

DOI: 10.26445/07.02.1

ARTICULO ORIGINAL

## Infecciones bacterianas no espontáneas en pacientes cirróticos hospitalizados, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, marzo 2018-diciembre 2020

Non-spontaneous bacterial infections in hospitalized cirrhotic patients, Central Hospital of the Armed Forces, March 2018-December 2020

Infecções bacterianas não espontâneas em pacientes cirróticos hospitalizados, Hospital Central das Forças Armadas, março de 2018 a dezembro de 2020

### **María Noel García.**

ORCID: 0000-0002-0786-3568  
Médica. Especialista en Medicina Interna. Rotante de la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático – UDA CeNaHBP – Servicio de Enfermedades Hepáticas HCFFAA.

### **Martín Elizondo.**

ORCID: 0000-0001-8396-6588  
Médico. Especialista en Medicina Interna. Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático – UDA CeNaHBP – Servicio de Enfermedades Hepáticas HCFFAA.

### **Marcelo Valverde.**

ORCID: 0000-0002-4592-0762  
Médico. Especialista en Medicina Interna, Emergentología y Hepatología del Adulto. Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático – UDA CeNaHBP – Servicio de Enfermedades Hepáticas HCFFAA. Ex Prof. Adj. Clínica Médica – Hospital de Clínicas. FMed – UdelaR.

### **Solange Gerona.**

ORCID: 0000-0003-0771-1801  
Médica. Especialista en Gastroenterología y Hepatología del Adulto. Fellow de la AASLD. Jefa de la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático – UDA CeNaHBP – Servicio de Enfermedades Hepáticas HCFFAA.

**Resumen:** Introducción. Las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos son una complicación frecuente, que ocurre principalmente en estadios avanzados de la enfermedad. Las infecciones no espontáneas o no vinculadas a hipertensión portal incluyen principalmente a las del tracto urinario, la neumonía aguda y de piel y partes blandas. Las mismas generan un impacto significativo en la evolución de la enfermedad, ya que aumentan la morbi-mortalidad, siendo además el factor precipitante más común de la falla hepática aguda sobre crónica, cuadro grave y con alta mortalidad a corto plazo. Objetivo. conocer la incidencia, y describir las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas, y evolutivas de las infecciones bacterianas no espontáneas, en pacientes con cirrosis hepática, ingresados en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el período comprendido entre marzo de 2018 y diciembre de 2020. Metodología. estudio transversal, descriptivo y unicéntrico, que incluyó pacientes hospitalizados, con diagnóstico de cirrosis hepática, que presentaron una infección bacteriana no vinculada a hipertensión portal en la admisión o durante la estadía hospitalaria. Se analizaron los datos utilizando distribución de frecuencias y medidas de resumen para las diferentes variables. La incidencia de infecciones bacterianas no espontáneas se calculó en base a la población total de pacientes cirróticos ingresados en dicho período. Resultados. Del total de pacientes cirróticos ingresados, 17.5% presentaron una infección bacteriana no vinculada a hipertensión portal, con una media de edad de 61 años, siendo un 70% hombres. La principal etiología de la cirrosis fue la alcohólica. La gran mayoría de los pacientes (95%), presentaron un estadio avanzado de su enfermedad hepática, (60% estadio B de Child-Pugh y 35% estadio C), con una media de MELD-Na de 21. La infección más frecuente fue la del tracto urinario (50%), seguida de neumonía aguda (20%), infecciones de piel y partes blandas (10%) y colangitis aguda (10%). Los microorganismos más prevalentes fueron bacilos gram negativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Un 40% de los pacientes presentaron falla hepática aguda sobre crónica al momento de admisión y un 5% adicional la desarrolló en la evolución. De este grupo de pacientes el 20% fallecieron durante la internación. Conclusiones. El presente estudio constituye una aproximación al conocimiento de las infecciones no espontáneas en el cirrótico, siendo necesario el desarrollo de estudios con un mayor número de pacientes para poder establecer una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de infección bacteriana y desarrollo de falla hepática aguda sobre crónica, y de esta con la mortalidad a corto plazo.

**Palabras clave:** cirrosis; infecciones bacterianas no espontáneas; hipertensión portal; epidemiología; falla hepática aguda sobre crónica.

**Abstract:** Bacterial infections in cirrhotic patients are a frequent complication, which occurs mainly in advanced stages of the disease. Non-spontaneous infections or infections not related

to portal hypertension include mainly those of the urinary tract, acute pneumonia, and skin and soft tissue infections. They generate a significant impact on the evolution of the disease, since they increase morbidity and mortality, and are also the most common precipitating factor of acute or chronic liver failure, a serious condition with high short-term mortality. The objective of this work is to know the incidence, and describe the clinical, epidemiological, microbiological, and evolutionary characteristics of non-spontaneous bacterial infections, in patients with liver cirrhosis, admitted to the Military Hospital, in the period between March 2018 and December 2020. A cross-sectional, descriptive and single-center study was carried out, which included hospitalized patients, diagnosed with liver cirrhosis, who presented a bacterial infection not related to portal hypertension on admission or during hospital stay. Data were analyzed using frequency distribution and summary measures for the different variables. The incidence of non-spontaneous bacterial infections was calculated based on the total population of cirrhotic patients admitted during that period. Of the total number of cirrhotic patients admitted, 17.5% had a bacterial infection not linked to portal hypertension, with a mean age of 61 years, 70% being men. The main etiology of cirrhosis was alcoholic. The vast majority of patients (95%) presented an advanced stage of liver disease (60% Child-Pugh stage B and 35% stage C), with a mean MELD-Na of 21. The most frequent infection was that of the urinary tract (50%), followed by acute pneumonia (20%), skin and soft tissue infections (10%) and acute cholangitis (10%). The most prevalent microorganisms were gram negative bacilli such as *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. 40% of the patients presented acute-on-chronic liver failure at the time of admission and an additional 5% developed it during evolution. Of this group of patients, 20% died during hospitalization. The present study constitutes an approximation to the knowledge of non-spontaneous infections in cirrhotic patients, being necessary the development of studies with a greater number of patients in order to establish a statistically significant association between the presence of bacterial infection and the development of acute on chronic liver failure, and from this with short-term mortality.

