



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática. Identificación de factores predictivos e influencia de la bacteriemia en el pronóstico de los pacientes.

Dña. Fuensanta Carrión García
2017

UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



**Significación clínica de la bacteriemia en los
pacientes con cirrosis hepática. Identificación de
factores predictivos e influencia de la bacteriemia
en el pronóstico de los pacientes.**

Tesis Doctoral

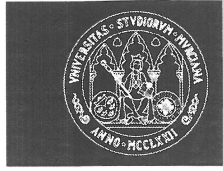
Fuensanta Carrión García

Directores de tesis:

Dra. Dña. Elisa García Vázquez

Dr. D. Ramón Baños Madrid

Murcia, Mayo 2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a Elisa García Vázquez,, Profesora Asociada de Universidad del Área de Infecciosas en el Departamento de Medicina, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática. Identificación de factores predictivos e influencia de la bacteriemia en el pronóstico de los pacientes", realizada por D^a Fuensanta Carrión García, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 28 de Marzo de 2017

Fdo: Dra. Elisa García Vázquez



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Ramón Isidoro Baños Madrid, Profesor Colaborador de Universidad del Área de Aparato Digestivo en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática. Identificación de factores predictivos e influencia de la bacteriemia en el pronóstico de los pacientes", realizada por D^a. Fuensanta Carrión García, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 29 de Marzo de 2017.

A mis padres, Alejandro y mi hermano, mis grandes pilares.

AGRADECIMIENTOS

Es difícil entender la importancia de los agradecimientos de una tesis doctoral hasta que no se ha terminado. En ese momento te das cuenta de cuánto tienes que agradecer a tanta gente. Intentaré resumir en unas líneas la gratitud que siento a todas las personas que han estado presentes durante esa etapa, haciendo posible que hoy deje de ser un sueño para pasar a ser una realidad.

En primer lugar me gustaría agradecer la inestimable colaboración de mis directores de tesis; a la Dra. Elisa García Vázquez por su rigor académico y profesional y su inestimable e incansable ayuda, sin ella este trabajo no podría haberse hecho realidad. Al Dr. Ramón Baños por su gran apoyo durante estos años, su amistad, su paciencia infinita y por colaborar con ilusión en todo lo posible para realizar este proyecto. Gracias por la confianza que has puesto en mí y en este proyecto.

A D. Joaquín Gómez por su estímulo incansable a la investigación y su empeño en el avance de los conocimientos en el campo de las infecciones, cómo recuerdo sus clases en la universidad, gran maestro y mi sincero homenaje. Quiero extender el agradecimiento al Dr. Manuel Canteras por su gran aportación estadística y su paciencia.

Gracias a los profesionales que me han ayudado durante estos años en los Servicios de Microbiología, Infecciosas, Historias clínicas y, en especial a Documentación Dr. Julio Ródenas Checa por su disposición y ayuda.

Gracias siempre a mis padres, Juan y Cati. Os lo dedico con mucha ilusión, sois el ejemplo a seguir, gracias por inculcarme el esfuerzo y la perseverancia y no dejar que nunca me rinda ante nada. Gracias por ser ejemplo de constancia, de entrega, honestidad y por ese apoyo incondicional.

A mi hermano, Jose Juan, gracias por estar siempre ahí, por quererme tanto y hacerme sentir importante. A mi sobrino Dani, “¡siempre mi favorito!”; aunque eres el más pequeño siempre tienes las palabras apropiadas para todo.

A mis abuelos, que aunque hace años que no están aún siguen presentes en mi memoria y en esos gratos recuerdos. Cuanto me habría gustado compartir más momentos con vosotros y que estuvierais presentes en esta etapa.

Y finalmente, gracias a ti Alex, porque eres el compañero de vida que he elegido, porque me siento afortunada de tenerte en mi vida. Gracias por alegrarme el día a día, por tener siempre la solución y las palabras apropiadas para cualquier situación, por tu optimismo y,.. ¡por hacerme feliz!. Gracias por haberme apoyado en este proyecto.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. CIRROSIS HEPÁTICA.....	15
1.1.1. CONCEPTO DE CIRROSIS HEPATICA.....	15
1.1.2. DIAGNOSTICO DE LA CIRROSIS HEPATICA.....	17
1.1.3. COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPATICA	18
1.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.....	20
1.2.1. CONCEPTO DE INFECCIÓN Y MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES.....	21
1.2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN.....	24
1.2.3. TIPOS DE INFECCIONES EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.....	26
1.2.4. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES CIRRÓTICOS.....	28
1.2.5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	33
1.2.6. PROFILAXIS	42
1.3. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CIRROTICOS CON BACTERIEMIAS.....	48
1.3.1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA Y ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	48
1.3.2. CLASIFICACION DE LAS BACTERIEMIAS	49
1.3.3. FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA BACTERIEMIA	51
1.3.4. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA BACTERIEMIA. SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO.....	52
1.3.5. PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA.....	55
1.3.6. DIAGNOSTICO DE LAS BACTERIEMIAS.....	58
1.4. CARACTERISTICAS Y PRONÓSTICO DE LAS BACTERIEMIAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.....	60
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	63
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	67
4. PACIENTES Y MÉTODO.....	71
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	73
4.2. CARACTERÍSTICAS DEL HOSPITAL.....	73
4.3. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	73
4.4. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO.....	74

4.5. ESTUDIO DEL PACIENTE.....	75
4.6. ESTUDIO DE LA INFECCIÓN	80
4.7. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO.	87
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.	90
5. RESULTADOS.....	91
5.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y CLÍNICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON BACTERIEMIA.....	93
5.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON Y SIN BACTERIEMIA.	120
5.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA.	131
6. DISCUSIÓN.....	151
OBJETIVO 1: DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y BACTERIEMIA.	153
OBJETIVO 2: ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON Y SIN BACTERIEMIA.	166
OBJETIVO 3: DETECTAR LOS FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y BACTERIEMIA.	171
7. CONCLUSIONES.....	179
8. BIBLIOGRAFÍA	183
9. ANEXOS	207
Anexo 1. HOJA DE REGISTRO DE DATOS	209
Anexo 2. ESCALA COMORBILIDAD DE CHARLSON.....	210
Anexo 3. INDICE DE GRAVEDAD DE BACTERIEMIA DE PITT	211
Anexo 4. ESCALA PRONÓSTICA CHILD-PUGH.....	212

ABREVIATURAS

BFD: Bacteriemia foco desconocido

BGN: Bacilo gramnegativo

BLEE: betalactamasa de espectro extendido

BN: Bacteriemia nosocomial

BRCS: Bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios

CBP: cirrosis biliar primaria

CEP: colangitis esclerosante primaria

CGP: Cocos grampositivos

CHC: Hepatocarcinoma

CMI: concentración mínima inhibitoria

CVC: catéter venoso central

EHGNA: Esteatohepatitis grasa no alcoholica

EH: Encefalopatía hepática

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FC: frecuencia cardíaca

HDA: hemorragia digestiva alta

HDB: Hemorragia digestiva baja

HTP: Hipertensión portal

INR: International normalized ratio

ITU: Infección del tracto urinario

IV: intravenoso

LA: Líquido ascítico

MELD: Model for End- Stage Liver Disease

MR: meticilin resistente

MS: meticilin sensible

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

PMN: Polimorfonucleares

SCN: Estafilococo coagulasa negativo

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SNC: Sistema nervioso central

SRE: sistema retículo-endotelial

SV: Sonda vesical

TA: Tensión arterial

Tº: Temperatura

TNF: Factor de necrosis tumoral

TP: Tiempo de protombina

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VE: Varices esofágicas

VHC: Virus hepatitis C

VHB: Virus hepatitis B

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CIRROSIS HEPÁTICA

1.1.1. CONCEPTO DE CIRROSIS HEPATICA

La cirrosis hepática es el resultado final de diferentes enfermedades hepáticas crónicas progresivas (1,2). Se caracteriza por una alteración histopatológica difusa del hígado con pérdida del parénquima hepático, formación de septos fibrosos y nódulos de regeneración estructuralmente anormales que finalmente originan una distorsión de la arquitectura hepática normal con alteración de la anatomía de la vascularización hepática y de los procesos metabólicos realizados por el hígado (3,4).

El término cirrosis fue propuesto por Laennec hace más de 180 años. Deriva de la palabra griega σκίρροϋς, (en latín scirro) que se traduce tanto por “amarillo grisáceo” como por “duro”, se refiere a la coloración y consistencia que adquiere el hígado en este proceso (1).

En 1977, expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), partiendo de los datos morfológicos consideraron los siguientes criterios para definir la cirrosis hepática:

- a) el proceso debe ser difuso para excluir lesiones locales o focales;
- b) tiene que existir presencia de necrosis, con lo que queda excluida la fibrosis hepática congénita;
- c) regeneración nodular y fibrosis difusa, quedando excluida la hiperplasia nodular regenerativa y,
- d) distorsión del patrón arquitectural y alteración vascular.

Aproximadamente el 90% de las causas de cirrosis hepática en países occidentales son secundarias al abuso de alcohol, enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA) y la hepatitis viral crónica, siendo las más importantes la hepatitis viral B y C con más de 400 millones de casos. Se denomina cirrosis criptogenética cuando no se conoce la causa (alrededor del 10% de los casos). Actualmente se cree que el 70% de estos pacientes están en relación con la EHNA, dentro del contexto de resistencia a la insulina y del síndrome metabólico, mientras que el resto puede estar en relación con mecanismos autoinmunes. Otras etiologías son más raras, tales como

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

la hemocromatosis, enfermedad de Wilson, porfiria cutánea tarda, cirrosis inducida por fármacos (arsénico, metrotexato, isoniazida, amiodarona, alfa-metildopa, etc.), colangitis esclerosante primaria (CEP), síndrome de Budd-Chiari, etc. (1,2,3).

