

## Artículo original

## Complicaciones infecciosas relacionadas con la asistencia circulatoria mecánica de corta duración en candidatos a trasplante cardiaco urgente



Miguel Solla-Buceta<sup>a</sup>, Francisco González-Vílchez<sup>b</sup>, Luis Almenar-Bonet<sup>c,d</sup>, José Luis Lambert-Rodríguez<sup>e</sup>, Javier Segovia-Cubero<sup>d,f</sup>, José González-Costello<sup>g</sup>, Juan F. Delgado<sup>d,h,i</sup>, Félix Pérez-Villa<sup>d,j</sup>, María G. Crespo-Leiro<sup>d,k</sup>, Diego Rangel-Sousa<sup>l</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>d,m</sup>, Gregorio Rábago-Juan-Aracil<sup>n</sup>, Luis De-la-Fuente-Galán<sup>o</sup>, Teresa Blasco-Peiró<sup>p</sup>, Daniela Hervás-Sotomayor<sup>q</sup>, Iris P. Garrido-Bravo<sup>r</sup>, Sonia Mirabet-Pérez<sup>s</sup>, Javier Muñoz<sup>d,t</sup> y Eduardo Barge-Caballero<sup>d,k,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>c</sup>Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Universitat de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>h</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Fundación de Investigación I+12, Madrid, España

<sup>i</sup>Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>j</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

<sup>k</sup>Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

<sup>l</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>m</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Universidad Europea, Madrid, España

<sup>n</sup>Servicio de Cirugía Cardiaca, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>o</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>p</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>q</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>r</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>s</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>t</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidade da Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

## Historia del artículo:

Recibido el 16 de junio de 2020

Aceptado el 11 de noviembre de 2020

On-line el 14 de enero de 2021

## Palabras clave:

Infección

Trasplante cardiaco

Asistencia circulatoria mecánica

Asistencia ventricular

ECMO

Cuidados críticos

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El uso de dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de corta duración como puente a trasplante es frecuente en España. Se desconocen la epidemiología y la repercusión de las complicaciones infecciosas en estos pacientes.

**Métodos:** Descripción sistemática de la epidemiología y análisis de la repercusión pronóstica de las complicaciones infecciosas en un registro multicéntrico retrospectivo de pacientes tratados con dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de corta duración como puente a trasplante cardiaco urgente entre 2010 y 2015 en 16 hospitales españoles.

**Resultados:** Se estudió a 249 pacientes; 87 (34,9%) de ellos tuvieron un total de 102 infecciones. La vía respiratoria fue la localización más frecuente (n = 47; 46,1%). En 78 casos (76,5%) se obtuvo confirmación microbiológica; se aislaron en total 100 gérmenes causales, con predominio de bacterias gramnegativas (n = 58, 58%). Los pacientes con complicaciones infecciosas presentaron mayor mortalidad durante el periodo de asistencia circulatoria mecánica (el 25,3 frente al 12,3%; p = 0,009) y menor probabilidad de recibir un trasplante (el 73,6 frente al 85,2%; p = 0,025) que los pacientes sin infección. La mortalidad posoperatoria tras el trasplante fue similar en ambos grupos (con infección, el 28,3%; sin infección, el 23,4%; p = 0,471).

**Conclusiones:** Los pacientes tratados con dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de corta duración como puente al trasplante cardiaco están expuestos a un alto riesgo de complicaciones infecciosas, las cuales se asocian con una mayor mortalidad en espera del órgano.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, As Xubias 84, 15006 A Coruña, España.

Correo electrónico: [eduardo.barge.caballero@sergas.es](mailto:eduardo.barge.caballero@sergas.es) (E. Barge-Caballero).

## Infectious complications associated with short-term mechanical circulatory support in urgent heart transplant candidates

### ABSTRACT

#### Keywords:

Infection  
Heart transplant  
Mechanical circulatory support  
Ventricular assist device  
ECMO  
Critical care

**Introduction and objectives:** Short-term mechanical circulatory support is frequently used as a bridge to heart transplant in Spain. The epidemiology and prognostic impact of infectious complications in these patients are unknown.

**Methods:** Systematic description of the epidemiology of infectious complications and analysis of their prognostic impact in a multicenter, retrospective registry of patients treated with short-term mechanical devices as a bridge to urgent heart transplant from 2010 to 2015 in 16 Spanish hospitals.

**Results:** We studied 249 patients, of which 87 (34.9%) had a total of 102 infections. The most frequent site was the respiratory tract (n = 47; 46.1%). Microbiological confirmation was obtained in 78 (76.5%) episodes, with a total of 100 causative agents, showing a predominance of gram-negative bacteria (n = 58, 58%). Compared with patients without infection, those with infectious complications showed higher mortality during the support period (25.3% vs 12.3%,  $P = .009$ ) and a lower probability of receiving a transplant (73.6% vs 85.2%,  $P = .025$ ). In-hospital posttransplant mortality was similar in the 2 groups (with infection: 28.3%; without infection: 23.4%;  $P = .471$ ).

**Conclusions:** Patients supported with temporary devices as a bridge to heart transplant are exposed to a high risk of infectious complications, which are associated with higher mortality during the organ waiting period.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

ACM: asistencia circulatoria mecánica  
DAV: dispositivo de asistencia ventricular  
ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana  
IC95%: intervalo de confianza del 95%  
INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*  
TxC: trasplante cardiaco

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años hemos asistido a un incremento progresivo del número de candidatos a trasplante cardiaco (TxC) que requieren asistencia circulatoria mecánica (ACM). En España predomina el empleo de dispositivos de ACM de corta duración, en cierta medida como consecuencia de las peculiaridades de nuestro sistema nacional de distribución de órganos, que confiere el nivel de máxima prioridad en la lista de espera (urgencia grado 0) a estos candidatos<sup>1</sup>.

