVC en el intraoperatorio que se mantiene en los primeros días del postoperatorio, este hecho puede contribuir a un mayor número de bacteriemias en estos pacientes respecto a otras cirugías.

### Etiología

Las bacterias grampositivas son los agentes causales de bacteriemia más frecuentes<sup>67,86-88</sup>, principalmente los *Staphylococcus* coagulasa negativos<sup>82,88-90</sup> seguidos de *S. aureus*<sup>87</sup> y bacterias gramnegativas<sup>67,88</sup>.

### Diagnóstico

Se diferencian dos grandes grupos de bacteriemias, las primarias y las secundarias. Alrededor del 65-75% de las bacteriemias son primarias. Entre las secundarias las más comunes son derivadas de un foco respiratorio o urinario<sup>86,88</sup>.

A continuación, se muestran los criterios diagnósticos de infección vascular establecidos en el proyecto "Bacteriemia Zero"<sup>91</sup> aplicado en las UCIs españolas, basado a su vez en el proyecto "Keystone ICU"<sup>92</sup>.

BACTERIEMIA O FUNGEMIA PRIMARIA
Infección no secundaria a otro foco de infección conocido más uno de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemocultivo con crecimiento de un patógeno bacteriano o micótico no considerado comensal*.</li><li>• El paciente presenta al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, escalofríos o hipotensión, más:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Dos hemocultivos positivos, con crecimiento de un microorganismo comensal (dos muestras de sangre diferentes extraídas dentro de un intervalo de 48 horas).</li><li>○ Un único hemocultivo en caso de ser portador de un catéter intravascular y haberse instaurado un tratamiento antibiótico apropiado.</li><li>○ Antígeno positivo en sangre (ej. <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i>, o <i>Streptococcus Grupo B</i>).</li></ul></li></ul>

<b>BACTERIEMIA O FUNGEMIA SECUNDARIA</b>
Cuadro clínico de sepsis, en el que se aísla uno o más microorganismos en un hemocultivo en un paciente con un foco de infección conocido, siempre que exista:
<p>a) Coincidencia entre los microorganismos aislados en el foco de infección y el hemocultivo.</p> <p>b) En ausencia de microorganismos aislados en la infección conocida, si los microorganismos aislados en el hemocultivo son compatibles con el foco de infección.</p> <p>Ambos aislamientos no deben tener más de 14 días de diferencia para considerarse el mismo evento infeccioso.</p>

**Tabla 10.** Criterios diagnósticos de bacteriemia<sup>91</sup>. \*Organismos comensales<sup>93</sup>: *Difteroides* (*Corynebacterium* spp, no *C. diphtheria*), *Bacillus* spp. (no *B. anthracis*), *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus* coagulasa negativos (incluyendo *S. epidermidis*), *Streptococcus viridans*, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp. y *Rhodococcus* spp.

En caso de sospecha de infección relacionada con catéter se deben extraer dos sets de hemocultivos por punción percutánea y retirar o cambiar el catéter, cultivando los 5 cm distales de la punta mediante métodos semicuantitativos. Existen diferentes posibilidades para establecer el diagnóstico de bacteriemia relacionada con catéter que se muestran en la tabla 11<sup>91</sup>.

<b>BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER</b>
Tras retirada de catéter*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bacteriemia (o fungemia) relacionada con catéter:</b> Clínica de sepsis, sin otro foco aparente de infección, junto al aislamiento del mismo microorganismo en un HC extraído de vena periférica y en un cultivo de punta de catéter. En caso de tratarse de SCN se exigirá el aislamiento del microorganismo al menos en dos 2 frascos de HC periféricos.</li> <li>• <b>Bacteriemia (o fungemia) probablemente relacionada con catéter:</b> HC positivo junto a cuadro de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con desaparición de la sintomatología a las 48 horas de la retirada del catéter (en ausencia de cultivo de catéter).</li> <li>• <b>Infección relacionada con catéter.</b> HC negativos o ausencia de los mismos junto con cultivo de la punta del catéter con crecimiento de &gt; 15 UFC, acompañado de signos y síntomas de infección, en ausencia de otro foco infeccioso conocido. Esta infección no se considera bacteriemia.</li> </ul>

Sin retirada de catéter

- **Bacteriemia (o fungemia) relacionada con catéter:** Sepsis, sin otro foco aparente de infección, en el que se aísla el mismo microorganismo en HC simultáneos cuantitativos en una proporción superior o igual a 5:1 en las muestras extraídas a través de catéter respecto a las obtenidas por venopunción.
- **Bacteriemia (o fungemia) relacionada con los líquidos de infusión:** Sepsis, sin otro foco aparente de infección, con aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en HC extraído percutáneamente. Se considera bacteriemia secundaria.

**Tabla 11.** Bacteriemia asociada a catéter<sup>91</sup>. HC: hemocultivo; SCN: estafilococos coagulasa negativos. \*No se consideran catéteres centrales, según los CDC, los siguientes<sup>93</sup>: Catéteres arteriales, fístulas arteriovenosas, injerto arteriovenoso, catéteres auriculares (insertados directamente en la aurícula), sistemas ECMO, catéter de diálisis de salida confiable (HERO), BCIA, vías venosas periféricas o medias, dispositivo de asistencia ventricular.

**Factores de riesgo**

Se han descrito factores de riesgo de bacteriemia como la edad, las enfermedades subyacentes, antecedentes de traumatismo, dispositivos invasivos, cirugía abdominal y torácica, antibioterapia previa e inmovilización a largo plazo<sup>86</sup>. En el caso de la bacteriemia secundaria a CVC, cambiarlo a través de una guía, utilizar catéteres con múltiples luces y reemplazar de rutina los mismos, parece aumentar el riesgo. A pesar de que se recomienda evitar el acceso femoral, existen estudios que no encuentran diferencias entre el lugar de inserción y el desarrollo de infección<sup>67</sup>.

Son escasos los estudios que analizan los factores de riesgo específicos de bacteriemia en cirugía cardíaca en los últimos diez años, dirigiéndose principalmente a pacientes portadores de ECMO, asistencias ventriculares o a pacientes en edad pediátrica. Algunos de estos estudios se muestran a continuación.

ESTUDIO	Características Tipo estudio, localización, año de publicación y número de pacientes.	Incidencia (%)	Factores de riesgo
Wójkowska <sup>86</sup>	Prospectivo, unicéntrico Polonia 2012, n 3.096 Cirugía cardíaca y torácica	1,3	No analiza factores de riesgo.

<b>Murray</b> <sup>87</sup>	Retrospectivo, unicéntrico EE.UU. 2014, n 552 Pacientes pediátricos	5,3	Edad < 30 días, inicio incorrecto de profilaxis antibiótica, sangrado postoperatorio, tº prolongado vía arterial.
<b>Silveti</b> <sup>94</sup>	Retrospectivo, unicéntrico Italia 2018, n 92 Pacientes con ECMO	15,2	Edad, bilirrubina preoperatoria, sangrado
<b>Tauriainen</b> <sup>52</sup>	Retrospectivo, unicéntrico Finlandia 2018, n 2.764	3,5	Transfusión e infección herida quirúrgica

**Tabla 12.** Estudios dirigidos al análisis de bacteriemias tras cirugía cardíaca.

### Tratamiento

El tratamiento ATB irá dirigido al agente causal detectado en los hemocultivos. En caso de bacteriemia relacionada con catéter se deberá proceder a retirar o cambiar la localización del mismo.

### ENDOCARDITIS

Los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, principalmente valvular, pueden desarrollar una endocarditis infecciosa (EI) postoperatoria. Una bacteriemia o candidemia transitoria puede colonizar la válvula protésica con el posterior desarrollo de biopelículas. La causa suele ser bacteriana, presentando *S. aureus* una especial virulencia. En los últimos años, sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de EI por *Candida* spp.

Habitualmente los pacientes afectados de endocarditis presentan fiebre, escalofríos, pérdida de peso y soplos cardíacos. Hasta un 25% de los pacientes sufren complicaciones embólicas, que pueden ser la primera manifestación de la enfermedad<sup>95</sup>. Los criterios de Duke modificados siguen guiando el diagnóstico de endocarditis<sup>96</sup> (**ANEXO 4**), si bien la Sociedad Española de Cardiología, ante los avances técnicos actuales plantea algoritmos diagnósticos más completos<sup>95</sup> (**ANEXO 5**). La ecocardiografía y los hemocultivos, constituyen la piedra angular del diagnóstico de la EI. Hasta un 31% de los casos, los hemocultivos son negativos, especialmente si se había instaurado tratamiento ATB previo o la etiología es fúngica<sup>95</sup>.

El tratamiento de la EI se basa en la combinación antibiótica asociada o no a cirugía. El tratamiento ATB debe cubrir estafilococos, estreptococos y enterococos. En caso de

endocarditis sobre válvula protésica (EVP) precoz (< 12 meses tras cirugía) o asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos, se deben cubrir estafilococos resistentes a meticilina, enterococos y gramnegativos no HACEK. El tratamiento empírico combinado con vancomicina, gentamicina y rifampicina es una opción correcta en caso de EVP precoz, y debe durar al menos 6 semanas (a partir del primer día de un hemocultivo negativo tras un hemocultivo inicial positivo). Una vez identificado el patógeno el tratamiento se dirigirá al mismo. Para valorar la eficacia del tratamiento se deben repetir los hemocultivos a las 48 horas. La cirugía constituye el otro pilar terapéutico, principalmente en caso de insuficiencia cardíaca grave, infección incontrolada (localmente incontrolada, hemocultivos persistentemente positivos, causada por hongos o gérmenes multirresistentes, causada por estafilococos o bacterias gramnegativas no HACEK en caso de prótesis) o para prevenir embolias. En el caso de la endocarditis fúngica, sólo la anfotericina B y las equinocandinas han demostrado efectividad, a pesar de de ello, la curación es difícil, por lo que se aconseja el tratamiento combinado con dos antifúngicos y la retirada de la válvula<sup>95</sup>.

### **1.3.2 e) Infección por *Clostridium difficile***

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una enfermedad mediada por enzimas citotóxicas que lesionan la mucosa intestinal generando la inflamación del colon dando lugar a colitis pseudomembranosa. La manifestación más frecuente es la diarrea. En casos graves puede dar lugar a megacolon tóxico y causar la muerte. Suele afectar a personas de edad avanzada que se encuentran ingresadas en hospitales durante periodos prolongados y que generalmente han sido tratados previamente con ATB. El uso de ATB disminuye la flora bacteriana intestinal favoreciendo la proliferación de este microorganismo.

Existen importantes diferencias en las tasas de ICD en función de las características de la UCI, siendo más frecuentes en las UCIs médicas y de postoperados de cirugía cardíaca<sup>97</sup>. Un estudio realizado en EE.UU. y Canadá detectó una incidencia de ICD en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en torno al 1%<sup>98</sup>.

## Diagnóstico

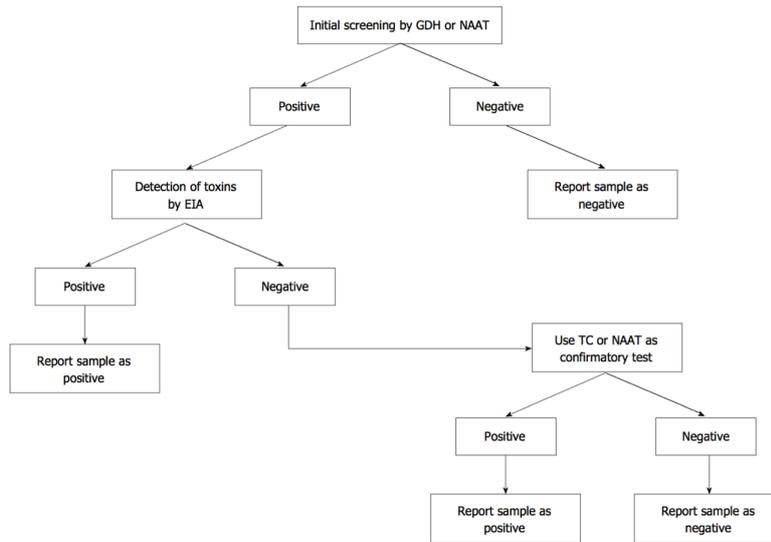
El diagnóstico de la ICD se basa en 2 criterios<sup>99</sup>:

- La detección de la toxina y/o aislamiento de *C. difficile* en heces (en ausencia de otra causa de diarrea) o evidencia colonoscópica o histopatológica de colitis pseudomembranosa.
- Diarrea ( $\geq 3$  deposiciones no formes/24h) o la existencia de íleo o megacolon tóxico.

Únicamente las muestras de heces diarreicas deben ser analizadas, ya que la colonización asintomática es frecuente. No se recomienda repetir las muestras en caso de ser negativas en los 7 días siguientes a la recogida de la mismas<sup>99-101</sup>. El diagnóstico de la ICD es complejo, existen diferentes pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran<sup>99,100</sup>:

- Cultivo
- Cultivo toxigénico: Se aísla el *C. difficile* y se analiza la producción de toxinas.
- Ensayo de neutralización citotóxica celular (CCNA): Se inocula la muestra en varias líneas celulares para evaluar el efecto citopático de las toxinas de *C. difficile*.
- Detección de la enzima glutamatodeshidrogenasa (GDH), producida por la mayoría de cepas del microorganismo. Es una prueba preliminar, ya que las cepas toxigénicas y no toxigénicas la producen.
- Detección de toxinas por inmunoensayos enzimáticos.
- Pruebas de amplificación de ácido nucleico.

Hasta la fecha, no existe una prueba única que diagnostique con precisión y rapidez la ICD, por lo que existen múltiples algoritmos diagnósticos que combinan las existentes como el que se muestra a continuación<sup>100</sup>. La colonoscopia permite diagnosticar la colitis pseudomembranosa asociada a CDI.



**Figura 6:** Algoritmo del diagnóstico de laboratorio de la ICD basado en las guías de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas<sup>100</sup>. GDH: Glutamate dehydrogenase; EIA: Enzyme immunoassay; NAAT: Nucleic acid amplification test; TC: Toxigenic culture.

### Factores de riesgo.

El estudio de Kirkwood, que analizó durante 65 días un total de 5.158 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, relacionó la profilaxis antibiótica prolongada con el desarrollo de ICD, detectándose como factor de riesgo junto con la insuficiencia renal, la hiperglucemia y la estancia en UCI > 2 días<sup>98</sup>. Poco después Vondran *et al*<sup>102</sup>. realizó un estudio similar en el que detectó como predictores de infección fulminante la politransfusión (más de 8 unidades de concentrado de hematíes o más de 5 unidades de plasma fresco congelado), el tiempo de isquemia > 130 min, la DM tipo 2 y el tiempo de VMI.

### Tratamiento<sup>101</sup>

El paciente afecto de ICD debe permanecer con aislamiento de contacto y, en la medida de lo posible, deberán suspenderse los ATB que estaba recibiendo previamente. Asimismo, no es aconsejable la administración de fármacos que retrasen el tránsito intestinal para evitar la acumulación de las toxinas generadas por la bacteria. El tratamiento con vancomicina oral suele dar buenos resultados en la mayoría de los casos. La fidaxomicina es otra opción terapéutica muy efectiva, sobretodo, para evitar

las recidivas. En caso de ICD fulminante se debe asociar metronidazol intravenoso a la vancomicina oral o rectal. La existencia de megacolon tóxico implicará la realización de una colectomía subtotal. En el caso de recurrencias graves frecuentes, el trasplante de microbiota fecal se plantea como una opción terapéutica.

### 1.3.2 f) Infección fúngica. Candidiasis invasora

Mención aparte merece la infección fúngica. Los criterios diagnósticos son más estrictos que en la infección bacteriana, pues en la mayoría de casos el aislamiento de *Candida* spp. supone únicamente una colonización del tejido, sin provocar una infección.

La infección causada por *Candida* spp. se denomina candidiasis superficial, cuando afecta a piel y mucosas, y candidiasis invasora (CI) cuando causa infecciones sistémicas. Se han descrito 2 tipos de mecanismos de transmisión<sup>20</sup>:

- a) **Endógena:** Es la más frecuente, se origina por el sobrecrecimiento de *Candida* spp. en sus localizaciones habituales y su posterior diseminación. Las principales puertas de entrada son el tracto gastrointestinal, urinario y la piel.
- b) **Exógena:** A través del personal sanitario, otros pacientes, comida o materiales médicos.

La incidencia de CI a nivel mundial oscila entre el 1 y el 3%<sup>103</sup>. No obstante, la importancia de las infecciones fúngicas en los pacientes críticos radica, no en su incidencia, sino en su impacto pronóstico, ya que la mortalidad en pacientes con candidemia alcanza el 40-50%<sup>14,15,104</sup>.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de CI requiere de la presencia de candidemia o el aislamiento de *Candida* spp. en tejidos estériles (ej: líquido pleural, pericárdico, peritoneal y/o demostración de *Candida* spp. por histopatología.)

La candidemia es la CI más frecuente. Se define como la presencia de cualquier especie de *Candida* en un hemocultivo. El diagnóstico de CI es difícil debido a la ausencia de síntomas patognomónicos y a la dificultad y lentitud para aislar levaduras en los hemocultivos. Para la detección de candidemia, se recomienda realizar 3 venopunciones de 20 ml (en un periodo de 30-60 minutos y en diferentes zonas anatómicas) e inocular

3 parejas de hemocultivos (botella aerobia y anaerobia), con un volumen de la totalidad de las muestras de 40-60 ml<sup>105</sup>. La positivización de los hemocultivos suele ocurrir en los tres primeros días, aunque deben incubarse un mínimo de 7 días y posteriormente se aconseja realizar una tinción de Gram. A pesar de estas medidas, la sensibilidad de los hemocultivos para la detección de *Candida* spp. es del 50-75%, pudiendo ser inferior en pacientes neutropénicos o con tratamiento antifúngico previo<sup>104-106</sup>.

Para intentar mejorar el diagnóstico precoz de las candidemias se han desarrollado diferentes técnicas, ninguna de ellas lo suficientemente fiables de manera aislada. Entre las más importantes destacan<sup>107</sup>:

- Espectrometría de masas, técnicas moleculares, hibridación fluorescente: Aceleran la de identificación de la especie a partir del hemocultivo.
- Detección de biomarcadores (componentes estructurales de hongos o antígenos y anticuerpos frente a los mismos).
  - Anticuerpos antimicelio
  - Detección de manano y Ac antimanano
  - (1-3)- β-D-glucano (BG)
- Amplificación ácidos nucleicos (Septifast®, T2Candida®).

### **Etiología**

La mayoría de infecciones fúngicas están producidas por el género *Candida* spp. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* son las especies más frecuentes. Pese a que *C. albicans* es la predominante, la frecuencia de las especies no-*albicans* se encuentran en ascenso<sup>20,104</sup>.

Nuevas especies como *Candida auris* están emergiendo. *C. auris* fue descrita en Japón en el año 2009 y se caracteriza por ser resistente a fluconazol y voriconazol. El tratamiento de elección son las equinocandinas, pero también se ha observado sensibilidad a posaconazol, itraconazol, y anfotericina B. Suele cursar en brotes, especialmente en UCIs. La candidemia por esta especie conlleva una elevada mortalidad<sup>104,108</sup>.

### **Factores de riesgo**

Diferenciar una simple colonización de una posible CI para su tratamiento precoz, en ausencia de hemocultivos positivos, es difícil. Conocer los factores factores de riesgo de CI puede ayudar al inicio del tratamiento precoz en pacientes con sospecha de infección. Los factores de riesgo de CI, han sido ampliamente estudiados habiéndose creado escalas que guían el tratamiento empírico como el “*Candida Score*”<sup>109</sup> que continúa considerándose una herramienta útil por la mayoría de expertos según el reciente Consenso de Jávea sobre el manejo de la candidiasis peritoneal<sup>110</sup>. Un valor de *Candida score*  $\geq 3$  se correlaciona con un mayor riesgo de CI.

<b>CANDIDA SCORE</b>	<b>Puntuación</b>
Cirugía	1
Nutrición parenteral	1
Sepsis grave	1
Colonización multifocal por <i>Candida</i> spp.	1

**Tabla 13:** *Candida Score*.

Además de los factores que componen el *Candida Score*, otras situaciones han sido relacionadas con un mayor riesgo de desarrollo de CI en la literatura. Estos factores se muestran en la tabla 14.

<b>FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inmunodeficiencias (VIH, trasplantados...)</li> <li>○ Tratamiento con inmunosupresores, quimioterápicos o corticoides</li> <li>○ Inmadurez inmunitaria (niños prematuros o recién nacidos de bajo peso)</li> <li>○ Edad avanzada</li> <li>○ Diabetes mellitus</li> <li>○ Insuficiencia renal</li> <li>○ Pacientes graves ingresados en UCI</li> <li>○ Ruptura de barreras anatómicas (catéteres, sondas, VMI, hemodiálisis, cirugía...)</li> <li>○ Cirugía extensa (principalmente abdominal)</li> <li>○ Prótesis, válvulas cardíacas</li> <li>○ Quemaduras graves</li> <li>○ Alteración de la microbiota por tratamiento antibiótico de amplio espectro</li> <li>○ Nutrición parenteral</li> <li>○ Estancia hospitalaria prolongada</li> <li>○ Pancreatitis aguda necrotizante</li> <li>○ Procesos de isquemia y reperfusión</li> <li>○ Colonización multifocal por <i>Candida</i> spp.</li> <li>○ APACHE II elevado</li> <li>○ Ventilación mecánica prolongada</li> </ul>

**Tabla 14.** Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CI<sup>15,17,36,104,110-114</sup>. APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; UCI: Unidad Cuidados Intensivos.

La asociación de la nutrición parenteral con el desarrollo de infección fúngica, se ha relacionado con el hecho de que la ausencia de nutrición enteral favorece la translocación bacteriana y fúngica a nivel digestivo<sup>111</sup>. Del mismo modo, el tratamiento con ATB de amplio espectro favorece la supresión de la flora bacteriana endógena del tracto intestinal, lo que facilita la proliferación de levaduras en el tubo digestivo y la translocación intestinal, aumentando el riesgo del paso de las levaduras al torrente sanguíneo<sup>104</sup>.

La mayoría de expertos consideran la colonización multifocal como un predictor de candidemia y recomiendan el estudio de los índices de colonización (IC), para predecir la CI. El índice de colonización corregida de Pittet (ICc) mayor a 0,4 es un valor predictor positivo de candidemia en pacientes postquirúrgicos que ingresan en UC<sup>110</sup>.

---

*IC = nº de lugares colonizados por Candida spp. / nº de sitios cultivados*

*ICc = nº de lugares con colonización pesada por Candida spp / nº de sitios cultivados*

---

**Tabla 15.** Índices de colonización.

Las infecciones fúngicas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca han sido escasamente estudiadas. Algunos de los estudios existentes se exponen a continuación, reflejando los factores de riesgo o predictores de candidemia detectados en cada uno de ellos.

<b>Michalopoulos<sup>36</sup></b>	<b>Pasero<sup>115</sup></b>	<b>Fortsner<sup>116</sup></b>
VMI > 10 días Infección bacteriana Tº CEC > 120 min DM	Sepsis severa SAPS II score Estancia > 20 días	SOFA Sugiere la relación con los factores descritos por Michalopoulos.

**Tabla 16.** Estudios que analizan factores de riesgo de infección fúngica en cirugía cardíaca. CEC: circulación extracorpórea; DM: diabetes mellitus; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VMI: ventilación mecánica.

Como se observa, además de la escasez de estudios realizados, los predictores de candidemia varían en cada uno de ellos. Michalopoulos<sup>36</sup> encuentra como factor de riesgo de candidemia los tiempos prolongados de CEC que también se sugieren en el estudio de Fortsner et al<sup>116</sup>. Ninguno de ellos encuentra relación con la politransfusión.