**Key words:** cirrhosis; non-spontaneous bacterial infections; portal hypertension; epidemiology; acute-on-chronic liver failure.

**Resumo:** As infecções bacterianas em pacientes cirróticos são uma complicação frequente, que ocorre principalmente em estágios avançados da doença. Infecções não espontâneas ou infecções não relacionadas à hipertensão portal incluem principalmente aquelas do trato urinário, pneumonia aguda e infecções de pele e tecidos moles. Geram um impacto significativo na evolução da doença, pois aumentam a morbidade e a mortalidade, sendo também o fator precipitante mais comum da insuficiência hepática aguda sobre a crônica, uma condição grave com alta mortalidade em curto prazo. O objetivo deste trabalho é conhecer a incidência e descrever as características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas e evolutivas das infecções bacterianas não espontâneas, em pacientes com cirrose hepática, internados no Hospital Militar, no período entre Março de 2018 e dezembro de 2020. Foi realizado um estudo transversal, descritivo e unicêntrico, que incluiu pacientes internados, com diagnóstico de cirrose hepática, que apresentavam infecção bacteriana não vinculada à hipertensão portal na admissão ou durante a internação. Os dados foram analisados por meio de distribuição de frequência e medidas de resumo para as diferentes variáveis. A incidência de infecções bacterianas não espontâneas foi calculada com base na população total de pacientes cirróticos admitidos nesse período. Do total de cirróticos admitidos, 17,5% apresentavam infecção bacteriana não ligada à hipertensão portal, com média de idade de 61 anos, sendo 70% homens. A principal etiologia da cirrose foi alcoólica. A grande maioria dos pacientes (95%) apresentava doença hepática em estágio avançado (60% Child-Pugh estágio B e 35% estágio C), com média de MELD-Na de 21. A infecção mais frequente foi a do trato urinário (50%), seguida de pneumonia aguda (20%), infecções de pele e tecidos moles (10%) e colangite aguda (10%). Os microrganismos mais prevalentes foram bacilos gram negativos como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. 40% dos pacientes apresentavam insuficiência hepática aguda-crônica no momento da admissão e outros 5% a desenvolveram durante a evolução. Desse grupo de pacientes, 20% morreram durante a internação. O presente estudo constitui uma aproximação ao conhecimento das infecções não espontâneas em pacientes cirróticos, sendo necessário o desenvolvimento de estudos com maior número de pacientes a fim de estabelecer uma associação estatisticamente significativa entre a presença de infecção bacteriana e o desenvolvimento de quadro agudo de insuficiência hepática crônica, e a partir disso com mortalidade a curto prazo.

**Palavras chave:** cirrose; infecções bacterianas não espontâneas; hipertensão portal; epidemiologia; insuficiência hepática aguda-crônica.

**Recibido:** 13/02/2022 - **Aceptado:** 24/04/2022

Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático – UDA CeNaHBP – Servicio de Enfermedades Hepáticas. Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA). Uruguay.

Correspondencia. E-mail: [melizondo20@gmail.com](mailto:melizondo20@gmail.com)

## Introducción

Los pacientes con cirrosis se encuentran expuestos a un mayor riesgo de infecciones bacterianas, estando presentes en aproximadamente un tercio de los cirróticos hospitalizados y en un 25-46% de los que presentan una descompensación aguda. El 30% de los que se presentan con sepsis, mueren dentro del primer mes de haber adquirido la infección y otro 30% dentro del primer año; constituyendo así un marcador de mal pronóstico.<sup>(1,2)</sup>

Las infecciones en la cirrosis pueden clasificarse en dos grandes grupos: las vinculadas a hipertensión portal (HTP), conocidas como infecciones espontáneas del cirrótico, (peritonitis bacteriana espontánea, empiema espontáneo y bacteriemia espontánea), y las no espontáneas, grupo heterogéneo, en cuanto a su presentación clínica y pronóstico, responsables de más de dos tercios de los casos. Dentro de éstas últimas, se destacan por su prevalencia y/o severidad la infección del tracto urinario (ITU), presente en un 21-25% de los pacientes, la neumonía aguda (NA) (8 a 19%), y la infección de piel y partes blandas (IPPB) (8-13%). Le siguen en frecuencia otras infecciones dentro de las que se incluyen: colangitis, endocarditis, infecciones osteoarticulares y peritonitis secundaria.<sup>(2,3)</sup>

La descompensación aguda de la cirrosis es una condición clínica caracterizada por el desarrollo de ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva y/o infección bacteriana. El concepto de falla hepática aguda sobre crónica o Acute on chronic liver failure (AoCLF) surge de diferentes estudios que han demostrado el desarrollo de una forma particular de descompensación aguda de la cirrosis, que ocurre en el contexto de inflamación sistémica severa, en estrecha relación a un evento desencadenante proinflamatorio, (generalmente infecciones o hepatitis alcohólica) y que se acompaña de falla orgánica múltiple, asociando mayor mortalidad a corto plazo.<sup>(4)</sup>

Aquí describimos y caracterizamos las infecciones no vinculadas con HTP en un grupo de pacientes cirróticos, trabajo que se suma al presentado anteriormente y titulado “Infecciones espontáneas en el paciente cirrótico: características clínicas y microbiológicas en una cohorte bi-institucional del Uruguay”<sup>(5)</sup>, en el contexto de una línea de investigación de este equipo con el fin de conocer elementos clínicos, analíticos y epidemiológicos que sean de utilidad para establecer estrategias de prevención y tratamiento en estos pacientes.