La alta incidencia de eventos clínicos adversos —tromboembolias, hemorragias, infecciones— es el principal inconveniente de los dispositivos de ACM. En la literatura hay extensa información referente a las complicaciones asociadas con los dispositivos de ACM de larga duración<sup>2</sup>, procedente de ensayos clínicos y registros multicéntricos. Sin embargo, muy pocas han abordado de manera sistemática la incidencia y la repercusión clínica de las complicaciones asociadas con los dispositivos de ACM de corta duración.

Las complicaciones infecciosas podrían llegar a afectar a algo más de la mitad de los pacientes tratados con oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO)<sup>3</sup> y dispositivos de asistencia ventricular (DAV) de corta duración<sup>4</sup>. No obstante, la información publicada sobre el tema procede en su mayor parte de pequeños estudios unicéntricos, condicionados por prácticas locales y entornos epidemiológicos concretos. Hasta el momento, no se ha analizado de manera sistemática la potencial repercusión de las

complicaciones infecciosas en el caso concreto de los pacientes que reciben ACM de corta duración como puente directo al TxC.

En vista de esta laguna en el conocimiento, nos propusimos realizar un análisis sistemático de los agentes causales, los factores de riesgo y las implicaciones pronósticas de las complicaciones infecciosas asociadas con los dispositivos de ACM de corta duración en los candidatos a TxC urgente en España. Para ello se empleó la información clínica recogida en un registro multicéntrico.

### MÉTODOS

#### Descripción del estudio

El estudio ASIS-TC (Empleo de los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de corta duración como puente a trasplante cardiaco urgente en España) es un registro retrospectivo en el que se incluyó a los pacientes consecutivos en la lista de espera urgente de la Organización Nacional de Trasplantes (urgencia grado 0) para un primer TxC no multiorgánico y asistidos con dispositivos de ACM de corta duración entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015<sup>1</sup>. Se consideraron dispositivos de ACM de corta duración el ECMO venoarterial y los DAV de corta duración de inserción quirúrgica o percutánea. Los 16 centros trasplantadores de España participaron en el registro. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica de la comunidad autónoma de Galicia.

En el presente artículo se describe un subanálisis de la información recogida en el estudio ASIS-TC que se centra en la incidencia y la repercusión pronóstica de las complicaciones infecciosas en pacientes tratados con ACM de corta duración como puente a TxC. Se trata, por lo tanto, de un análisis retrospectivo de una base de datos preexistente que no fue diseñada específicamente para esta finalidad.

Se excluyó a los pacientes del registro que habían recibido asistencia con más de un dispositivo de ACM o habían sufrido alguna infección tratada con antibioterapia durante el periodo de ingreso hospitalario que precedió al implante del dispositivo de ACM.

## Definición de complicaciones infecciosas

La variable de resultado principal del estudio fue la infección que se presenta durante la asistencia con dispositivos de ACM de corta duración, definida como cualquier episodio de infección probada por cultivos y diagnosticada después de la inserción del dispositivo y antes de su explante o antes de la cirugía del TxC, independientemente de la terapia empleada. Los episodios de sospecha de infección diagnosticados por hallazgos clínicos, analíticos y de imagen típicos, pero sin confirmación microbiológica de un germen causal, también se consideraron eventos infecciosos, pero únicamente en el caso de que los pacientes hubiesen recibido tratamiento antibiótico endovenoso empírico. Las infecciones registradas se clasificaron *a posteriori* en específicas, relacionadas o no relacionadas con el ACM según la nomenclatura de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*<sup>5</sup>.

La asignación de episodios de infección, focos y gérmenes causales fue responsabilidad del equipo investigador local y se realizó con base en la información contenida en la historia clínica de los pacientes, dada la naturaleza retrospectiva del registro.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas, mediante proporciones. Para el análisis de diferencias entre grupos, se empleó la prueba de la t de Student para el caso de las primeras y el test de la  $\chi^2$  para las segundas. Dada su asimetría, se presenta también la mediana [intervalo intercuartílico] de la duración de la ACM.

Se estimó la tasa de incidencia de infección (episodios/1.000 pacientes-día) durante el periodo de ACM, tanto en la cohorte total como en los subgrupos de pacientes tratados con cada tipo de dispositivo. La probabilidad acumulada de infección según la duración de la ACM se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.

Se utilizó un modelo multivariable de regresión logística por pasos hacia atrás con un criterio de salida de  $p < 0,05$  para identificar los factores clínicos asociados de modo independiente con el riesgo de infección durante la ACM. En el primer paso de

dicho modelo se introdujeron las variables que mostraban una asociación univariante estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con el evento en estudio.

La regresión logística se empleó también para ajustar el efecto de la infección asociada con la ACM en la mortalidad durante el propio periodo de asistencia. En este caso, se hizo un ajuste dirigido forzando la inclusión como covariables de varios factores clínicos que se consideraron potenciales factores de confusión según el razonamiento clínico (edad, sexo, tipo de cardiopatía subyacente, perfil INTERMACS y tipo de dispositivo de ACM).