### **Tratamiento**

Ante una CI se disponen de 3 grupos de fármacos antifúngicos:

- a) Polienos (anfotericina B deoxicolato, anfotericina B complejo lipídico, anfotericina B liposomal): No recomendados en insuficiencia hepática ni renal.
- b) Azoles: Se metabolizan por la enzima citocromo P450, por lo que suelen requerir ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática o renal (salvo posaconazol).
- c) Equinocandinas: No requieren ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática o renal y tienen pocos efectos secundarios. Sin embargo, no se recomienda su uso en infecciones del sistema nervioso central o del tracto urinario, por no alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas en esas localizaciones<sup>117</sup>.

Debido a las características de las equinocandinas, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) las recomiendan en el tratamiento empírico de los pacientes críticos con sospecha de CI<sup>118,119</sup>. Igualmente, son de elección en caso de candidemia confirmada en pacientes críticos, recomendándose, además, la retirada del CVC. Se recomienda realizar hemocultivos cada 72h y desescalar a fluconazol o voriconazol oral (en función del antibiograma) tras el primer hemocultivo negativo manteniéndolo 14 días si existe mejoría del cuadro clínico. Se debe realizar un fondo de ojo a los 5-7 días de inicio en todos los casos de candidemia. En presencia de endoftalmítis o endocarditis se recomienda prolongar la duración del tratamiento hasta 4 semanas tras la mejoría clínica y la negativización de los hemocultivos<sup>17</sup>.

### **1.3.3. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA/ANTIFÚNGICA EN CIRUGÍA CARDÍACA**

Como hemos descrito, las infecciones más frecuentes en cirugía cardíaca son la ISQ junto con la neumonía. El microorganismo aislado más frecuente en ambas es *Staphylococcus*

*aureus*. Por este motivo, la profilaxis antibiótica para pacientes que van a ser intervenidos de cirugía cardíaca debe cubrir a las bacterias grampositivas. Las cefalosporinas de primera generación, como la cefazolina, constituyen una profilaxis adecuada, ya que tienen una mayor actividad frente a grampositivos que las moléculas posteriores<sup>120</sup>. Un meta-análisis realizado en 2012 concluyó que las cefalosporinas de segunda y tercera generación mejoraban las tasas de NAV y todas las causas de mortalidad recomendando su uso<sup>121</sup>. Junto con las cefalosporinas, se recomienda asociar vancomicina en caso de alta prevalencia de SARM. La cefazolina se debe administrar 20 a 30 minutos antes de la incisión, mientras que la vancomicina se debe iniciar 60 min antes, lentamente para evitar el síndrome del hombre rojo.

Respecto a cuánto tiempo mantener la profilaxis antibiótica, algunos estudios concluyen que no debe continuarse en el postoperatorio más de 48 horas, por no aportar beneficios clínicos y aumentar el riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes e ICD<sup>23,98,121,122</sup>. Existe mayor controversia entre mantenerla 24 en lugar de 48 horas, si bien la mayoría de guías mantiene el periodo de dos días como el más adecuado.

En un intento por disminuir la infección producida por *S. aureus*, muchos centros utilizan de forma rutinaria la mupirocina nasal con el fin de eliminar la colonización nasal estafilocócica. La eficacia de esta profilaxis es dudosa, si bien múltiples estudios demostraron la disminución de ISQ en estos pacientes, otros no encuentran beneficio o sólo lo consideran efectivo en pacientes portadores.

El tratamiento antifúngico profiláctico en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca no está indicado, únicamente debe instaurarse, como en el resto de pacientes hospitalizados, en base a escalas de riesgo de infección fúngica como el *Candida Score*. En caso de iniciarse tratamiento empírico de los pacientes críticos con sospecha de CI, las equinocandinas son el tratamiento de elección<sup>118,119</sup>.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



Este estudio prospectivo presenta datos de una serie consecutiva de pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada, en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe, entre los años 2016-2017, y tiene la siguiente hipótesis y objetivos.

## **HIPÓTESIS**

Diversos factores relacionados con la cirugía cardíaca pueden favorecer el desarrollo de infección postoperatoria.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Analizar variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada, con el fin de detectar posibles factores de riesgo de infección.

### **Objetivos secundarios:**

- 1) Conocer la incidencia de infección global, así como de cada tipo específico de infección, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.
- 2) Analizar los microorganismos causales de infección bacteriana y fúngica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en nuestro centro.
- 3) Estudiar la posible relación entre la colonización fúngica y el desarrollo de infección.
- 4) Analizar la evolución de los índices de colonización con el tiempo de estancia hospitalaria.

- 5) Analizar el uso de antifúngicos en los pacientes intervenidos de alguna cirugía cardíaca ingresados en la Unidad de Reanimación.
  
- 6) Conocer datos de mortalidad en el postoperatorio inmediato, al mes y a los 6 meses tras una cirugía cardíaca en nuestro centro y detectar la atribuida a una infección postoperatoria.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1 DESCRIPCIÓN DEL ENTORNO. CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO

El Hospital Universitario y Politécnico La Fe (HUP La Fe) de Valencia, forma parte del Departamento de Salud Valencia La Fe, responsable de la atención sanitaria de 300.000 habitantes. A esta población se suman pacientes de otros departamentos que acuden al hospital por su carácter de referencia. Se trata de un hospital de titularidad y gestión pública. El centro hospitalario dispone de 993 habitaciones, 40 quirófanos y cuenta con una amplia cartera de servicios que incluye todas las especialidades médicas y quirúrgicas que se ofrecen actualmente en la sanidad pública española. Es el hospital de referencia de múltiples unidades y servicios de la Comunidad Valenciana, entre ellos se encuentra el Servicio de Cirugía Cardíaca, acreditado por la Conselleria de Sanitat desde el 01/03/2005 y que realiza un número aproximado de 700 cirugías cardíacas programadas anuales y en torno a 1000 incluyendo procedimientos urgentes.

La Unidad de Reanimación del HUP la Fe se encuentran a cargo del Servicio de Anestesia y Reanimación, cuenta con 36 camas y recibe cerca de 2.000 ingresos anuales. Unos 1400 son ingresos de pacientes sometidos a cirugía programada, además, asume el manejo del paciente politraumatizado, el postoperatorio de todo tipo de trasplantes y múltiples urgencias, principalmente quirúrgicas.

El postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca se lleva a cabo en la Unidad de Reanimación de forma rutinaria. Se manejan pacientes sometidos a todo tipo de cirugías cardíacas, siendo las valvulares y coronarias las más frecuentes. Entre otros procedimientos se encuentra el trasplante cardíaco, la endarterectomía pulmonar y la colocación de asistencias circulatorias [*“ExtraCorporeal Membrane Oxygenation”* (ECMO), Levitronix®, Heartware®]. Son frecuentes técnicas más novedosas, como la cirugía mínimamente invasiva y la colocación de válvulas percutáneas. El equipo de anestesiólogos del grupo de cirugía cardíaca se encarga del manejo global del paciente, desde el preoperatorio, el intraoperatorio hasta el postoperatorio, participando a su vez en actividades científicas y docentes. El manejo postoperatorio cuenta con la intervención multidisciplinar de otros servicios implicados, como es el caso del Servicio

de Cirugía Cardíaca, Cardiología, Rehabilitación, Nutrición, Microbiología y la Unidad de Enfermedades Infecciosas en lo que respecta a las complicaciones relacionadas con agentes infecciosos.

## 3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo y unicéntrico, realizado en el periodo comprendido entre abril 2016 a diciembre de 2017 en el Servicio de Anestesiología y Reanimación del HUP La Fe de Valencia.

### 3.2.1 SUJETOS DEL ESTUDIO

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con edad superior a 14 años, sometidos a cirugía cardíaca programada, ya sea valvular [tanto procedimientos abiertos como TAVI (*“transcatheter aortic valve implantation”*)] transapicales, así como intervenciones que incluyan reparación de aorta si llevan asociada cirugía valvular], revascularización coronaria o procedimientos mixtos que incluyan cirugía valvular más coronaria.

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Cirugía urgente, edad inferior a 14 años, trasplante cardíaco, colocación de asistencias ventriculares y/o sistemas ECMO (salvo aquellos en los que la colocación se justifique por shock cardiogénico tras cirugía programada descrita en los criterios de inclusión), TAVI transfemoral y negativa a participar en el estudio.

### 3.2.2 PROCEDIMIENTO EMPLEADO

Se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes implicados, a los cuales se informó de forma verbal y junto con una hoja informativa de los procedimientos a realizar.

Todos los pacientes recibieron mupirocina nasal en el momento del ingreso en planta, manteniéndose hasta el sexto día del postoperatorio. El día de la intervención se procedió al rasurado de la zona quirúrgica en planta antes de la cirugía.

Todos los pacientes recibieron la profilaxis antibiótica establecida en los protocolos de cirugía cardíaca de nuestro hospital en función del tipo de intervención:

- Cirugía de revascularización coronaria: Cefazolina 2g (30 minutos previo a la incisión, seguida de una nueva dosis a las 4 horas de la primera si continuó la intervención) + gentamicina 4 mg/kg, en dosis única, 1 hora antes de la incisión quirúrgica.
- Cirugía de sustitución valvular: Cefazolina + vancomicina (1g IV 1 hora antes de la incisión con repetición de 500 mg a las 4 horas si continuó la intervención.)
- Alérgicos a penicilina: Vancomicina y gentamicina.

Se obtuvieron los datos preoperatorios de las variables que se describen más adelante. Se procedió a preparación del campo quirúrgico mediante desinfección con povidona yodada en el quirófano. Durante el procedimiento quirúrgico se registraron las variables intraoperatorias y las complicaciones si ocurrieron.

Tras la cirugía se procedió al traslado del paciente a la Unidad de Reanimación, donde, tras su monitorización y estabilización, se solicitaron cultivos de vigilancia por parte de los médicos de la unidad. El equipo de enfermería procedió posteriormente a la extracción de los cultivos para hongos y bacterias durante su turno de trabajo, pudiendo demorarse si la situación del paciente lo requirió, pero no más de 24 horas desde su ingreso en la unidad. Los cultivos extraídos fueron los siguientes:

- Broncoaspirado selectivo (BAS)
- Orofaríngeo
- Nasal
- Rectal
- Orina
- Hemocultivo (extraído de la vía arterial)

Si el paciente continuó ingresado en nuestra unidad más allá de las 48 horas rutinarias, se procedió a la extracción de cultivos posteriores en base a dos criterios:

- Presencia de fiebre y/o clínica de sepsis (en función del foco infeccioso sospechado).
- Semanalmente de forma rutinaria (Cultivos de vigilancia: BAS, orofaríngeo, nasal, rectal, orina), procedimiento que ya se realizaba sistemáticamente en nuestra unidad.

Las muestras obtenidas se procesaron de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio clínico y se trataron siguiendo los métodos convencionales. Para el cultivo de hongos se procesaron siguiendo los procedimientos habituales descritos en los protocolos de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (SEIMC) mediante siembra en agar Sabouraud. Para el tipado de las especies de levaduras se procedió a siembra en medio CHROMagar y posterior identificación con Vitek MS (Malditoff System) de la compañía Biomerieux (Francia) que incluye espectros de *C. auris*. En el caso de los hongos filamentosos se procedió a identificación mediante microscopio óptico y en caso de dudas con técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

En todos los casos se continuó la profilaxis antibiótica durante 48h tras la cirugía con cefazolina 2g/8h, salvo en alérgicos a penicilina en los que se continuó con vancomicina 1g/12h.

Diariamente, durante la estancia en Reanimación, se realizó analítica con hemograma, hemostasia y coagulación, junto a una radiografía de tórax. Se procedió al seguimiento de la evolución clínica y microbiológica para analizar el desarrollo de infección hasta el momento del alta hospitalaria, registrando todas las variables postoperatorias descritas en el apartado variables. Se analizaron los aislamientos bacterianos y fúngicos y su evolución en el tiempo. Se comprobó posteriormente la mortalidad inmediata, al mes y a los 6 meses. En caso de reingreso relacionado con el procedimiento quirúrgico actual o sus complicaciones postoperatorias, se continuó con su análisis hasta un máximo de 6 meses desde la cirugía inicial.

## VARIABLES ANALIZADAS

Se recogieron datos en el preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio hasta los 6 meses de seguimiento. A continuación, se muestran las variables estudiadas.

### VARIABLES EN EL PREOPERATORIO

#### DEMOGRÁFICAS:

- Edad
- Sexo
- IMC (índice de masa corporal)

#### COMORBILIDAD:

- Hipertensión arterial (HTA)
- Dislipemia
- DM
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)
- Insuficiencia renal previa
- EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- Otras patologías respiratorias (diferentes a la EPOC, incluido antecedentes de tabaquismo)
- Antecedentes de neoplasia
- Disfunción ventricular:
  - Leve
  - Moderada
  - Severa

#### OTRAS:

- Ingreso previo (>2 días antes de la cirugía)
- Infección previa a la cirugía (presencia de infección en los meses previos a la intervención que se encuentre resuelta. Se incluyen endocarditis estables con hemocultivos negativos sometidos a cirugía programada)
- Hemoglobina preoperatoria

#### VARIABLES EN EL INTRAOPERATORIO:

- Tipo de cirugía:
  - Valvular
  - Coronaria
  - Mixta (cirugía valvular y coronaria)
- Duración de la intervención quirúrgica
- Tiempo de circulación extracorpórea
- Necesidad de catecolaminas
- Transfusión:
  - Número de unidades de concentrado de hematíes
  - Número de unidades de plasma fresco congelado
  - Número de unidades de plaquetas
  - Gramos de fibrinógeno
  - Viales de factor protrombínico (Un vial equivale a 600 UI)
  - Viales de factor VII
- Presencia de complicaciones en el intraoperatorio

#### VARIABLES EN EL POSTOPERATORIO:

##### RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN:

- Tiempo de ventilación mecánica invasiva
- Necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI)
- Necesidad de traqueostomía

##### RELACIONADAS CON EL SANGRADO:

- Reintervención por sangrado
- Transfusiones en el postoperatorio:
  - Número de unidades de concentrado de hematíes
  - Número de unidades de plasma fresco congelado
  - Número de unidades de plaquetas
  - Gramos de fibrinógeno
  - Viales de factor protrombínico
  - Viales de factor VII

- Necesidad de politransfusión (4 o más unidades de hemoderivados recibidas en el intraoperatoria y/o postoperatorio)

#### RELACIONADAS CON LA FUNCIÓN RENAL:

- Insuficiencia renal (aguda o crónica reagudizada)

#### VARIABLES MICROBIOLÓGICAS Y RELACIONADAS CON PROCESOS INFECCIOSOS:

- Aislamientos microbiológicos fúngicos y bacterianos en los siguientes cultivos extraídos al ingreso en reanimación (basales):
  - BAS
  - Orofaringeo
  - Nasal
  - Orina
  - Rectal
  - Hemocultivo
- Aislamientos microbiológicos fúngicos y bacterianos en los siguientes cultivos extraídos durante el postoperatorio:
  - BAS
  - Orofaringeo
  - Nasal
  - Orina
  - Rectal
  - Hemocultivo
  - Otros cultivos
- Aislamiento mixto (bacteriano y fúngico)
- Colonización fúngica:
  - Tiempo hasta positivizar el primer aislamiento fúngico
  - Índices de colonización fúngica e IC corregidos:
    - IC e ICc fúngica basal
    - IC e ICc fúngica durante la primera semana
    - IC e ICc fúngica durante la segunda semana
    - IC e ICc fúngica durante la tercera semana
    - IC e ICc fúngica posterior
  - Presencia de colonización multifocal

- Desarrollo de infección fúngica:
  - Candidiasis invasora probable (Clp)
  - Candidiasis invasora confirmada (Clc)
  - Candidiasis invasora (probable + confirmada)
- Desarrollo de infección bacteriana:
  - Neumonía
  - ITU
  - Infección de la herida quirúrgica
  - Bacteriemia
  - Infección por catéter
  - Endocarditis
  - Otras infecciones bacterianas
- Desarrollo de shock séptico
- Necesidad de reintervención por causa infecciosa
- Tratamiento
  - Antifúngico:
    - Fármaco administrado
    - Motivo de inicio de tratamiento antifúngico:
      - Profiláctico
      - Anticipado
      - Dirigido
  - Antibiótico:
    - Número de antibióticos administrados

#### VARIABLES RELACIONADAS CON EL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA:

- Tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación
- Tiempo de estancia hospitalaria

#### DATOS DE SUPERVIVENCIA:

- Supervivencia en el postoperatorio inmediato
- Supervivencia al mes
- Supervivencia a los 6 meses
- Causa de fallecimiento en pacientes que desarrollan una infección:

- Infecciosa
- No infecciosa
- Desconocida

OTRAS:

- Necesidad de reintervención y causa
- Nutrición parenteral
- APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

Las variables analizadas como posibles factores de riesgo se muestran en la tabla 16.

Variables preoperatorias	Variables intraoperatorias	Variables postoperatorias
Edad Sexo IMC HTA DM IR previa EPOC Otras patologías respiratorias Antecedentes neoplasia Disfunción ventricular Ingreso previo Infección previa	Tipo de cirugía Tº intervención quirúrgica Tº de CEC Necesidad de catecolaminas Hemoderivados transfundidos Complicaciones intraoperatorias	Tº de VMI Necesidad de VMNI Reintervención por sangrado Hemoderivados transfundidos IR Cultivos positivos al ingreso en Reanimación Colonización multifocal Nº de ATB administrados Tº estancia en Reanimación Tº de estancia hospitalaria Necesidad de reintervención Nutrición parenteral APACHE II

**Tabla 17.** Variables analizadas como posibles factores de riesgo de infección tras cirugía cardíaca. APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ATB: antibióticos; CEC: circulación extracorpórea; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice masa corporal; IR: insuficiencia renal; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

### 3.2.3 DEFINICIONES

A continuación, se describen las definiciones utilizadas para unificar criterios en la recogida y el análisis de datos pertinentes:

- **Neumonía:** Se utilizaron los criterios clínicos y radiográficos de neumonía establecidos por los CDC descritos en el apartado introducción<sup>74</sup>. La presencia de BAS positivo refuerza el diagnóstico, si bien no se han considerado en algunos casos claros en los que no se disponía de cultivo.
- **Bacteriemia primaria y secundaria:** Se utilizaron los criterios establecidos por los CDC y utilizados en el proyecto “bacteriemia zero” que se describen en el apartado introducción<sup>91,93</sup>.
- **Infección del tracto urinario:** Se utilizaron los criterios establecidos por los CDC para el diagnóstico de ITU descritos en el apartado introducción<sup>83</sup>.
- **Infección sitio quirúrgico:** Se utilizaron los criterios establecidos por los CDC para la ISQ<sup>69</sup>.
- **Infección por *Clostridium difficile*:** Identificación de la toxina de *Clostridium difficile* en una muestra de heces.
- **Fungemia:** Aislamiento de un hongo en un hemocultivo.
- **Candidemia:** Presencia de un hemocultivo positivo para la especie *Candida* spp.
- **Candidiasis invasora:** Como ya se ha dicho, el diagnóstico de CI es difícil, debido a la ausencia de síntomas patognomónicos y a la escasa sensibilidad de los hemocultivos para la detección de *Candida* spp. Ante estas dificultades, algunos autores han definido la CI probable y posible<sup>123</sup>. Tras valoración multidisciplinar en nuestro centro hospitalario, se decidió establecer las siguientes definiciones para incluir pacientes con alta sospecha de CI:

- **Candidiasis invasora confirmada (Cic):** presencia de candidemia o aislamiento fúngico en un lugar estéril relacionado con el foco de infección (ej: líquido pleural, pericárdico, peritoneal y/o demostración de *Candida* spp. por histopatología).
  - **Candidiasis invasora probable(CIp):** aislamiento multifocal de *Candida* spp. que incluya orina, más shock séptico en ausencia de aislamiento bacteriano en sangre o catéter.
  - **Candidiasis invasora:** Se definió como la suma de candidiasis invasoras confirmadas y probables
- 
- **Colonización multifocal por *Candida* spp.:** Presencia de dos o más cultivos positivos para *Candida* spp. de focos diferentes (sin incluir hemocultivo).
  - **Índice de colonización de Pittet:** Relación entre el número de lugares colonizados (no incluye sangre) por *Candida* spp. y el número total de sitios cultivados<sup>124</sup>.
  - **Índice de colonización corregido de Pittet:** Relación entre el número de lugares con colonización pesada por *Candida* spp. y el número total de sitios cultivado<sup>124</sup>. En consenso con microbiología de nuestro centro, consideraremos colonización pesada a la presencia de más de 500 UFC.
  - **Aislamiento mixto:** coexistencia de aislamientos fúngicos y bacterianos en los cultivos extraídos durante la estancia hospitalaria.
  - **Endocarditis:** Diagnóstico basado en los criterios de Duke modificados<sup>96</sup> (**Anexo 4**) y los algoritmos establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología<sup>95</sup> (**Anexo 5**).
  - Se utilizó la definición de **sepsis / shock séptico** basada en la conferencia consenso de 2016 en la cual desaparece el concepto de sepsis grave quedando únicamente definida la sepsis y el shock séptico<sup>27</sup>.

- **Sepsis:** Infección sospechada o documentada junto a presencia de dos o más criterios qSOFA (Quick SOFA):
    - Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm
    - Estado mental alterado
    - PAS  $\leq 100$  mmHg
  - **Shock séptico:** Presencia de sepsis con necesidad de vasopresores para mantener presión arterial media  $> 65$  mmHg y lactato  $> 2$  mmol/L (tras adecuada resucitación con fluidos).
- 
- **Tratamiento antifúngico profiláctico:** Inicio de tratamiento antifúngico en pacientes de riesgo sin clínica infecciosa.
  - **Tratamiento antifúngico anticipado:** Lo definimos como el inicio precoz de un tratamiento antifúngico en pacientes colonizados por *Candida* spp. con sospecha de CI no confirmada.
  - **Tratamiento antifúngico dirigido:** aquel instaurado tras confirmación de una candidiasis invasora.
  - En cuanto a la fracción de eyección (FE) clasificamos la **disfunción ventricular** en<sup>125</sup>:
    - Leve 50-54%
    - Moderada 36-49%
    - Severa  $< 35\%$
  - **Insuficiencia renal preoperatoria:** FG  $< 60$  mL/min.
  - **Insuficiencia renal aguda:** Definimos el fallo renal agudo postoperatorio como el estadio 1 de los criterios AKIN basados en el filtrado glomerular (aumento del valor de creatinina 1,5 veces o aumento mayor o igual a 0,3 mg/dL) (**Anexo 6**)<sup>126</sup>.

- **Tiempos de circulación extracorpórea:** se consideró únicamente los minutos de CEC de la cirugía inicial, sin tener en cuenta los de cirugías posteriores en caso de reintervención quirúrgica.
- **Ingreso previo:** se consideró a aquel ingreso de más de dos días previo a la cirugía programada. En nuestro centro hospitalario los pacientes ingresan habitualmente entre uno y dos días antes de la cirugía de forma rutinaria, de ahí la decisión de incluir el rango de más de dos días, por ser un ingreso prolongado respecto a la mayoría de pacientes.
- **APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)<sup>127</sup>:** Sistema de clasificación de gravedad de enfermedades basado en un sistema de puntos utilizado en pacientes ingresados en UCI. Se aplica dentro de las 24 horas de admisión del paciente en la unidad. Una mayor puntuación corresponde con enfermedades más severas y mayor riesgo de muerte (**Anexo 7**).
- **Supervivencia en el postoperatorio inmediato:** El paciente no ha fallecido en el periodo inferior al mes tras la cirugía.
- **Supervivencia al mes:** El paciente no ha fallecido tras un mes desde la cirugía.
- **Supervivencia a los 6 meses:** El paciente no ha fallecido tras 6 meses desde la cirugía.

### 3.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

#### 3.2.4 a) Tamaño muestral

El estudio del tamaño muestral se basó en los siguientes datos:

- Estudio EPINE que refleja una prevalencia de infección del 6,7% en plantas postquirúrgicas y de un 17,9 % de infecciones en UCI.