Siguiendo la fisiopatología de la cirrosis (figura 1) se describe su historia natural, definida por una fase inicial denominada "compensada" la cual es asintomática, y que se sigue por una fase de "descompensación" que está caracterizada por una serie de manifestaciones clínicas (ya sea por hipertensión portal y/o disfunción hepática generalizada). Estas complicaciones pueden causar manifestaciones clínicas como la ictericia, ascitis, hipertensión portal gastrointestinal y encefalopatía. La aparición de cualquiera de estas manifestaciones nos indica una transición de la compensación a la descompensación (5,6).

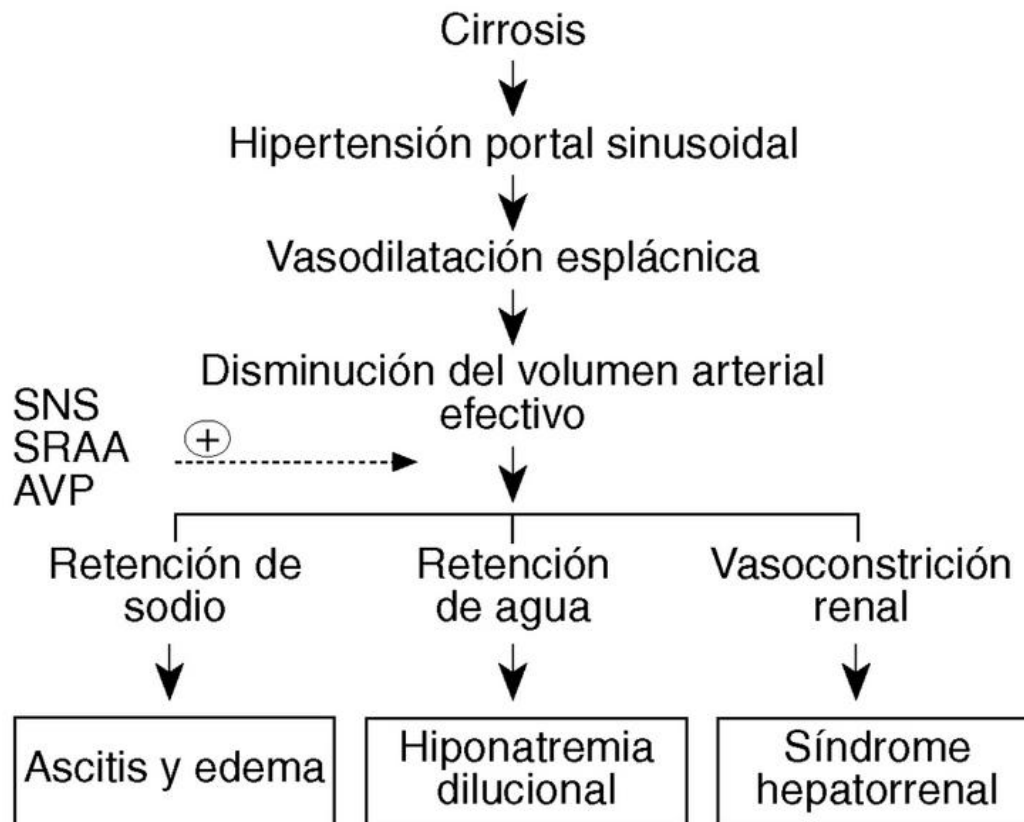


Figura 1. Fisiopatología de la Cirrosis Hepática. Fuente: Gastroenterol Hepatol 2003;26(7):447-55.

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

El curso de la cirrosis difiere entre los pacientes, debido a factores como la etiología, la función sintética hepática y la posibilidad de tratamiento. La clasificación de la cirrosis en compensada o descompensada se puede realizar por métodos simples y reproducibles, siendo un indicio de la progresión de la enfermedad y la posible supervivencia de los pacientes. Se calcula que la transición de la fase compensada a la descompensada es de aproximadamente del 5 al 7% por año y la supervivencia de pacientes con una cirrosis compensada (> 12 años) es significativamente más larga que la de los enfermos descompensados (< 2 años) (1,2).

1.1.2. DIAGNOSTICO DE LA CIRROSIS HEPATICA

El diagnóstico de la cirrosis hepática es posible gracias a determinados datos clínicos (2,7):

- Estigmas característicos de enfermedad crónica del hígado en el examen físico: eritema palmar, telangiectasias, ascitis, ictericia, edemas, etc.
- Anomalías de laboratorio en el curso de una analítica rutinaria (hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, pancitopenia, hipergammaglobulinemia, tiempo de protrombina prolongado).
- Hallazgo de cirrosis hepática en el curso de una laparotomía o de una autopsia indicada por otra causa.
- Alteraciones en las pruebas de imagen: la ecografía abdominal o una tomografía abdominal pueden revelar cambios de valor diagnóstico que ahorren la práctica de una biopsia hepática, estos cambios son una estructura heterogénea del hígado que puede ir asociada a veces con un contorno nodular, signos de hipertensión portal (aumento del calibre de la vena porta - >12 mm de diámetro-), ascitis, presencia de circulación colateral y/o esplenomegalia.

El patrón oro para el diagnóstico de la cirrosis hepática es el examen histológico del hígado. Éste puede ser obtenido por medio de una biopsia hepática transcutánea dirigida por ultrasonidos (técnica más habitual) o por otros procedimientos, incluyendo la biopsia hepática obtenida por laparoscopia o por vía transyugular. En otras

ocasiones la biopsia se obtiene en el curso de una laparotomía (incluyendo el momento del trasplante hepático).

La biopsia hepática posee una sensibilidad del 80- 100% para el diagnóstico dependiendo del tamaño y número de las muestras obtenidas (7). En algunas ocasiones, el examen histológico puede incluso sugerir la causa de la enfermedad, especialmente en los casos de esteatohepatitis no alcohólica y algunas enfermedades de causa metabólica, incluyendo la hemocromatosis hereditaria, la enfermedad de Wilson y el déficit de α -1-antitripsina.

En la práctica clínica habitual, sin embargo, habitualmente se establece el diagnóstico de cirrosis hepática de acuerdo con criterios clínicos, biológicos y de imagen, especialmente si existe una etiología clara (1,2,3).

En la actualidad se dispone de una nueva técnica para evaluar el grado de fibrosis, se trata de la elastografía hepática, una técnica incruenta, sencilla y rápida, que utiliza una onda de vibración pulsátil y otra de ultrasonidos que se transmiten al tejido hepático (evalúa un volumen 100 veces superior al de la biopsia) (8,9). La velocidad de propagación de la onda de ultrasonidos se correlaciona con la dureza del tejido e indirectamente, con el estadio de fibrosis hepática. Valores de elastografía de transición superiores a 13,6 KPa en un paciente con una infección por virus C de la hepatitis o 20 KPa en un paciente alcohólico son fuertemente sugestivos de la existencia de cirrosis hepática (10).

1.1.3. COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPATICA

La identificación de factores pronósticos de mortalidad en la fase de descompensación es de gran relevancia, al ser estos pacientes los que tienen mayor riesgo de muerte. Los factores que se identifican con mayor frecuencia son aquellos asociados a la disfunción circulatoria con deterioro de la función renal, la presencia de hepatocarcinoma (CHC) y las variables asociadas a mayor deterioro de la función hepática.

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

Las complicaciones de la cirrosis son las mismas, independientemente de la causa (11-14), así la HTP es una de las complicaciones más importantes de la cirrosis descompensada e interviene en la aparición de ascitis y hemorragia por varices esofagogástrica. La disfunción hepatocelular origina ictericia, trastornos de la coagulación e hipoalbuminemia y contribuye a la encefalopatía portosistémica (1).

En la actualidad, el riesgo de mortalidad de los pacientes con cirrosis se estratifica de acuerdo con el estadio en el que se incluye el paciente, que está basado en el sistema propuesto en la Conferencia de Consenso de Baveno VI (15). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con cirrosis hepática compensada desarrollarán un episodio de descompensación o un hepatocarcinoma antes de morir. Es por ello que en la práctica clínica resulta más interesante estratificar a los pacientes en fase compensada según el riesgo de desarrollo de estos eventos. Ello permite implantar estrategias de cribado o medidas preventivas.

El episodio de descompensación o el desarrollo de hepatocarcinoma, están íntimamente relacionados con la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa y el grado de insuficiencia hepática valorado por el índice MELD, un índice pronóstico que incluye en una fórmula matemática la bilirrubina, el INR y la creatinina (16). Los métodos de puntuación más utilizados en los medios hospitalarios de América y Europa son: MELD (Model for End-Stage Liver Disease), que se utiliza para evaluar las indicaciones óptimas para el trasplante y establecimiento de prioridades para la asignación de los tejidos hepáticos donados; y CHILD PUGH que sirve para evaluar el nivel de descompensación del paciente así como las funciones hepáticas (17).

Hasta hace unos 25 años, este segundo método de puntuación tomaba en cuenta el estado nutricional del paciente como factor determinante de la evolución (18). Aunque muchos autores consideran que a pesar de haberse excluido el estado nutricional, es un factor pronóstico que puede influir en la clínica y evolución de los pacientes cirróticos de forma muy importante (19). Gusnar *et. al*, postularon que utilizar índices nutricionales mejora la precisión de CHILD PUGH y MELD sobre el pronóstico de vida de estos pacientes (20).

1.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.