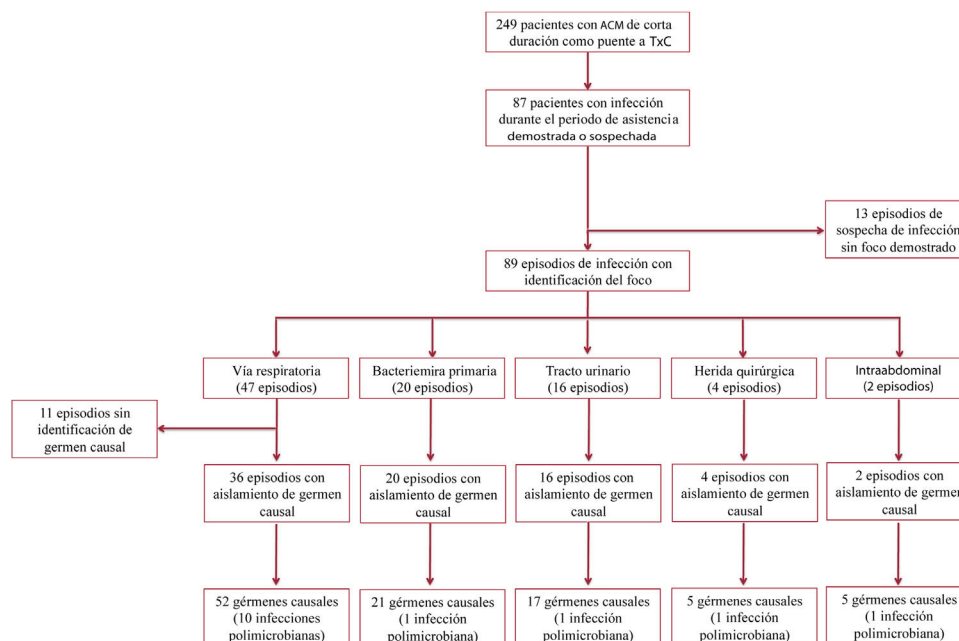
El análisis estadístico se realizó con SPSS 20 y Epidat 4.1. Se consideró un nivel de significación  $p < 0,05$  para todos los contrastes.

## RESULTADOS

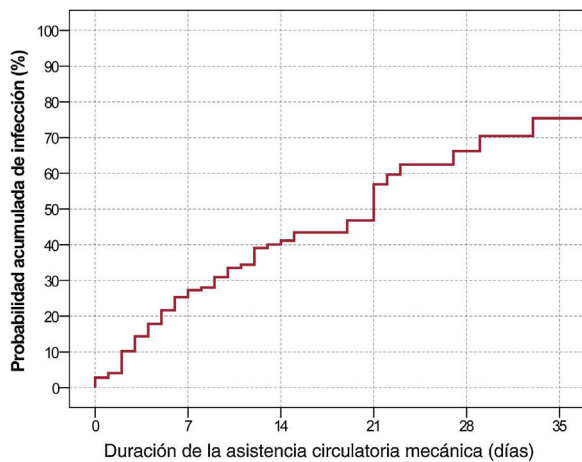
### Incidencia de infección

En el registro ASIS-TC se incluyó a 291 pacientes procedentes de 16 centros hospitalarios españoles. Se excluyó del presente análisis a 21 pacientes que habían recibido asistencia con más de 1 dispositivo y otros 21 pacientes que habían sufrido alguna complicación infecciosa durante la estancia hospitalaria previa al implante. Por este motivo, la muestra analizada finalmente estaba formada por 249 sujetos. De ellos, se asistió a 151 (60,6%) con ECMO venoarterial (146 con canulación periférica y 5 con canulación central), a 11 (4,4%) con DAV percutáneos (todos Impella Recover implantados mediante acceso femoral) y a 87 (34,9%) con DAV de inserción quirúrgica (67 Levitronix Centrimag, 17 Abiomed BVS 5000, 1 Abiomed AB5000, 1 Sorin Revolution y 1 Maquet Rotaflow).

La duración media de la ACM fue de  $12,1 \pm 11,3$  días, con una mediana de 9 [4-17] días. En este periodo, 87 pacientes (34,9%) tuvieron un total de 102 episodios de infección; se registraron 3 episodios de infección en 2 pacientes, 2 en 11 pacientes y 1 en 74 pacientes. La figura 1 muestra un diagrama de flujo en el que se detalla la distribución de los episodios de infección nosocomial diagnosticados en los pacientes del estudio.



**Figura 1.** Diagrama de flujo en el que se detalla la distribución de los focos de infección en los pacientes del estudio. ACM: asistencia circulatoria mecánica; TxC: trasplante cardiaco.



**Figura 2.** Probabilidad acumulada de infección asociada con la asistencia circulatoria mecánica: análisis de Kaplan-Meier.

Se estimó una tasa de incidencia total de infección nosocomial de 33,8 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 27,6-41,1) episodios/1.000 pacientes-día de asistencia. La figura 2 representa la probabilidad acumulada de infección en relación con la duración de la ACM, estimada mediante el método de Kaplan-Meier.

### Focos de infección y gérmenes causales

Se obtuvo confirmación microbiológica mediante cultivo en 78 (76,5%) de los 102 episodios de infección nosocomial; en 14 (17,9%) de ellos, la etiología fue polimicrobiana. Entre los 24 casos de infección sospechada sin confirmación microbiológica, en 11 se atribuyó a un probable foco respiratorio según los datos clínicos (figura 1).

En total, se identificaron 100 gérmenes causales: 58 casos (58%) de bacterias gramnegativas, 28 (28%) de bacterias grampositivas, 11 (11%) de hongos y 3 (3%) de virus. La relación de gérmenes causales aislados se detalla en la tabla 1.

El tracto respiratorio (n = 47; 46,1%) y el tracto urinario (n = 16; 15,6%) fueron las localizaciones de infección más frecuentes. Se documentaron 20 episodios de bacteriemia: 11 en relación con infección de catéteres centrales, 3 en relación con infección del dispositivo de ACM y 6 bacteriemias primarias o de origen desconocido. Además, otros 5 pacientes presentaron diseminación hematogena desde un foco infeccioso primario. Cuatro pacientes presentaron infecciones superficiales de la herida quirúrgica: 3 con ECMO veno-arterial con canulación periférica y 1 con DAV implantado mediante esternotomía.