El objetivo general es describir las características de las infecciones bacterianas no vinculadas a HTP, en pacientes con cirrosis hepática, ingresados en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA), en el período comprendido entre marzo de 2018 y marzo de 2020.

Los objetivos específicos son:

- Calcular la incidencia de infecciones bacterianas no espontáneas, en la población de pacientes cirróticos ingresados en el período mencionado.
- Caracterizar la etiología y severidad de la enfermedad hepática en el grupo de cirróticos hospitalizados que presentaron una infección bacteriana no espontánea al ingreso o durante la internación.
- Describir las infecciones prevalentes, su origen, etiología y perfil de resistencia de los microorganismos involucrados.
- Determinar la incidencia de AoCLF (al ingreso y en la evolución) en esta cohorte de pacientes y su impacto pronóstico.

## Metodología

### a) Diseño y población objetivo

Estudio transversal, descriptivo y unicéntrico. Que incluyó pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que ingresaron en el HCFFAA, en el período comprendido entre marzo 2018 y diciembre 2020, que presentaron una infección bacteriana no vinculada a HTP al ingreso o durante su estancia hospitalaria.

### b) Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis hepática.

Presencia de infección bacteriana no vinculada a HTP al ingreso o durante la internación.

### c) Criterios de exclusión

Pacientes con condiciones que generen inmunodepresión diferentes a la cirrosis, (infección por VIH, tratamiento inmunosupresor).

Pacientes oncológicos bajo tratamiento con quimioterapia.

### d) Intervención realizada

Se realizó el reclutamiento de pacientes de forma programada con visitas regladas en las salas de internación del centro asistencial. Se realizó una revisión sistematizada de la historia clínica en base a un formulario preestablecido, de forma de obtener los datos que permitieran cumplir con los objetivos del trabajo. La recolección de datos fue volcada en una planilla de datos de Excel creada "ad-hoc" para su posterior análisis estadístico. El presente trabajo se realizó dentro de las normas vigentes de ética médica y fue aprobado por el Comité de Ética Médica del centro hospitalario.

### e) Definición de variables

Cirrosis: demostrada histológicamente, o por la suma de criterios bioquímicos, clínicos, endoscópicos y/o de métodos de imágenes.

*Model for End-stage Liver Disease – Na* (MELD-Na): índice pronóstico de mortalidad, basado en cuatro variables analíticas; bilirrubina, creatinina sérica, cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR) y sodio sérico.<sup>(6)</sup>

Child-Pugh (C-P): índice pronóstico de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática. (5-6 puntos, enfermedad hepática leve; 7-9 puntos, enfermedad hepática moderada; 10-15 puntos, enfermedad hepática severa).

ITU: signos y síntomas compatibles (síndrome urinario bajo con o sin fiebre, náuseas o vómitos), con examen de orina compatible con más de 10 leucocitos/campo, nitritos positivos y urocultivo con desarrollo, mayor de 100.000 UFC.

NA: elementos clínicos y radiológicos compatibles, (tos y expectoración purulenta, fiebre y foco clínico a la auscultación y/o en la radiografía de tórax).

IPPB: elementos clínicos de actividad infecciosa y eritema, calor, rubor y edema en la zona afectada.

Colangitis: cuadro clínico compatible (dolor en hipocondrio derecho, ictericia y fiebre), con bioquímica de colestasis e imagen compatible con obstrucción de la vía biliar (intra o extrahepática).

Infección adquirida en la comunidad: aquella presente al momento o dentro de las primeras 48 hs del ingreso hospitalario.<sup>(1)</sup>

Infección asociada a los cuidados de salud: pacientes hospitalizados o con internación corta, de al menos 48 hs, en los últimos 90 días, pacientes institucionalizados o en hemodiálisis crónica.<sup>(2)</sup>

Infección de adquisición nosocomial: aquella diagnosticada luego de 48 hs del ingreso hospitalario y hasta las 48 hs del alta.<sup>(2)</sup>

### f) Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados utilizando distribución de frecuencias para las variables cualitativas y medidas de resumen para las cuantitativas. La incidencia de infecciones bacterianas no vinculadas a HTP se calculó en base a la población total de pacientes cirróticos ingresados en el período de reclutamiento mencionado.

### g) Conflicto de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés para el desarrollo de este estudio.

## Resultados

En el período del estudio ingresaron de manera no programada al HCFFAA 114 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, dentro de los cuales 35 pacientes (30.7%) presentaron una infección al momento de la admisión o durante la internación, correspondiendo 20 de estas (17.5%) a una infección bacteriana no vinculada a HTP.

En la Tabla 1 pueden observarse las características demográficas y epidemiológicas de la cohorte en estudio, donde 70% de los pacientes fueron hombres, presentando una media de edad de 61 años<sup>(17-79)</sup>.