- La incidencia de infección en cirugía cardíaca se encuentra entre el 5-17% en la mayoría de estudios, que frecuentemente abarcan un periodo de seguimiento menor al nuestro<sup>23,24,128</sup>.
- Las infecciones del sitio quirúrgico llegan hasta un 8% en cirugía cardíaca<sup>67</sup> y la mitad ocurren a partir del alta hospitalaria, hasta un periodo máximo de un año, periodo superior al analizado por la mayoría de estudios.

El periodo amplio de seguimiento de nuestro estudio, y el análisis de todos los tipos de infección, graves y leves, nos hace esperar encontrar un número significativo de infecciones. En base a estos datos, se estima una incidencia aproximada esperada en torno al 11% con lo que se precisaría de un tamaño muestral de 602 pacientes para un intervalo de confianza del 95% y una precisión de 0,025 (amplitud del intervalo de confianza de 0,05). Considerando un 10% de pérdidas, se estimó un tamaño muestral de 662 pacientes.

### **3.2.4 b) Estudio estadístico**

Los datos se resumieron utilizando la media (desviación típica) y la mediana (1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> cuartil) en el caso de las variables numéricas, y mediante la frecuencia absoluta (frecuencia relativa) en el caso de las variables cualitativas. Para encontrar factores de riesgo asociados a la infección, se ajustó un modelo de regresión logística penalizado por *elastic net*<sup>129</sup>. Una segunda regresión logística se ajustó con las variables seleccionadas por *elastic net*, para obtener los OR junto con su intervalo de confianza al 95%. Para una mejor interpretación se representó el efecto de las variables mediante figuras de efectos parciales junto con sus intervalos de confianza. Todos los análisis se realizaron con el software estadístico R (3.5.3).

### **3.2.5 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES**

- Garantía de participación voluntaria

Se ofertó la posibilidad de participación voluntaria y de abandono en cualquier momento del estudio, si así lo deseaban, a todos los participantes.

- Comité ético de investigación clínica

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del HUP La Fe de Valencia, previo al inicio del estudio. Se diseñó la hoja de consentimiento informado y la hoja informativa del estudio en base a las directrices del comité.

- Confidencialidad de datos

Se aseguró el anonimato asignando un número de identificación del paciente que se utilizó para el registro de la base de datos. Los datos de filiación quedaron bajo custodia del responsable investigador del centro y del doctorando.



## **4. RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL**



En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el diagnóstico de infección conlleva una gran dificultad. Los signos clínicos y de laboratorio característicos de los procesos infecciosos, también pueden ser producidos por la lesión tisular y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado al *bypass* cardiopulmonar. Además, los pacientes reciben, frecuentemente, analgésicos con capacidad antitérmica, que pueden enmascarar la fiebre, junto a ATB profilácticos, que influyen negativamente en el rendimiento de los hemocultivos. A todo ello se suma la existencia de diferentes criterios diagnósticos para cada tipo de infección. Estos criterios no son homogéneos en toda la metodología empleada en los diferentes estudios publicados. También nos encontramos con periodos de seguimiento distintos en las diferentes series estudiadas. Todos estos aspectos pueden justificar la gran variabilidad en los resultados encontrados por los diferentes estudios en cada tipo de infección, de ahí la necesidad de estandarizar criterios para tener un mayor conocimiento de la infección tras la cirugía cardíaca.

## **4.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA**

### **4.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA**

En el estudio se incluyeron un total de 666 pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada en el HUP La Fe de Valencia durante el periodo comprendido entre abril de 2016 y diciembre de 2017. La edad media de los pacientes fue de 67 años, siendo varones el 61% de la muestra. El IMC medio de los pacientes analizados fue de 27.5 Kg/m<sup>2</sup> en el momento de la cirugía cardíaca. La comorbilidad previa más frecuente fue la respiratoria (49%), seguida de la DM (33%), la insuficiencia renal (25%) y el antecedente de neoplasia (7%). La mayoría de la muestra tenía una buena fracción de eyección biventricular preoperatoria (80%). Un 34% de los pacientes se encontraban ingresados previamente en el hospital (con una estancia previa superior a 2 días). En la figura 7 se muestra la distribución de los procedimientos quirúrgicos a los que fueron sometidos los pacientes estudiados.



**Figura 7.** Distribución de los procedimientos quirúrgicos a los que se sometieron los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017)

#### 4.1.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA POR PRESENCIA O AUSENCIA DE INFECCIÓN

A continuación, se adjuntan los resultados obtenidos en el análisis descriptivo de la muestra. Se diferencian dos grupos, en función de la presencia o ausencia de infección. Los datos se resumieron utilizando la media (desviación típica) y la mediana (1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> cuartil) en el caso de las variables numéricas, y mediante la frecuencia absoluta (frecuencia relativa) en el caso de las variables cualitativas.

En la tabla 18, se muestran los resultados obtenidos en el análisis de las variables preoperatorias.

Variables preoperatorias	Sin infección n583	Con infección n83
	Media (DE) / n(%) Mediana (1 <sup>er</sup> - 3 <sup>er</sup> Q.)	Media (DE) / n(%) Mediana (1 <sup>er</sup> - 3 <sup>er</sup> Q.)
<b>Edad</b>	64,76 (14,04) 68 (58-75)	69,24 (12,63) 73 (63-78)
<b>IMC</b>	27,21 (4,41) 26,8 (24,25-29,5)	27,78 (5,01) 27,14 (24,49-31,31)
<b>Sexo hombre</b>	362 (62,09%)	48 (57,83%)

<b>Sexo mujer</b>	221 (37,91%)	35 (42,17%)
<b>Hemoglobina preoperatoria</b>	13,06 (1,91)	12,58 (2,08)
	13,2 (11,9-14,4)	12,9 (10,75-13,95)
<b>Hipertensión arterial</b>	363 (62,26%)	58 (69,88%)
<b>Diabetes mellitus</b>	191 (32,76%)	34 (40,96%)
<b>*hba1c &gt; 7,5</b>	49 (8,4%)	7 (8,4%)
<b>Insuficiencia renal previa</b>	142 (24,36%)	24 (28,9%)
<b>Dislipemia</b>	309 (53%)	42 (50,6%)
<b>EPOC</b>	49 (8,4%)	15 (18,07%)
<b>Otras enfermedades respiratorias</b>	218 (37,4%)	45 (54,22%)
<b>Función ventricular</b>		
<b>Disfunción grave</b>	29 (4,97%)	8 (9,64%)
<b>Disfunción moderada</b>	33 (5,66%)	9 (10,84%)
<b>Disfunción leve</b>	44 (7,54%)	8 (9,64%)
<b>Función normal</b>	477 (81,81%)	58 (69,88%)
<b>Ingreso previo</b>	191 (32,76%)	37 (44,58%)
<b>Ingreso programado</b>	410 (70,33%)	55 (66,27%)
<b>Infecciones previas</b>	38 (6,51%)	12 (14,46%)
<b>Antecedentes de neoplasia</b>	41 (7,03%)	7 (8,43%)

**Tabla 18.** Variables preoperatorias en el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con y sin infección. \*En pacientes diabéticos. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Hba1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice masa corporal.

A continuación, en la tabla 19, se muestran los resultados obtenidos en el análisis de las variables intraoperatorias.

<b>Variables intraoperatoria</b>	<b>Sin infección n583</b>	<b>Con infección n83</b>
	Media (DE) / n(%)	Media (DE) / n(%)
	Mediana (1 <sup>e</sup> -3 <sup>er</sup> Q.)	Mediana (1 <sup>er</sup> -3 <sup>er</sup> Q.)
<b>Cirugía coronaria</b>	159 (27,27%)	18 (21,69%)
<b>Cirugía valvular</b>	312 (53,52%)	42 (50,6%)
<b>Cirugía mixta</b>	112 (19,21%)	23 (27,71%)
<b>Unidades de CH</b>	0,69 (1,28)	1,08 (1,47)
	0 (0-1)	0 (0-2)
<b>Unidades de PFC</b>	0,19 (0,67)	0,37 (0,97)
	0 (0-0)	0 (0-0)

<b>Unidades de plaquetas</b>		
<b>0</b>	457 (78,39%)	59 (71,08%)
<b>1</b>	85 (14,58%)	16 (19,28%)
<b>2</b>	40 (6,86%)	8 (9,64%)
<b>3</b>	1 (0,17%)	0 (0%)
<b>Gramos Fibrinógeno</b>	0,83 (1,45)	0,87 (1,47)
	0 (0-2)	0 (0-2)
<b>*Viales factor protrombínico</b>		
<b>0</b>	560 (96,05%)	73 (87,95%)
<b>1</b>	9 (1,55%)	6 (7,23%)
<b>2</b>	13 (2,23%)	4 (4,82%)
<b>3</b>	1 (0,17%)	0 (0%)
<b>Viales factor siete activado</b>	0 (100%)	0 (100%)
<b>Necesidad de catecolaminas</b>	288 (49,39%)	54 (65,06%)
<b>Incidencias intraoperatorias</b>	62 (10,63%)	17 (20,48%)
<b>Tiempo quirúrgico (min)</b>	351,56 (92,11)	415,65 (120,83)
	355 (300-421,5)	410 (340-463,7)
<b>Tiempo CEC (min)</b>	122,48 (60,71)	148,67 (79,02)
	120 (91,7-151)	141,5 (108,5-187,2)

**Tabla 19.** Variables intraoperatorias en el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con y sin infección. \* Cada vial corresponde a 600 UI. CH: concentrado de hematíes; min: minutos; PFC: plasma fresco congelado.

En la tabla 20, se muestran los resultados obtenidos en el análisis de las variables postoperatorias.

<b>Variables postoperatorias</b>	<b>Sin infección n583</b>	<b>Con infección n83</b>
	Media (DE) / n(%)	Media (DE) / n(%)
	Mediana (1 <sup>er</sup> - 3 <sup>er</sup> Q.)	Mediana (1 <sup>er</sup> - 3 <sup>er</sup> Q.)
<b>APACHE II</b>	14,88 (5,99)	18,26 (7,1)
	15 (11-18)	16 (14-22)
<b>Necesidad transfusión*</b>	353 (60,55%)	73 (87,95%)
<b>Necesidad transfusión hasta infección**</b>	353 (60,55%)	73 (87,95%)
<b>Trasfusión &gt; 4 hemoderivados*</b>	90 (15,44%)	43 (51,81%)
<b>Nº transfusiones hasta infección**</b>	2,18 (3,2)	5,88 (7,11)
	1 (0-3)	4 (2-8)
<b>Unidades CH postoperatorios</b>	0,79 (1,78)	5,3 (7,68)
	0 (0-1)	2 (0-7)

<b>Unidades CH hasta infección**</b>	1,47 (2,36)	4,19 (5,54)
	0 (0-2)	3 (1-6)
<b>Unidades PFC postoperatorios</b>	0,13 (0,56)	0,86 (1,72)
	0 (0-0)	0 (0-1)
<b>Unidades PFC hasta infección**</b>	0,32 (0,89)	0,88 (1,73)
	0 (0-0)	0 (0-1)
<b>Unidades plaquetas postoperatorias</b>	0,1 (0,42)	0,87 (1,93)
	0 (0-0)	0 (0-1)
<b>Unidades plaquetas hasta infección**</b>	0,39 (0,73)	0,81 (1,18)
	0 (0-1)	0 (0-1)
<b>Gramos fibrinógeno postoperatorios</b>	0,11 (0,53)	0,52 (1,2)
	0 (0-0)	0 (0-0)
<b>Viales F. Protrombínico postoperatorios</b>		
<b>0</b>	575 (98,63%)	78 (93,98%)
<b>1</b>	5 (0,86%)	2 (2,41%)
<b>2</b>	3 (0,51%)	1 (1,2%)
<b>3</b>	0 (0%)	1 (1,2%)
<b>5</b>	0 (0%)	1 (1,2%)
<b>Viales F. Siete postoperatorio</b>	0 (100%)	0 (100%)
<b>Complicaciones hemorrágicas</b>	31 (5,32%)	21 (25,3%)
<b>Reintervención</b>	41 (7,03%)	33 (39,76%)
<b>Reintervención hasta infección**</b>	41 (7,03%)	21 (25,3%)
<b>Reintervención por sangrado postoperatorio</b>	22 (3,77%)	18 (21,69%)
<b>Reintervención por sangrado hasta infección**</b>	22 (3,77%)	13 (15,66%)
<b>Reintervención causa infecciosa</b>	-	23 (27,71%)
<b>Parenteral</b>	7 (1,2%)	20 (24,1%)
<b>Parenteral hasta infección***</b>	7 (1,2%)	8 (9,64%)
<b>Necesidad de VMNI</b>	37 (6,3%)	23 (27,7%)
<b>VMNI hasta infección***</b>	37 (6,3%)	23 (27,7%)
<b>Tiempo VMI (días)</b>	0,26 (1,2)	7,4 (13,36)
	0 (0-0)	0 (0-8,5)
<b>Tiempo VMI hasta infección **</b>	0,26 (1,2)	4,19 (8,68)
	0 (0-0)	0 (0-4)
<b>Traqueotomía</b>	6 (1,02%)	18 (21,6%)
<b>IRA postoperatorio</b>	57 (9,78%)	29 (34,94%)
<b>IRC reagudizada postoperatoria</b>	76 (13,04%)	17 (20,48%)
<b>Insuficiencia renal hasta infección**</b>	131 (22,47%)	32 (38,55%)
<b>TRR postoperatoria</b>	17 (2,92%)	13 (15,66%)

TRR previa a infección***	17 (2,92%)	9 (10,84%)
CV fúngico positivo al ingreso en REA	149 (25,55%)	24 (28,91%)
CV bacteriano positivo al ingreso en REA	33 (5,66%)	11 (13,25%)
Tiempo hasta positivizar CV (días)	1,39 (3,51)	9,35 (17,04)
	0 (0-0)	4 (0-13)
CMF <i>Candida</i> postoperatoria	28 (4,8%)	36 (43,37%)
CMF <i>Candida</i> hasta infección**	28 (4,8%)	25 (30,12%)
Candidiasis invasiva definitiva	-	14 (16,87%)
Candidiasis invasiva probable	-	5 (6,02%)
Candidiasis invasiva	-	19 (22,89%)
Shock fúngico	-	14 (16,87%)
Tiempo hasta candidemia	-	36,54 (20,57)
	-	37 (16-54)
IC previo a candidemia	-	0,7 (0,22)
	-	0,75 (0,6-0,8)
ICc previo a candidemia	-	0,61 (0,25)
	-	0,6 (0,48-0,75)
Enfermedad bacteriana		
Neumonía	-	15 (18%)
Bacteriemia/fungemia	-	32 (38,5%)
Bacteriemia		21 (25,3%)
Bacteriemia primaria	-	13 (15,6%)
Bacteriemia secundaria	-	8 (9,6%)
Infección herida quirúrgica	-	34 (40,9%)
ITU	-	16 (19,2%)
Tiempo hasta bacteriemia***	-	19 (23)
	-	8 (6-15)
Tiempo hasta infección herida quirúrgica***	-	37,8 (41)
	-	22 (15,7-40)
Tiempo hasta ITU***	-	23 (18,4)
	-	16 (8-36)
Tiempo hasta neumonía***	-	16 (13)
	-	11 (4-30)
Shock séptico bacteriano	0 (0%)	17 (20,48%)
Aislamiento multifocal bacteriano	6 (1,03%)	31 (37,35%)
Aislamiento mixto	27 (4,63%)	41 (49,4%)
Aislamiento mixto hasta infección**	27 (4,63%)	18 (21,69%)
Número antibióticos	1,1 (0,41)	2,54 (1,73)
	1 (1-1)	2 (1-3)
Nº antibióticos postoperatorios	1,1 (0,41)	1,66 (1,09)

	<b>hasta infección**</b>	
	1 (1-1)	1 (1-2)
<b>Pacientes tratados con antifúngico</b>	3 (0,5%)	27 (32,5%)
<b>Tratamiento antifúngico profiláctico</b>	1 (0,17%)	8 (9,64%)
<b>Tratamiento antifúngico anticipado</b>	2 (0,34%)	14 (16,8%)
<b>Tratamiento antifúngico dirigido</b>	-	5 (6%)
<b>Tiempo en REA (días)</b>	3,95 (3,18)	16,58 (18,89)
	3 (2-5)	9 (4-24,5)
<b>Tiempo REA hasta infección**</b>	3,95 (3,18)	9,19 (10,72)
	3 (2-5)	6 (3-10)
<b>Tiempo hospitalización (días)</b>	15,22 (9,39)	39,02 (27,31)
	12 (9-18)	32 (18-50)
<b>Tiempo hospitalización hasta infección***</b>	15,22 (9,39)	21,13 (15,72)
	12 (9-18)	16 (11,5-25)
<b>Tiempo hasta infección tras cirugía</b>	-	26,27 (30,96)
	-	16,5 (8,2-34)
<b>Mortalidad postoperatorio inmediato</b>	16 (2,74%)	10 (12,04%)
<b>Mortalidad al mes</b>	17 (2,91%)	18 (21,6%)
<b>Mortalidad 6 meses</b>	25 (4,29%)	29 (34,9%)
<b>Fallecimiento causa infecciosa****</b>	-	13 (15,6%)
<b>Fallecimiento causa no infecciosa****</b>	-	11 (13,2%)

**Tabla 20.** Variables postoperatorias en el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con y sin infección. \* Desde el inicio de la cirugía hasta el fin de seguimiento; \*\*Desde el inicio de la cirugía hasta el momento de la infección o en caso de ausencia de la misma, hasta el fin de seguimiento; \*\*\* Desde el ingreso hasta el momento de la infección o en caso de ausencia de la misma, hasta el fin de seguimiento. \*\*\*\* Los fallecimientos de causa indeterminada no han sido analizados. APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CH: concentrado de hemáties; CMF: colonización multifocal; CV: cultivo de vigilancia; IC: índice de colonización; ICc: índice colonización corregido; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; PFC: plasma fresco congelado; REA: reanimación; TRR: terapia de reemplazo renal; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

## 4.2 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA GLOBAL DE INFECCIÓN

- Incidencia

Del total de los pacientes estudiados, 83 desarrollaron una o más infecciones en el periodo comprendido desde la intervención quirúrgica hasta los 6 meses de seguimiento

postoperatorio, lo que supone una incidencia acumulada del **12,4 %** de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada en el HUP La Fe de Valencia.

Gelijns et al<sup>23</sup>, en su estudio que analiza más de 5000 pacientes, registra incidencias del 4,6 % de infecciones mayores y un 8% de infecciones menores (ITU e ISQ superficial), lo que supone una cifra global muy similar a la encontrada en nuestra muestra. No obstante, el periodo de seguimiento en el estudio citado es inferior, limitándose a 60 días, respecto a los 6 meses analizados en nuestra serie. Teniendo en cuenta que la infección de herida quirúrgica puede aparecer hasta el año, en el caso de estar presente algún tipo de prótesis, este periodo de seguimiento podría infraestimar los resultados, y probablemente las cifras del estudio de Gelijns serían más elevadas si se prolongara el tiempo de seguimiento.

Cifras de incidencia inferiores detecta Álvarez Lerma<sup>62</sup> (4,8%), si bien, como dato diferencial importante, su estudio está basado en el registro ENVIN-HELICS, que analiza exclusivamente las infecciones relacionadas con dispositivos invasivos en los pacientes ingresados en UCI hasta un máximo de 30 días. No se contabilizan infecciones en planta que no requieran ingreso en UCI, ni infecciones no relacionadas con dispositivos o tardías. Bouza et al<sup>128</sup>, en el mismo ámbito de estudio, describe un 9,9% de infecciones en las UCIs europeas. Este mismo grupo realiza un nuevo registro posterior, con la participación de 35 hospitales de ocho países, en el que el número de pacientes con una o más infecciones nosocomiales se redujo al 4,4%<sup>77</sup>. Ming et al<sup>54</sup>. presentan incidencias de infección postoperatoria del 9,9%, analizando exclusivamente la neumonía, la ISQ, la bacteriemia por catéter y la sepsis. Chen et al<sup>63</sup>, muestra incluso cifras menores (3,2%) si bien, al igual que Fowler et al<sup>33</sup> (3,5%), únicamente analiza la bacteriemia y la ISQ profunda en un periodo de seguimiento inferior.

El estudio de Sahu et al<sup>39</sup>, con un periodo de seguimiento mayor a nuestra serie, que se prolongó hasta los dos años tras la cirugía, mostró incidencias menores a las nuestras, en torno al 4,5%. La exclusión de pacientes que recibieron ECMO y la inclusión de pacientes pediátricos son aspectos diferenciadores a tener en cuenta respecto a nuestra muestra. No obstante, Michalopoulos et al<sup>64</sup>, utilizando una metodología similar a la

nuestra, pero con un periodo de seguimiento mayor, detecta únicamente un 5 % de infecciones.

Otros estudios muestran incidencias de infección significativamente mayores a nuestro estudio. Entre ellos se encuentra el llevado a cabo por Andriolini et al<sup>60</sup>, con una incidencia a cumulada del 24,9% en un total analizado de 293 pacientes. Oliveira et al<sup>24</sup>, que analiza 2.060 pacientes con un periodo de seguimiento que incluye desde la cirugía hasta el alta hospitalaria, alcanza cifras de hasta el 17%. Mazzeffi et al<sup>61</sup>, describe cifras del 48,5%, si bien, exclusivamente analiza pacientes con estancias superiores a 7 días en UCI.

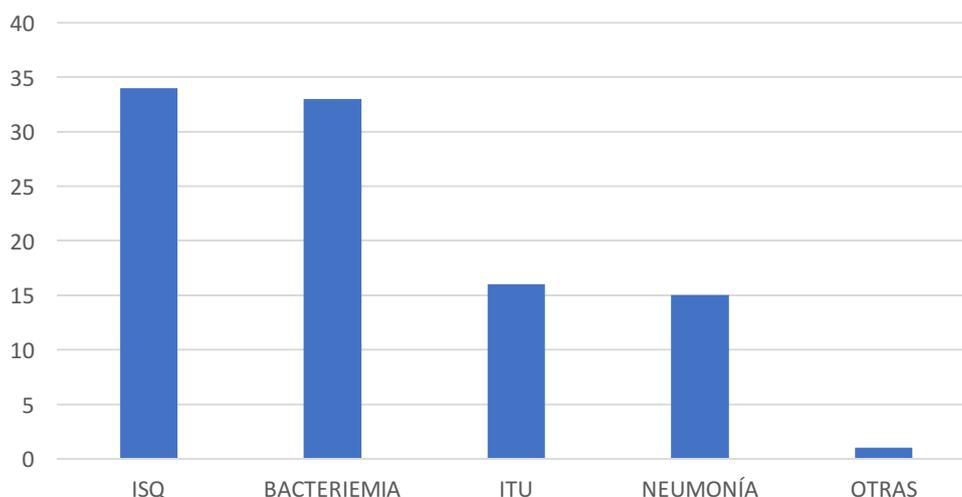
Como hemos visto, la variabilidad en la incidencia acumulada encontrada por los diferentes estudios parece justificarse por las distintas infecciones analizadas, sus criterios diagnósticos y los tiempos de seguimientos establecidos. La mayoría de estudios no son comparables. Las cifras de infección en nuestra muestra no son muy elevadas respecto al resto de series, si se tiene en cuenta el periodo de seguimiento estudiado y la inclusión de todo tipo de ISQ. No obstante, la incidencia encontrada en nuestro estudio es elevada y debe alertarnos para implementar medidas de vigilancia y mejorar las medidas de profilaxis infecciosa existentes en nuestro centro.

- Distribución de las infecciones analizadas

El tipo de infección más frecuente en la muestra analizada fue la **infección del sitio quirúrgico** (40,9%) junto con la **bacteriemia/candidemia** (38,55%). Tras estas, le siguieron la ITU (19,2%) y la neumonía (18%).