De los 89 episodios de infección registrados en los que fue posible identificar un foco, 3 (3,4%) cumplían los criterios definidos para ser clasificadas como infecciones específicas de la ACM, 21 (23,6%) como infecciones relacionadas con la ACM y 65 (73%) como infecciones no relacionadas con la ACM, de acuerdo con la nomenclatura recomendada por la *International Society for Heart and Lung Transplantation*<sup>5</sup>.

### Características clínicas de los pacientes con y sin infección nosocomial

La tabla 2 muestra las características clínicas de los pacientes que sufrieron una infección durante el periodo de ACM y de los que no. En el grupo de pacientes que sufrieron una infección, se observó

**Tabla 1**

Focos de infección y gérmenes aislados en los cultivos. N representa el número de episodios de infección registrados para cada uno de los focos

	n <sup>a</sup>
<i>Infección respiratoria</i>	47
Acinetobacter spp.	1
Candida spp.	8
Enterococcus spp.	1
Enterobacter spp.	8
Escherichia coli	2
Haemophilus spp.	4
Klebsiella spp.	5
Moraxella spp.	1
Proteus spp.	1
Pseudomonas spp.	5
Serratia spp.	2
Staphylococcus aureus	4
Staphylococcus coagulasa negativo	2
Streptococcus spp.	3
Adenovirus	1
Rhinovirus	1
Virus respiratorio sincitial	1
Delftia acidovorans	1
Bacilo gramnegativo no identificado	1
Germen no identificado	11
<i>Infección urinaria</i>	16
Candida spp.	2
Enterococcus spp.	4
Escherichia coli	4
Klebsiella spp.	3
Proteus spp.	2
Pseudomonas spp.	1
Saccharomyces spp.	1
<i>Bacteriemia<sup>b</sup></i>	20
Acinetobacter spp.	1
Enterobacter spp.	1
Enterococcus spp.	2
Escherichia coli	3
Klebsiella spp.	2
Propionibacterium spp.	1
Pseudomonas spp.	4
Staphylococcus aureus	2
Staphylococcus coagulasa negativo	5
<i>Infección de herida quirúrgica</i>	4
Acinetobacter spp.	1
Enterococcus spp.	1
Pseudomonas spp.	1
Staphylococcus aureus	1
Staphylococcus coagulasa negativo	1
<i>Infección intraabdominal</i>	2
Clostridium difficile	1
Escherichia coli	1
Enterococcus spp.	1
Morganella spp.	1
Pseudomonas spp.	1
<i>Sospecha de infección de foco desconocido</i>	13

<sup>a</sup> Número de episodios en cada uno de los focos. Se aisló más de un germen causal (es decir, infección polimicrobiana) en 10 infecciones respiratorias, 1 infección urinaria, 1 bacteriemia, 1 infección de herida quirúrgica y 1 infección intraabdominal.

<sup>b</sup> Se excluye de esta definición la diseminación hematogena desde un foco primario.

**Tabla 2**

Comparación de las características clínicas de los pacientes del estudio en función de la presencia o ausencia de infecciones asociadas con la asistencia circulatoria mecánica

	Infección (n=87)	Sin infección (n=162)	p
<b>Características clínicas previas a la ACM</b>			
Edad (años)	51,5 ± 12,3	49,5 ± 12,5	0,239
Mujeres	18 (20,7)	41 (25,3)	0,414
Pacientes en lista de espera para trasplante antes del implante	24 (27,6)	50 (30,9)	0,589
Días desde el ingreso hasta el implante del dispositivo	10,1 ± 15,7	12,9 ± 22,6	0,326
Cardiopatía isquémica	52 (59,8)	79 (48,8)	0,097
Shock secundario a infarto agudo de miocardio	32 (36,8)	50 (30,9)	0,343
Shock poscardiotomía	5 (5,7)	16 (9,9)	0,264
Parada cardiorrespiratoria	13 (14,9)	21 (13)	0,664
Dispositivo intracardiaco implantable	25 (28,7)	46 (28,4)	0,955
Esternotomía previa	18 (20,7)	31 (19,1)	0,769
Diabetes mellitus	21 (24,1)	36 (22,2)	0,732
Enfermedad arterial periférica	5 (5,7)	10 (6,2)	0,893
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8 (9,2)	9 (5,6)	0,278
Neoplasia previa	1 (1,1)	4 (2,5)	0,479
Perfil INTERMACS 1-2	79 (90,8)	153 (94,4)	0,299
Ventilación mecánica invasiva	52 (59,8)	87 (53,7)	0,358
Terapia de sustitución renal	9 (10,3)	5 (3,1)	0,018
Balón de contrapulsación intraaórtico	53 (60,9)	86 (53,1)	0,235
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ± 2,7	11,7 ± 2,4	0,685
Creatinina (mg/dl)	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	0,665
Bilirrubina (mg/dl)	1,3 ± 1,2	1,5 ± 1,2	0,365
<b>ACM</b>			
Tipo de dispositivo			0,001
ECMO venoarterial periférico	38 (43,7)	108 (66,3)	
ECMO venoarterial central	2 (2,3)	3 (2,2)	
Asistencia ventricular quirúrgica	44 (50,6)	43 (26,5)	
Asistencia ventricular percutánea	3 (3,4)	8 (4,9)	
Transfusión de hemoderivados tras el implante	70 (80,5)	107 (66)	0,017
Balón de contrapulsación intraaórtico ≥ 24 h tras el implante	27 (31)	55 (34)	0,641
Ventilación mecánica ≥ 24 h tras el implante	78 (89,7)	137 (84,6)	0,265
Días de ventilación mecánica tras el implante	10,3 ± 8,9	6,7 ± 7,5	0,003
Días desde implante a urgencia grado 0	8,9 ± 11,1	2,5 ± 4,2	< 0,001
Días de ACM	18,8 ± 13,6	8,6 ± 7,8	< 0,001