Paciente	Género	Edad	Etiología	Child-Pugh	MELD-Na	Infección
1	F	51	CG	A	9	ITU
2	M	77	OH	B	14	NA
3	M	67	OH	B	24	NA
4	F	61	NASH	B	12	IPPB
5	M	17	HAI	C	26	ICD
6	M	66	OH	C	24	ITU
7	F	66	HAI	B	23	Colangitis
8	M	77	OH	B	23	ITU
9	F	51	CBP	C	30	ITU
10	M	68	OH	B	17	ITU
11	M	67	OH	C	16	NA
12	M	72	OH	B	12	NA
13	M	68	OH	B	28	NA
14	M	63	OH	C	37	ITU
15	F	57	NASH	C	25	ITU
16	M	63	OH	B	23	ITU
17	M	38	OH	B	8	IPPB
18	M	57	CEP	B	24	Colangitis
19	F	79	CG	B	21	ITU
20	M	58	OH	C	21	ITU

**Tabla 1:** Datos demográficos y sitios de infección (n =20)

Abreviatura- M: masculino, F: femenino, CG: criptogénica, OH: alcohólica, NASH: esteatohepatitis no alcohólica, HAI: hepatitis autoinmune, CBP: colangitis biliar primaria, ITU: infección tracto urinario, NA: neumonía aguda, PPB: piel y partes blandas, S: sensible, R: resistente, C: comunitaria, N: nosocomial

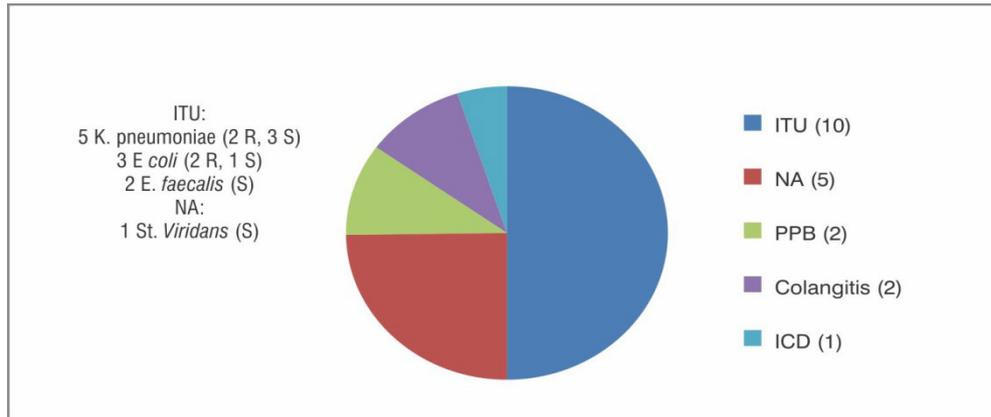
La etiología más frecuente de la cirrosis fue alcohólica (60%, 12 pacientes), seguidas de un 10% de Esteatohepatitis no Alcohólica o Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH), 10% de Hepatitis Autoinmune (HAI), y 10% criptogénicas. Por último, 2 pacientes presentaron una etiología colestásica de base correspondiendo a una Colangitis Biliar Primaria (CBP) y una Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) respectivamente.

En relación a la severidad de la cirrosis, 19 pacientes (95%) se presentaron con un estadio avanzado de la enfermedad, correspondiendo 12 pacientes al estadio C-P B y 7 pacientes al estadio C. Con un solo paciente en estadio C-P A. La media de MELD-Na al momento del diagnóstico de la infección fue de 21<sup>(8-37)</sup>, presentando un 70% de los pacientes un MELD-Na  $\geq$  15.

Un 65%<sup>(13)</sup> de los pacientes al momento del diagnóstico de la infección bacteriana, presentaban ascitis como elemento de descompensación, (estadio 3 de la clasificación de D'Amico), y 12 pacientes (60%) presentaban encefalopatía hepática.

De la analítica sanguínea se destaca que sólo un 30% de los pacientes presentó leucocitosis al ingreso. Cuando se valoró la clínica y analítica de laboratorio en conjunto, 25% de los pacientes presentaron elementos de SIRS al momento del diagnóstico de la infección.

En cuanto a los microorganismos (MO) aislados y los perfiles de resistencia de las distintas infecciones, se exponen en el Gráfico 1.



**Gráfico 1:** Infecciones bacterianas no vinculadas a HTP y sus características microbiológicas. Abreviaturas- ITU: infección tracto urinario, NA: neumonía aguda, IPPB: infección de piel y partes blandas, ICD: infección por *Clostridium difficile*, R: resistente, S: sensible.

La mitad de las infecciones no vinculadas a HTP diagnosticadas fueron ITU, un 25% (5) NA, y el 25% restante correspondieron a 2 IPPB, 2 colangitis y una Infección por *Clostridium difficile* (ICD). Cabe destacar que los 2 pacientes que presentaron colangitis eran portadores de una patología colestásica predisponente para el desarrollo de dicha intercurencia.

Las infecciones adquiridas en la comunidad fueron un 80% (16 pacientes), mientras los otras 4 infecciones fueron de adquisición nosocomial. No se registraron infecciones relacionadas con el sistema de salud.

Los MO más frecuentemente aislados fueron *K. pneumoniae* en un 25% de los casos y *E. coli* en un 15%. En las ITU, las cefalosporinas de tercera generación fueron el tratamiento de elección en el 80% de ellas, requiriendo tratamiento combinado en un tercio de los mismos. Piperacilina Tazobactam (PT) fue el antibiótico utilizado en la mitad de los casos de NA, mientras que en los dos pacientes que presentaron una IPPB se utilizó ampicilina sulbactam en uno y moxifloxacina en otro. En 2 de las 3 infecciones a microorganismos multiresistentes (MOMR) se había iniciado tratamiento empírico en base a cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas en la restante. En las dos primeras, se modificó el tratamiento antibiótico en base al perfil de resistencia, utilizando meropenem y vancomicina. Ninguno de los 3 casos de MOMR fallecieron en la internación.

Finalmente, se destaca que en el 50% de los pacientes se realizó tratamiento con albúmina intravenosa, de los cuales 6 eran ITUs y 3 presentaban una NA.