A continuación, se muestra la distribución de las diferentes infecciones detectadas en nuestro trabajo.

### NÚMERO DE PACIENTES AFECTOS POR LAS DIFERENTES INFECCIONES EN EL HUP LA FE TRAS CIRUGÍA CARDÍACA



**Figura 8.** Número de pacientes afectados de cada tipo de infección, teniendo en cuenta, que un mismo paciente puede haber sufrido varias infecciones en el transcurso del estudio. ISQ: infección del sitio quirúrgico. ITU: infección del tracto urinario.

A diferencia de nuestros resultados, muchos estudios describen la neumonía como la infección más frecuente tras cirugía cardíaca<sup>39,64</sup>, si bien algunos de ellos no analizan la ISQ<sup>62</sup>. Además, destaca en nuestra serie un número elevado de bacteriemias/fungemias que puede estar justificado por un brote de *C. auris* que aconteció en nuestro centro hospitalario durante el periodo del estudio y que dio lugar a un mayor número de casos de candidemias del esperado. Por otro lado, el análisis de todo tipo de ISQ y el seguimiento hasta 6 meses tras la cirugía, puede justificar una mayor incidencia de la ISQ respecto a otras infecciones como la neumonía.

## 4.3 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES ANALIZADAS.

### 4.3.1 INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO

- Incidencia

La infección del sitio quirúrgico fue la infección más frecuente en la muestra analizada, apareciendo en **34 pacientes**, lo que corresponde a una incidencia acumulada del **5,1%**. No se distinguió la ISQ superficial de la profunda. El 47% de la totalidad de las ISQ y un 2,4 % de la muestra analizada requirieron reintervención quirúrgica por este motivo.

A diferencia de los resultados obtenidos en nuestro hospital, en la mayoría de estudios la neumonía ha sido la infección más frecuente tras cirugía cardíaca, seguida de la ISQ<sup>39,64</sup>, si bien, algunos no analizan esta última, o analizan únicamente la infección profunda<sup>62</sup>.

Gonçalves da Silva<sup>68</sup>, en su pequeño estudio que incluye 384 pacientes, encuentra una incidencia de ISQ del 9,4%. La revisión realizada por Cove et al<sup>67</sup>, describe cifras del 0,4 al 2% en caso de la infección profunda y hasta el 8% en caso de la superficial. Gelijns<sup>23</sup> únicamente encuentra un 1 %, limitándose a la infección profunda. Mannien<sup>71</sup>, en su muestra de más de 4000 pacientes, obtiene resultados muy similares a los nuestros, con un 5,6% de pacientes afectados, contabilizando todo tipo de ISQ, en un periodo de seguimiento de hasta 42 días tras el alta hospitalaria.

La incidencia encontrada en nuestra muestra, no parece tan elevada si se tienen en cuenta que el seguimiento realizado en nuestro estudio es amplio, hasta 6 meses tras la cirugía. Muchas de las series presentan períodos de seguimiento inferiores lo cual puede infraestimar los resultados, ya que más del 50 % de las ISQ acontecen tras el alta. En el caso de que se haya colocado una prótesis, la infección puede aparecer durante el periodo de un año tras la cirugía. Además, se han incluido en nuestro estudio todo tipo de ISQ, superficiales o profundas, incluidas todas aquellas que han requerido consulta hospitalaria tras el alta, aunque no precisaran ingreso. No obstante, Figuerola et al<sup>70</sup>, en su estudio español, encuentra un 4% de ISQ de cualquier gravedad, con un período de seguimiento de hasta un año. Por tanto, hay que prestar especial atención a esta complicación infecciosa, pues nuestra incidencia es elevada respecto a otros hospitales españoles de características similares y con un periodo de seguimiento mayor. En el estudio anteriormente citado, se utiliza la misma profilaxis antibiótica que en el nuestro, pero no se describe la aplicación de mupirocina nasal que se utiliza de forma sistemática en nuestro centro. Pese al uso de mupirocina, que fue descrito en algunos estudios

como un factor beneficioso para reducir la ISQ<sup>120,130</sup>, tenemos un número más elevado de casos que en la serie de Figuerola. Sin embargo, el beneficio de la mupirocina, no se ha encontrado en otros estudios dirigidos a cirugía cardíaca<sup>131</sup>. Debemos mejorar las medidas de vigilancia y profilaxis establecidas en nuestro centro para disminuir la ISQ.

- Etiología

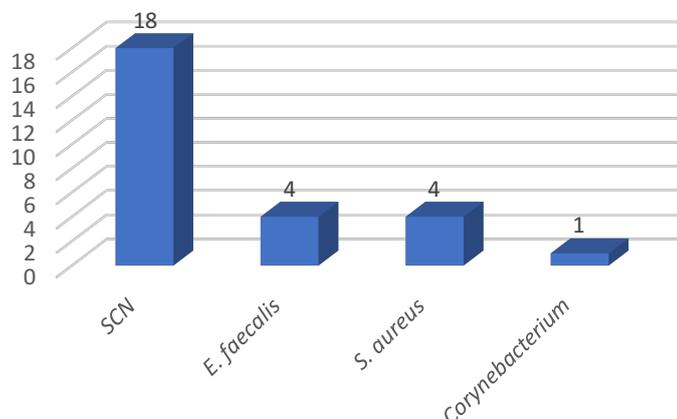
Las **enterobacterias** fueron los microorganismos causales más frecuentes en las ISQ en nuestra muestra, correspondiendo al **43%** de los gérmenes aislados. La distribución de los microorganismos fue muy similar en los grupos de grampositivos y gramnegativos, con una discreta superioridad de estos últimos. Entre las bacterias grampositivas, los *S. coagulasa negativos* (SCN) fueron las más frecuentemente aisladas (74%), mientras que entre las gramnegativas fueron las enterobacterias (80%).

En la figura 9 se muestra la distribución de los agentes causales de ISQ tras cirugía cardíaca en nuestro centro hospitalario. En las figuras 10 y 11 se describen los aislamientos microbiológicos correspondientes a bacterias grampositivas y gramnegativas respectivamente.



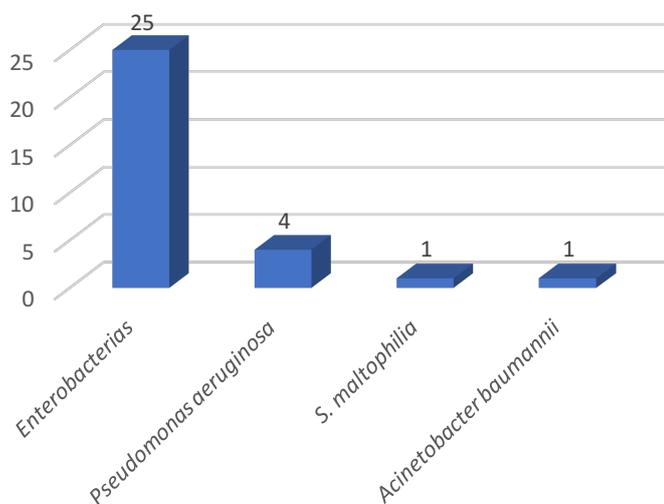
**Figura 9.** Distribución de los agentes causales de ISQ tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017)

### BACTERIAS GRAMPOSITIVAS CAUSANTES DE ISQ TRAS CIRUGÍA CARDÍACA EN EL HUP LA FE



**Figura 10.** Distribución de las bacterias grampositivas causantes de ISQ en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017). Se expresa el número de aislamientos.

### BACTERIAS GRAMNEGATIVAS CAUSANTES DE ISQ TRAS CIRUGÍA CARDÍACA EN EL HUP LA FE



**Figura 11.** Distribución de las bacterias gramnegativas causantes de ISQ en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017). Se expresa el número de aislamientos.

La mayoría de infecciones detectadas fueron **polimicrobianas** (59%) y en 3 casos los cultivos fueron negativos. Se aislaron un 18% de microorganismos multirresistentes, con especial relevancia de *E. cloacae*. Únicamente un paciente afecto de ISQ desarrolló una bacteriemia secundaria por este motivo, que fue causada por *E. cloacae*.

Destaca la alta incidencia de ISQ por bacterias gramnegativas en nuestra muestra, pues en la mayoría de las series predominan las grampositivas, que llegan a alcanzar un 80 % de aislamientos<sup>132</sup>, especialmente *S.aureus*<sup>67,68,70,71,132</sup>. En nuestra serie *S. aureus* supone únicamente el 6,7% de los aislamientos, cifras inferiores a las descritas por otros estudios españoles, que muestran una incidencia de hasta el 22-28%<sup>70,133</sup>. Estos hallazgos detectados suponen un cambio en la política de tratamiento ATB en los pacientes con cirugía cardíaca en nuestro centro. Por lo que, ante una sospecha de una ISQ en nuestro centro, la pauta antibiótica prescrita debería plantear la cobertura antibiótica empírica con cobertura no sólo frente a bacterias grampositivas sino también una cobertura amplia frente a gramnegativas.

- Tiempo hasta el desarrollo de infección

El tiempo medio hasta el desarrollo de la infección del sitio quirúrgico tras la cirugía fue de 37,8 días (DE 41), la mediana correspondió a 22 días (rango 15,7-40).

#### 4.3.2 INFECCIÓN VASCULAR

- Incidencia

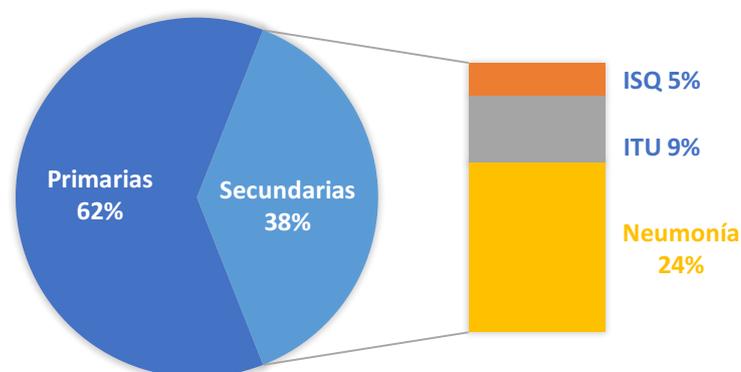
Un total de **32 pacientes** desarrollaron una bacteriemia/fungemia en el postoperatorio, lo que corresponde a una incidencia acumulada del **4,8%**. De los pacientes afectados, 19 presentaron bacteriemia, 11 candidemia y 2 sufrieron ambos tipos de infección durante su estancia. El 62 % de las bacteriemias encontradas en nuestro estudio fueron primarias (excluyendo las fungemias) y el 38% secundarias. Dentro de las secundarias, la más común fue la derivada del foco respiratorio seguido del urinario. Del total de las bacteriemias analizadas, el 23% fueron bacteriemias primarias por catéter.

La incidencia encontrada es muy elevada en comparación con otros estudios, como el de Wójkowska<sup>86</sup>, con cifras del 1,8% o Gelijns et al<sup>23</sup>, con un 1%. No obstante, la mayoría de estudios obtienen resultados algo superiores a los anteriores. Tauriainen et al<sup>52</sup> y Olsen et al<sup>134</sup>, muestran un 3,5% y 3,3% respectivamente, en pacientes sometidos a

revascularización coronaria, que teóricamente, están menos expuestos a la contaminación directa de estructuras intracardíacas y prótesis artificiales. Trethon et al<sup>89</sup>. obtiene resultados del 3% incluyendo cualquier rango de edad. Murray<sup>87</sup> muestra incidencias superiores a las nuestras, si bien, analiza niños menores de 1 año, donde las cifras ascienden hasta 5,2%. A los malos resultados obtenidos en nuestro estudio podrían contribuir los casos de candidemia, justificados por un brote de *C. auris* que afectó a la Unidad de Reanimación y otras áreas hospitalarias de nuestro centro durante el periodo del análisis de los datos. Si excluimos las candidemias, la incidencia acumulada de bacteriemia se reduciría al 3,2%, cifras más parecidas a los estudios analizados. Por otro lado, el periodo de seguimiento de los pacientes nuevamente varía en los diferentes trabajos. El estudio de Wójkowska<sup>86</sup> se limita al seguimiento de pacientes ingresados en UCI tras cirugía cardiopulmonar de cualquier índole; Gelijs<sup>23</sup> abarca un periodo de 42 días; mientras que Olsen<sup>134</sup> y Murray<sup>87</sup> controlan a los pacientes hasta 90 días tras la cirugía. Todos los estudios mostrados tienen periodos de seguimiento inferiores al nuestro, que incluye hasta 6 meses.

La mayoría de las bacteriemias encontradas en nuestro estudio fueron primarias. Dentro de las secundarias, la más común fue la derivada del foco respiratorio seguido del urinario, resultados similares a los descritos por otros autores<sup>86,88</sup>. La figura 12 muestra la distribución de las bacteriemias detectadas en nuestra muestra.

### BACTERIEMIA TRAS CIRUGÍA CARDÍACA EN EL HUP LA FE



**Figura 12.** Distribución de las bacteriemias en pacientes sometidos a cirugía cardíaca previa en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017). En el diagrama de barras se muestran las causas de

bacteriemia secundaria. Se excluyen las fungemias. Los porcentajes corresponden a los pacientes afectados.

Del total de las bacteriemias analizadas, el 23% fueron bacteriemias primarias por catéter, cifras inferiores a las descritas en otras series como las de Olsen<sup>134</sup> que suponen el 40% del total. Si bien, autores como Trethon<sup>89</sup> establecen una incidencia del 16%. Nuestros resultados pueden encontrarse infraestimados ya que en múltiples ocasiones el resultado de los hemocultivos no especificaba el origen de la muestra.

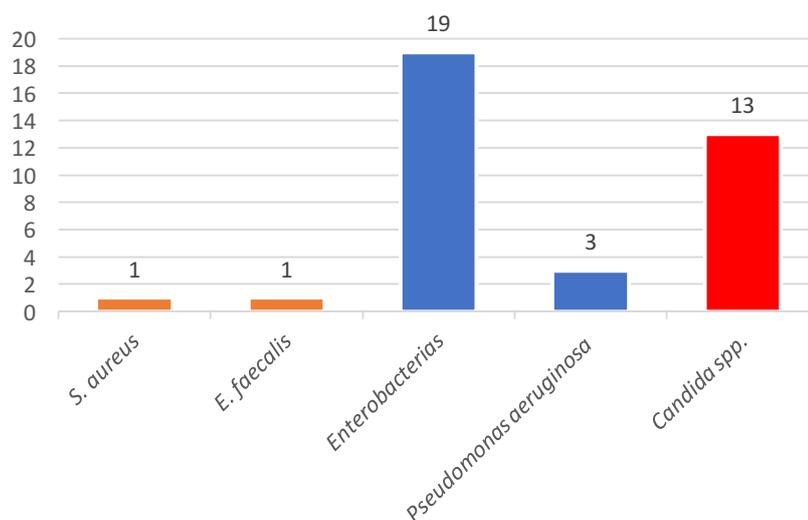
Pese a que los resultados analizados están influenciados por el brote acontecido durante el estudio, la alta incidencia de bacteriemia/fungemia debe alertarnos a impulsar el desarrollo de un paquete (*bundle*) de medidas de prevención de las infecciones vasculares, como la revisión del protocolo de manejo y cuidado de catéteres vasculares o el de extracción de hemocultivos.

- Etiología

Las **enterobacterias**, seguidas de las ***Candidas spp***, fueron los agentes causales más frecuentes de infección del torrente sanguíneo en nuestra muestra. Dentro de las enterobacterias, *Klebsiella spp.* y *E. cloacae* fueron las especies predominantes. Un 25% de los aislamientos bacterianos fueron multirresistentes, correspondiendo todos ellos a enterobacterias.

A continuación, en la figura 13, se describen los agentes causales de bacteriemia/fungemia tras cirugía cardíaca en nuestra muestra, donde se observa la alta prevalencia de enterobacterias. En la tabla 21 se especifican las enterobacterias aisladas y las resistencias encontradas.

### ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VASCULAR TRAS CIRUGÍA CARDÍACA EN EL HUP LA FE



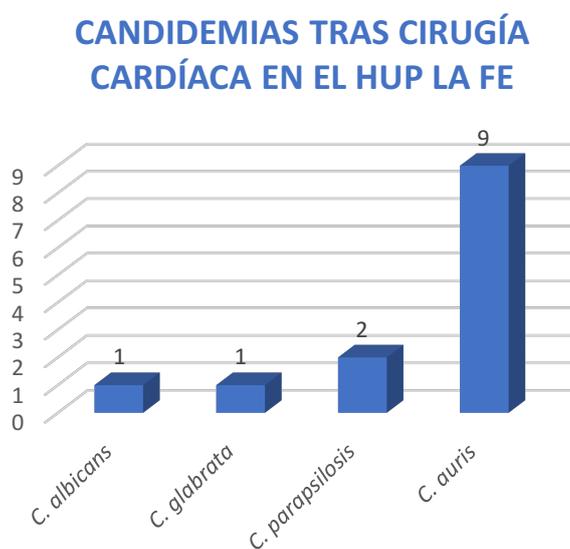
**Figura 13.** Etiología de la infección vascular en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe de Valencia (abril 2016-diciembre 2017). Se muestra el número de aislamientos.

### ENTEROBACTERIAS CAUSANTES DE BACTERIEMIA TRÁS CIRUGÍA CARDÍACA

MICROORGANISM	Aislamientos totales	Aislamientos resistentes
<i>Serratia spp.</i>	5	3 Amp-C
<i>E. cloacae</i>	5	2 BLEE
<i>E. coli</i>	1	
<i>Klebsiella spp.</i>	6	2 CBP
<i>Hafnia alvei</i>	1	
<i>Proteus spp.</i>	1	

**Tabla 21.** Enterobacterias causantes de bacteriemia tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017). Se muestran los aislamientos totales y los resistentes. Amp-C: bacterias productoras de Amp-C; CBP: Carbapenemasa; BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

En la figura 14 se muestran las especies de *Candida* spp. causantes de candidemia en nuestra muestra.



**Figura 14.** Etiología de las candidemias tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017). Se muestra el número de candidemias causadas por cada especie.

Respecto a la etiología de las bacteriemias, destaca en nuestra muestra la escasa presencia de bacterias grampositivas. Únicamente se ha aislado un caso de *S. aureus*, uno de *E. faecalis* y ningún SCN. Estos resultados contrastan con los descritos en la literatura, donde los grampositivos son los más frecuentemente aislados tras cirugía cardíaca<sup>52,67,86-89</sup>. El informe europeo de 2016 de *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), también describe que las bacterias grampositivas, especialmente los SCN, son la etiología más frecuente de bacteriemia en pacientes ingresados en UCI por cualquier causa, en la mayoría de países europeos y en concreto en España<sup>82</sup>.

Tras las enterobacterias, *Candida* spp. fue el segundo agente causal más frecuente. Este hecho se debe a la presencia de un brote de *C. auris* durante la recogida de datos y que duró todo el periodo de seguimiento. Acontecieron 14 candidiasis invasoras definitivas en la muestra analizada, de las que 13 fueron candidemias. Destaca, a su vez, que la especie de *Candida* más frecuente fue *C. auris*. Las infecciones por hongos o candidiasis invasoras se analizarán más adelante.

- Tiempo hasta la infección

El tiempo medio hasta el desarrollo de **bacteriemia** tras la cirugía cardíaca, fue de 19 días (DE 23). La mediana fue **8 días** (rango 6-15). El tiempo medio hasta el desarrollo de **candidemia** tras la cirugía fue de **36,5 días** (DE 20,57). La mediana fue de **37 días** (rango 16-54).

### 4.3.3 INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

- Incidencia

**16 pacientes** de la muestra analizada desarrollaron una infección del tracto urinario en el postoperatorio, lo que corresponde a una incidencia acumulada del **2,4 %**.

Los resultados obtenidos son similares a los descritos en la literatura, que establece incidencias del 1,9% en pacientes ingresados en UCI durante más de dos días y hasta el 3% en la totalidad de los hospitalizados en hospitales europeos por todas las causas<sup>82</sup>. Los escasos estudios dirigidos a cirugía cardíaca que incluyen el análisis de la ITU, muestran cifras del 2,8-3,4%<sup>23,24</sup>. Si bien, otros como el de Sahu<sup>39</sup> o Lola et al<sup>135</sup>, presenta resultados inferiores al 0,6%.

La incidencia encontrada en nuestro estudio es baja, teniendo en cuenta que se ha analizado tanto la ITU diagnosticada en Reanimación como aquella diagnosticada una vez que el paciente está ingresado en la planta de hospitalización o es dado de alta, hasta un período máximo de 6 meses. Las diferencias entre los resultados de los diferentes estudios pueden deberse a la dificultad para el diagnóstico de ITU, ya que requiere criterios clínicos y microbiológicos. Respecto a los criterios clínicos, la presencia de síntomas urinarios y/o fiebre en ocasiones es difícil de valorar en pacientes críticos. Algunos de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca permanecieron intubados, por lo que los síntomas urinarios pudieron no manifestarse. Por otro lado, la coexistencia de otras infecciones o la ausencia de fiebre en pacientes inmunodeprimidos o portadores de hemodiafiltración, también pudo contribuir a infradiagnosticar los casos de infección urinaria y clasificarlos como bacteriuria asintomática. Del mismo modo, casi la totalidad de pacientes había recibido antitérmicos, como el paracetamol, como analgésico

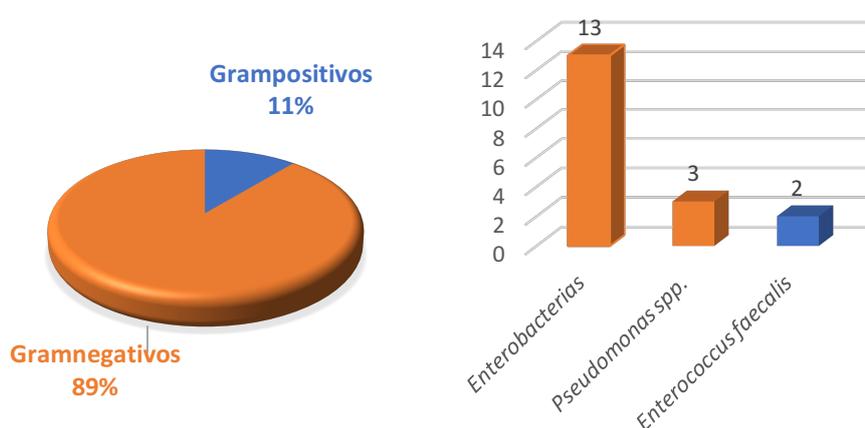
postoperatorio, pudiendo enmascarar la fiebre. Respecto a los criterios microbiológicos necesarios para el diagnóstico de ITU, la profilaxis antibiótica sistemática puede disminuir la carga bacteriana de la orina, quedando pacientes excluidos del diagnóstico por no aislarse >100.000 UFC en los urinocultivos, aun teniendo una ITU. Además, los criterios diagnósticos varían según las guías tomadas como referencia. En algunos de los estudios consideran como criterio de ITU el aislamiento microbiano >100.000 UFC en la muestra de orina, independientemente de la presencia o ausencia de clínica, siendo considerado bacteriuria asintomática en nuestro trabajo<sup>136</sup>. Por otro lado, las guías IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) establecen junto a los criterios clínicos, la presencia de  $10^3$  UFC, cifras inferiores a las establecidas en nuestra muestra<sup>136</sup>.

- Etiología

Respecto a los microorganismos causales de ITU, la ***E. coli*** (27,7%) y ***Klebsiella pneumoniae*** (22,2%) fueron los más frecuentemente aislados en nuestra serie.

En la figura 15 se muestran los aislamientos microbiológicos en las ITU de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en nuestro centro durante el periodo del estudio.