ACM: asistencia circulatoria mecánica; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

**Tabla 3**

Factores de riesgo de infección asociada con la asistencia circulatoria mecánica de corta duración: análisis de regresión logística

Variables	Análisis univariante <sup>a</sup>		Análisis multivariante <sup>b</sup>	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Terapia de sustitución renal	3,62 (1,18-11,24)	0,025	-	-
Transfusión de hemoderivados	2,12 (1,14-3,94)	0,018	-	-
Tipo de dispositivo		0,002	-	-
Asistencia ventricular quirúrgica frente a ECMO periférico	2,91 (1,66-5,09)	< 0,001	-	-
Asistencia ventricular percutánea frente a ECMO periférico	1,07 (0,27-4,23)	0,928	-	-
ECMO central frente a ECMO periférico	1,89 (0,31-11,78)	0,393	-	-
Duración de ventilación mecánica tras el implante (días)	1,05 (1,02-1,09)	0,002	-	-
Duración de la asistencia circulatoria mecánica (días)	1,10 (1,08-1,15)	< 0,001	1,10 (1,08-1,15)	< 0,001

ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana, HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

<sup>a</sup> Se muestran únicamente las variables con p < 0,05 en este análisis.

<sup>b</sup> Modelo por pasos hacia atrás con criterio de salida (p-out) < 0,05.

**Tabla 4** Incidencia acumulada y tasa de incidencia de los principales focos de infección en función del tipo de dispositivo de asistencia circulatoria mecánica

	DAV quirúrgico (n = 87)			DAV percutáneo (n = 11)			ECMO central (n = 5)			ECMO periférico (n = 146)		
	Episodios de infección	Pacientes con infección	TI (IC95%)	Episodios de infección	Pacientes con infección	TI (IC95%)	Episodios de infección	Pacientes con infección	TI (IC95%)	Episodios de infección	Pacientes con infección	TI (IC95%)
Infección respiratoria	28	28 (32,2%)	18,3 (11,5-25,1)	0	0	0	1	1 (20%)	22,2 (0,6-123,8)	18	18 (12,3%)	13 (7,7-20,5)
Infección urinaria	9	9 (10,3%)	5,9 (2-9,7)	2	2 (18,2%)	28,9 (3,5-104,2)	0	0	0	5	5 (3,4%)	3,6 (1,2-8,4)
Bacteriemia*	6	6 (6,9%)	3,9 (0,8-7,1)	0	0	0	0	0	0	14	14 (9,6%)	10,1 (5,5-16,9)
Otras infecciones	8	8 (9,2%)	5,2 (1,6-8,8)	1	1 (9,1%)	14,4 (0,4-80,4)	1	1 (20%)	22,2 (0,6-123,8)	9	9 (5,5%)	6,5 (3-12,3)
Total	51	44 (50,6%)	33,3 (24,2-42,4)	3	3 (27,3%)	43,3 (8,9-126,5)	2	2 (40%)	44,4 (5,4-160,5)	46	38 (26%)	33,2 (24,3-44,2)

DAV: dispositivo de asistencia ventricular; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TI: tasa de incidencia (episodios/1.000 pacientes-día).  
\* Se excluye de esta definición la diseminación hematógena desde un foco primario.

una mayor frecuencia de DAV quirúrgicos y una menor frecuencia de ECMO, una mayor necesidad de terapia de sustitución renal previa al implante del dispositivo, una mayor necesidad de transfusión de hemoderivados periintervención y una mayor duración de la ventilación mecánica tras el implante del dispositivo.

En el análisis multivariante de regresión logística (tabla 3), la única variable estudiada que mostró una asociación estadística significativa e independiente con el riesgo de infección durante la ACM fue la duración de la asistencia (por cada día de asistencia, *odds ratio* = 1,11; IC95%, 1,08-1,15;  $p < 0,001$ ).

### Infecciones según tipo de dispositivo

Las incidencias acumuladas de infección durante el periodo de ACM en pacientes con DAV quirúrgicos, DAV percutáneos, ECMO central y ECMO periférico fueron del 50,6, el 27,3, el 40 y el 26% respectivamente ( $p = 0,002$ ). La mayor incidencia acumulada de infección observada en los pacientes tratados con DAV quirúrgicos se debió, fundamentalmente, a un mayor número de infecciones respiratorias (tabla 4).

La duración media de la ACM fue significativamente mayor en los pacientes con DAV quirúrgicos ( $17,6 \pm 14,5$  días) que en los pacientes con ECMO periférico ( $9,5 \pm 7,8$  días), ECMO central ( $9 \pm 7,5$  días) o DAV percutáneos ( $6,3 \pm 5,8$  días) ( $p < 0,001$ ). Como resultado, la tasa de incidencia de infección durante la ACM fue similar en los 4 grupos de pacientes, tal y como se refleja en la tabla 4 (DAV quirúrgicos, 33,3 episodios/1.000 pacientes-día; DAV percutáneos, 43,3/1.000 pacientes-día; ECMO central, 44,4/1.000 pacientes-día; ECMO periférico, 33,2/1.000 pacientes-día;  $p > 0,05$  para todas las comparaciones entre grupos).