En la Tabla 2 se describe la prevalencia de AoCLF y la mortalidad asociada al mismo. 40% (8) de los pacientes de la cohorte, ingresaron con diagnóstico de AoCLF y un 5% más lo desarrolló en la evolución. 35% (7) presentaban AoCLF grado I y 5% (1) AoCLF grado II al ingreso. Las ITU fueron las más asociadas a éste síndrome, estando presentes en un 55% de los casos, seguido de la NA en 33%.

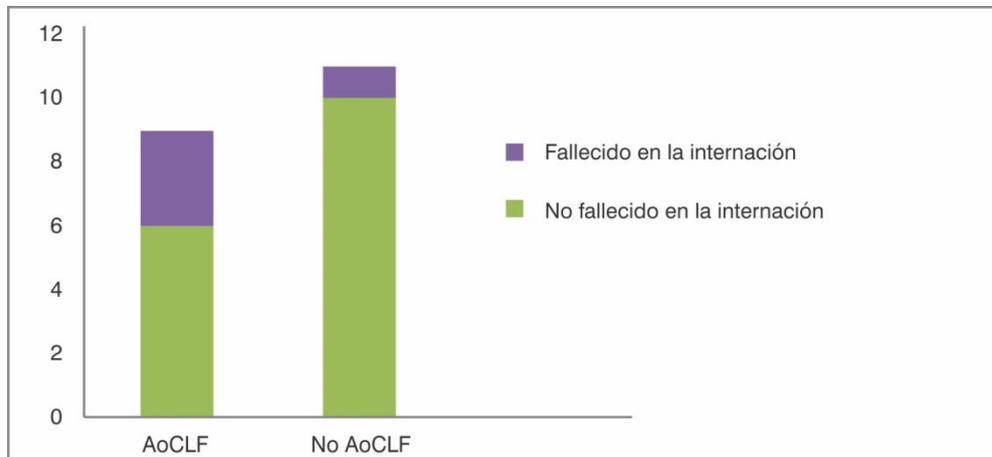
N paciente	Edad	GB (mm3)	ACLF al ingreso	Mortalidad al mes %	Mortalidad al año	ACLF en la evolución	Fallecimiento durante la internación
1	51	6500	0	1	15	0	NO
2	77	8700	0	5	37	0	NO
3	67	7400	1	19	48	1	NO
4	61	2500	0	1	15	0	SI
5	17	14500	0	5	34	3	SI
6	66	15600	0	20	68	0	NO
7	66	6100	0	5	35	0	NO
8	77	5900	1	24	55	1	NO
9	51	17500	2	31	63	2	traslado
10	68	5400	0	4	30	0	NO
11	67	7800	1	19	49	1	SI
12	72	8000	0	4	32	0	NO
13	68	15700	1	30	62	1	NO
14	63	7500	1	29	61	3	SI
15	57	15200	0	12	55	0	NO
16	63	6600	1	11	35	1	NO

**Tabla 2:** Presencia de AoCLF al ingreso y en la evolución. Mortalidad asociada a éste síndrome, según edad y leucocitosis. Abreviatura- AoCLF: falla hepática aguda sobre crónica; GB: glóbulos blancos

17	38	9800	0	1	14	0	NO
18	57	7900	0	6	38	0	NO
19	79	15900	1	41	73	1	NO
20	58	7300	0	3	27	0	NO

Durante la internación, del grupo de pacientes que ingresaron sin diagnóstico de AoCLF, solo uno evolucionó a AoCLF grado III, falleciendo durante la internación. Dicho paciente presentó como complicación una segunda infección bacteriana nosocomial, habiendo presentado una infección bacteriana y estando expuesto a procedimientos invasivos y antibióticos de amplio espectro en los tres meses previos al ingreso. Por otro lado, de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de AoCLF grado I, sólo uno de ellos evolucionó a grado III, falleciendo también en la evolución. En este caso el motivo de la hospitalización fue una ITU, a *K. pneumoniae* sensible, adquirida en la comunidad. Al igual que el anterior, desarrolló una segunda infección al 8vo día del ingreso. En este caso, no presentaba antecedentes de infecciones ni procedimientos invasivos en los últimos tres meses, pero se encontraba bajo profilaxis antibiótica con rifaximina.

En la Gráfica 2, se observa la prevalencia de AoCLF y su asociación con muerte intrahospitalaria.



**Gráfico 2:** Asociación entre presencia de AoCLF y muerte intrahospitalaria. Abreviatura- AoCLF: falla hepática aguda sobre crónica

En cuanto al desenlace de la enfermedad, 20% <sup>(4)</sup> de los pacientes fallecieron durante la internación. Como características en común se destaca la presencia de ascitis al ingreso en la totalidad de estos pacientes. 3 de ellos (75%) presentaban una injuria renal aguda, concomitantemente con algún grado de AoCLF.

En la Tabla 2 se observa la alta mortalidad al mes y al año, asociada a este síndrome, calculado en base a leucocitosis, sodio y grado de AoCLF de cada paciente.

## Discusión

La elevada susceptibilidad de los pacientes con cirrosis a las infecciones es de causa multifactorial, la propia disfunción hepática, factores genéticos y los shunts portosistémicos actúan como factores predisponentes. <sup>(1,2,7)</sup> En la cohorte del presente estudio, las infecciones bacterianas en el paciente cirrótico hospitalizado alcanzaron el 30.7%, coincidiendo con publicaciones internacionales que reportan alrededor del 30% de incidencia en este grupo de pacientes <sup>(1,2)</sup>. Dentro de estas, las no espontáneas (o no vinculadas a HTP) representaron el 57.1% del total. En cuanto al tipo de infección, las ITU fueron las más frecuentes (50%), duplicando la incidencia reportada en otros estudios. Al igual que en otras series de casos, le siguieron en frecuencia las NA (25%) y las IPPB (10%), con similares tasas de incidencia a la reportada en otras series internacionales <sup>(1,2)</sup>. Es de destacar el claro predominio de dichas complicaciones en pacientes con cirrosis en estadios avanzados, (Child-Pugh B o C y MELD-Na  $\geq 15$ ).