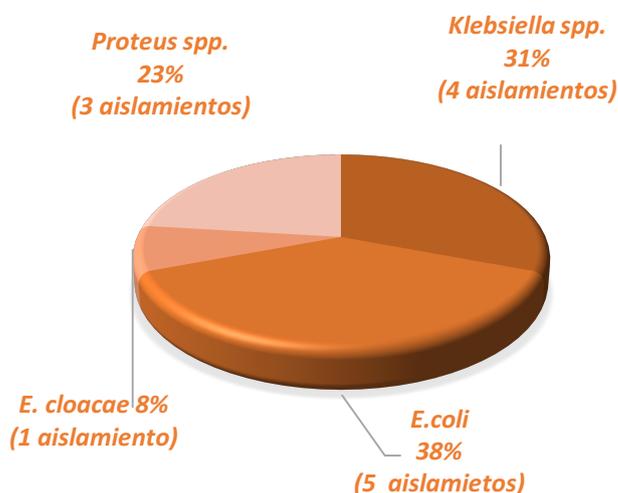
#### ETIOLOGÍA DE LA ITU TRAS CIRUGÍA CARDÍACA EN EL HUP LA FE



**Figura 15.** Distribución de los agentes causantes de ITU en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016- diciembre 2017). Se expresa el número de aislamientos. En color azul se muestran las bacterias grampositivas y en naranja las gramnegativas.

En la figura 16 se especifican las enterobacterias aisladas en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en nuestra muestra.

#### ENTEROBACTERIAS CAUSANTES DE ITU TRAS CIRUGÍA CARDÍACA EN EL HUP LA FE



**Figura 16.** Distribución de las enterobacterias causantes de ITU tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016- diciembre 2017).

*E. coli* se considera el microorganismo causante de ITU más frecuente, seguido de *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella spp.* según el informe del ECDC de 2016<sup>82</sup>. En nuestra serie, el segundo microorganismo más frecuente, tras *E. coli*, es la *Klebsiella spp.*, cuya incidencia se encuentra en ascenso según la literatura reciente y se confirma la tendencia a la desaparición de *Acinetobacter baumannii* que no causó ningún caso de ITU en nuestra muestra<sup>8</sup>. No hemos encontrado en la literatura estudios sobre la etiología de la ITU tras cirugía cardíaca que nos permitan comparar los resultados, salvo el de Sahu et al<sup>39</sup>. En esta publicación *E. coli* fue el aislamiento más frecuente, aunque en la misma proporción que *Staphylococcus spp.* y seguido en frecuencia de *Klebsiella spp.*

- Tiempo hasta el desarrollo de infección.

El tiempo medio transcurrido desde la cirugía hasta el desarrollo de ITU fue de 23 días (DE 18,4). La mediana fue de **16 días** (rango 8-36).

#### 4.3.4 NEUMONÍA

- Incidencia

Un total de **15 pacientes** de la muestra analizada desarrollaron una neumonía en el postoperatorio de una cirugía cardíaca, lo que corresponde a una incidencia acumulada del **2,2 %**.

Estudios centrados en el desarrollo de neumonía tras cirugía cardíaca muestran resultados similares, con una incidencia acumulada del 2-4%<sup>23,38,77-78,80</sup>. Otras series describen cifras superiores, como Luckraz et al<sup>137</sup>, con un 10% de pacientes afectados y el meta-análisis de He et al<sup>76</sup>, con un 6,4% que asciende al 34% en pacientes con estancias superiores a las 48h en UCI.

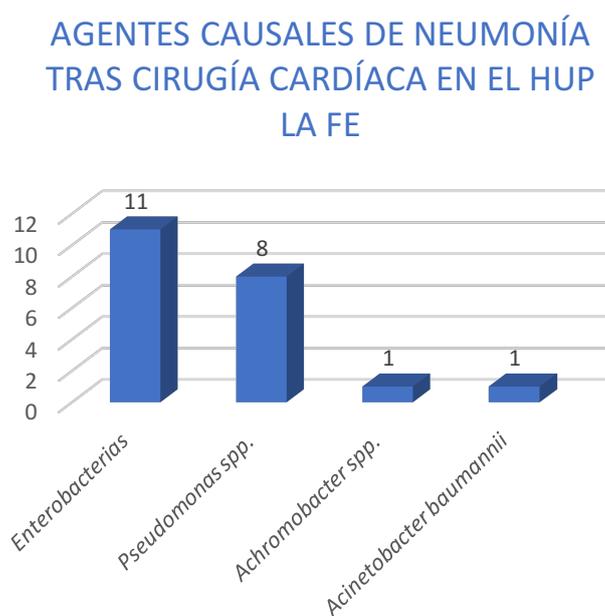
Las cifras obtenidas en nuestro estudio son bajas, teniendo en cuenta que estudios como el de Hortal et al<sup>77</sup>, analizan exclusivamente la NAV con un periodo de seguimiento de un mes. Las definiciones variadas utilizadas en los diferentes estudios podrían explicar las diferencias tan significativas en las tasas de neumonía. Además, el diagnóstico clínico basado en la interpretación radiográfica es complejo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, pues existen factores de confusión como la presencia de edema pulmonar, atelectasias o el derrame pleural que pueden interferir en el correcto diagnóstico.

La baja incidencia de neumonía en nuestra serie nos ratifica la continuidad de las medidas profilácticas implementadas en nuestro centro hospitalario, que consisten en el uso de descontaminación nasal con mupirocina, uso de profilaxis antibiótica con cefazolina durante 48h, la extubación precoz postoperatoria de los pacientes, cuidados del paciente intubado (higiene de manos previa a la manipulación de la vía aérea, aspiración de secreciones con máxima asepsia, higiene bucal del paciente con clorhexidina 0,12%, mantenimiento de la presión del neumotaponamiento > 20 cm H<sub>2</sub>O, aspiración continua de secreciones subglóticas, cabecera semi-incorporada a 30°, evitar el cambio programado de tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales) y la fisioterapia respiratoria en pacientes extubados.

- Etiología

Los microorganismos causales de neumonía más frecuentes en nuestra muestra fueron las enterobacterias, principalmente *Serratia* spp. El segundo agente en frecuencia fue *Pseudomonas* spp. En el 18% de los pacientes se aislaron varias bacterias en el BAL. El 9,5% de los microorganismos aislados fueron multirresistentes, correspondiendo a 2 *Serratias* marcescens productoras de betalactamasa cromosómica inducible. No se aisló ninguna bacteria grampositiva.

En la figura 17 se describen los aislamientos obtenidos como causantes de neumonía tras cirugía cardíaca en nuestra muestra.



**Figura 17.** Distribución de los microorganismos causantes de neumonía tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016 - diciembre 2017). Se expresa el número de aislamientos.

Los resultados obtenidos en nuestra muestra son similares a la mayoría de estudios que analizan la neumonía tras cirugía cardíaca, que coinciden en identificar las bacterias gramnegativas como las más prevalentes, con especial relevancia de *Pseudomonas* spp. y enterobacterias. Dentro de los grampositivos, el aislamiento más frecuentemente descrito por la mayoría de series, tras cirugía cardíaca, es *S. aureus*<sup>76,77,137</sup>. Además, *S.*

*aureus* es el segundo agente causal más frecuente de neumonía en ingresados en UCI por todas las causas en España según el informe europeo de 2016 del ECDC<sup>82</sup>.

En la tabla 22 se describen los microorganismos principales causantes de neumonía tras cirugía cardíaca en la literatura y en nuestro centro.

ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS TRAS CIRUGÍA CARDÍACA			
J. Hortal et al <sup>77</sup> .	He et al <sup>76</sup> .	Luckraz et al <sup>137</sup> .	HUP La Fe
<i>Enterobacterias</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>H. influenzae</i>	<i>Enterobacterias</i>
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.
<i>S. aureus MR</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	

**Tabla 22.** Agentes causales de neumonía tras cirugía cardíaca. Se muestran los aislamientos por orden de frecuencia.

Nuestros resultados coinciden con los de Hortal et al<sup>77</sup>, pero destaca la ausencia de grampositivos como etiología de la neumonía, especialmente de *S. aureus*, que podría estar justificado por la descontaminación sistemática con mupirocina nasal utilizada en nuestro centro. Ante estos resultados, se propondrá a la comisión de infección nosocomial de nuestro centro incluir la cobertura antibiótica profiláctica frente a estas bacterias gramnegativas en los pacientes que vayan a someterse a una cirugía cardíaca, así como en el tratamiento empírico ante sospecha de neumonía.

Estudios clínicos sugieren que los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen disminuidas las respuestas inmunológicas y que la congestión pulmonar puede promover el crecimiento de bacterias comunes como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* en los pulmones. De hecho, la insuficiencia cardíaca es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía, considerándose un criterio para la vacunación antineumocócica<sup>138</sup>. Nuestro estudio no encontró relación entre la mala función biventricular previa y el desarrollo de infección por todas las causas, si bien no se ha analizado su relación individual con el desarrollo de neumonía.

- Tiempo hasta el desarrollo de infección.

El tiempo medio hasta el desarrollo de neumonía tras la cirugía fue de **16 días** (DE 13). La mediana fue 11 días (rango 4-30).

#### 4.3.5 CANDIDIASIS INVASORAS

- Incidencia

Un total de **14 pacientes** desarrollaron una CI confirmada, lo que corresponde a una incidencia acumulada del **2%**. De los casos diagnosticados, 13 fueron candidemias y 1 caso fue de origen pulmonar, diagnosticado tras biopsia pleural. 5 pacientes más fueron incluidos como CI probable en base a los criterios establecidos en el apartado material y métodos, elevando a incidencia de CI a 2,8 % si se consideran ambas entidades.

Nuestra incidencia de CI es alta respecto a otros estudios dirigidos a cirugía cardíaca. Pasero et al<sup>115</sup>, en su estudio que incluye 354 pacientes, obtiene un 1,3 % de candidemias, cifras inferiores a pesar de analizar pacientes con más de 48h de estancia en UCI, a los que se les presupone un riesgo más elevado. Forstner et al<sup>116</sup>, con una muestra de 169 pacientes, alcanza un 5,4 %, si bien, estos presentan estancias superiores a 4 días. La incidencia de CI global a nivel mundial por todas las causas oscila entre el 1 y el 3%<sup>103</sup>.

La elevada incidencia podría estar justificada por la presencia de un brote de *Candida auris* en nuestro centro hospitalario que desencadenó un elevado número de casos de colonización y de infección en la UCI de Anestesia, suponiendo un aumento de las infecciones por esta especie en detrimento de otras más habituales<sup>108,139</sup>.

- Etiología

La etiología más frecuente de CI en nuestra muestra fue ***C. auris*** (60%). Además, hubo un caso de CI pulmonar, en el que la especie aislada fue *C. lusitae*.

En la figura 14 del apartado anterior referido a infección del torrente sanguíneo, se describen las especies causantes de candidemia.

Nuestros resultados difieren con los descritos en la literatura. Las especies más frecuentes de candidemia descritas son *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*<sup>18,20</sup>. La presencia de *C. auris* es extremadamente poco frecuente y su presencia en nuestro estudio se debió al brote acontecido por este patógeno durante el periodo del mismo. Los primeros casos de candidemia por *C. auris* en Europa fueron descritos inicialmente en el Hospital Royal Brompton de Londres y posteriormente en nuestro centro hospitalario, coincidiendo con el inicio del presente estudio<sup>108,140</sup>. No obstante, esta especie no se identifica por las técnicas habituales disponibles en los laboratorios clínicos, por lo que la prevalencia real de las infecciones causadas por *C. auris* en el mundo puede estar subestimada.

- Tiempo hasta el desarrollo de infección

El tiempo medio hasta el desarrollo de **CI** tras la cirugía fue de 42 días (DE 29). La mediana fue de **39 días** (rango 15-57). El tiempo medio hasta el desarrollo de **candidemia** tras la cirugía fue de **36,5 días** (DE 20,57). La mediana fue de **37 días** (rango 16-54).

El tiempo descrito en nuestra serie, limitada a pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, es superior al tiempo detectado para el desarrollo de candidemia en la totalidad de pacientes ingresados por distintas causas en el HUP La Fe descrito en un trabajo reciente. En este último caso, el promedio de estancia antes de desarrollar la candidemia es de 25,4 días (rango, 1-154), si bien los datos analizados corresponden a un periodo de tiempo de seguimiento inferior (abril 2016 – enero 2017)<sup>139</sup>.

- Tratamiento antifúngico

De los 666 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca analizados, se administró tratamiento antifúngico en 30 de ellos (4,5% de la muestra). De estos pacientes, 9 lo

recibieron de manera profiláctica, 16 recibieron tratamiento antifúngico anticipado y 5 tratamiento antifúngico dirigido. De los 30 pacientes tratados, 19 (63%) desarrollaron finalmente una CI.

Únicamente 4 pacientes que recibieron tratamiento antifúngico profiláctico desarrollaron una CI. Este número de pacientes tratados profilácticamente se justifica principalmente por la instauración del tratamiento con ECMO por shock postcardiotomía, donde tradicionalmente estaba protocolizado el tratamiento antifúngico profiláctico en nuestro centro y que, ante el brote acontecido de *C. auris*, se instauró nuevamente en algunos pacientes. En los pacientes en los que se inició tratamiento antifúngico anticipado, sólo en 10 se confirmó el diagnóstico de CI. Únicamente un 56% de pacientes que recibieron antifúngicos como tratamiento profiláctico/anticipado desarrollaron una CI. Es posible que la presencia del brote de *C. auris*, especie que conlleva una alta mortalidad, haya favorecido una tendencia al sobretratamiento con antifúngicos, que en condiciones normales hubiera sido más limitado.

Los antifúngicos más frecuentemente empleados fueron las equinocandinas, debido a la situación de brote por *C. auris* que presenta elevada incidencia de resistencia a azoles. Además, la frecuente presencia de insuficiencia renal en pacientes con CI, que ascendió en nuestra serie al 89%, hace de las equinocandinas el fármaco ideal, ya que no precisa de ajuste de dosis.

#### 4.3.6 OTRAS INFECCIONES

Se diagnosticaron dos casos de colecistitis, una infección de cable de marcapasos y una endocarditis fúngica. Durante el período del estudio no se detectaron casos de infección por *Clostridium difficile*.

## 4.4 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POSTOPERATORIA TRAS CIRUGÍA CARDÍACA.

### 4.4.1 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN TRAS CIRUGÍA CARDÍACA EN NUESTRA MUESTRA.

Las variables seleccionadas para el análisis de posibles factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección tras cirugía cardíaca (descritas en el apartado “material y métodos”), se sometieron a un modelo de regresión logística penalizado por *elastic net*<sup>130</sup>. Los resultados obtenidos como posibles factores de riesgo tras este análisis se muestran en la tabla 23.

Variables	Coficiente	OR
Otras enfermedades respiratorias preoperatorias	0,179	1,197
Incidencias intraoperatorias	0,215	1,24
Tiempo VM preinf /global	0,016	1,016
Nº ATB preinf /global	0,144	1,155
Tº REA preinf /global	0,003	1,003
APACHE II	0,006	1,006
Número de transfusiones preinf/global	0,008	1,008

**Tabla 23.** Variables detectadas como factores de riesgo de infección tras cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017) tras ajuste con modelo de regresión logística penalizado por *elastic net*. APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; Nº ATB preinf/global: número de antibióticos administrados hasta el desarrollo de infección o número total en caso de pacientes no infectados; Número de transfusiones preinf/global: número de hemoderivados transfundidos hasta el desarrollo de infección o número total en caso de pacientes no infectados OR: ODD RATIO; Tº REA preinf/global: tiempo de estancia en Reanimación hasta el desarrollo de infección o total en caso de pacientes no infectados; Tº VM\_preinf/global: tiempo de ventilación mecánica hasta el desarrollo de infección o total en caso de pacientes no infectados.

Se realizó una segunda regresión logística con las variables seleccionadas por *elastic net*, para obtener los OR junto con su intervalo de confianza al 95%. Las variables seleccionadas tras este procedimiento se muestran en la tabla 24.

Variables	Coefficiente	Error std	OR	IC 95%	P-valor
Otras enfermedades respiratorias	1,159	0,281	3,186	[1,855; 5,607]	<0,001
Incidencias intraoperatorias	0,243	0,373	1,275	[0,592; 2,579]	0,515
Tº VM preinf/global	0,21	0,073	1,234	[1,082; 1,436]	0,004
Nº ATB preinf/global	0,595	0,199	1,813	[1,215; 2,676]	0,003
Tº REA preinf/global	0,044	0,035	1,045	[0,973; 1,117]	0,201
Número de transfusiones preinf/global	0,104	0,034	1,11	[1,037; 1,187]	0,002

**Tabla 24.** Análisis multivariable de las variables seleccionadas por *elastic net*. Se marcan en amarillo las variables que muestran relación estadísticamente significativa (P-valor < 0,05) con el desarrollo de infección tras cirugía cardíaca. IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Nº ATB preinf/global: número de ATB administrados hasta el desarrollo de infección o total en caso de pacientes no infectados; Número de transfusiones preinf/global: número de hemoderivados transfundidos hasta el desarrollo de infección o número total en caso de pacientes no infectados; OR: ODD RATIO; Tº REA preinf/global: tiempo de estancia en Reanimación hasta el desarrollo de infección o total en caso de pacientes no infectados. Tº VM\_preinf/global: tiempo de ventilación mecánica hasta el desarrollo de infección o total en caso de pacientes no infectados.

Las únicas variables que han mostrado relación estadísticamente significativa con el desarrollo de infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca en nuestra muestra fueron, la presencia de patología respiratoria previa a la cirugía (excluida la EPOC), el tiempo de VM, el número de ATB recibidos y el número de transfusiones. Estas variables se analizarán más adelante.

#### 4.4.2 RELACIÓN ENTRE LOS TIEMPOS DE CEC Y EL DESARROLLO DE INFECCIÓN TRAS CIRUGÍA CARDÍACA.

Tras el análisis de nuestra muestra, **no se encontró relación** entre el desarrollo de infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca programada y los tiempos prolongados de CEC.

Son múltiples los estudios que relacionan los tiempos prolongados de CEC y el desarrollo de infección. La mayoría de ellos son retrospectivos, con una muestra de un número

elevado de casos. Como diferencias principales encontradas respecto a nuestro estudio destacan:

- Los estudios de Fowler y Michalopoulos, estratifican el tiempo de CEC. Fowler<sup>33</sup> diferencia tiempos de CEC en grupos de 100 a 200, de 200 a 300 y de más de 300 minutos, encontrando los tiempos de CEC > 200 minutos como factor de riesgo independiente de infección. Michalopoulos<sup>36,64</sup> encontró esta misma relación, pero con tiempos superiores a 120 minutos, en pacientes con infección fúngica en 2003, no así en el global de las infecciones por todas las causas analizado en su estudio posterior publicado en 2006. Iino et al<sup>40</sup>. analiza los resultados en cirugía cardíaca en función de los tiempos de clampaje aórtico, no de CEC (aunque, por extrapolación serán frecuentemente más elevados cuanto mayor tiempo sea el clampaje aórtico), encontrando relación entre los tiempos de clampaje mayores o iguales a 120 min y la infección esternal profunda. Consideramos que, estadísticamente, la estratificación de valores de variables cuantitativas continuas, es menos correcta que analizar la variable tiempo de manera continua. Determinar un punto de corte temporal es complejo. Considerar que los pacientes con tiempos de CEC de 201 minutos tienen un riesgo elevado de infección que no existe en los sometidos a 200 minutos no es del todo correcto.
- Algunos estudios comparan la cirugía con CEC respecto a la cirugía sin CEC. En 2002 Angelini et al<sup>34</sup>. describe una menor tasa de infección entre los beneficios de la cirugía cardíaca sin CEC. Posteriormente, el meta-análisis de Cheng et al<sup>28</sup>, mostró que no había diferencias entre ambos grupos en cuanto al desarrollo de ISQ, mientras que encontró un menor número de infecciones respiratorias en la cirugía sin CEC. En nuestro estudio no disponemos de suficientes casos de cirugía sin CEC para realizar esta comparación.
- Las características de la muestra seleccionada no son las mismas. Fowler<sup>33</sup> analizan exclusivamente pacientes intervenidos de cirugía coronaria, mientras que otros trabajos, como el estudio de Sahu<sup>39</sup>, incluye pacientes pediátricos.

- El análisis de las infecciones es variable. Fowler<sup>33</sup> analiza sólo infecciones mayores, incluyéndose en esta definición la bacteriemia y la infección profunda del sitio quirúrgico. Sahu<sup>39</sup> analiza todas las infecciones posibles en el postoperatorio. Ming<sup>54</sup>, en su reciente estudio publicado en 2019, que abarca un número elevado de pacientes, analiza la neumonía, la ISQ, la bacteriemia por catéter y la sepsis, además no aplica los criterios diagnósticos de los CDC. Michalopoulos<sup>36</sup> en 2003 analiza las infecciones fúngicas. No disponemos de una muestra suficiente de pacientes con infección fúngica que permita realizar un estudio multivariable para encontrar esta relación específica.
- El tiempo de seguimiento varía, si bien es prolongado en el caso de Sahu et al<sup>39</sup>. (2 años).

Cabe destacar que, en nuestra muestra, únicamente se han tenido en cuenta los tiempos de CEC de la primera intervención, sin sumar a estos tiempos los de posibles reintervenciones posteriores. El motivo de esta decisión fue que las reintervenciones, en ocasiones, pueden deberse a infección pudiendo sesgar los resultados. Por otro lado, la mayoría de reintervenciones por infección afectan a la herida quirúrgica sin precisar reentrada en CEC, pero algunas pueden requerir recambio de prótesis valvulares o limpieza de abscesos que requieran circulación extracorpórea. Es posible que, si se hubieran incluido tiempos de CEC posteriores, se hubieran modificado los resultados, ya que la mayoría de reintervenciones se deben a sangrado. No obstante, la reintervención por cualquier causa, excluyendo la infecciosa, tampoco mostró relación con el desarrollo de infección. Desconocemos en la mayoría de estudios analizados, si se han contabilizado los tiempos de las reintervenciones.

Otros estudios, al igual que el nuestro, no han objetivado relación entre el tiempo de CEC y la infección tras cirugía cardíaca. Michalopoulos et al<sup>64</sup>, en 2006, con una muestra de 2.122 pacientes, no encontraron relación en el análisis multivariable, en un periodo de seguimiento de 16 meses. Lola et al<sup>135</sup>. en su pequeño estudio que incluye 172 pacientes, prospectivo, que al igual que el nuestro realiza un seguimiento microbiológico de los pacientes analizados y que utiliza los mismos criterios diagnósticos

basados en los CDC, no encuentra relación en el análisis univariable y tampoco en el multivariable, si bien la escasa muestra conlleva que este último sea poco valorable. A diferencia de nuestro estudio, la muestra incluye exclusivamente pacientes sometidos a revascularización coronaria y excluye a pacientes con más de 3 días de ingreso previo o bajo gasto postoperatorio. Gelijns<sup>23</sup>, en su estudio prospectivo de más de 5000 pacientes, tampoco encuentra los tiempos prolongados de CEC como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección, aunque si lo relaciona con el tiempo quirúrgico. Como en nuestro estudio, analiza todo tipo de infecciones si bien el seguimiento es de únicamente 60 días. A pesar de la relación planteada por la comunidad científica entre la CEC y el desarrollo de infección, algunos estudios no analizan esta variable como posible factor de riesgo de infección<sup>60,62</sup>.

La relación entre la infección y los tiempos de CEC puede verse afectada por múltiples factores de distracción. Un tiempo de CEC prolongado suele llevar asociado una cirugía más compleja o problemas intraoperatorios que condicionen un postoperatorio más prolongado y con mayor riesgo de infección.

Ante los resultados obtenidos, no podemos concluir que exista una relación directa entre el tiempo de CEC y el desarrollo de infección tras cirugía cardíaca en nuestros pacientes. No obstante, consideramos que evitar tiempos prolongados de CEC favorece un postoperatorio menos complejo y con menos complicaciones. Actualmente, todos los grupos quirúrgicos son conocedores de los efectos deletéreos de la CEC y se evitan, en la medida de lo posible, tiempos innecesariamente prolongados.