### Repercusión clínica de la infección

Durante el periodo de ACM, se trasplantó a 202 pacientes (81,1%), mientras que 42 (16,9%) fallecieron sin Tx. Además, a 2 pacientes (0,8%) se les implantó un dispositivo de ACM de larga duración, mientras que a 3 (1,2%) se les pudo retirar la ACM por mejoría y siguieron con solo tratamiento farmacológico.

Los pacientes que sufrieron complicaciones infecciosas mostraron una mayor mortalidad durante el periodo de ACM (el 25,3 frente al 12,3%;  $p = 0,009$ ) y una menor probabilidad de someterse a Tx (el 73,6 frente al 85,2%;  $p = 0,025$ ). La infección se consideró, según el criterio del investigador, como la causa principal de muerte en 6 casos. Las tasas de mortalidad durante el periodo de ACM fueron del 27,7, el 25, el 30 y el 26,3% de los pacientes que sufrieron infecciones respiratorias, infecciones urinarias, bacteriemias y otros cuadros infecciosos respectivamente.

Tras el ajuste multivariable por edad, sexo, perfil clínico INTERMACS, tipo de dispositivo de ACM y tipo de cardiopatía subyacente, se observó una asociación independiente de las complicaciones infecciosas con la mortalidad durante el periodo de ACM (*odds ratio* = 2,47; IC95%, 1,21-5,05;  $p = 0,013$ ).

Los pacientes que presentaron infecciones durante el periodo de ACM también tuvieron una mayor incidencia acumulada de insuficiencia renal que requirió terapia de sustitución renal (el 24,1 frente al 14,2%;  $p = 0,05$ ) y una mayor incidencia acumulada de complicaciones tromboembólicas (el 17,6 frente al 6,1%;  $p = 0,025$ ). La incidencia acumulada de complicaciones hemorrágicas fue numéricamente mayor en los pacientes con infección, pero la diferencia no alcanzó la significación estadística (el 46 frente al 34,6%;  $p = 0,078$ ).

**Tabla 5**

Características de los donantes y desenlaces clínicos adversos durante el periodo posoperatorio hospitalario en los 202 pacientes del estudio trasplantados según la presencia o ausencia de infección asociada con la asistencia circulatoria mecánica

	Con infección (n = 64)	Sin infección (n = 138)	p
<i>Características del donante</i>			
Donante mujer	13 (20,3)	38 (27,5)	0,272
Edad (años)	41,2 ± 13,2	42,5 ± 10,8	0,474
Tiempo de isquemia	209,2 ± 58	212,6 ± 63,4	0,714
<i>Eventos posoperatorios</i>			
Sangrado quirúrgico excesivo	24 (37,5)	37 (26,8)	0,124
Disfunción primaria del injerto	27 (42,2)	40 (29)	0,064
Ventricular derecha	12 (18,8)	15 (10,9)	0,126
Ventricular izquierda o biventricular	15 (23,4)	25 (18,1)	0,377
ACM tras el trasplante	12 (18,8)	18 (13)	0,389
Reintervención quirúrgica cardíaca	16 (25)	20 (14,5)	0,069
Insuficiencia renal que precisa terapia de sustitución renal	21 (32,8)	31 (22,5)	0,118
Infección posoperatoria	36 (56,2)	62 (44,9)	0,134
Muerte posoperatoria hospitalaria	15 (23,4)	39 (28,3)	0,471
Días de ventilación mecánica tras el trasplante	8,3 ± 10,2	10,7 ± 19,6	0,332
Días de estancia en UCI tras el trasplante	18 ± 23,8	17,5 ± 18,4	0,872
Días de estancia hospitalaria tras el trasplante	30,4 ± 33,4	35,7 ± 36,4	0,318

ACM: asistencia circulatoria mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

## Trasplante cardíaco

En total, 202 pacientes (81,1%) recibieron un TxC tras una espera media de  $7,2 \pm 7,2$  días. De ellos, 64 (31,7%) habían tenido complicaciones infecciosas durante el periodo de ACM.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad posoperatoria hospitalaria tras el TxC entre los pacientes con y sin antecedente de complicaciones infecciosas durante el periodo de ACM (con infección, el 23,4%; sin infección, el 28,3%;  $p = 0,471$ ) (tabla 5). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes con respecto a la incidencia de otros eventos clínicos adversos durante el posoperatorio hospitalario tras el TxC.

## DISCUSIÓN

### Incidencia de infección

En este artículo se presenta una descripción sistemática de las complicaciones infecciosas asociadas con los dispositivos de ACM de corta duración tomando como base un registro multicéntrico español de pacientes candidatos a TxC urgente. En nuestra cohorte, un 34,9% de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas durante una media de asistencia de 12 días, lo que resultó en una tasa de incidencia de infección de 33,8 casos cada 1.000 pacientes-día de asistencia.

Existen pocos datos en la literatura previa en relación con la incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes que requieren ACM de corta duración; además, la mayor parte de la información disponible procede de estudios que han tenido en cuenta un único tipo de dispositivo. Así, se ha descrito una incidencia acumulada de infección nosocomial que oscila entre el 9 y el 65% de los pacientes tratados con ECMO<sup>3,6-12</sup>, del 24-59%<sup>4,13</sup> de los tratados con DAV quirúrgicos y del 12,9-35,3% de los tratados con DAV percutáneos<sup>14,15</sup>. Esta variabilidad de resultados se justifica por una significativa heterogeneidad de los trabajos referidos en cuanto a sus criterios de definición de las infecciones y el rigor al registrarlas, así como por diferentes características clínicas y niveles de gravedad de los pacientes tratados y diferentes

duraciones de las asistencias. No obstante, y con las debidas reservas, se puede concluir que la incidencia de infecciones observada en nuestra serie se encontraría, en general, dentro de los límites esperables.