Respecto al sitio de adquisición de la infección, 16/20 fueron de origen comunitario y 4/20 nosocomial. Del total de MO aislados, 72% corresponden a bacilos gram negativos (BGN) (*E. coli* y *K. pneumoniae*), el restante 28% fueron cocos gram positivos (CGP) (*E. faecalis* y *S. viridans*). En cuanto a los perfiles de resistencia, solo 3 presentaron un perfil de resistencia antibiótica, siendo todas ellas ITU. Una de ellas desarrolló *E. coli* sensible solamente a meropenem y quinolonas. Una segunda, desarrolló dos MO; *E. coli* sensible a aminoglucosidos, meropenem, carbapenems y PT y *K. pneumoniae* sensible solamente a carbapenems y aminoglucosidos. Una

tercera ITU desarrolló *K. pneumoniae* sensible a aminoglicosidos, meropenem y carbapenems, concomitantemente con un *E. faecalis* sensible a ampicilina y vancomicina.

La elevada prevalencia de bacilos Gram negativos entéricos, como *E. coli* en los cultivos, se debe a la translocación bacteriana que ocurre en este grupo de pacientes y que constituye una causa frecuente de infecciones adquiridas en la comunidad.

Sin embargo, es de destacar que en la literatura se notifica un incremento en las infecciones causadas por MOMR, es decir, aquellos que presentan resistencia a tres o más de las principales familias de antibióticos, incluyendo betalactámicos.<sup>(2)</sup> Este grupo de MOMR son más frecuentes en las infecciones asociadas a los cuidados de salud (14-41%) y en infecciones nosocomiales (23-39%), presentándose mayoritariamente en los pacientes que cursaron una infección en los últimos 12 meses, aquellos que se encuentran en un estadio más avanzado de su enfermedad (MELD mayor a 15) como presentó la mayoría de los pacientes infectados, y quienes presentan malnutrición proteica. Otros factores de riesgo asociados a MOMR son el uso de betalactámicos en los últimos tres meses, profilaxis para PBE y haber cursado una infección a MOMR en los últimos seis meses. Los pacientes que cursan una infección a uno de estos MO presentan menor índice de resolución de la misma, mayor probabilidad de sepsis y mayor mortalidad, hecho no constatado en esta serie.<sup>(2)</sup>

En cuanto a la presentación clínica, 2/3 de los pacientes se presentaron como cirrosis descompensada, ya sea con ascitis y/o encefalopatía. Solo un tercio de los pacientes presentaron elementos de actividad infecciosa con leucocitosis, no contando con otros parámetros, como el valor de proteína C reactiva (PCR), lo que es una limitación de este estudio. Un cuarto de los pacientes se presentaron con un SIRS, algo esperable dado que los signos y síntomas de infección en el paciente cirrótico suelen ser muy sutiles, por lo que es importante considerar a todo paciente cirrótico hospitalizado como potencialmente infectado, hasta demostración de lo contrario.<sup>(6)</sup>

El espectro de la presentación clínica es variado, desde un cuadro insidioso, con desarrollo de encefalopatía o cualquier otra forma de descompensación aguda de la cirrosis, sin clara presencia de fiebre ni leucocitosis; hasta un síndrome de AoCLF. Es bien sabido que las infecciones bacterianas pueden conducir a un SIRS, que alcanza un 57-70% de prevalencia en los pacientes cirróticos infectados. Sin embargo, estos datos podrían estar subestimados, dado que estos pacientes suelen presentarse sin taquicardia, debido al uso frecuente de betabloqueantes y con un recuento leucocitario normal, secundario a hiperesplenismo. La escasa sensibilidad y especificidad de los criterios convencionales para el diagnóstico de SIRS en estos pacientes, hacen necesario el uso de otros parámetros.<sup>(9)</sup>

La PCR y la procalcitonina, han demostrado ser útiles en la detección de las infecciones y su severidad, con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo cuando se utilizan en conjunto.<sup>(2)</sup> Un valor de PCR mayor a 10 mg/L tiene una sensibilidad de 84% y especificidad de 91%, para el diagnóstico de infección. Su concentración plasmática se relaciona directamente con la severidad de la infección e incluso, niveles de PCR persistentemente elevados en pacientes con cirrosis descompensada se asoció con un incremento en la mortalidad a corto plazo.<sup>(6)</sup>

En cuanto a las estrategias terapéuticas en pacientes cirróticos infectados, el tratamiento antibiótico debe considerarse en dos etapas; un tratamiento inicial empírico y precoz, valorando sitio de infección, riesgo de presentar un MOMR, severidad de la infección y la epidemiología local. Y una segunda etapa, ajustando el antibiótico según el MO aislado, hecho que suele darse en el 50% de los casos.<sup>(2)</sup>

Las cefalosporinas de tercera generación, continúan siendo el gold-standard de tratamiento para las infecciones adquiridas en la comunidad, habiendo sido el tratamiento de primera línea en casi la mitad de los pacientes de la cohorte. Mientras que el tratamiento empírico de infecciones asociadas a los cuidados de salud y nosocomiales, debería seleccionarse de acuerdo a la epidemiología local y patrones de resistencia. La duración del tratamiento no ha sido formalmente estudiada y definida en los pacientes con cirrosis.<sup>(4)</sup>

De acuerdo a lo propuesto en las guías europeas de práctica clínica, que fueron las que se siguieron en esta serie, sobre el manejo de los pacientes con cirrosis descompensada, el tratamiento específico sugerido para las ITU no complicadas, adquiridas en la comunidad y asociadas a los cuidados de salud son: quinolonas como la ciprofloxacina o cotrimoxazol. En ITU complicadas, se sugiere el uso de cefalosporinas de tercera generación o piperacilina tazobactam (PT). Para las de adquisición nosocomial no complicada está indicado fosfomicina o nitrofurantoina, mientras en los casos complicados se sugiere meropenem más vancomicina.