#### **4.4.3 RELACIÓN ENTRE LA TRANSFUSIÓN Y EL DESARROLLO DE INFECCIÓN TRAS CIRUGÍA CARDÍACA**

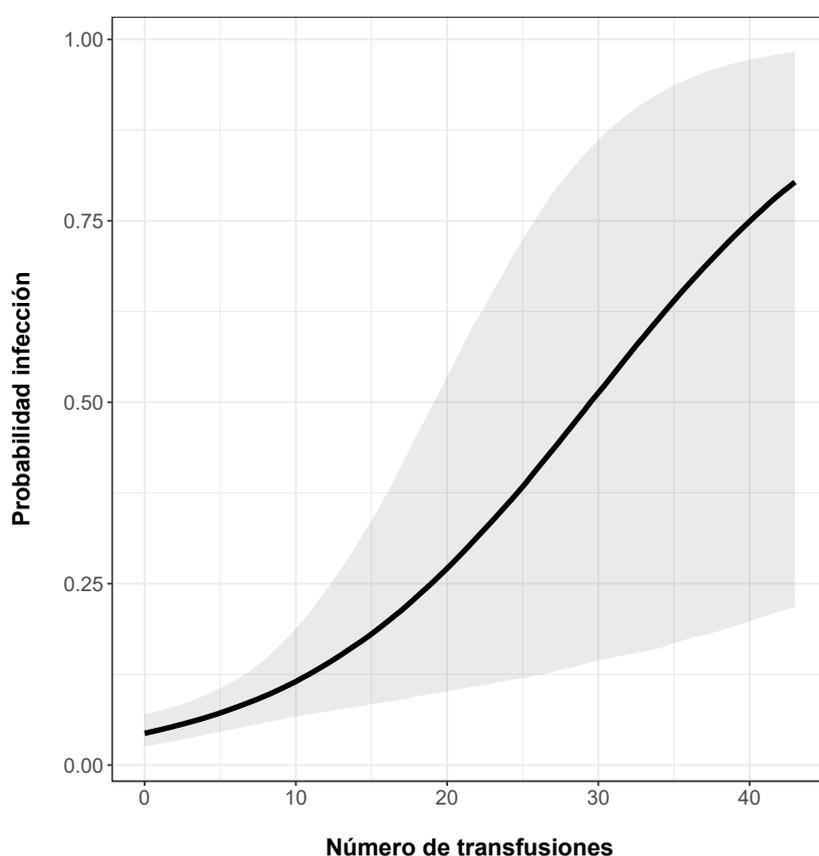
El 63% de nuestros pacientes recibieron al menos un hemoderivado en el intra y/o postoperatorio, un 20% de la totalidad de la muestra requirió más de 4 hemoderivados. La mediana de hemoderivados transfundidos en el grupo de los pacientes infectados fue de 4 (rango 2-8) unidades respecto a 1 (rango 1-3) en el grupo de pacientes no infectados. **Se encontró relación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre el**

**número de unidades de hemoderivados transfundidas y el desarrollo de infección postoperatoria tras un período de seguimiento de 6 meses.**

Variables	Coficiente	Error std	OR	IC 95%	P.valor
Nº de transfusiones	0,104	0,034	1,11	[1,037; 1,187]	0,002

**Tabla 25.** Resultados del análisis multivariable de la variable transfusión sanguínea

A continuación, en la figura 18, se muestra la probabilidad de infección en relación con el número de hemoderivados transfundidos tras el análisis de nuestra muestra.



**Figura 18.** Probabilidad de infección en relación con el número de hemoderivados transfundidos en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el HUP La Fe de Valencia (abril 2016-diciembre 2017).

Son varios los estudios que, como en nuestra serie, encuentran relación entre la transfusión y la infección tras cirugía cardíaca. Leal et al<sup>141</sup>, encuentra relación entre la

transfusión de 4 o más hemoderivados de cualquier tipo y el desarrollo de infección grave (neumonía, mediastinitis y/o sepsis). Michalopoulos et al<sup>64</sup>, encuentra relación con la transfusión de más de 2 unidades de concentrados de hematíes (UCH) durante el primer día de la cirugía. Este periodo de transfusión incluido parece demasiado corto, teniendo en cuenta la posible modificación de la función inmune puede tener efecto acumulativo con las transfusiones posteriores. Pese a encontrar relación con el desarrollo de infección, consideramos, como en el apartado anterior, que el análisis estadístico continuo sería más adecuado que estratificar por grupo de unidades transfundidas.

Rogers et al<sup>142</sup>, encuentra un aumento de riesgo de infección a los 30 días del 0,13% por cada hemoderivado transfundido (plasma, plaquetas o hematíes). Estos resultados son muy similares a los obtenidos en nuestro estudio, a pesar de un periodo de seguimiento muy inferior (30 días tras el alta). Horvat<sup>41</sup>, en 2013, en su estudio prospectivo multicéntrico, que analiza 5.158 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, encuentra una fuerte correlación entre la transfusión de UCH y el desarrollo de infección, principalmente con la neumonía y la bacteriemia, a pesar de utilizarse sangre leucorreducida. Sin embargo, la transfusión de plaquetas resulta un factor protector y atenuante del riesgo de infección cuando se transfunde junto a las UCH en este estudio. El aumento riesgo de infección detectado por este grupo asciende al 29% por cada unidad de concentrado de hematíes transfundida.

Gulack<sup>37</sup> describe la asociación entre la transfusión y la infección del sitio quirúrgico. Tauriainen<sup>52</sup> encuentra relación con la bacteriemia y Garrido et al<sup>53</sup>, con el desarrollo de endocarditis sobre válvula protésica en un estudio realizado en Brasil, en el que se identifica la transfusión de dos o más unidades de crioprecipitados y/o dos o más unidades de plasma, como factores de riesgo independientes de infección. No se ha procedido al análisis por separado de cada tipo de infección en nuestra muestra, por lo que no podemos establecer una relación específica entre la transfusión y un determinado tipo de infección.

La relación entre la transfusión y el desarrollo de infección no ha sido encontrada por otros autores o se ha atribuido a múltiples factores de distracción<sup>55-58</sup>. Ali et al<sup>56</sup>, en 2004, en su pequeña muestra de 232 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, no

encuentra relación entre la transfusión y el desarrollo de infección. No obstante, es llamativo el alto porcentaje de infecciones detectadas. Shehata et al<sup>58</sup>, en su revisión realizada en 2018, no encuentra diferencias en relación al desarrollo de infección entre pacientes sometidos a transfusión con estrategia restrictiva frente a los sometidos a estrategia liberal. Chenouard et al<sup>57</sup>, no encuentra relación entre la transfusión de plasma y el desarrollo de infección en cirugía cardíaca en niños menores de un año.

La mayoría de estudios centrados en la transfusión como factor de riesgo de infección, analizan infecciones graves, que no incluyen la infección urinaria ni la ISQ superficial<sup>41</sup>. Es posible, que la inclusión de infecciones más banales y frecuentes haya atenuado la relación encontrada en nuestra muestra.

En nuestro centro, y en toda España, desde 1999, todos los hemoderivados son desleucocitados por filtración de forma sistemática. Si bien, conocemos que los estudios expuestos realizados en EE.UU. y Reino Unido<sup>41,56,142</sup> también han utilizado sangre leucorreducida, desconocemos si el resto de estudios fuera del territorio español han utilizado esta práctica, que debería reducir, teóricamente, las complicaciones infecciosas. No obstante, como se sugirió en la introducción de este trabajo, la relación encontrada por los diferentes estudios, además del nuestro, sugiere que otros mecanismos no relacionados con los leucocitos, también podrían contribuir a este aumento de riesgo infeccioso. Por otro lado, se desconoce el tiempo de almacenamiento de la sangre en los diferentes estudios y en nuestro centro hospitalario, lo cual podría hacer variar los resultados entre los mismos, ya que se ha asociado un almacenamiento prolongado de los hemoderivados con un riesgo mayor de infección.

Aunque la mayoría de la evidencia apunta a los efectos nocivos de los glóbulos rojos en las tasas de infección nosocomial tras cirugía cardíaca, hay investigaciones de los efectos de las plaquetas y el plasma con resultados contradictorios considerándose que todos los hemoderivados pueden tener un potencial riesgo infeccioso<sup>49,53,54,141-145</sup>. Artículos como el de Aubron et al<sup>144</sup>, describen la transfusión de plaquetas como factor de riesgo independiente de infección en pacientes críticos. Las plaquetas, que son transfundidas con frecuencia en cirugía cardíaca de forma profiláctica o como tratamiento, se

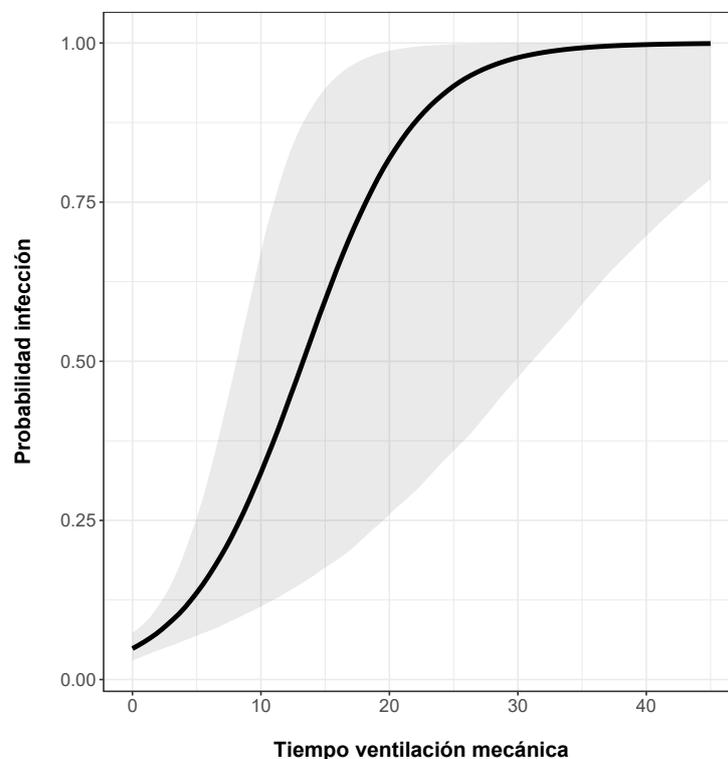
consideran uno de los hemoderivados con mayor potencial infeccioso secundario a un mayor riesgo de contaminación de las mismas<sup>47</sup>. No obstante, en la actualidad, todos los hemoderivados son analizados para virus y bacterias durante su procesado. El estudio recientemente publicado por Ming et al<sup>54</sup>. encuentra relación, tanto entre la transfusión de cada hemoderivado de manera independiente, como con la transfusión conjunta de los tres hemoderivados y el desarrollo de una infección tras cirugía cardíaca. Tomando como modelo la literatura existente, que analiza con mayor frecuencia la transfusión global o en su defecto la transfusión de UCH, y teniendo en cuenta que la transfusión de todos los hemoderivados ha sido relacionada con el riesgo de infección, se ha procedido al análisis global de la transfusión de hemoderivados en nuestro estudio. Es posible que el análisis de cada hemoderivado por separado y su relación con el desarrollo de infección nos hubiera aportado información adicional. Sin embargo, la mayoría de las transfusiones recibidas por los pacientes de nuestra muestra correspondieron, como es habitual, a UCH (tabla 20), por lo que presuponemos que pueda existir la misma relación entre la transfusión de glóbulos rojos y el desarrollo de infección.

Los resultados obtenidos, refuerzan la idea de que debemos continuar siendo restrictivos en las transfusiones sanguíneas de estos pacientes. Para disminuir la transfusión utilizamos diferentes estrategias en nuestro centro, entre ellas la hemodilución autóloga, la recuperación sanguínea del campo quirúrgico, el uso de antifibrinolíticos profilácticos y la ultrafiltración o el cebado autólogo retrógrado de la máquina de CEC<sup>46</sup>. Además, en la Unidad de Reanimación la tendencia actual es evitar transfusiones por encima de 8 mg/dl de hemoglobina. Debemos prestar especial atención a mantener todas estas medidas. Por otro lado, nos parece recomendable mantener esta terapia restrictiva también en la planta de hospitalización de los pacientes intervenidos, siempre evitando los efectos nocivos de la anemia.

#### 4.4.4 OTROS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN TRAS CIRUGÍA CARDÍACA

##### 4.4.4 a) Tiempo de ventilación mecánica invasiva

La media de días de VMI totales durante el ingreso en los pacientes infectados fue superior a los no infectados [0,26 (DE 1,2) días vs 7,4 (DE 13,36) días respectivamente]. Es lógico pensar que un paciente infectado evolucione de forma más tórpida y requiera mayor tiempo de IOT. Sería en este caso difícil diferenciar si este tiempo más elevado es causa o consecuencia de la misma infección. Por este motivo, se analizó posteriormente, el tiempo de VMI hasta el momento de la infección, comparándolo con el tiempo global en el caso de ausencia de la misma, para analizar la VMI como posible factor de riesgo de infección. Igualmente, mostro medias superiores en los pacientes afectados [0,26 (1,2) días vs 4,19 (8,68) días respectivamente] y se confirmó como posible factor de riesgo en nuestra muestra tras el análisis estadístico. En la figura 19 se muestra la relación entre esta variable y la probabilidad de infección.



**Figura 19.** Relación entre el tiempo de VMI en días y la probabilidad de infección en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

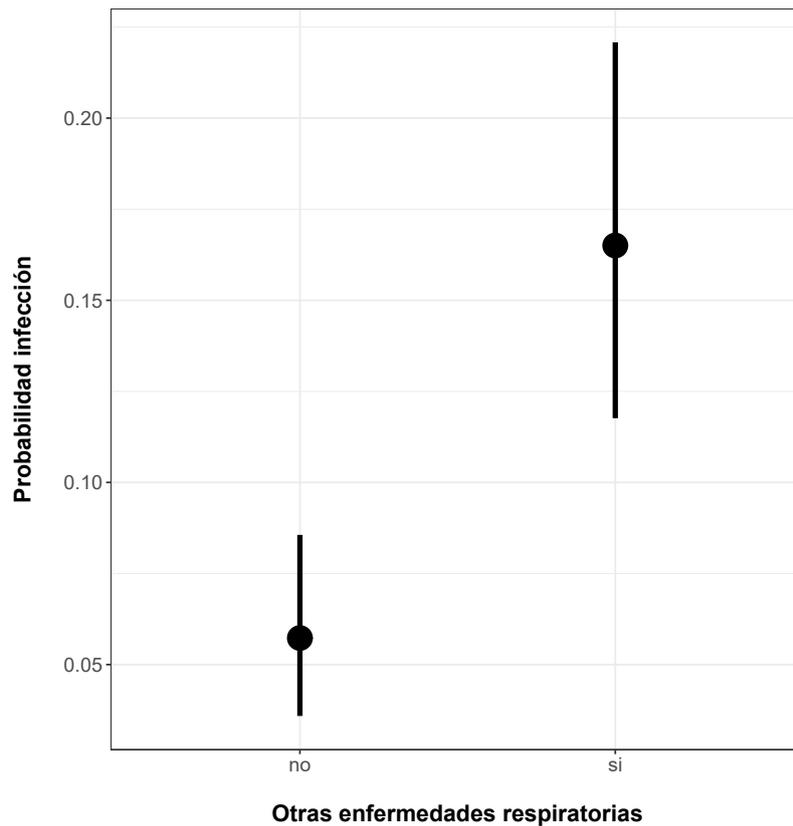
Múltiples estudios muestran igualmente relación entre la infección y el tiempo de VMI prolongado<sup>23,24,39,141</sup>. Un destete lento favorece un postoperatorio con mayor número de complicaciones, entre ellas infecciosas, principalmente de causa respiratoria. El destete precoz de la VMI es prioritario para disminuir el número de infecciones y otras complicaciones, por lo que debemos continuar realizando extubaciones precoces. Sin embargo, la VMNI no se ha detectado como factor de riesgo de infección en nuestro trabajo, por lo que puede ser una alternativa razonable a la reintubación o una medida de soporte profiláctico en caso de extubaciones realizadas en el límite de ventilación del paciente.

#### 4.4.4 b) Enfermedades respiratorias previas

Los pacientes que desarrollaron una infección tras cirugía cardíaca en nuestra muestra presentaban patología respiratoria previa en un 54,2% frente un 37,5% en los pacientes no infectados. La presencia de patología respiratoria previa mostró una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de infección en el postoperatorio de los pacientes de nuestra muestra.

Es evidente que la comorbilidad respiratoria favorece un destete más lento de la ventilación mecánica, lo que lleva a un postoperatorio más complejo que favorece las complicaciones, incluidas las infecciosas. Sin embargo, destaca que esta asociación no se ha encontrado en pacientes con EPOC, que deberían por el mismo motivo, tener un riesgo elevado y que sí ha sido descrito por otros estudios<sup>41</sup>.

A continuación, en la figura 20, se muestra la relación entre la presencia de patología respiratoria y el desarrollo de infección. Dentro de la variable “patología respiratoria previa” se incluyó cualquier enfermedad pulmonar diferente de la EPOC y el antecedente de hábito tabáquico.



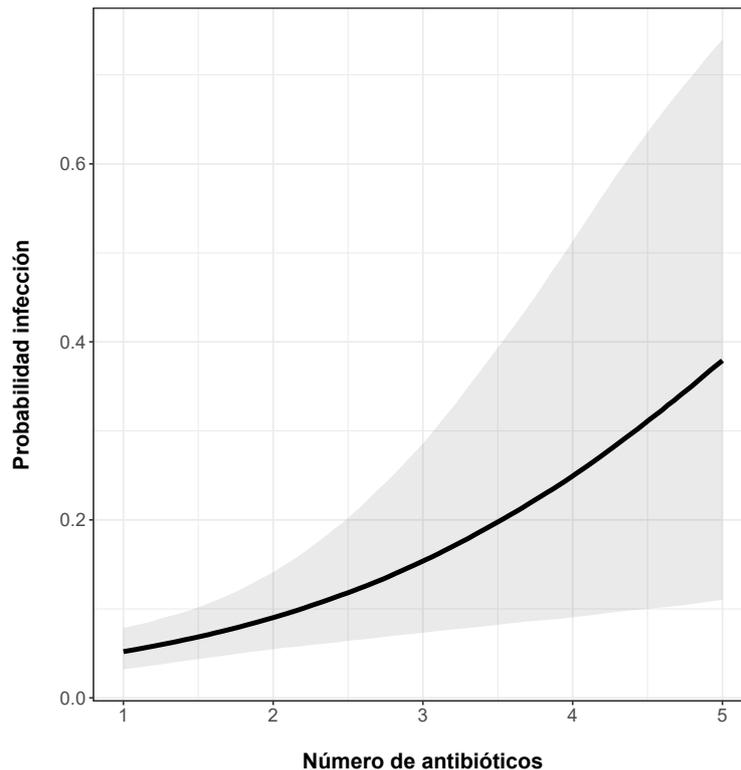
**Figura 20.** Probabilidad de infección en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca del HUP La Fe en función de la presencia o ausencia de otras enfermedades respiratorias previas.

Algunos estudios han detectado la patología respiratoria previa como factor de riesgo de infección, si bien no han diferenciado la presencia de EPOC del resto de enfermedades<sup>23</sup>. Probablemente la unificación de ambas entidades podría considerarse más adecuada.

Ante estos hallazgos, es posible que las medidas encaminadas a favorecer la condición pulmonar, como es la fisioterapia respiratoria preoperatoria o el cese del consumo de tabaco, podrían contribuir a la prevención del desarrollo de infecciones postoperatorias.

#### 4.4.4 c) Número de antibióticos previos

La media de ATB recibidos por los pacientes que desarrollaron posteriormente una infección fue de 1,7 (DE 1), respecto a 1,1 (DE 0,41) en los no afectados. La administración de un mayor número de ATB a los pacientes previamente a la infección, resultó ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección tras una cirugía cardíaca.



**Figura 21.** Relación entre el número de ATB administrados a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y la probabilidad de infección.

Estos resultados deben ser interpretados con cautela, pues se registraron los ATB que el paciente recibía antes de la fecha de confirmación de la infección. En muchas ocasiones el paciente llevaba antibioterapia de amplio espectro ante la sospecha infecciosa, antes de haberse identificado la causa de la misma. Por este motivo, no podemos asegurar que este número mayor de ATB previos a la infección sea un factor de riesgo y no una consecuencia de la misma. El estudio de Álvarez-Lerma<sup>62</sup>, relacionó la antibioterapia previa como factor de riesgo de infección relacionada con dispositivos invasivos tras cirugía cardíaca. Desconocemos si el criterio utilizado fue el mismo que el nuestro. Geljins<sup>23</sup>, también estudió la relación entre la antibioterapia y el desarrollo de infección postoperatoria, si bien analizó la duración de la misma, no el número de ATB, encontrando como factor de riesgo de infección tras cirugía cardíaca la prolongación de la profilaxis antibiótica más allá de 48h. En nuestro estudio no se analizó la duración de la profilaxis antibiótica postoperatoria debido a que, por protocolo, la mayoría de pacientes la reciben durante las primeras 48 h de forma sistemática.

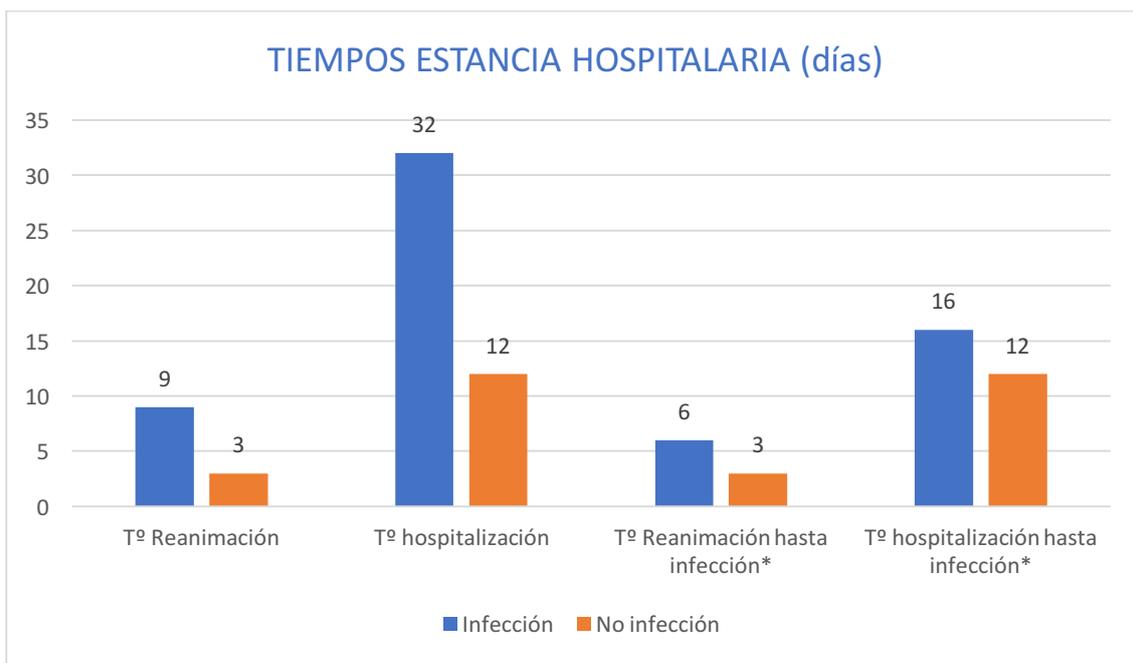
#### 4.4.5 TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN E ÍNDICES DE COLONIZACIÓN

- Tiempo de hospitalización

El tiempo de hospitalización prolongado ha sido descrito como factor de riesgo de infección en la literatura<sup>24,39,60,62</sup>. Los pacientes que desarrollaron una infección en nuestro estudio presentaron estancias en la Unidad de Reanimación superiores a los no afectados, con una mediana de estancia de 3 días (rango 2- 5) respecto a 9 días (rango 4-24,5). Igualmente mostraron una estancia hospitalaria global mayor, con una mediana de 32 días (rango 18-50) respecto a 12 días (rango 9-18) en los pacientes no infectados.