Las infecciones bacterianas son una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con cirrosis hepática. Su incidencia es muy elevada en aquellos pacientes que están hospitalizados. Entre un 30% y 50% de estos enfermos presentan infección en el momento del ingreso o bien la desarrollarán durante la hospitalización (21). Estas infecciones constituyen además una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el paciente cirrótico, siendo esta última cinco veces mayor que en los pacientes cirróticos no infectados (22,23).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en total mueren anualmente 1,4 millones de personas a causa de la cirrosis hepática en los países desarrollados. En España, afecta a 4 de cada 10.000 personas; de estas, la gran mayoría son causados por el consumo excesivo de alcohol. Cada año mueren en el mundo 3,3 millones de personas a consecuencia del consumo excesivo de alcohol, lo que representa un 5,9% de todas las defunciones (24).

Los pacientes cirróticos son una población de riesgo para desarrollar infecciones y dentro de ellas, la bacteriemia tiene una prevalencia que oscila entre el 1% y el 10% de los enfermos ingresados en el hospital. Es una infección grave que requiere un tratamiento antibiótico adecuado y lo más precoz posible (25). Ante la sospecha clínica de bacteriemia, que en los cirróticos puede presentarse de forma atípica sin fiebre, debe instaurarse un tratamiento antibiótico empírico precoz después de practicar los cultivos pertinentes de sangre, orina y líquido ascítico (26-27).

Debido a las características fisiopatológicas de la cirrosis hepática y al aumento de la incidencia en estos pacientes de infecciones y bacteriemias, adquiere gran importancia la prevención y la sospecha clínica, con objeto de poder reducir la morbimortalidad asociada (28). La mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática se atribuye con mayor frecuencia a las complicaciones directas como la pérdida de la función hepática, el incremento de la hipertensión portal (HTP) con hemorragia

varicosa, así como por el desarrollo del carcinoma hepatocelular (7,8). Sin embargo, algunas revisiones han identificado a las infecciones intercurrentes como las responsable de la muerte de estos pacientes con frecuencias variables (entre 7 y 40 %) según la serie y el lugar del estudio (29,30,31).

Se han identificado algunos factores asociados a la presencia de infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes cirróticos como la gravedad del fallo hepático, la hipoalbuminemia, la prolongación del tiempo de protrombina, la hemorragia digestiva alta, el uso de antibióticos profilácticos, la desnutrición crónica, la encefalopatía hepática, sexo masculino, etc. (26-30). Sin embargo, no hay estudios que establezcan una relación causal entre estos factores y la bacteriemia intercurrente en el cirrótico (21-24). Se cuenta con poca evidencia acerca del impacto de la bacteriemia intercurrente en la morbimortalidad de los pacientes cirróticos atendidos en nuestro medio siendo necesario conocer cuáles son los factores pronósticos y predictivos de mortalidad en estos pacientes (26-31).

1.2.1. CONCEPTO DE INFECCIÓN Y MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES

Las infecciones en los pacientes con cirrosis hepática constituyen una importante causa de descompensación clínica, hospitalización y muerte (14). Estas infecciones incluyen microorganismos bacterianos o virales, ocasionalmente fúngicos y rara vez parásitos. A pesar de que el diagnóstico de este tipo de complicaciones no se ha modificado en los últimos años, se han ido adquiriendo nuevos conocimientos, especialmente en estrategias de prevención, por lo que sería interesante una revisión (32).

Du Plessis *et al*, señalan que en la cirrosis hepática los macrófagos intestinales activados producen óxido nítrico e interrumpen la función de barrera intestinal. Este estudio determina la importancia de las infecciones bacterianas, que se producen en los pacientes con cirrosis hepática y que pueden alterar la historia natural de la enfermedad, posiblemente conduciendo a la pérdida de la función hepática y a la descompensación (33).

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

Fernández *et al.*, hallaron que las infecciones bacterianas son muy frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática avanzada y se convierten en la primera causa de muerte. Concluye que el tratamiento antibiótico precoz en los casos sospechosos o confirmados como sepsis grave o shock séptico es esencial para disminuir la mortalidad asociada, al igual que ocurre en la población general (34).

Los bacilos gramnegativos (BGN) de origen entérico son la causa principal de las infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, en trabajos recientes se muestra un aumento en la incidencia de las infecciones nosocomiales causadas principalmente por cocos grampositivos (CGP). El desarrollo de episodios de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), causados por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes en tratamiento profiláctico a largo plazo con norfloxacino, es otro de los cambios microbiológicos recientes más reseñables. Pese a ello, las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo el tratamiento empírico de elección de una gran parte de las infecciones bacterianas en el paciente cirrótico (35,36).

Los microorganismos aislados más habitualmente son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus epidermidis* (31-35). Si bien la mayor parte de estas infecciones continúa siendo de origen comunitario y son causadas por bacilos gramnegativos entéricos, la participación de cocos grampositivos ha ido ganando terreno, probablemente en relación a los ingresos de pacientes cirróticos en unidades de críticos son cada vez más frecuentes y a la realización de procedimientos invasivos (35).

Entre las infecciones más frecuentes y características de los pacientes con cirrosis hepática está la PBE. Los microorganismos más frecuentemente asociados a la misma son los BGN o CGP y ocasionalmente *Listeria monocytogenes*, un bacilo grampositivo (36). Varias series nacionales dan cuenta del predominio de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *S. pneumoniae* o *Streptococcus* del grupo *viridans* (35).

Estos microorganismos pasan al peritoneo por translocación bacteriana. La translocación bacteriana forma parte del proceso por el cual las bacterias (o productos

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

bacterianos) migran desde la luz intestinal a través de la barrera mucosa, accediendo a los nodos linfáticos mesentéricos y al torrente sanguíneo (30).

Las bacteriemias en pacientes con cirrosis pueden presentarse sin un foco de origen o asociadas a neumonía, PBE, infecciones urinarias o catéteres vasculares (16,31). Los agentes etiológicos reflejan la microbiología del foco primario predominando por tanto los BGN y CGP. El neumococo es un agente importante de bacteriemia en pacientes alcohólicos y cirróticos (32).

Además, en los pacientes con cirrosis hepática se puede observar gran diversidad de infecciones. Estas incluyen tuberculosis (37), meningitis neumocócica o por *L. monocytogenes* (36); fascitis necrotizante (27-30); diarrea por *Salmonella enteritidis* (38); difteria cutánea o respiratoria (29) y endocarditis por agentes inhabituales como *Bartonella quintana*. (30-35)

Cebreros *et al.*, realizaron un estudio para determinar los factores pronósticos asociados a mortalidad y su influencia dentro de la evolución de la enfermedad de 100 pacientes con cirrosis atendidos en el Hospital Arzobispo Loayza (16). En su serie la principal causa de cirrosis hepática fue el alcoholismo crónico (39%) seguida de la hepatitis viral (7%). El 50% de los enfermos presentaron infecciones bacterianas y el 86% presentó un episodio infeccioso que precisó ingreso. Los procesos más frecuentes fueron infección urinaria (68,6%), PBE (11,5%), neumonía (11,5%), tuberculosis (3,5%), celulitis (3,9%) y otras (1,8%). Los pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh B y C presentaron más infecciones que los pacientes Child-Pugh A. La mortalidad global por causa infecciosa fue del 59%. Concluyeron que las infecciones bacterianas intercurrentes fueron una importante causa de hospitalización y que la sepsis de origen urinario y abdominal fueron la principal causa de muerte en estos pacientes; así mismo, señalan que la concurrencia de dos o más focos infecciosos guarda una relación directamente proporcional a la mortalidad y, la clasificación de Child-Pugh fue directamente proporcional a la frecuencia de infecciones e inversamente proporcional al tiempo de supervivencia.

1.2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

Las infecciones en pacientes afectados por cirrosis hepática son frecuentes, recurrentes y de pronóstico desfavorable (39,40). Su génesis está facilitada por defectos adquiridos y progresivos de la inmunidad innata y del sistema retículo-endotelial, siendo agravados en caso de consumo de alcohol. Estas infecciones son habitualmente bacterianas o virales y tienen habitualmente una presentación clínica estereotipada, aunque en ocasiones el diagnóstico puede ser difícil. Las neumonías, ITU, bacteriemias y PBE abarcan más del 90% de los casos; esta última exige de una alta sospecha clínica y de un protocolo de diagnóstico estandarizado. Las medidas preventivas son importantes en el manejo de estos pacientes e incluyen quimioprofilaxis contra la PBE en casos seleccionados, vacunas contra infecciones neumocócicas, gripe y hepatitis A y B en pacientes susceptibles (41,42).

Los pacientes con cirrosis tienen alterado su sistema inmunológico, lo que favorece la translocación bacteriana (33,43). Los episodios de infección ocurren con más frecuencia en aquellos cirróticos descompensados, comparado con aquellos en quienes se encuentra compensada la enfermedad hepática. La evidencia disponible muestra dos claros factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en cirróticos: hepatopatía avanzada (Child-Pugh C) y la presencia de hemorragia digestiva al ingreso (2,21). La hipoalbuminemia (33) parece también asociarse a una mayor susceptibilidad a infecciones, así como un bajo nivel de proteínas en el líquido ascítico (14) y haber sufrido un primer episodio de PBE (35).

Una vez que la infección se desarrolla, pueden sobrevenir otras complicaciones como una insuficiencia renal, shock y encefalopatía, que afectan también de forma negativa a la supervivencia (25,26). Los pacientes con cirrosis hepática descompensada tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis, fallo multiorgánico y muerte (42-46).

A pesar de numerosos datos experimentales y avances importantes en la comprensión de la patogénesis de la sepsis en la cirrosis (45), el resultado sigue siendo escaso. Los parámetros de diagnóstico clásicos como la proteína C-reactiva y los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) tienen menos

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

capacidad de diagnóstico de infección en la población cirrótica y a menudo retrasan el diagnóstico y el tratamiento de la infección bacteriana (47-49); esto se debe a que el hígado es la principal fuente de síntesis de PCR y los pacientes con cirrosis o disfunción hepática pueden producir menor cantidad de esta molécula.