En la NA comunitaria o asociada a los cuidados de salud, se prefiere un tratamiento combinado, en base a cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona, en conjunto con un macrólido o una quinolona respiratoria (levofloxacina o moxifloxacina). Otra posibilidad es el uso de PT en monoterapia. Para los casos de adquisición nosocomial, la guía indica iniciar con ceftazidime o meropenem más levofloxacina, con o sin un glicopéptido o linezolid.

Para las IPPB adquiridas en la comunidad o asociadas a los cuidados de salud, realizar un tratamiento combinado con cefalosporinas de tercera generación más oxacilina o PT en monoterapia. Si es de adquisición nosocomial, cefalosporinas de tercera generación o meropenem más oxacilina o glycopeptidos o daptomicina o linezolid.<sup>(7)</sup>

En lo que respecta al uso de albúmina intravenosa en las infecciones bacterianas no espontáneas, es aún discutido. Es bien conocido su efecto beneficioso en PBE, por su capacidad de incrementar el volumen intravascular, previniendo la disfunción renal y mejorando la sobrevida en estos casos. Además la albúmina, ha demostrado ser una proteína multifuncional, con propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras.<sup>(10)</sup> Sin embargo, en dos estudios randomizados recientes se observó que su uso en infecciones distintas a la PBE, si bien podría tener un efecto beneficioso sobre la función renal y circulatoria, no se evidencia una mejoría en la sobrevida ni en la función renal a los tres meses, por lo cual no podría ser recomendado en primera instancia.<sup>(11,12)</sup> La falta de beneficios en el uso de albúmina, podría deberse al incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que es mayor en la PBE en comparación al resto de las infecciones del cirrótico, lo que podría explicar menores niveles de disfunción circulatoria en estos pacientes y así menor beneficio en el uso de albúmina en ellos.<sup>(11)</sup> En la serie presentada la mitad de los pacientes recibieron albúmina junto al tratamiento antibiótico.

Es de destacar que cuando se valoró el motivo de indicación de la albúmina en los 10 pacientes, un 60% presentaban injuria renal aguda, por lo que la indicación fue esa y no específicamente la infección.

Similar a lo que ocurre con la indicación de la albúmina en la profilaxis antibiótica, los beneficios son bien establecidos para los casos de PBE, no así para las infecciones no espontáneas en el cirrótico.

Estudios epidemiológicos han demostrado que, el uso prolongado de profilaxis con norfloxacina, aumenta 2.7 veces el riesgo de infecciones a MOMR y 4 veces a enterobacterias productoras de betalactamasas.

De modo que, la profilaxis antibiótica debería indicarse en pacientes seleccionados: aquellos que cursaron una PBE (profilaxis secundaria), los que presentan una hemorragia digestiva alta (HDA) (profilaxis primaria de corta duración) y pacientes con un elevado riesgo de desarrollar una infección, (proteínas de líquido de ascitis  $<15$  g/L y al menos uno de los siguientes criterios: Child-Pugh (C-P) score  $\geq 9$ , bilirrubina total  $\geq 3$  mg/dL, creatinemia  $\geq 1.2$  mg/dL, nitrógeno ureico en sangre (BUN)  $\geq 25$  mg/dL, sodio sérico  $\leq 130$  mEq/L) (profilaxis primaria extendida). En pacientes con cirrosis avanzada (al menos dos de los siguientes: ascitis, malnutrición severa, encefalopatía o bilirrubina mayor a 3 mg/dL) y HDA, ceftriaxona (1 g/día) ha demostrado ser más efectiva que norfloxacina (400 mg dos veces al día), para prevenir las infecciones bacterianas.<sup>(8)</sup>

Una alternativa a la profilaxis con norfloxacina sería el uso de rifaximina. Un antibiótico de amplio espectro, que elimina la flora bacteriana intestinal de forma no selectiva, de amplio uso en los pacientes con encefalopatía y que no se ha asociado a infecciones a MOMR. Esto puede deberse a su alta concentración fecal y escasa absorción, con muy baja biodisponibilidad y alteración de la microflora intestinal. Reduce la expresión de factores de virulencia bacteriana y compromete la transferencia de plásmidos, un importante mecanismo para el desarrollo de resistencia.<sup>(4)</sup> De la serie presentada uno de los pacientes que ingresó con AoCLF grado 1 y que evolucionó a grado 3, estaba bajo tratamiento con rifaximina, por encefalopatía porto-sistémica, pero no como profilaxis.

Como se dijo anteriormente un factor con impacto pronóstico, es el desarrollo de AoCLF.

Mientras la descompensación aguda de la cirrosis es una condición clínica caracterizada por el desarrollo de ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva y/o infección bacteriana. El concepto de AoCLF surge de diferentes estudios que han demostrado el desarrollo de una forma particular de descompensación aguda de la cirrosis, que ocurre en el contexto de inflamación sistémica severa, en estrecha relación a un evento desencadenante proinflamatorio, (generalmente infecciones o hepatitis alcohólica) y que se acompaña de falla orgánica múltiple, asociando mayor mortalidad a corto plazo.<sup>(13)</sup> Diferentes grupos de trabajo han intentado definir esta entidad, entre ellos el Consorcio Norteamericano para el Estudio de Enfermedades Hepáticas en Estadios Avanzados (NACSELD); la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del

Hígado (APASL) y la Asociación Europea para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (EASL)(10). De las tres definiciones la más aceptada es la de este último grupo que define este síndrome como la presencia de una descompensación hepática aguda, en un paciente con o sin historia de descompensaciones, y que cursa con falla orgánica múltiple. La falla se define en base al estado de la función hepática, renal, encefálica, del aparato respiratorio, circulatorio y el estado de la coagulación.