Como era esperable, las complicaciones infecciosas prolongan la estancia hospitalaria. Sin embargo, cuando se analizó el tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación y de estancia hospitalaria global hasta el desarrollo de infección respecto a la estancia total en los pacientes no infectados, a pesar de ser también más prolongados en pacientes con infección, no se detectó la variable tiempo como factor de riesgo independiente para el desarrollo de una infección en el postoperatorio.

La figura 22 muestra los tiempos de hospitalización en función del desarrollo o no de infección en los pacientes analizados en nuestra muestra.



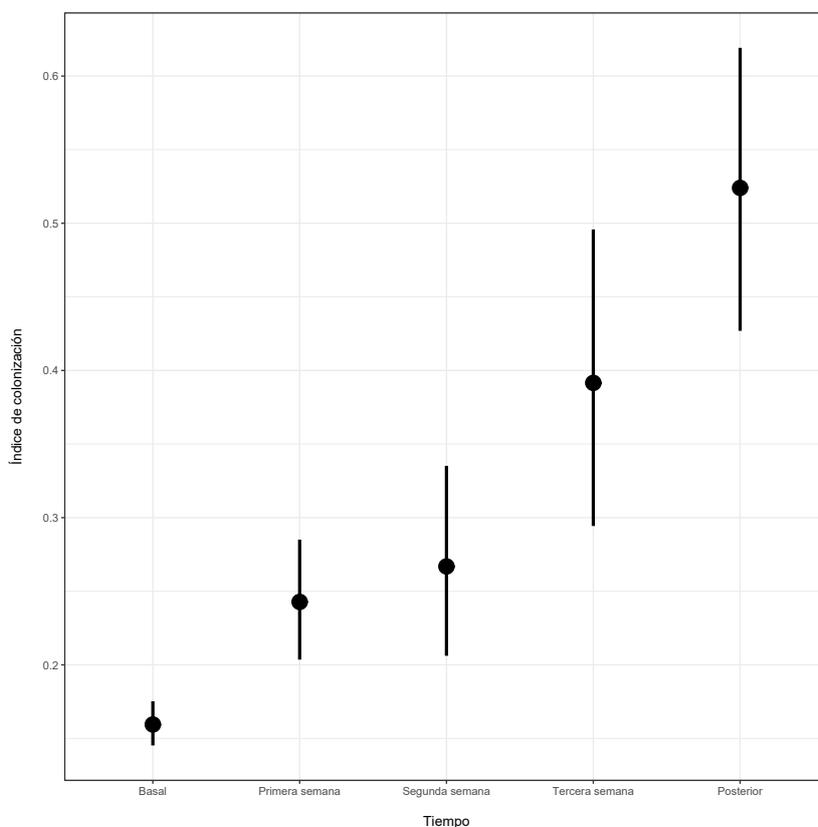
**Figura 22.** Tiempos de hospitalización, en función del desarrollo o no de infección, de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe. Se muestra la mediana de los tiempos de estancia respectivos (en días). \* Se compara el tiempo hasta el desarrollo de infección respecto al tiempo total de estancia en los pacientes no infectados.

El trabajo de Álvarez-Lerma et al<sup>62</sup>. no analiza la estancia hospitalaria pues utiliza el registro ENVIN, que se limita únicamente a pacientes hospitalizados en UCI. Esta publicación encuentra una relación estadísticamente significativa del desarrollo de infección y la estancia en estas unidades, no encontrada por nosotros. El análisis de la ISQ y la ITU (no exclusivamente la asociada a sonda urinaria), frecuentes en nuestra muestra y que se desarrollan habitualmente en la sala de hospitalización e incluso tras el alta hospitalaria (principalmente en el caso de la ISQ), puede haber contribuido a la ausencia de asociación entre la infección y la estancia en la Unidad de Reanimación en nuestro estudio. La estancia hospitalaria prolongada ha sido descrita como factor de riesgo habitual para el desarrollo de infección fúngica, también en el caso de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca<sup>115</sup>. El escaso número de casos de infección fúngica no permitió el análisis multivariable de factores de riesgo específicos de la misma, si bien, el tiempo hasta el desarrollo de infección fúngica fue muy prolongado, con una mediana de 37 días (rango 16-54), por lo que probablemente esta asociación podría encontrarse en el análisis de una muestra mayor.

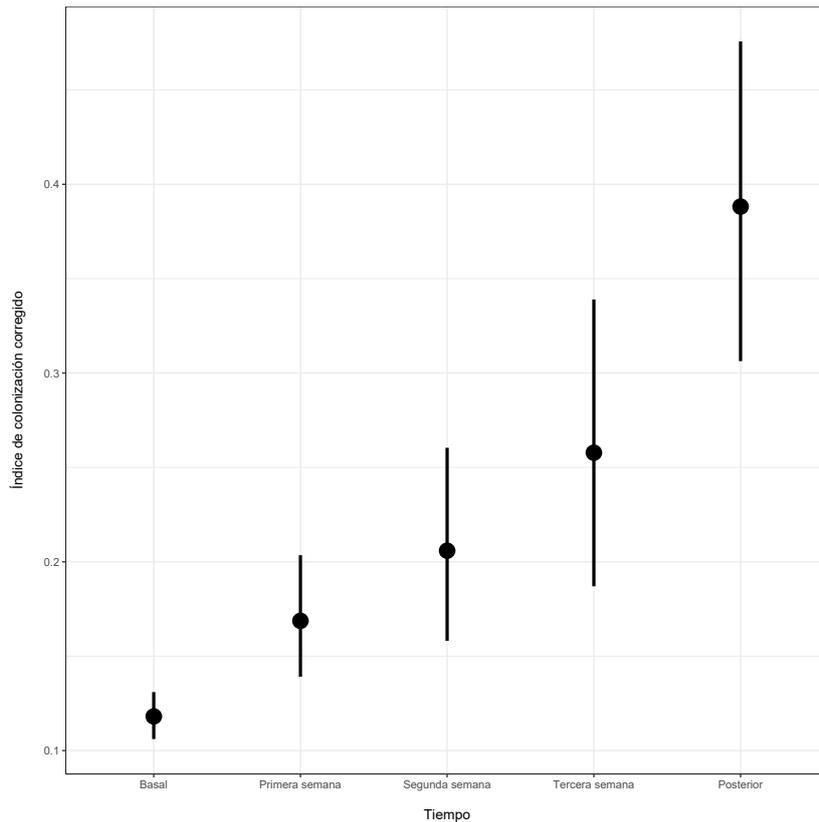
- Colonización multifocal por *Candida* spp.

El 43,3% de los pacientes infectados presentaron colonización multifocal por *Candida* spp. durante algún momento del postoperatorio frente a un 4,8% de los pacientes que no desarrollaron una infección. De los pacientes afectados, un 30,1% estaban colonizados en varias localizaciones previamente al desarrollo de la infección. Sin embargo, este factor no fue detectado como factor de riesgo de infección por todas las causas, probablemente debido a que se relaciona de forma clara con otras variables como es el tiempo de hospitalización. Los pacientes afectados de infección presentaron estancias mayores que los no afectados, siendo la colonización fúngica más frecuente en pacientes con estancias hospitalarias más prolongadas.

A continuación, se muestra la evolución de los índices de colonización y los índices de colonización corregidos con el tiempo, objetivando el aumento de estos índices con el tiempo de ingreso hospitalario.



**Figura 23.** Evolución de los índices de colonización con el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 217).

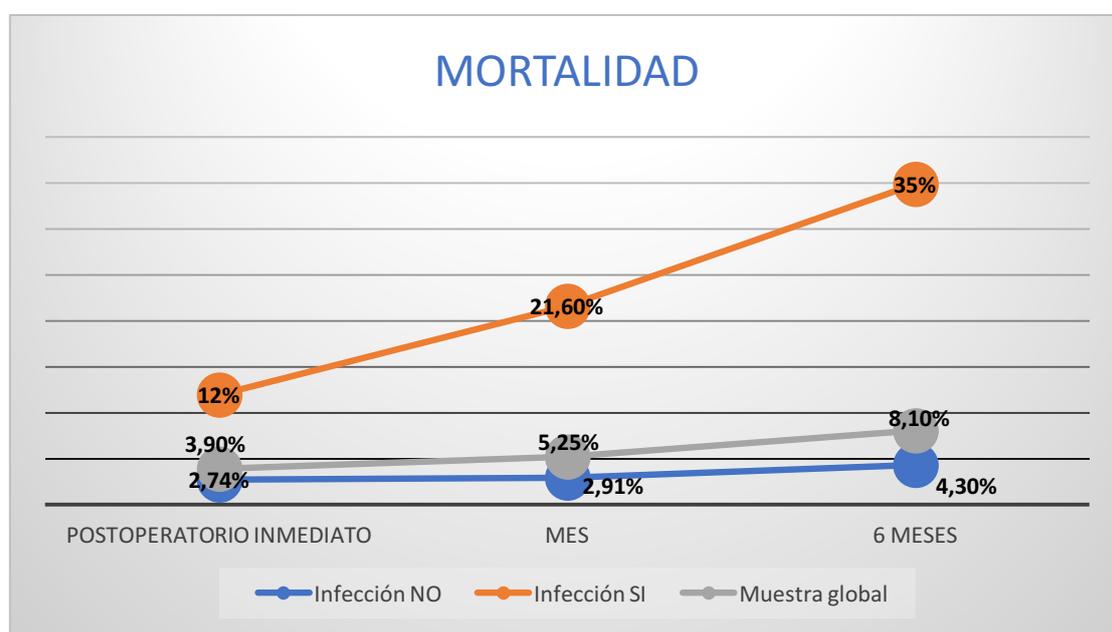


**Figura 24.** Evolución de los índices de colonización corregidos con el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 217).

En nuestra muestra, la media del índice de colonización previo al desarrollo de una candidemia fue 0,7 (DE 0,22) y de índice de colonización corregido de 0,6 (DE 0,25). Estos datos coinciden con la literatura, habiéndose descrito el índice de colonización corregida de Pittet (ICc) mayor a 0,4 como valor predictor positivo de candidemia en pacientes postquirúrgicos que ingresan en Unidades de Críticos<sup>110</sup>. Si bien la colonización multifocal se relaciona en las series con el desarrollo de candidiasis invasora, el escaso número de casos de candidemia registrados en nuestra muestra ha impedido el análisis específico de esta variable como factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasora.

## 4.5 MORTALIDAD

Un total de 54 de los 666 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca programada analizados en nuestra muestra fallecieron tras finalizar el seguimiento a los 6 meses de la cirugía, lo que corresponde a una mortalidad del 8,1%. Como se muestra en la figura 25, los pacientes infectados presentaron cifras de mortalidad significativamente mayores a los pacientes no afectados, tanto en el postoperatorio inmediato como al mes y a los 6 meses de seguimiento.



**Figura 25.** Mortalidad en el postoperatorio inmediato, al mes y a los 6 meses, en función de la presencia o ausencia de infección, en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe.

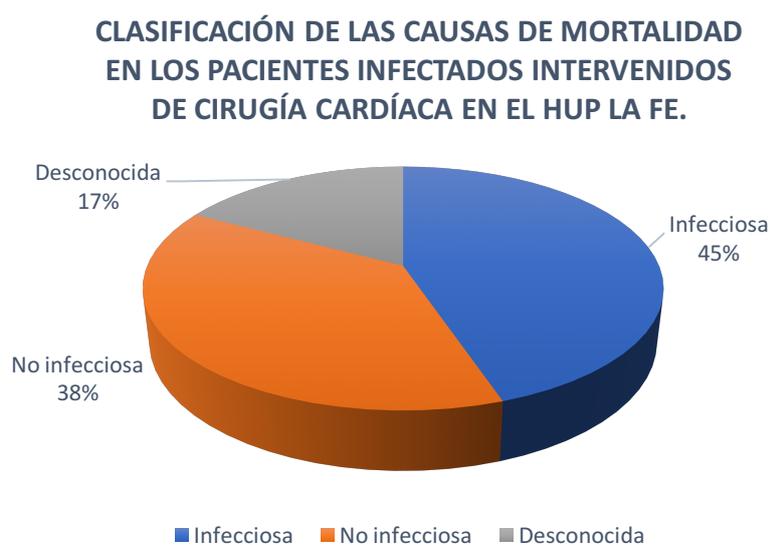
Las cifras globales de mortalidad tras cirugía cardíaca programada de la totalidad de nuestra muestra analizada son superiores a las descritas en algunas series de la literatura. Geljns<sup>23</sup> describe cifras de mortalidad muy inferiores a las nuestras, concretamente del 5% en pacientes infectados y del 0,7% en no infectados a los 65 días de seguimiento. Chen et al<sup>28</sup>, describe una mortalidad global a los 30 días del 2,4%, siendo en el grupo de pacientes infectados del 8,5% respecto al 2,2% en los no afectados. Otros estudios, como el estudio español de Álvarez Lerma et al<sup>62</sup>, mostró resultados más similares a nuestros hallazgos con una mortalidad intra-UCI del 4,1%, siendo el periodo de seguimiento inferior al nuestro. No obstante, para comparar correctamente la

mortalidad global en las diferentes publicaciones sería necesario conocer el estado previo de los pacientes comparando escalas de riesgo de mortalidad como la escala EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)<sup>146</sup>.

Un 34,9% de los pacientes que desarrollaron una o más infecciones fallecieron, respecto a un 4,3 % en los pacientes sin infección tras finalizar los 6 meses de seguimiento. Todos los estudios coinciden en que el desarrollo de infección postoperatoria lleva asociado un aumento de la mortalidad<sup>23,28,33,97</sup>.

El 15,6% de los pacientes que desarrollaron una infección tras cirugía cardíaca fallecieron a causa de la misma.

A continuación, en la figura 26, se muestran las causas de fallecimiento en el grupo de pacientes infectados de nuestra muestra.



**Figura 26.** Causas de mortalidad en los pacientes infectados intervenidos de cirugía cardíaca en el HUP La Fe (abril 2016-diciembre 2017).

Atribuir de forma clara la causa de la muerte al proceso infeccioso es difícil en muchos de nuestros pacientes ya que la presencia de cuadros concomitantes, como el shock cardiogénico, puede hacer imposible discernir el motivo que finalmente desencadenó el fallecimiento del paciente. Como se observa en la figura 26, en el grupo de pacientes

infectados que fallecieron, la mortalidad claramente atribuible a la propia infección fue del 45%. Un 38% fallecieron por otras causas no relacionadas directamente con la infección padecida. En el resto de pacientes infectados no se pudo discernir claramente la causa de la muerte, bien por cuadros concomitantes o por fallecimiento fuera del ámbito hospitalario.



## **5. CONCLUSIONES**



Con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos resolver en los siguientes términos:

1. La presencia de patología respiratoria previa a la cirugía (diferente a la EPOC), el número de hemoderivados transfundidos, el tiempo de ventilación mecánica y el número de antibióticos recibidos, son factores de riesgo con significación estadística para el desarrollo de una infección tras cirugía cardíaca.

2. Un mayor tiempo de circulación extracorpórea durante una cirugía cardíaca no se asocia a mayor riesgo de infección.

3. La presencia de algún aislamiento positivo en los cultivos extraídos al ingreso en la Unidad de Reanimación tras la realización de una cirugía cardíaca no se asocia con el desarrollo posterior de infección, por lo que en este tipo de pacientes no sería necesaria la extracción de los mismos como predictor de infección postoperatoria.

4. La incidencia global de infección tras una cirugía cardíaca en nuestro centro es del 12,4%, siendo la infección del sitio quirúrgico y la bacteriemia/candidemia las infecciones más frecuentes.

5. Las enterobacterias son los agentes causales más frecuentes de infección tras una cirugía cardíaca.

6. *S. aureus* resulta una etiología poco frecuente de infección post-quirúrgica en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

7. La etiología de la candidemia difiere significativamente de la descrita para este tipo de infección en otros trabajos, con una prevalencia mayor de *C. auris* frente a otras especies de *Candida* por la situación de brote vivida en nuestro centro en el periodo analizado.

8. La colonización multifocal por *Candida* spp. durante el ingreso, tras una cirugía cardíaca, es más frecuente en los pacientes que desarrollan una infección, pero no ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de la misma.
9. Los índices de colonización en los pacientes intervenidos de una cirugía cardíaca aumentan con el tiempo de estancia hospitalaria.
10. Los antifúngicos más frecuentemente empleados en los pacientes operados de una cirugía cardíaca con riesgo de padecer una infección fúngica son las equinocandinas, debido a la situación de brote por *C. auris*.
11. La mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca resulta mayor en aquellos pacientes que desarrollan una infección tras la cirugía, tanto en el postoperatorio inmediato como al mes y a los 6 meses de seguimiento.
12. El 15,6% de los pacientes que desarrollan una infección tras cirugía cardíaca fallecen a causa de la misma.

## **6. ANEXOS**



**ANEXO 1.** Principales microorganismos causantes de infección bacteriana y su clasificación

**BACTERIAS GRAMPOSITIVAS**

	<b>AEROBIOS</b>	<b>ANAEROBIOS</b>	<b>EXIGENTES</b>
<b>COCOS</b>	<u>ESTAFILOCOCOS:</u> <i>S. aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus, S. lugdunensis</i> <u>ESTREPTOCOCOS:</u> <i>S. pyogenes, S. agalactiae, S. disgalactiae, S. canis, S. anginosus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. grupo viridans, S. bovis, Gemella, Leuconostoc, Pediococcus</i> <i>Enterococcus: E. faecalis, E. faecium, E.gallinarum, E.casseliflavus</i>	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Abiotrophia</i> <i>Granulicatella</i>
<b>BACILOS</b>	<i>Bacillus, Corynebacterium, Gardnerella, Erysipelotrix, Listeria, Nocardia, Rhodococcus</i>	<i>Clostridium</i> <i>Actinomyces,</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i>	

**BACTERIAS GRAMNEGATIVAS**

	<b>AEROBIOS</b>	<b>ANAEROBIOS</b>	<b>EXIGENTES</b>
<b>COCOS</b>	<i>Neisseria</i> <i>Moraxella</i>	<i>Veillonella</i>	
<b>BACILOS</b>	<i>E. coli, Klebsiella, Enterobacter</i> <i>Citrobacter, Serratia, Proteus, Providencia, Morganella,</i> <i>Salmonella, Shigella, Yersinia, Acinetobacter, Stenotrophomona</i> <i>Pseudomonas, Aeromonas, Achromobacter, Burkholderia, Vibrio</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Porphyromonas</i>	<i>Capnocytofaga</i> <i>Haemophilus</i> <i>Cardiobacterium</i> <i>Eikenella</i> <i>Kingella</i> <i>Legionella</i> <i>Pasteurella</i> <i>Campylobacter</i> <i>Helicobacter</i>

**ANEXO 2.** Tipos de heridas basadas en la clasificación del *National Research Council* de los EE.UU..

**Cuadro I.**  
**Clasificación de los tipos de heridas.**

Tipo de herida	Características	Porcentaje de infección
Limpia	Cirugía sin infección o inflamación. No apertura de tracto respiratorio, gastrointestinal o urinario. Cierre primario	1.0-5.4%
Limpia-Contaminada	Cirugía con apertura de tracto respiratorio, gastrointestinal o urinario	2.1-9.5%
Contaminada	Cirugía con importante violación de asepsia y antisepsia. Gran contaminación del tracto digestivo, contacto con orina o bilis infectada. Heridas traumáticas recientes	3.4-13.2%
Sucia	Heridas traumáticas no recientes con desvitalización tisular importante, cirugía con criterios clínicos de infección o perforación de vísceras	3.1-12.8%

### ANEXO 3. Riesgo residual de infecciones transmitidas por transfusiones<sup>47</sup>.

Infección	Riesgo residual	Periodo de ventana y comentarios
Infecciones virales		
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	1/2 300 000	Ventana de 7 a 10 días
Hepatitis C (VHC)	1/1 800 000	Ventana de 7 a 10 días
Hepatitis B (VHB)	1/280 000-1/352 000	Ventana de 38 días
Virus linfotrópico de linfocitos T humanos (HTLV)	1/2 993 000	Ventana de 51 días, vínculo celular
Virus del Nilo Occidental (WNV)	Raro	11 casos notificados de 2003 a 2010
Citomegalovirus (CMV)-todos los donadores	1-3%	
Productos leucorreducidos	0.023%	
Infecciones de aparición reciente	Raras	Su incidencia es demasiado pequeña como para hacer una estimación
Enfermedad de Chagas y paludismo		La detección sistemática en donadores reduce el riesgo en Estados Unidos
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJv)		La incubación tarda años
Virus de dengue y especies de <i>Babesia</i>		Las epidemias transitorias agravan los riesgos
Parvovirus (B19v)		El virus puede ocasionar anemia aplásica en pacientes inmunodeprimidos
Contaminación bacteriana-todos los tipos	1/3 000	
Concentrado de eritrocitos	1/35 000	Menor riesgo que con los concentrados plaquetarios
Plaquetas en aféresis	1/15 000	La aféresis disminuye el riesgo

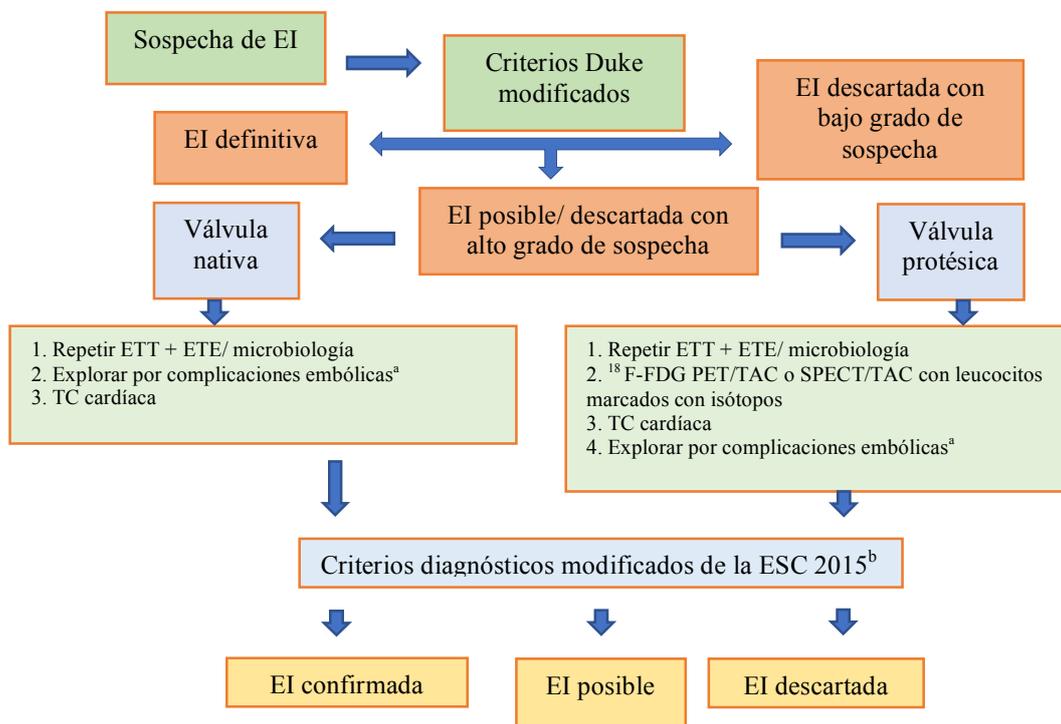
### ANEXO 4. Criterios modificados de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa.

<b>El definida</b>
<i>Criterios patológicos</i>
Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco o
Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa
<i>Criterios clínicos</i>
2 criterios mayores o
1 criterio mayor y 3 criterios menores o
5 criterios menores
<b>El posible</b>
1 criterio mayor y 1 criterio menor o
3 criterios menores
<b>El descartada</b>
Diagnóstico alternativo firme o
Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o
Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o
No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados

EI: endocarditis infecciosa.