Como ya mencionamos al inicio, los factores patogénicos descritos en estos pacientes son diversos e involucran alteraciones inmunológicas, consumo de alcohol y factores nosocomiales (2).

- Factores inmunológicos: son variados, no son universales y sólo algunos de ellos han podido ser correlacionadas con la gravedad de la cirrosis hepática o el pronóstico. Las alteraciones mejor caracterizadas corresponden a la deficiente acción bactericida del suero, opsoninas y complemento, alteraciones funcionales en los neutrófilos y a los cambios en la actividad del sistema retículo-endotelial (SRE) (50,51).
- Consumo de alcohol: puede ejercer un efecto deletéreo mediante una depresión neurológica, favoreciendo neumonías por aspiración, descompensaciones de la enfermedad de base mediante hepatitis alcohólica o por alteraciones en el sistema inmune (52,53).

En pacientes con consumo crónico de alcohol se produce una neutropenia, usualmente leve y reversible con la abstinencia. El abuso crónico de alcohol afecta la quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN) hacia los sitios de inflamación; sin embargo, la fagocitosis y muerte intracelular de bacterias no se afectan directamente por el alcohol.

La respuesta inmune celular también se afecta por el consumo de alcohol. Las pruebas de hipersensibilidad retardada están deprimidas en pacientes con hepatitis alcohólica y el consumo de este compuesto puede provocar linfopenia, especialmente si se asocia a hepatitis alcohólica. El alcohol disminuye también la capacidad de transformación blástica y citotoxicidad de las células *natural killer* (específicamente en pacientes con cirrosis hepática y desnutrición). En pacientes con cirrosis establecida, las infecciones son más

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

frecuentes en pacientes que consumen alcohol en comparación con otros pacientes con cirrosis de otra etiología (51).

- Factores nosocomiales: Los pacientes con cirrosis están expuestos a la disrupción de las barreras naturales de defensa, como por ejemplo a raíz de procedimientos invasivos durante la hospitalización (vía venosa central, catéter urinario o intubación endotraqueal) o ante la disminución del mecanismo reflejo de la tos y el riesgo de aspiración en pacientes con encefalopatía hepática o intoxicación alcohólica (46).

En resumen, las alteraciones inmunológicas en pacientes con cirrosis representan una deficiencia en la inmunidad innata humoral y en el SRE, que explican infecciones bacterianas recurrentes. Sobre este panorama se agregan procedimientos invasivos que facilitan infecciones nosocomiales y el efecto deletéreo del alcohol que favorece descompensaciones de la enfermedad, eventos de aspiración y alteraciones inmunológicas sobreañadidas (2).

1.2.3. TIPOS DE INFECCIONES EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

La ITU, la PBE, las infecciones respiratorias y la bacteriemia espontánea son las infecciones más frecuentes en estos pacientes (54). Es extremadamente importante el diagnóstico precoz de la infección, por lo que se deben realizar pruebas diagnósticas en el paciente cirrótico ante cualquier sospecha. Estas medidas permiten establecer un diagnóstico y tratamiento precoces. El riesgo de bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática es 14 veces mayor que el de la población general (55).

A continuación describimos las infecciones más frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática:

- **PBE**: corresponde a la infección bacteriana más frecuente en pacientes con cirrosis hepática. Se define bajo esta condición una infección del líquido ascítico (LA) en la cual se ha comprobado el crecimiento de bacterias, hay un recuento de PMN $\geq 250/\text{mm}^3$ y se ha descartado una fuente intraabdominal de infección (56). Se presenta con distintas manifestaciones clínicas como insuficiencia

hepática, fiebre, dolor abdominal o incluso de forma asintomática. Se debe sospechar en todo paciente con cirrosis descompensada y ascitis (55). Este cuadro se asocia a una mortalidad aproximada de 40% a los 6 meses del evento inicial y tiene 40% de recurrencia en los 6 a 12 meses siguientes. Los factores de riesgo para esta condición, identificados en estudios prospectivos (análisis multivariado), incluyen una concentración de proteínas totales en el líquido ascítico < 1 g/dL, hiperbilirrubinemia (> 2,5 mg/dL), hemorragia gastrointestinal reciente, antecedentes de otra PBE, procedimientos invasivos y fracaso hepático fulminante. Los cuadros de PBE se deben diferenciar de aquellos secundarios a perforación gastrointestinal, aunque esta última condición es infrecuente. Los síntomas y signos son comunes a ambas condiciones y no permiten su diferenciación (56,57,58).

- **Infección urinaria.** Es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis hepática y predispone a episodios de bacteriemia. Puede cursar de forma asintomática o estar asociada al uso de catéteres urinarios. Los microorganismos implicados no difieren de la población general, predominando los BGN (59).
- **Infección respiratoria.** Debido a las alteraciones inmunitarias presentes en los pacientes con cirrosis hepática, alteración del nivel de la conciencia en fases descompensadas de la cirrosis, leucopenia y consumo de alcohol, esta población está expuesta a un mayor riesgo de neumonía, tuberculosis o gripe. El agente etiológico más frecuente es el *S. pneumoniae*, a los que se agregan BGN entéricos o respiratorios como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Las infecciones por microorganismos anaerobios son secundarias habitualmente a eventos de aspiración y dentadura en mal estado. Los cuadros de neumonía pueden ser graves o complicarse con mayor frecuencia con abscesos, cavitaciones o empiema pleural (2, 30,59).

- **Bacteriemia.** Las bacteriemias en pacientes con cirrosis pueden presentarse sin un foco de origen o estar asociadas a neumonía, PBE, infecciones urinarias o catéteres vasculares. Entre los agentes etiológicos implicados predominan los bacilos gramnegativos y cocos grampositivos (55, 56). *S. pneumoniae* es un importante agente de bacteriemia en pacientes alcohólicos y cirróticos (59).
- **Otras infecciones.** Estas incluyen tuberculosis (60), meningitis causada por neumococo o *L. monocytogenes* (61); fascitis necrotizante (62); diarrea por *Salmonella enteritidis* (63); difteria cutánea o respiratoria (59,63) y endocarditis por agentes inhabituales como *Bartonella quintana*.

1.2.4. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES CIRRÓTICOS.

En los pacientes cirróticos con ascitis, la traslocación de productos bacterianos (endotoxina y ADN bacteriano) estimulan de forma mantenida el sistema inmune (64,65), provocando una cascada inflamatoria y un aumento de las citocinas proinflamatorias, tales como el TNF- α , y la activación de la óxido nítrico sintetasa (12,51). Esta activación continua del sistema inmune explica en parte la gran respuesta inflamatoria que presentan los pacientes cirróticos descompensados ante las infecciones en comparación con la respuesta en pacientes no cirróticos. Las lipoproteínas de alta densidad, en particular la apolipoproteína A1, parecen jugar un papel importante en la neutralización de productos bacterianos como la endotoxina (64).

La insuficiencia hepatocelular asociada a la cirrosis conlleva un déficit en la síntesis de lipoproteínas. En un estudio reciente, Tsai *et al.* (65), demostraron cómo los pacientes cirróticos con niveles bajos de apolipoproteína A1 que ingresaban en la UCI por una sepsis grave presentaron un peor pronóstico y una mayor mortalidad que los pacientes cirróticos con niveles normales de apolipoproteína A1. Sin embargo, todavía no se dispone de estudios clínicos que evalúen la utilidad de la administración de lipoproteínas de alta densidad en pacientes cirróticos con sepsis. De momento, es recomendable insistir en una adecuada nutrición de los pacientes cirróticos durante su

hospitalización, ya que estos enfermos presentan ya de por sí un cierto grado de malnutrición, ya sea por una escasa ingesta calórica o por un catabolismo aumentado (29).

Los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas pueden desarrollar complicaciones como: sepsis, insuficiencia renal, hemorragia por varices esofágicas, encefalopatía hepática y alteraciones de la coagulación (64).

La traslocación bacteriana desempeña un papel relevante en la patogénesis de muchas de las infecciones en la cirrosis. A su vez las infecciones están implicadas en la patogenia de muchas de las descompensaciones de la cirrosis tales como: la hemorragia por varices esofágicas, la insuficiencia renal, las alteraciones hemodinámicas de la cirrosis o la encefalopatía hepática. La PBE es, hoy en día, la infección más frecuente en la cirrosis; su mortalidad ha descendido en las últimas décadas debido a un diagnóstico precoz, el uso de antibióticos adecuados y a la administración de albúmina. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento de infecciones por bacterias multirresistentes, lo que se asocia a una mayor mortalidad.

Las consecuencias clínicas de las infecciones bacterianas en los paciente con cirrosis hepática son principalmente:

- **Sepsis:** la cirrosis supone un factor pronóstico independiente de mortalidad en el contexto de la sepsis (45, 47,49). La sepsis se define como la presencia de una infección bacteriana junto con los parámetros que definen un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El SRIS se define como la presencia de 2 o más de los siguientes factores: temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$, una frecuencia cardíaca $>90\text{ lpm}$, una frecuencia respiratoria $>20\text{ rpm}$, un recuento de leucocitos $>12\ 10^9\text{ /L}$ o $\leq 4 \times 10^9\text{ /L}$ ó la presencia de más de 10% de formas inmaduras, entre otras (49).

La presencia de SRIS independiente de la presencia de infección bacteriana se ha asociado a un peor pronóstico de los pacientes cirróticos hospitalizados y a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones derivadas

de la hipertensión portal, como el síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o hemorragia por varices esofágicas (64).

Sin embargo, un número considerable de pacientes cirróticos no infectados cumplen criterios de SRIS por las características clínicas propias de la cirrosis, tales como la leucopenia secundaria al hiperesplenismo, la frecuencia cardíaca basal elevada en el contexto de la circulación hiperdinámica, la hiperventilación secundaria a encefalopatía o la hipotermia.