Estas funciones pueden ser evaluadas, ya sea mediante el score original de evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA), adaptado para los pacientes con enfermedad hepática crónica (CLIF-SOFA), o en su versión simplificada, CLIF-Consortium score (CLIF-COF). Mediante este último, se puede estratificar a los pacientes en cuatro subgrupos con diferente mortalidad (no AoCLF y AoCLF grado 1, 2 y 3). Las alteraciones del sistema inmune del paciente cirrótico antes mencionadas, se ven exacerbadas en los pacientes con AoCLF, donde se considera existe un estado de “parálisis inmunológica”, semejante a lo que sucede en el shock séptico.

Como consecuencia, los pacientes cirróticos con AoCLF presentan mayor ocurrencia de infecciones en el corto plazo, pudiendo ser tanto causa como consecuencia de este síndrome, alcanzando una prevalencia de hasta el 50% en los pacientes con AoCLF y 70% en aquellos con falla de tres sistemas o más. Definir la presencia o no de este síndrome en los cirróticos infectados resulta de vital importancia, dado que constituye la principal causa de muerte en este grupo de pacientes.<sup>(6,7,8)</sup> En la cohorte estudiada, la prevalencia de AoCLF fue del 40% al momento del ingreso, y de 45% en la evolución. En 2 casos hubo peoría del grado de AoCLF coincidiendo con el desarrollo de una segunda infección. Del total de pacientes que fallecieron durante la internación, el 75% presentaron AoCLF por lo que el desarrollo de la misma parece asociarse a una mayor mortalidad, como se describe en la bibliografía.<sup>(9,14-16)</sup>

## Conclusiones

Las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos constituyen una complicación frecuente, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad. La mayoría de las infecciones no están vinculadas a HTP, existiendo un claro predominio de ITU, seguidas de NA e IPPB. Los MO más prevalentes fueron BGN, como *E. coli* y *K. pneumoniae*. Los pacientes se presentaron frecuentemente con cirrosis descompensada y casi la mitad de ellos desarrollaron algún grado de AoCLF, lo que se asoció con mayor mortalidad.

Si bien este estudio sirve como una aproximación al conocimiento de las características microbiológicas y clínicas de las infecciones no espontáneas en pacientes cirróticos en nuestro medio, son necesarios estudios prospectivos con un mayor número de pacientes, en vistas a poder establecer una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de infecciones bacterianas y desarrollo de AoCLF, y de ésta con una mayor mortalidad a corto plazo.

## Bibliografía

- 1- Cannon MD, Martin P, Carrion AF. Bacterial Infection in Patients with Cirrhosis: Don't Get Bugged to Death. *Dig Dis Sci*. 2020 Jan;65(1):31-37. doi: 10.1007/s10620-019-05943-6.
- 2- Miranda-Zazueta G, León-Garduño LAP, Aguirre-Valadez J, Torre-Delgadillo A. Bacterial infections in cirrhosis: Current treatment. *Ann Hepatol*. 2020 May-Jun;19(3):238-244. doi: 10.1016/j.aohep.2019.09.011
- 3- Fernández J, Acevedo J, Prado V, Mercado M, Castro M, Pavesi M, et al. Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. 2017 Mar;37(3):385-395. doi: 10.1111/liv.13239.
- 4- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Grag H, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009 Mar;3(1):269-82. doi: 10.1007/s12072-008-9106-x.
- 5- Elizondo M, Mirza B, García María N, Valverde M, Gerona S, Ormaechea G. Infecciones espontáneas en el paciente cirrótico: características clínicas y microbiológicas en una cohorte biinstitucional del Uruguay. *Rev urug med interna*. 2021; 6(1):45-53. doi: 10.26445/06.01.5
- 6- Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33(4):330-336. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.04.007
- 7- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.

- 8- Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:126-133. doi: 10.1111/liv.13645.
- 9- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014 Jun;60(6):1310-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024
- 10- Leão GS, John Neto G, Jotz RF, Mattos AA, Mattos AZ. Albumin for cirrhotic patients with extraperitoneal infections: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Dec;34(12):2071-2076. doi: 10.1111/jgh.14791.
- 11- Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol.* 2012 Oct;57(4):759-65. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.013.
- 12- Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(4):822-30. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.017
- 13- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Grag H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int.* 2009 Mar;3(1):269-82. doi: 10.1007/s12072-008-9106-x.
- 14- Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2137-2145. doi: 10.1056/NEJMra1914900.
- 15- Jalan R, Perricone G, Moreau R, Arroyo V, Williams R. Acute-on-Chronic Liver Failure: A New Disease or an Old One Hiding in Plain Sight? *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020 Mar 2;15(Suppl 1):S45-S51. doi: 10.1002/cld.859.
- 16- Bernsmeier C, Triantafyllou E, Brenig R, Lebosse FJ, Singanayagam A, Patel VC. CD14+CD15-HLA-DR- myeloid-derived suppressor cells impair antimicrobial responses in patients with acute on-chronic liver failure. *Gut* 2018; 67(6):1155-1167.

### Aportes de cada autor al artículo

**María Noel García:** Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos o resultados y redacción del manuscrito.

**Martín Elizondo:** Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos o resultados, redacción y revisión crítica del manuscrito.

**Marcelo Valverde:** Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos o resultados, redacción del manuscrito y revisión crítica del manuscrito.

**Solange Gerona:** Concepción y diseño del trabajo, y revisión crítica del manuscrito.