<p><b>Major criteria</b></p> <p>Blood culture positive for IE</p> <p>Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: Viridans streptococci, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or</p> <p>Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures, defined as follows: At least 2 positive cultures of blood samples drawn &gt;12 h apart; or All of 3 or a majority of <math>\geq 4</math> separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart)</p> <p><b>Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or antiphase I IgG antibody titer &gt;1 : 800</b></p> <p>Evidence of endocardial involvement</p> <p>Echocardiogram positive for IE (TEE recommended in patients with prosthetic valves, rated at least "possible IE" by clinical criteria, or complicated IE [paravalvular abscess]; TTE as first test in other patients), defined as follows :</p> <p>Oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or Abscess; or New partial dehiscence of prosthetic valve New valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient)</p> <p><b>Minor criteria</b></p> <p>Predisposition, predisposing heart condition or injection drug use Fever, temperature <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above<sup>a</sup> or serological evidence of active infection with organism consistent with IE</p> <p><b>Echocardiographic minor criteria eliminated</b></p>
<p>NOTE. TEE, transesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography. <sup>a</sup> Excludes single positive cultures for coagulase-negative staphylococci and organisms that do not cause endocarditis.</p>

**ANEXO 5. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa<sup>95</sup>.**



EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada.

A. Mediante resonancia magnética cerebral, TC o PET/TC de cuerpo entero.

B. Se considera criterio mayor la identificación de lesiones por TC cardíaca. En caso de válvula protésica, se debe considerar criterio mayor la actividad anormal alrededor del lugar del implante detectada por <sup>18</sup>F-FDG PET/TC (si la prótesis ha estado implantada durante más de 3 meses) o por SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos. Se debe considerar criterio menor la identificación por técnicas de imagen únicamente (episodios silentes) de complicaciones embólicas recientes o aneurismas infecciosos.

## ANEXO 6. Criterios AKIN de definición y severidad de la disfunción renal aguda<sup>126</sup>

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dl ( $\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ ) or increase to more than or equal to 150% to 200% (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 6 hours
2 <sup>b</sup>	Increase in serum creatinine to more than 200% to 300% ( $> 2$ - to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 12 hours
3 <sup>c</sup>	Increase in serum creatinine to more than 300% ( $> 3$ -fold) from baseline (or serum creatinine of more than or equal to 4.0 mg/dl [ $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ] with an acute increase of at least 0.5 mg/dl [ $44 \mu\text{mol/l}$ ])	Less than 0.3 ml/kg per hour for 24 hours or anuria for 12 hours

## ANEXO 7. Escala APACHE II<sup>127</sup>

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		<b>&lt; 200</b>				
Si FiO2 $\geq 0.5$ (AaDO2)					<b>&gt; 70</b>	61-70		56-60	< 56
Si FiO2 $\leq 0.5$ (paO2)									
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
$\leq 44$	0	Postoperatorio programado							
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico							
55 - 64	3								
65 - 74	5								
$\geq 75$	6								
<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>									
Enfermedad crónica:									
Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático									
Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)									
Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar									
Renal: diálisis crónica									
Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas									

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Espinoza VH. Infectología Pediátrica [Internet]. México: Victor H. Espinoza. 2010 dic – [citado 2017 dic 12]. Disponible en: <https://www.infectologiapediatrica.com/blog/?p=249>.
2. Aris A. Francisco Romero, the first heart surgeon. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(3):870-1.
3. Westaby S. Landmarks in Cardiac Surgery. 1a ed. United Kingdom: CRC Press; 1998.
4. Søreide K, Søreide JA. Axel H. Cappelen, MD (1858–1919): First suture of a myocardial laceration from a cardiac stab wound. *J Trauma.* 2006;60(3): 653-4.
5. World Health Organization. (2002). Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide/editors: G. Ducloux, J. Fabry and L. Nicolle, 2nd. ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67350>
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, SEMICYUC, SEEIUC. Proyecto: “Prevención de la infección urinaria relacionada con sonda uretral en pacientes críticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos. ITU-Zero”. 2018-2020. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2018/04/itu-zero/definitivo/PROYECTO-ITU-ZERO-2018-2020.pdf>
7. Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública. Estudio EPINE-EPPS 2017 Según el protocolo “EPINE-Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals, ECDC, 2016-2017”. España: SEMPSPH; 2017. Estudio EPINE: 28. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS%202017%20Informe%20Global%20de%20España%20Resumen.pdf>.
8. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2017. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202017.pdf>
9. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2016. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202016.pdf>
10. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2015. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202015.pdf>
11. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2014. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202014.pdf>
12. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2013. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202013.pdf>
13. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2018. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202018.pdf>

14. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1423-32.
15. Ostrosky-Zeichner L. Clinical prediction rules for invasive candidiasis in the ICU: ready for prime time?. *Crit Care*. 2011;15(5):189.
16. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial Candidiasis: Antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol*. 2016;54(1):1-22.
17. Almirante B, Cuenca-Estrella M. Candidemia: impacto de los estudios epidemiológicos en la terapéutica y en el pronóstico de una infección grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):325-7.
18. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):5-10.
19. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):245-5.
20. Moret Calvo A. Repercusión de los factores clínicos y microbiológicos en la selección de la especie causal de candidemia en el paciente crítico adulto en un hospital terciario [master's thesis]. Valencia: Universidad de Valencia; 2017. 143 p.
21. Ramage G, Vandewalle K, Wickes BL, López-Ribot JL. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol*. 2001;18(4):163-70.
22. Rello J, Kollef MH, Díaz E, Rodríguez A. *Infectious Diseases in Critical Care*. 2a ed. Germany: Springer; 2007.
23. Gelijns AC, Moskowitz AJ, Acker MA, Argenziano M, Geller NL, Puskas JD, et al. Management practices and major infections after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):372-81.
24. Oliveira L, Martins S, Gonçalves R, Salla E, Tofano R, Gradim M. Impact of hospital infections on patients outcomes undergoing cardiac surgery at Santa Casa de Misericórdia de Marília. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29(2):167-76.
25. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015;29(2):113–23.
26. López Gomez A. Papel de la ventilación mecánica durante la circulación extracorpórea sobre los mediadores de la respuesta inflamatoria [master's thesis]. Valencia: Universidad de Valencia; 2015. 225 p.
27. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.

28. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;102(1):188-203.
29. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part I: Duration. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(1):397-404.
30. Lohser J, Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: A review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesth Analg*. 2015;121(2):302-18.
31. Stephens RS, Shah AS, Whitman GJ. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(3):1122-9.
32. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(3):185-211.
33. Fowler VG, O'Brain SJ, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation*. 2005;(1):112:1358-65.
34. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet*. 2002;359:1194-9.
35. Ivancan V, Pavlek M, Čolak Z, Gabelica R, Mazar M, Konosic S, et al. Cardiac surgery and sepsis in postoperative period – our experience. *Signa Vitae* 2016; 11(2):44-6.
36. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* 2003;124(6):2244-55.
37. Gulack BC, Kirkwood KA, Shi W, Smith PK, Alexander JH, Burks SG, et al. Secondary surgical-site infection after coronary artery bypass grafting: A multi-institutional prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(4):1555-62.
38. Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, Dilly MP, Provenchere S, Lucet JC, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score. *Crit Care Med*. 2014; 42:1150–6.
39. Sahu MK, Siddharth B, Choudhury A, Vishnubhatla S, Singh SP, Menon R, et al. Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and their antibiotic resistance patterns in a high volume cardiac surgical intensive care unit. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(2):281-7.
40. Iino K, Miyata H, Motomura N, Watanabe G, Tomita S, Takemura H, et al. Prolonged cross-clamping during aortic valve replacement is an independent predictor of postoperative morbidity and mortality: Analysis of the Japan Cardiovascular Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):602-9.
41. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):2194-201.

42. España. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Boletín Oficial del Estado, 20 de septiembre de 2005, núm 225.
43. España. Real Decreto 1343/2007, de 11 de octubre, por el que se establecen normas y especificaciones relativas al sistema de calidad de los centros y servicios de transfusión. Boletín Oficial del Estado, 1 de noviembre de 2007, núm 262.
44. España. Real Decreto 905/2018, de 20 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 1343/2007, de 11 de octubre, por el que se establecen normas y especificaciones relativas al sistema de calidad de los centros y servicios de transfusión. Boletín Oficial del Estado, 27 de julio de 2018, núm 181.
45. Patel NN, Avlonitis VS, Jones HE, Reeves BC, Sterne JA, Murphy GJ. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(12):543-53.
46. Skubas NJ, Lichtman AD, Wang CJ, Sharma A, Thomas SJ. Anestesia para cirugía cardíaca. En: Barash, PG, Cullen BF, Stoeling RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, et al, editores. *Anestesia clínica*. 8ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2018. p 1077-11.
47. Carabini LM, Ramsey G. Hemostasia y medicina transfusional. En: Barash, PG, Cullen BF, Stoeling RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, et al, editores. *Anestesia clínica*. 8ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2018. p. 419-457.
48. Opelz G, Terasaki PI. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med*. 1978;299(15):799-803.
49. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Euben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2013;110(5):690-701.
50. Lannan KL, Sahlera J, Spinellib SL, Phipps RP, Blumbergb N. Transfusion immunomodulation — the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50(1):61–8.
51. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldi D, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*. 2010;115(21):4284-92.
52. Tauriainen T, Kinnunen EM, Laitinen I, Anttila V, Kiviniemi T, Airaksinen J, et al. Transfusion and blood stream infections after coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(2):325-7.
53. Garrido RQ, Pessanha B, Andrade N, Correia MG, Weksler C, Golebiovski W, et al. Risk factors for early onset prosthetic valve endocarditis: a case-control study. *J Hosp Infect*. 2018;100(4):437-43.
54. Ming Y, Liu J, Zhang F, Chen C, Zhou L, Du L, et al. Transfusion of red blood cells, fresh frozen plasma, or platelets is associated with mortality and infection after cardiac surgery in a dose-dependent manner. *Anesth Analg*. 2020;130(2):488-97.

55. Vamvakas EC, Moore SB. Blood transfusion and postoperative septic complications. *Transfusion*. 1994;34(8):714-27.
56. Ali ZA, Lim E, Motalleb-Zadeh R, Ali AA, Callaghan CJ, Gerrard C, et al. Allogenic blood transfusion does not predispose to infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(5):1542-6.
57. Chenouard A, Rozé JC, Hanf M, Macher J, Liet JM, Gournay V, et al. Evaluation of the relationship between plasma transfusion and nosocomial infection after cardiac surgery in children younger than 1 year. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(2):139-45.
58. Shehata N, Mistry N, Da Costa BR, Pereira TV, Whitlock R, Curley G, et al. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(13):1081-88.
59. Jiang WL, Hu XP, Hu ZP, Tang Z, Wu HB, Chen LH, et al. Morbidity and Mortality of Nosocomial Infection after Cardiovascular Surgery: A Report of 1606 Cases. *Curr Med Sci*. 2018;38(2):329-35.
60. Andrioli E, Cavalheiro R, Furtado G, Gomes W, Medeiros E. Healthcare-associated infections in the postoperative period after cardiac surgery. *Int J Infect Control*. 2018;14(1):1-10.
61. Mazzeffi M, Gammie J, Taylor B, Cardillo S, Haldane-Lutterodt N, Amoroso A, et al. Healthcare-associated Infections in cardiac surgery patients with prolonged Intensive Care Unit stay. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(4):1165-70.
62. Álvarez Lerma F, Carrasco M, Otal JJ, Palomard M, Olaechea P, Peris X, et al. Infecciones relacionadas con dispositivos invasivos después de cirugía cardíaca. *Med Intensiva*. 2013;37(9):584-92.
63. Chen LF, Arduino JM, Sheng S, Muhlbaier LH, Kanafani ZA, Harris AD, et al. Epidemiology and outcome of major postoperative infections following cardiac surgery: risk factors and impact of pathogen type. *Am J Infect Control*. 2012; 40(10):963-8.
64. Michalopoulos A, Geroulanos S, Rosmarakis ES, Falagas ME. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(4):456-60.
65. Tewarie L, Moza AK, Khattab MA, Autschbach R, Zayat R. Effective Combination of Different Surgical Strategies for Deep Sternal Wound Infection and Mediastinitis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;25(2):102-10.
66. Jolivet S, Lescure FX, Armand-Lefevre L, Raffoul R, Dilly MP, Ghodbane W, et al. Surgical site infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(3):283-8.
67. Cove ME, Spelman DW, MacLaren G. Infectious complications of cardiac surgery: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(6):1094-100.
68. Gonçalves da Silva Q, Barbosa M. Risk factors for surgical site infection in cardiac surgery. *Acta paul. enferm*. 2012;25(2):89-95.

69. Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Procedure-associated Module SSI. 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscasicurrent.pdf>.
70. Figuerola A, Rodríguez G, Bustamante J, San Román JM, Durán M. Epidemiological surveillance of surgical site infection and its risk factors in cardiac surgery: A prospective cohort study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(9):842-8.
71. Mannien J, Wille JC, Kloek JJ, VanBenthem BHB. Surveillance and epidemiology of surgical site infections after cardiothoracic surgery in The Netherlands, 2002- 2007. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(4):899–904.
72. Haley VB, Van Antwerpen C, Tsivitis M, Doughty D, Gase KA, Hazamy P, et al. Risk factors for coronary artery bypass graft chest surgical site infections in NewYork State, 2008. *Am J Infect Control*. 2012;40(1):22-8.
73. Raja SG, Rochon M, Jarman JWE. Brompton Harefield Infection Score (BHIS): Development and validation of a stratification tool for predicting risk of surgical site infection after coronary artery bypass grafting. *Int J Surg*. 2015;69-73.
74. Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2018. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. Device-associated Module. PNEU. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvcapcurrent.pdf>
75. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2017;50:1700582. [<https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>].
76. He S, Chen B, Li W, Yan J, Chen L, Wang X, et al. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):3148-55.
77. Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Critical Care*. 2009 May 22. [Epub ahead of print]. Disponible en <http://ccforum.com/content/13/3/R80>.
78. Kinlin LM, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Derivation and validation of a clinical prediction rule for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):493-501.
79. Guimaraes I, Torres D, Ribeiro F. Impact of respiratory infection in the results of cardiac surgery in a tertiary hospital in Brazil. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015;30(3):360-4.
80. Strobel R, Liang Q, Zhang M, Wu X, Rogers MA, Theurer PF, et al. A Preoperative risk model for postoperative pneumonia following coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(4):1213-19.
81. López MJ, Cortés JA. Colonización e infección de la vía urinaria en el paciente críticamente enfermo. *Medicina Intensiva*. 2012;36(2):143-51.

82. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
83. Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2018. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI] Events. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7pscscauticurrent.pdf>.
84. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/cauti/>.
85. Skogberg K, Kontula K, Järvinen A, Lyytikäinen O. Bloodstream infections following different types of surgery in a Finnish tertiary care hospital, 2009-2014. *Journal of Hospital Infection*. 2018;99(1):89-93.
86. Wójkowska J, Baran M, Drwiła R, Ziętkiewicz M, Foryciarz E, Synowiec E, et al. Factors influencing the occurrence of nosocomial bloodstream infections observed in thoracic and cardiosurgical postoperative care units. *Anestezjol Intens Ter*. 2012;44(1):16-20.
87. Murray MT, Krishnamurthy G, Corda R, Turcotte RF, Jia H, Bacha E, et al. Surgical site infections and bloodstream infections in infants after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(1):259-65.
88. Tsereteli M, Malania L, Tsereteli D, Tsagareishvili O, Vashakidze E. Bloodstream infections associated with intensive care unit at a multiprofile hospital, Tbilisi, Georgia. *Georgian Med News*. 2018;(282):113-6.
89. Trethon A, Prinz G, Varga A, Kocsis I. Characteristics of nosocomial bloodstream infections at a Hungarian cardiac surgery centre. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2012;59(2):271-83.
90. Deptuła A, Trejnowska E, Dubiel G. Prevalence of healthcare-associated infections in Polish adult intensive care units: summary data from the ECDC European Point Prevalence Survey of Hospital-associated Infections and Antimicrobial Use in Poland 2012-2014. *Hosp Infect*. 2017;96(2):145-50.
91. Ministerio de Sanidad y Consumo, World Health Organization, Semicyuc. Protocolo prevención de las bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales (brc) en las UCI españolas. Protocolo bacteriemia zero. ANEXOS Bacteriemia zero. Versión 1. Anexo 20-definiciones. PAG 32-34
92. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2725-32.
93. Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections 2018. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). Disponible en: [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc\\_clabscurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf).

94. Silveti S, Ranucci M, Pistuddi V, Isgrò G, Ballotta A, Ferraris L, et al. Bloodstream infections during post-cardiotomy extracorporeal membrane oxygenation: Incidence, risk factors, and outcomes. *Int J Artif Organs*. 2019;42(6):299-306.
95. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):69.e1-e49.
96. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
97. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Villasboa A, Amadorc J, Almiralld J, Posadae MP, et al. Estudio epidemiológico de infección por *Clostridium difficile* en pacientes críticos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2014;38(9):558-66.
98. Kirkwood KA, Gulack BC, Iribarne A, Bowdish ME, Greco G, Mayer ML, et al. A multi-institutional cohort study confirming the risks of *Clostridium difficile* infection associated with prolonged antibiotic prophylaxis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(2):670-8.
99. Alcalá L, Mena A, Niubó J, Marín M. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(9):595–602.
100. Martínez-Meléndez A, Camacho A, Morfin R, Maldonado HJ, Villarreal L, Garza E. Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol*. 2017;23(9):1552-67.
101. Clifford L, Gerding D, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
102. Vondran M, Schack S, Garbade J, Binner C, Mende M, Rastan AJ, et al. Evaluation of risk factors for a fulminant *Clostridium difficile* infection after cardiac surgery: a single-center, retrospective cohort study. *BMC Anesthesiology*. 2018;18(1):133.
103. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi*. 2017;3(4):57.
104. Quindós G. Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(4):171-8.
105. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(7):9-18.
106. Pemán J, Almirante B. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por levaduras: papel de los nuevos antifúngicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(13):38-46.
107. García J, Pemán J. Diagnóstico microbiológico de las micosis invasoras. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(4):179-85.

108. Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, Molina JM, Aleixandre López AI, Cabezas AH, et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. *Rev Iberoam Micol.* 2017;34(1):23-7.
109. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ('*Candida* score') for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006;34(3):730-7.
110. Pemán J, Aguilar G, Valía J, Salavert M, Navarro D, Zaragoza R, et al. Jávea consensus guidelines for the treatment of *Candida* peritonitis and other intra-abdominal fungal infections in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol.* 2017;34(3):130-42.
111. Ortíz Ruiz G, Osorio J, Valderrama S, Álvarez D, Elías R, Calderón J, et al. Factores de riesgo asociados a candidemia en pacientes críticos no neutropénicos en Colombia. *Medicina intensiva.* 2016;40(3):139-44.
112. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014;40(6):808-19.
113. Benedict K, Richardson M, Vallabhaneni S, Jackson BR, Chiller T. Emerging issues, challenges, and changing epidemiology of fungal disease outbreaks. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12): 403-11.
114. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(4):271-6.
115. Pasero D, De Rosa FG, Rana NK, Fossati L, Davi A, Rinaldi M, et al. Candidemia after cardiac surgery in the intensive care unit: An observational study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(3):374-8.
116. Forstner C, Lassnigg A, Tobudic S, Schiferer A, Fischer H, Graninger W, et al. A prospective analysis of invasive candidiasis following cardiac surgery: Severity markers are predictive. *J Infect.* 2013;66(6):528-35.
117. Simon J, Sun HY, Leong HN, Barez MYC, Huang P-Y, Talwar D, et al. Echinocandins in invasive candidiasis. *Mycoses.* 2013;56(6):601-9.
118. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(7):19-37.
119. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):1-50.
120. Engelman R, Shahian D, Shemin R, Sloane T, Bratzler D, Edwards F, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1569-76.

121. Lador A, Nasir H, Mansur N, Sharoni E, Biderman P, Leiboviciet L, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):541-50.
122. Poeran J, Mazumdar M, Rasul R, Meyer J, Sacks HS, Koll BS, et al. Antibiotic prophylaxis and risk of *Clostridium difficile* infection after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(2):589-97.
123. Al-Dorzi HM, Sakkijha H, Khan R, Aldabbagh T, Toledo A, Ntinika P, et al. Invasive candidiasis in critically ill patients: A prospective cohort study in two tertiary care centers. *J Intensive Care Med.* 2018 Jan 1. [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0885066618767835>
124. Garnacho J, Díaz A, Ruiz M, García E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Cli.* 2012;30(6):338-43.
125. Harkness A, Ring L, Augustine DX, Oxborough D, Robinson S, Sharma V. Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2020;7(1):G1–G18.
126. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. Disponible en: <http://ccforum.com/content/11/2/R31>
127. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
128. Bouza E, Hortal J, Muñoz P, Pérez MJ, Riesgo MJ, Hiesmayr M, European Study Group on Nosocomial Infections and the European Workgroup of Cardiothoracic Intensivists. Infections following major heart surgery in European intensive care units: there is room for improvement (ESGNI 007 Study). *J Hosp Infect.* 2006;63(4):399-405.
129. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *Journal of Statistical Software.* 2010;33(1):1-22.
130. Nicholson MR, Huesman LA. Controlling the usage of intranasal mupirocin does impact the rate of *Staphylococcus aureus* deep sternal wound infections in cardiac surgery patients. *Am J Infect Control.* 2006;34(1):44–48.
131. Konvalinka A, Errett L, Fong IW. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect.* 2006;64(2):162-68.
132. Ledur P, Almeida L, Pellandra LC, Schaan BA. Preditores de infecção no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26(2):190-96.
133. Múnez E, Ramos A, ÁlvarezdeEspejo T, Vaqué J, Castedo E, Martínez-Hernández J, et al. Etiología de las infecciones del sitio quirúrgico en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. *CirCardiov.* 2013;20(3):139–143.
134. Olsen M, Krauss M, Agniel D, Schootman M, Gentry C, Yan Y, et al. Mortality Associated with Bloodstream Infection after Coronary Artery Bypass Surgery. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1537-46.

135. Lola I, Levidiotou S, Petrou A, Arnaoutoglou H, Apostolakis E, Papadopoulos GS. Are there independent predisposing factors for postoperative infections following open heart surgery?. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:151.
136. Hooton T, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(5):625-63.
137. Luckraz H, Manga N, Senanayake E, Abdelaziz M, Gopal S, Charman SC, et al. Cost of treating ventilator-associated pneumonia post cardiac surgery in the National Health Service: Results from a propensity-matched cohort study. *J Intensive Care Soc*. 2018;19(2):94-100.
138. González-Romo F, Picazo JJ, García A, Labrador M, Barrios V, Magro MC, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(2):142-168.
139. Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tasiás-Pitarch M, Aleixandre-López AI, Martínez-Morel H, Calabuig E, et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses*. 2018;61(7):498-505.
140. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2016;5:35.
141. Leal S, Rinco M, García-Curiel A, Herruzo A, Camacho P, Garnacho J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 2001;119(5):1461-8.
- 142 Rogers M, Blumberg N, Saint S, Langa K, Nallamotheu B. Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Medicine*. 2009;7:37. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-37>
143. Spiess BD, Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body S, et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion*. 2004;44(8):1143-48.
144. Aubron C, Flint AW, Bailey M, Pilcher D, Cheng AC, Hegarty C, et al. Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients?. *Critical Care*. 2017;21:2.
145. Bilgin YM, Van de Watering LMG, Versteegh MIM, van Oers MHJ, Vamvakas EC, Brand A. Postoperative complications associated with transfusion of platelets and plasma in cardiac surgery. *Transfusion*. 2011;51(12):2603-10.
146. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-22.