- **Insuficiencia renal:** ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes con PBE o con infecciones de otro origen. La insuficiencia renal es un factor predictivo independiente de mortalidad en los pacientes cirróticos infectados (64).

En el contexto de una infección se produce una respuesta inflamatoria con liberación de citocinas y óxido nítrico (ON), que conducen a un aumento de la vasodilatación sistémica y de la hipovolemia efectiva en los pacientes con cirrosis. La hipovolemia efectiva desencadena una activación de sistemas compensadores como el sistema renina-angiotensina-aldosterona que conducen a una vasoconstricción renal y al desarrollo de fallo renal (fig. 2).

En un estudio ya clásico, Sort *et al*; demostraron que la administración de seroalbúmina a dosis de 1,5 g/kg de peso en el día 1 y de 1 g/kg de peso en el día 3 de una PBE combinada con el tratamiento antibiótico habitual, se asociaba a una menor incidencia de fracaso renal (10 vs. 33%) y a una menor mortalidad que la observada en pacientes tratados únicamente con antibióticos (6 vs. 29%) (66).

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

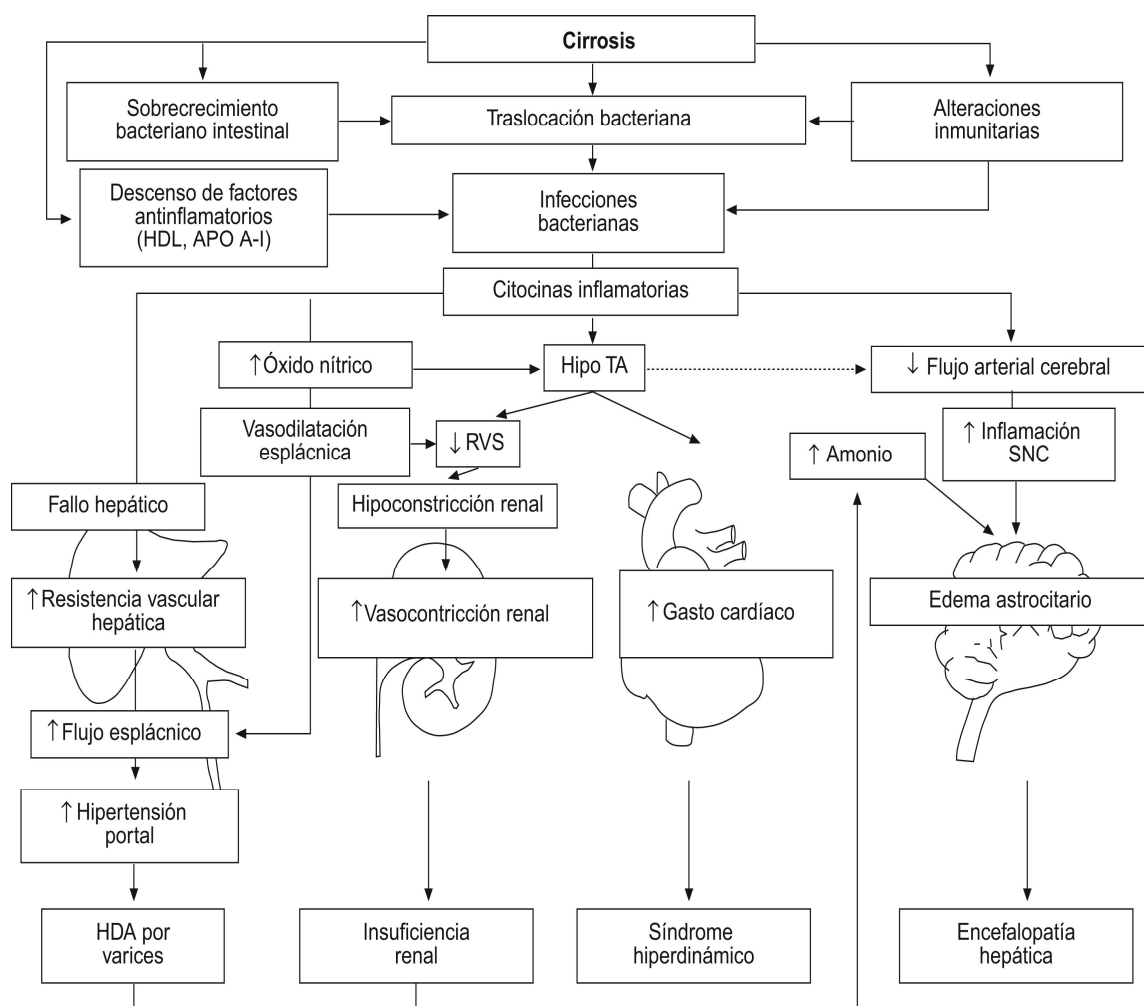


Figura 2. Mecanismos implicados en el desarrollo de las infecciones bacterianas, sepsis y complicaciones sistémicas. En la cirrosis avanzada hay un aumento de la traslocación de bacterias desde el intestino que juega un papel importante en la patogénesis de las infecciones (64). Fuente: Modificado de *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33(10):729–740.

- **Hemorragia por varices esofágicas:** existe una clara evidencia en la literatura médica de que la hemorragia digestiva por varices esofágicas se asocia a un riesgo elevado de desarrollar infecciones en los pacientes cirróticos (67). Sin embargo, las infecciones también se asocian a una mayor tasa de recidiva precoz de la hemorragia, a una mayor tasa de fracaso en el control inicial de la hemorragia y a un mayor requerimiento transfusional.

En un estudio realizado en China (68), 120 pacientes cirróticos con hemorragia por varices esofágicas se aleatorizaron a recibir tratamiento

antibiótico profiláctico (n= 59) o tratamiento antibiótico solo si presentaban una infección bacteriana (tratamiento a demanda) (n= 61). La tasa de recidiva hemorrágica fue claramente superior en los pacientes con tratamiento a demanda en comparación con los pacientes con tratamiento antibiótico profiláctico (39 vs. 14%; $p < 0,01$) (68).

La endotoxina y otros productos bacterianos como el ADNbact liberados al torrente circulatorio durante las hemorragias pueden contribuir a aumentar la hipertensión portal, ya sea por aumento de la resistencia vascular hepática mediada por la endotelina o aumentando el flujo esplácnico, dificultando así el control del episodio de sangrado(69). Existe un riesgo mayor de hemorragia digestiva en pacientes cirróticos infectados, por lo que se debe tener en cuenta la aparición de esta complicación en el transcurso de las infecciones.

El uso de antibióticos profilácticos es necesario en todos los pacientes cirróticos que ingresan por una hemorragia digestiva para reducir la tasa de resangrado (68), las infecciones y la mortalidad.

- **Alteración de la coagulación:** los pacientes cirróticos descompensados, especialmente aquellos con una infección activa, presentan alteraciones significativas en los test de coagulación. Las alteraciones más significativas de la coagulación en relación a la sepsis se deben principalmente a la presencia de niveles elevados de sustancias heparinoides y a la inhibición de la agregación plaquetaria a través de la liberación de ON. El aumento de la producción del activador del plasminogeno tisular en los pacientes cirróticos empeora todavía más las alteraciones de la coagulación, pudiendo desarrollarse un estado de coagulación intravascular acelerada e hiperfibrinólisis (70,71).

En consecuencia, es importante identificar las alteraciones de la coagulación en los pacientes sépticos y tratarlas cuando se produzca un sangrado, haciendo especial énfasis en el tratamiento de la hiperfibrinólisis

(con ácido aminocaproico, la cual se presenta hasta en un 30% de los pacientes cirróticos).

- **Encefalopatía hepática:** las infecciones bacterianas pueden desencadenar o empeorar episodios de EH. Los mecanismos por los que se cree que las infecciones intervienen en la patogenia de la encefalopatía son el aumento de la oxidación celular, el efecto directo de las citocinas en las células endoteliales del cerebro y astrocitos, la reducción del flujo sanguíneo cerebral y la modulación del efecto cerebral de la hiperamonemia (38,72) (fig. 2).

Por lo que desde el punto de vista de la práctica clínica diaria, se recomienda descartar una infección sistémica concomitante ante un episodio de encefalopatía hepática que no responde al tratamiento convencional (64).

1.2.5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con infecciones urinarias, neumonías y bacteriemias no difiere de lo recomendado para la población general (44,45). Se deben tener algunas precauciones respecto al diagnóstico precoz de las infecciones y al uso de antibióticos; sobre todo evitar el uso de aminoglucósidos debido a su mayor riesgo de nefrotoxicidad en cirróticos.

a. Diagnóstico precoz de la peritonitis bacteriana espontánea

La PBE es la infección más frecuente en los pacientes cirróticos, siendo su prevalencia del 10–30% en pacientes hospitalizados (64). El diagnóstico de la PBE se basa en el recuento manual de polimorfonucleares (PMN) en el LA. Se considera que un paciente presenta una PBE cuando el recuento de PMN es superior a $250\text{PMN}/\text{mm}^3$. El recuento celular continúa siendo el test diagnóstico estándar para la PBE. Es posible que la futura disponibilidad de nuevos modelos de tiras reactivas diseñadas para ascitis demuestre una mejor sensibilidad en el diagnóstico precoz de la PBE.

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

En los últimos años, se han evaluado los niveles de lactoferrina en el líquido ascítico como test diagnósticos de PBE (72) pero no hay datos suficientes en la literatura como para recomendar su uso rutinario.