### Tipo de dispositivo

En nuestro trabajo no se ha constatado un impacto significativo del tipo de dispositivo de ACM de corta duración empleado (ECMO central, ECMO periférico, DAV percutáneo o DAV quirúrgico) en el riesgo de infección nosocomial. La mayor incidencia acumulada de infecciones observada en el subgrupo de pacientes tratados con DAV quirúrgico resulta, de hecho, únicamente atribuible a una mayor duración de la asistencia en estos candidatos, como indica la ausencia de diferencias significativas entre las tasas de incidencia de infección en función del tipo de dispositivo de ACM empleado. Además, el tipo de dispositivo de ACM tampoco resultó predictor independiente del riesgo de infección en el modelo de regresión logística multivariante; en dicho análisis, únicamente la duración de la ACM retuvo una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de infección.

Otros trabajos previos han constatado, al igual que el nuestro, que la duración de la asistencia probablemente sea el principal determinante del riesgo de infección<sup>8,15-17</sup> en pacientes tratados con ACM de corta duración. A diferencia de otros eventos clínicos adversos, como el accidente cerebrovascular o la reintervención por hemorragia, que tienden a presentarse en los primeros días tras el implante del dispositivo, la instauración temporal de los episodios de infección nosocomial es más paulatina y presenta una meseta tardía, y se distribuye gradualmente a lo largo de todo el periodo de asistencia<sup>4</sup>.

### Epidemiología

La epidemiología de las complicaciones infecciosas descrita en nuestra cohorte concuerda con la patología infecciosa nosocomial habitual del paciente crítico que requiere un alto grado de instrumentación y medidas de soporte vital<sup>18</sup>. Al igual que en otras series<sup>4,12</sup>, la mayoría de las infecciones se atribuyeron a focos de

origen respiratorio, lo que resulta congruente con una elevada frecuencia de empleo de la ventilación mecánica invasiva y la dificultad para el destete que presentan muchos de estos pacientes.

El perfil microbiológico de los agentes causales de infección asociada con los dispositivos de ACM en nuestra cohorte es el esperable para cuadros de adquisición nosocomial en pacientes con estancias prolongadas, cuya etiología está condicionada por la flora hospitalaria<sup>19</sup>. Entre los agentes bacterianos, se observa un predominio de bacterias gramnegativas con independencia del foco considerado, de manera que este grupo microbiológico estaba presente en más de la mitad de los aislamientos, de modo similar a lo observado por otros autores<sup>12,16</sup>. Se observó también una frecuencia relevante de bacterias grampositivas, fundamentalmente *Staphylococcus* spp., sobre todo en los aislamientos de pacientes con bacteriemia o infecciones respiratorias. En torno a 1 de cada 10 aislamientos correspondieron a *Candida* spp., también con predominio en la vía respiratoria. Si bien la atribución de causalidad a este germen puede resultar difícil, otros autores también han descrito una significativa incidencia de infecciones por *Candida* spp. en pacientes tratados con ECMO<sup>9</sup>.

### Repercusión pronóstica de la infección

Un resultado relevante de nuestro trabajo, también comunicado con anterioridad<sup>12</sup>, es la elevada mortalidad observada en pacientes que sufrieron infecciones nosocomiales asociadas con la ACM. Este incremento del riesgo de muerte se observó independientemente de las características clínicas basales, el tipo de dispositivo y el perfil del paciente definido según la escala INTERMACS. Cabe destacar, además, que los episodios infecciosos tendieron a ocurrir en pacientes que también presentaron una mayor incidencia de otras complicaciones asociadas, como eventos tromboembólicos o insuficiencia renal. El diseño de nuestro trabajo no permite establecer una asociación temporal entre los diferentes episodios clínicos adversos; no obstante, otros autores han observado una agregación similar de complicaciones en estos pacientes, e incluso se han presentado modelos jerárquicos que permiten comprender mejor las complejas relaciones de causalidad existentes entre ellos<sup>20</sup>.

Una característica diferencial de nuestro estudio es que, por protocolo, incluyó exclusivamente a candidatos a TxC urgente. Por este motivo, una consecuencia adicional de la aparición de complicaciones infecciosas fue perder la oportunidad de recibir un órgano. La infección activa es una contraindicación absoluta para el TxC<sup>21</sup>, al menos hasta que se haya controlado; por este motivo, es frecuente que estos pacientes sean excluidos transitoriamente de la lista de espera urgente y pierdan su prioridad. Un estudio multicéntrico francés reveló que, en pacientes con un perfil similar a los de nuestra serie, la propia realización del TxC es la variable que tiene un mayor impacto en su posibilidad de supervivencia<sup>22</sup>, ya que la posibilidad de destete de la ACM por recuperación es excepcional en esta situación.

Por último, cabe destacar que el antecedente de infección nosocomial no conllevó un incremento significativo de la mortalidad o la incidencia de complicaciones posoperatorias tras el TxC en los pacientes que efectivamente recibieron el órgano. En nuestra opinión, esta observación probablemente se justifique por un sesgo de selección; es razonable suponer que, en su mayor parte, los pacientes finalmente sometidos a TxC ya habían superado con éxito la fase de actividad de la complicación infecciosa.

### Implicaciones para la práctica clínica

Los resultados de nuestro estudio son relevantes para la práctica clínica habitual, y ponen de manifiesto la importancia de

extremar los protocolos de prevención, vigilancia y tratamiento precoz de las complicaciones infecciosas en los pacientes tratados con dispositivos de ACM de corta duración. No obstante, consideramos que en los próximos años los equipos trasplantadores han de enfrentarse a una reflexión más profunda. Es previsible que el creciente incremento de los tiempos de espera al TxC conlleve tiempos de asistencia cada vez más largos y, consecuentemente, un mayor riesgo de complicaciones de la ACM y la estancia prolongada en unidades de críticos. En este sentido, el implante precoz de un DAV de larga duración como puente al TxC surge como opción atractiva que permitiría la estabilización de algunos candidatos y su paso a un régimen de espera ambulatorio.

### Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis de datos secundarios recogidos en un registro multicéntrico cuyo objetivo principal no era el planteado en este artículo. La asignación de los episodios infecciosos fue responsabilidad de los investigadores locales, de acuerdo con unos criterios predefinidos, pero sin confirmación por un comité independiente. Es posible, asimismo, que diferencias locales en cuanto a los protocolos de manejo de los dispositivos de ACM, incluidos los relativos al diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones infecciosas, así como en cuanto a los criterios de selección de receptores de TxC urgente, puedan condicionar cierta heterogeneidad en los resultados. La falta de información sobre el tipo y la duración de la profilaxis antibiótica empleada durante el periodo periimplante es una limitación relevante que dificulta la interpretación epidemiológica de los hallazgos microbiológicos. Por último, la exclusión de los pacientes que precisaron múltiples dispositivos mecánicos diferentes puede haber introducido un sesgo de selección que llevaría a subestimar la incidencia de infección asociada a la ACM, al tratarse de una subpoblación en especial riesgo.

### CONCLUSIONES

Los pacientes tratados con dispositivos de ACM de corta duración como puente al TxC están expuestos a un alto riesgo de complicaciones infecciosas propias del paciente crítico, tales como infecciones respiratorias, infecciones urinarias y bacteriemias. Este tipo de complicaciones disminuyen la probabilidad de que el paciente reciba el trasplante y se asocian con un incremento de mortalidad en espera del órgano. Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto la necesidad de extremar las medidas de prevención, vigilancia y tratamiento precoz de las infecciones en los candidatos a TxC urgente.

### FINANCIACIÓN

El presente estudio se ha realizado gracias a una Ayuda de Investigación en Salud de la Fundación Mutua Madrileña, XI Convocatoria, Madrid, 2014.

### CONFLICTO DE INTERESES

E. Barge-Caballero ha recibido una beca académica de Abbot Vascular para cursar el *Postgraduate Course in Heart Failure* (Universidad de Zúrich) en el periodo 2016-2017.



## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Hay abundante literatura previa sobre la epidemiología de las infecciones asociadas con los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de larga duración; no obstante, la información sobre infecciones asociadas con los dispositivos de corta duración es escasa.
- Se desconocen las implicaciones de las infecciones asociadas con la asistencia circulatoria mecánica de corta duración en candidatos a trasplante cardiaco urgente.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El estudio aporta descripción detallada sobre la epidemiología y los agentes causales de las complicaciones infecciosas en pacientes tratados con dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de corta duración.
- El trabajo pone de manifiesto la repercusión pronóstica negativa de las complicaciones infecciosas asociadas con la asistencia circulatoria mecánica en candidatos a trasplante cardiaco urgente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:178–186.
2. Horo O, Abu Saleh JC, Stulak OM, Wilhelm JM, Baddour MP, Sohail LMMR. Left ventricular assist device infections: a systematic review. *ASAIO J.* 2018;64:287–294.
3. Abrams D, Grasselli G, Schmidt M, Mueller T, Brodie D. ECLS-associated infections in adults: what we know and what we don't yet know. *Intensive Care Med.* 2020;46:182–191.
4. Cevasco MR, Boyangzi L, Han J, et al. Adverse event profile associated with prolonged use of Centrimag Ventricular assist device for refractory cardiogenic shock. *ASAIO J.* 2019;65:806–811.
5. Hannan M, Hussain S, Mattner F, et al. Working formulation for the standardization of infection definitions in patients using ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:375–384.
6. Bizarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;17:277–281.
7. Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50:9–16.
8. Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:e1122.
9. Pieri M, Agracheva N, Fumagalli L, et al. Infections occurring in adult patients receiving mechanical circulatory support: the two-year experience of an Italian national referral tertiary care center. *Med Intensiva.* 2013;37:468–475.
10. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:24–30.
11. Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1633–1641.
12. Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, et al. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology, and impact on patients' outcome. *Crit Care Med.* 2017;45:1726–1733.
13. Borisenko O, Wylie G, Payne J, et al. Thoratec Centrimag for temporary treatment refractory cardiogenic shock or severe cardiopulmonary insufficiency: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *ASAIO J.* 2014;60:487–497.
14. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Matched pair IABP-SHOCK II trial 30-day mortality analysis. *Circulation.* 2019;139:1249–1258.
15. Rios S, Bravo C, Weinreich M, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis comparing percutaneous ventricular assist devices versus intra-aortic balloon pump during high-risk percutaneous coronary intervention or cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2018;122:1330–1338.
16. Pieri M, Greco T, De Bonis M, et al. Diagnosis of infection in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:1411–1416.
17. Hsu M, Chiu K, Huang Y, et al. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect.* 2009;73:210–216.
18. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *J Am Med Assoc.* 2009;302:2323–2329.
19. Horan T, Andrus M, Dudeck M, et al. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36:309–332.
20. Allyn J, Ferdynus C, Lo Pinto H, et al. Complication patterns in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care unit: Multiple correspondence analysis and hierarchical ascendant classification. *PLOS ONE.* 2018;13:e0203643.
21. Sánchez-Enrique C, Jorde U, González-Costello J. Heart transplant and mechanical circulatory support in patients with advanced heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2016;70:371–381.
22. Jasseron C, Lebreton G, Cantrelle C, et al. Impact of heart transplantation on survival in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation at listing in France. *Transplantation.* 2016;100:1979–1987.