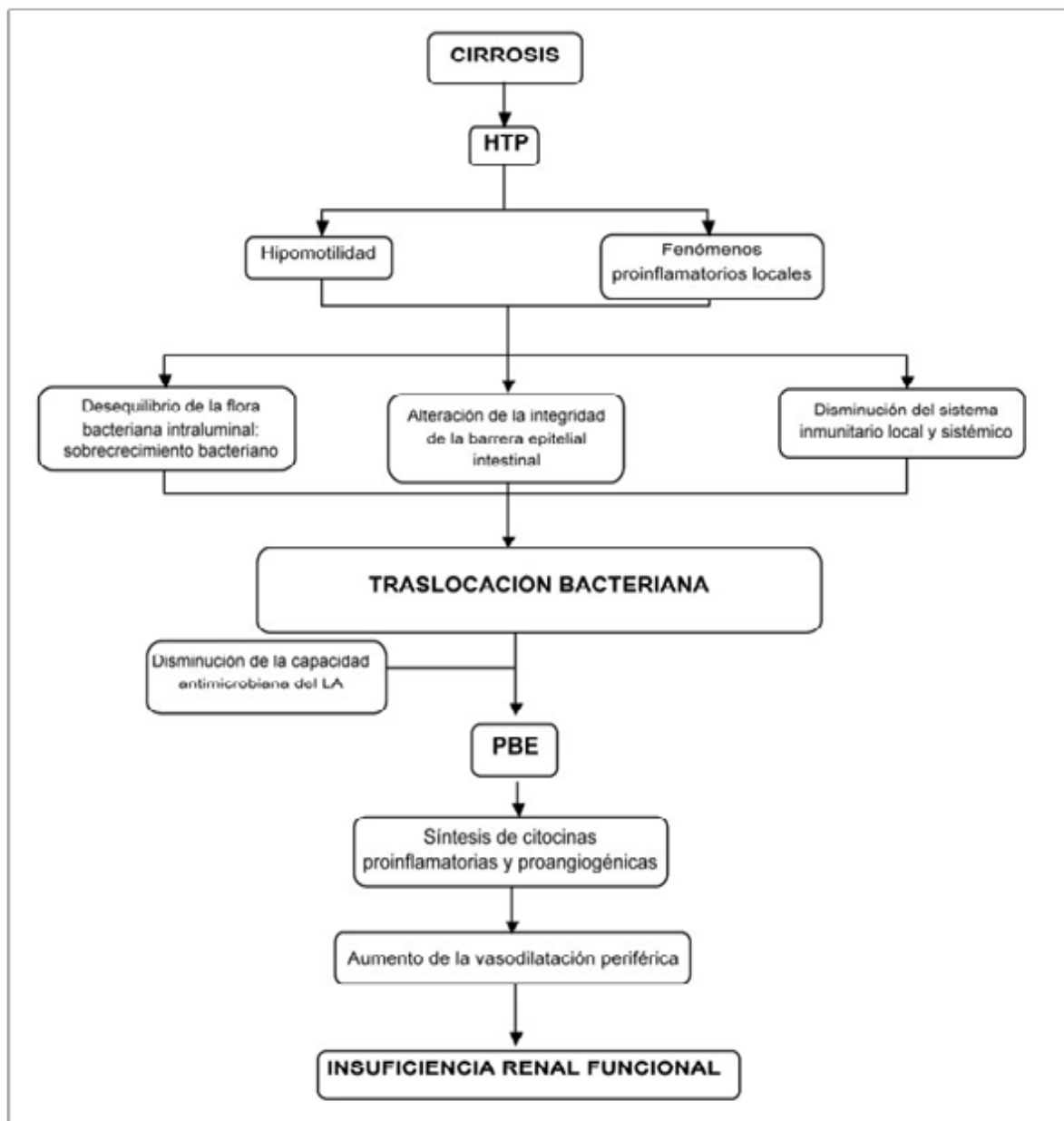


Figura 3. Patogenia PBE. Fuente: Barreales Mónica, Fernández Inmaculada. Peritonitis bacteriana espontánea. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2011 Mayo [citado 2016 Sep 26]; 103(5): 255-263.

b. Aparición de infecciones por bacterias multirresistentes en PBE.

El tratamiento antibiótico empírico estándar de la PBE se basa principalmente en el uso de cefalosporinas de tercera generación, ya que son activas frente a las bacterias que se aíslan más frecuentemente en la PBE (enterobacterias y estreptococos) (73).

Otros antibióticos como la amoxicilina-clavulánico también son eficaces en el tratamiento de la PBE. Sin embargo, en los últimos años ha habido importantes cambios en la epidemiología y en el perfil de resistencias a antibióticos de las bacterias que causan la PBE; especialmente se ha observado un incremento de infecciones por BGN con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en infecciones nosocomiales. Son varios los mecanismos de resistencia bacteriana a antibióticos, entre los que se encuentra la producción de enzimas inactivadoras de antimicrobianos y de éstas las más ampliamente estudiadas han sido las β -lactamasas, que inactivan el anillo β -lactámico de penicilinas y cefalosporinas. La sustitución de uno o varios aminoácidos en estas enzimas bacterianas dio origen a las betalactamasas de espectro ampliado. Esta modificación les permitió ampliar su actividad sobre todo frente a los antibióticos β -lactámicos, con excepción de los carbapenémicos.

Un estudio reciente realizado en el Hospital Clínic de Barcelona, evaluó prospectivamente todas las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos ingresados de 2005–2007. Un total de 224 pacientes presentaron 500 infecciones bacterianas, de las cuales la PBE (n=126) fue la más frecuente. Un 25% de los episodios de PBE fueron de origen nosocomial, y en estos pacientes en los que se aislaron con más frecuencia los microorganismos multirresistentes (25 vs. 3%, $p < 0,002$). Por tanto, la resolución de la infección con tratamiento empírico fue significativamente menor en episodios de PBE de origen nosocomial (26 vs. 76%). Otros estudios recientes han mostrado que la eficacia del tratamiento empírico estandarizado para la PBE de origen nosocomial está disminuyendo, con el consiguiente aumento de la mortalidad (74, 75, 76, 77, 78).

Otro factor que influye actualmente en el tratamiento de las infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis es el aumento de episodios de sepsis por

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

bacterias grampositivas, especialmente por *S. aureus* meticilina resistente. Algunos autores recomiendan tratamiento con vancomicina en los casos en los que la PBE no se resuelva a las 48h de iniciar tratamiento empírico estándar o en casos de infecciones de origen nosocomial (79).

A la vista de estos resultados, algunos expertos recomiendan un cambio en el tratamiento empírico de los pacientes con PBE nosocomial, sustituyendo las cefalosporinas o amoxicilina-clavulánico por antibióticos de amplio espectro, como piperacilina-tazobactam o carbapenémicos activos frente a *Pseudomonas* spp y BGN productores de BLEE y, dependiendo del patrón local de resistencias bacterianas, cabría añadir un glicopéptido. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido realizados en un solo centro y la variabilidad de la flora patógena implicada en las infecciones de cada centro debe ser tenida en cuenta. Por tanto, se necesitan estudios multicéntricos, con mayor número de pacientes que confirmen estos resultados (64).

c. Tratamiento empírico de los pacientes con PBE

Es muy importante iniciar tratamiento antibiótico empírico inmediatamente después del diagnóstico de la PBE o de cualquier otro proceso infeccioso en estos pacientes cirróticos. En el caso de la PBE debe mantenerse hasta 24-48 horas después de confirmar la resolución de la infección mediante paracentesis y la normalización del recuento de PMN (<250/mm³). Habitualmente la duración del tratamiento antibiótico oscila entre 5-10 días. El antibiótico que se debe emplear inicialmente de forma empírica debe ofrecer cobertura frente a las bacterias habituales causantes de PBE (bacilos gramnegativos y cocos grampositivos). En cualquier paciente cirrótico, pero especialmente en aquellos con ascitis y en el contexto de una PBE, debe evitarse el uso de fármacos nefrotóxicos, como los aminoglicósidos y los antiinflamatorios no esteroideos (79,80,81,82,83).

Cefalosporinas de 3.ª generación: son consideradas como el tratamiento de elección, ya que ofrecen una mayor tasa de resolución de la infección, menores complicaciones y mayor supervivencia, que otros tratamientos como ampicilina asociada a un aminoglicósido. El esquema más recomendado es cefotaxima 2 g/8 h o ceftriaxona 1-2

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

g/24 horas intravenosos. Otras cefalosporinas (cefonicid, ceftazidima, ceftizoxima) tienen menor eficacia frente a neumococo o BGN. La resolución de la PBE con estos antibióticos es cercana al 90% de los casos con las limitaciones anteriormente mencionadas (84).

Amoxicilina-ácido clavulánico: a dosis de 1 g/6 horas ha demostrado ser tan eficaz como la ceftriaxona (79), permitiendo además el paso de tratamiento a vía oral tan pronto como se observe una mejoría clínica. La actividad de la amoxicilina sobre los enterococos puede aportar un beneficio adicional en pacientes que han recibido profilaxis con quinolonas. La posibilidad de hepatotoxicidad sería una limitación para su uso en pacientes cirróticos.

Quinolona: los pacientes sometidos a descontaminación intestinal selectiva con quinolona, como tratamiento preventivo, pueden desarrollar episodios de PBE causados habitualmente por cocos grampositivos o por gramnegativos resistentes a quinolonas. Además la tasa de resistencia a quinolonas (>30% en *E. coli*), hace que no sea un antibiótico adecuado para el tratamiento empírico.

Como ya hemos mencionado, y al igual que ocurre en otras infecciones, en la actualidad, los episodios de PBE nosocomial pueden estar causados por microorganismos resistentes a las pautas antibióticas empíricas habituales, en un porcentaje >15-30%, por lo que algunos expertos valoran iniciar tratamiento empírico con carbapenem o piperazilina-tazobactam asociado o no a glicopéptido en pacientes con situación de gravedad, áreas con resistencia a B-lactámicos o estadios de Child-Pugh avanzados (83,84,85).

Expansión del volumen plasmático con albúmina: se ha demostrado que la expansión de volumen plasmático con albúmina humana a una dosis de 1,5 g/kg de peso intravenosa el primer día y 1 g/kg de peso el segundo y tercer día del inicio del tratamiento reduce la incidencia de insuficiencia renal y mejora la supervivencia en pacientes con PBE (85,86). Este tratamiento parece ser especialmente beneficioso en los pacientes con PBE que presentan elevación de la urea plasmática (BUN mayor de 30 mg) o de la bilirrubina sérica (mayor de 4 mg/dl).

El tratamiento se considera efectivo cuando se observa una reducción del recuento de PMN en líquido ascítico $<250/\text{mm}^3$, se normaliza el hemograma y se negativiza el cultivo de líquido ascítico. En caso de no resolución (10%), se debe proceder al cambio de tratamiento antibiótico de forma empírica o, si es posible, en función del antibiograma del aislamiento microbiológico. Aun así, la mortalidad en estos casos es mucho más elevada (50-80%). Por ello, se recomienda realizar una paracentesis de control a las 48 horas del inicio del tratamiento antibiótico para detectar precozmente la ineficacia del tratamiento empírico. Aunque este dato no ha sido validado por ningún estudio, se considera que el recuento de PMN debe disminuir al menos un 25%. Con esta estrategia, se consigue la curación de los pacientes con PBE hasta en un 80-90% de los casos y la supervivencia a los 30 días por lo menos en el 80% (87). Además del cambio de antibiótico, en caso de fracaso terapéutico se debe valorar siempre la posibilidad de un diagnóstico alternativo o añadido al de PBE (88).

Si la incidencia de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina, *S. epidermidis* o *P. aeruginosa* es elevada en el ambiente hospitalario en el que se trabaja, se recomienda el cambio a antibióticos activos frente a estas bacterias como un gluco péptido combinado con una cefalosporina con actividad antipseudomónica y valorar además el porcentaje de BGN productores de BLEE para utilizar en lugar de cefalosporinas, piperacilina-tazobactam o carbapenemen.

d. Tratamiento de otras infecciones en el paciente con cirrosis hepática

- **Infecciones urinarias:** constituyen la segunda causa más importante de infecciones en pacientes cirróticos, después de la PBE. En la cirrosis existen factores predisponentes para su desarrollo como la presencia frecuente de sondas vesicales y la ascitis. Las infecciones urinarias suelen ser oligosintomáticas y la bacteriuria aislada se observa hasta en un 40% de los casos.

Los microorganismos más frecuentes son las enterobacterias y los enterococos si hay manipulación de la vía urinaria. El tratamiento empírico se basa en el uso de cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina-

clavulánico en pacientes portadores de sonda vesical (activa frente a enterococo).

Al igual que en la PBE, algunos estudios recientes han demostrado un aumento de infecciones urinarias nosocomiales por gérmenes multirresistentes, lo que se acompaña de un descenso en la tasa de curación con el tratamiento empírico estándar (64, 79). Por consiguiente, algunos autores recomiendan una cobertura antibiótica con piperacilina-tazobactam o carbapenémicos y glicopéptidos en aquellos pacientes con sepsis grave, SIRS o shock séptico de foco urinario.

- **Infección respiratoria:** las neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes cirróticos están producidas por los mismos microorganismos que en la población general (*S. pneumoniae*, *Haemophilus* spp., *Legionella* spp. y *Klebsiella* spp.). Por tanto, el tratamiento empírico es el mismo que en la población general, que incluye el uso de una cefalosporina de tercera generación o amoxicilina-clavulánico combinada con un macrólido o levofloxacino en monoterapia.

Las neumonías de origen nosocomial se asocian, en los pacientes cirróticos, con factores predisponentes como la encefalopatía hepática, la intubación orotraqueal, el taponamiento esofágico o la endoscopia digestiva durante la hemorragia digestiva. Algunos autores recomiendan la intubación orotraqueal previa a la realización de una endoscopia digestiva alta urgente en el contexto de una hemorragia por varices y encefalopatía hepática. La intubación profiláctica en pacientes no encefalopáticos se asocia, sin embargo, con una mayor tasa de neumonías por broncoaspiración y a una mayor mortalidad (80). Los microorganismos más frecuentemente aislados son los *Staphylococcus* spp. y las *Pseudomonas* spp. por lo que se recomienda cobertura con antibióticos antipseudomonas en combinación con otros activos frente a estafilococos resistentes a metilina si existen antecedentes de intubación orotraqueal (64), no olvidando mantener siempre un antibiótico activo frente a neumococo.

- **Empiema pleural espontáneo:** el empiema pleural espontáneo es una complicación infecciosa del hidrotórax hepático. Muchos autores sugieren que el mecanismo patogénico de esta infección es igual al de la PBE, donde la traslocación de gérmenes de origen intestinal juega un papel fundamental en la colonización y posterior infección del líquido pleural.

Las bacterias más frecuentemente aisladas son las mismas que en PBE (*S. pneumoniae* y *Enterobacterias*). Su diagnóstico se basa en un recuento en líquido pleural de: $>500\text{PMN}/\text{mm}^3$ o $>250\text{PMN}/\text{mm}^3$ si se acompaña de un cultivo positivo. Los factores de riesgo para desarrollar un empiema pleural son el grado de insuficiencia hepática, estimado por la clasificación de Child-Pugh, presencia de proteínas bajas en líquido pleural e historia previa de PBE.

El tratamiento empírico consiste, al igual que en la PBE, en el uso de cefalosporinas de tercera generación y/o amoxicilina-clavulánico con los matices que antes hemos señalado (89,90).

- **Infecciones de partes blandas:** las celulitis, o infecciones de tejidos blandos, son relativamente frecuentes en pacientes con cirrosis. Los factores de riesgo asociados a este tipo de infecciones son una escasa higiene corporal, la presencia de heridas cutáneas y el edema en extremidades inferiores. Un estudio reciente (60) evaluó retrospectivamente el pronóstico de las infecciones de tejidos blandos en una cohorte de 118 episodios, observando una mortalidad global del 22%.

Los factores que se asociaron con un mal pronóstico en el análisis multivariado fueron el estadio C de Child-Pugh y la aparición de bullas hemorrágicas en la piel. Los autores de este trabajo recomiendan evaluación quirúrgica inmediata y tratamiento antibiótico de amplio espectro en aquellos pacientes con mala función hepática (Child C) y/o aparición de bullas hemorrágicas en la piel.

El tratamiento antibiótico empírico recomendado se basa en el uso de amoxicilina-clavulánico en monoterapia o una cefalosporina de tercera

generación más cloxacilina. En infecciones de origen nosocomial o pacientes previamente colonizados y diabéticos se recomienda ampliar la cobertura a *Pseudomonas* spp. y *Staphylococcus* spp. meticilina resistente.

- **Bacteriemia:** infección grave que requiere un tratamiento antibiótico empírico adecuado y lo más precoz posible. Ante la sospecha clínica de bacteriemia, que en los cirróticos puede presentarse de forma atípica, y al igual que en otro paciente debe instaurarse un tratamiento antibiótico empírico después de practicar los cultivos pertinentes de sangre, orina y líquido ascítico y cualquier otro foco infeccioso que pueda presentar el paciente (úlceras,...).

Es importante la realización de una exploración clínica cuidadosa y una valoración adecuada de los catéteres endovenosos. Si no se detecta un foco infeccioso primario debemos considerar que se trata de una bacteriemia espontánea e instaurar un tratamiento empírico con cefalosporinas de 3ª generación o la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, matizando y ampliando cobertura frente a BGN y/o grampositivo resistentes, según la gravedad del paciente, la epidemiología del medio, las comorbilidades, toma previa de antibióticos y pruebas invasivas a las que haya sido sometido el paciente.

Una vez se disponga de los resultados de los hemocultivos y los antibiogramas, el tratamiento se adecua a los criterios clínicos, microbiológicos, ecológicos y económicos. El tratamiento debe mantenerse de 10 a 14 días, siempre según el foco y el microorganismo aislado. En caso de infección de un catéter se ha de valorar su potencial retirada (91).

1.2.6. PROFILAXIS

Debe limitarse a aquellas situaciones o pacientes con elevado riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, ya que el uso generalizado de antibioterapia profiláctica podría aumentar la tasa de resistencias bacterianas.

Es importante prevenir las infecciones bacterianas en pacientes de alto riesgo, habida cuenta del mal pronóstico de los pacientes cirróticos después de presentar una infección bacteriana o una PBE. Se han sugerido muchas medidas que podrían ayudar a la prevención de estas infecciones, como son la abstinencia alcohólica, reducir la estancia hospitalaria, evitar la instrumentalización innecesaria (sondajes, etc.), mejorar el estado nutricional de los pacientes y prevenir otras complicaciones de la cirrosis. No obstante, la administración de antibióticos orales o intravenosos es la medida profiláctica más efectiva. La descontaminación intestinal selectiva consiste en la administración de antibióticos orales poco absorbibles, como el norfloxacino, que conducen a la erradicación de los bacilos aerobios gramnegativos de la flora intestinal, preservando el resto de bacterias comensales (90). Se consideran candidatos a profilaxis antibiótica por su alto riesgo de desarrollar una PBE u otra infección grave, los enfermos que cumplen los siguientes criterios:

- Pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva, durante 7 días.
- Pacientes que sobreviven a un episodio de PBE, de forma indefinida o hasta el trasplante hepático (profilaxis secundaria).
- Pacientes cirróticos con ascitis y proteínas bajas en líquido ascítico (< 15 g/l) con enfermedad hepática grave (bilirrubina > 3,2 mg/dl o plaquetas < 98.000 mm³, hiponatremia < 130 mEq/l o insuficiencia renal con creatinina sérica > 1,2 mg/dl), de forma indefinida o hasta el trasplante hepático (profilaxis primaria).

Aunque los pacientes cirróticos a los que se les aplican procedimientos invasivos, desarrollan con más frecuencia infecciones nosocomiales, la baja incidencia de complicaciones infecciosas en relación con las técnicas terapéuticas, como la ligadura endoscópica de varices, la embolización arterial transcatéter y la

alcoholización percutánea de hepatocarcinomas, hace que la profilaxis antibiótica no se recomiende en la actualidad y de forma general en estos procedimientos (91,92).

Las principales formas de profilaxis:

- 1. Descontaminación intestinal selectiva:** la flora intestinal parece ser la fuente principal de donde se origina la PBE y otras infecciones por microorganismos gramnegativos en pacientes con cirrosis hepática. Por tanto, la profilaxis antibiótica de las infecciones en los cirróticos se basa en la administración oral de antibiótico poco o no absorbible, que reduzcan la concentración de BGN en la flora intestinal sin afectar a las bacterias grampositivas o anaerobios. A este procedimiento se le denomina descontaminación intestinal selectiva (DIS).

La administración prolongada de norfloxacin produce una marcada reducción de los BGN en la flora fecal de pacientes cirróticos sin afectar a los grampositivos ni anaerobios, aunque este procedimiento puede modificar las concentraciones respectivas de los mismos en la luz intestinal. Por otra parte, el uso prolongado de la DIS con norfloxacin se asocia con el desarrollo de infecciones por bacterias resistentes a las quinolonas (93,94).

Según los criterios aceptados actualmente, la profilaxis con norfloxacin se debe restringir a aquellos pacientes con alto riesgo de recidiva de PBE o con hemorragia digestiva (34). Sin embargo, no está bien definido el uso de la profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos con ascitis que no han presentado todavía una PBE (profilaxis primaria). El riesgo de desarrollar PBE en estos pacientes depende fundamentalmente de la concentración de proteínas en el LA. La probabilidad de presentar PBE en pacientes con proteínas en LA por debajo de 1g/dl es de aproximadamente un 20% al año, mientras que la tasa de PBE en pacientes con un nivel de proteínas en LA \geq de 1g/dl es prácticamente del 0% (94).

Hasta la fecha, 4 estudios han evaluado la profilaxis primaria mediante la administración diaria de quinolonas en pacientes cirróticos con ascitis y proteínas bajas en LA. En todos los estudios, la media de proteínas en LA de los pacientes incluidos fue menor de 1,5g/dl. La incidencia global de PBE durante

los periodos de seguimiento en los grupos tratados con profilaxis antibiótica es del 6% con respecto al 19% de los grupos tratados con placebo. La reducción absoluta del riesgo relativo de sufrir un primer episodio de PBE es del 13% y el número de pacientes a tratar para evitar un episodio de PBE es de 8.

En cuanto a la mortalidad global de los pacientes con profilaxis primaria con respecto a los grupos con placebo es significativamente menor (19 vs. 28% respectivamente, $p=0,03$), con una disminución del riesgo relativo de mortalidad del 33% (RR 0,67; $p=0,03$ IC95%: 0,46–0,96) (33). La reducción absoluta del riesgo relativo de mortalidad global es de 9% con un número de pacientes a tratar para evitar un fallecimiento de 11.

En definitiva, la profilaxis primaria mediante la DIS con quinolonas en una población seleccionada de pacientes cirróticos con alto riesgo de presentar PBE fue beneficiosa en este estudio, ya que se asocia con una disminución de la morbimortalidad.

1.1. Aparición de bacterias resistentes a quinolonas: en pacientes con profilaxis primaria ha pasado de ser un hecho excepcional a ser un evento relativamente frecuente en la actualidad. Los estudios iniciales sugerían que el riesgo de desarrollar una PBE u otra infección por BGN resistentes a quinolonas en pacientes con profilaxis antibiótica con norfloxacino era bajo, ya que la mayoría de las bacterias aisladas en la recurrencia de la PBE eran cocos grampositivos (93).

En este sentido, estudios en cultivos celulares han demostrado que el norfloxacino inhibe la capacidad de adherencia a las células epiteliales de las cepas de *E. coli*, independientemente de su sensibilidad a dicho antibiótico (94). Sin embargo, estudios más recientes han observado un aumento considerable de las PBE por BGN resistentes a quinolonas (26–45% de las PBE con cultivo positivo) (95). En estos estudios, los pacientes con tratamiento profiláctico con norfloxacino también presentaron episodios de PBE por bacterias resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol,

por lo que dicho antibiótico no es útil como alternativa al norfloxacin. Además, como hemos indicado, el porcentaje de resistencias en BGN a quinolonas es elevado en nuestro país, por lo que sería cuestionable su uso en profilaxis (96, 97).

- 1.2. Resistencia a cotrimoxazol:** era un antibiótico empleado en la profilaxis de la PBE (29). Sin embargo, estudios recientes muestran un porcentaje de BGN resistentes a este antibiótico muy elevado, que alcanza el 68% en pacientes descontaminados a largo plazo con norfloxacin y el 44% en pacientes no descontaminados (95). Por ello, trimetoprim-sulfametoxazol no constituye una alternativa antibiótica válida, ni en el tratamiento, ni en la profilaxis de las infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis hepática.
- 2. Procinéticos:** el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) se debe en parte a un enlentecimiento del peristaltismo secundario a la activación del sistema simpático que presentan los pacientes cirróticos con ascitis. De hecho, estudios experimentales han demostrado cómo el propranolol disminuye la tasa de traslocación bacteriana mediante un acortamiento del tiempo de tránsito intestinal. En los últimos años, han aparecido estudios que han demostrado una menor tasa de PBE en el grupo de pacientes cirróticos respondedores a propranolol, definida esta respuesta como un descenso del gradiente de presión portal ≤ 12 mmHg o un descenso del gradiente de presión portal $\geq 20\%$ con respecto al basal (98). Por tanto, una alternativa para disminuir la tasa de infecciones en pacientes cirróticos es el uso de betabloqueantes no selectivos cuando haya signos de hipertensión portal para la prevención de varices esofágicas o para la profilaxis primaria de las mismas y/o secundaria en asociación con técnicas endoscópicas.
- 3. Probióticos:** los probióticos, específicamente el *Lactobacillus*, han demostrado su eficacia en corregir el SBI, estabilizar la función de la barrera intestinal y disminuir la traslocación bacteriana en modelos experimentales de fallo hepático agudo. Sin embargo, la administración de *Lactobacillus* en la dieta de

ratas con cirrosis e hipertensión portal no se asoció con un descenso en la tasa de traslocación bacteriana o infecciones del LA (95); incluso en uno de los estudios se objetivó la traslocación del propio *Lactobacillus* a los ganglios linfáticos mesentéricos en un 24% de las ratas tratadas. Hasta la fecha, no se recomienda el uso de probióticos en pacientes cirróticos y se necesitan más estudios que evalúen la eficacia de los probióticos y de los prebióticos en la profilaxis de las infecciones en pacientes cirróticos.

4. **Otras medidas:** la secreción ácida gástrica juega un papel importante en la descontaminación bacteriana del estómago y del intestino delgado. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) al eliminar la barrera ácida permiten la colonización de bacterias ingeridas por vía oral en el estómago y en el intestino delgado. Existen numerosos estudios que evidencian el exceso de prescripción de IBP en atención primaria y hospitalaria (99,100).

En estos estudios, hasta el 54% de las prescripciones de IBP fueron inapropiadas o con una indicación no correcta. Se ha demostrado que la administración de IBP se asocia, en pacientes no cirróticos, a un incremento de riesgo de desarrollo de neumonías nosocomiales. Recientemente, un estudio retrospectivo observó un mayor uso de IBP en pacientes ingresados por PBE (69%) con respecto a una cohorte de pacientes cirróticos con ascitis ingresados por otros motivos (31%) (99). Por tanto, se recomienda una prescripción racional de IBP en pacientes cirróticos, de cara a prevenir futuras complicaciones infecciosas.

Profilaxis primaria: al igual que en la población general, en la actualidad, está indicada únicamente en 2 situaciones (26, 31,92):

- a) *Hemorragia digestiva.* La incidencia de infecciones en pacientes con hemorragia gastrointestinal es mayor que en los pacientes cirróticos hospitalizados por otros motivos (44-66% frente a 32-34%). Dado que la infección se asocia a mayores tasas de resangrado y mortalidad, se recomienda un tratamiento profiláctico con norfloxacino 400 mg/12 horas

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

por vía oral durante 7 días. En los pacientes con cirrosis avanzada (definida por al menos dos de los siguientes criterios: ascitis, malnutrición grave, encefalopatía o ictericia), la pauta de ceftriaxona intravenosa en dosis de 1 g/24 horas ha demostrado ser más eficaz que norfloxacino.

- b) *Cirrosis avanzada*. Los pacientes con baja concentración de proteínas en líquido ascítico (menos de 15 g/l) e insuficiencia hepática o renal grave (Child-Pugh igual o más de 9, creatinina igual o superior a 1,2 mg/dl, BUN igual o mayor de 25 mg/dl y/o sodio igual o menor a 130 mEq/l) tienen mayor riesgo de presentar PBE y síndrome hepatorenal. En estos casos se ha demostrado que la administración a largo plazo de norfloxacino (400 mg/24 horas) aumenta la supervivencia a los 3 meses y disminuye la incidencia de PBE y síndrome hepatorenal.

Profilaxis secundaria. La tasa de recurrencia al año en los pacientes que presentan un primer episodio de PBE es del 70%. En estos casos, se debe considerar incluir al paciente en lista de espera para trasplante hepático y realizar profilaxis antibiótica con norfloxacino 400 mg cada 24 horas. Esta medida ha demostrado disminuir el riesgo de PBE del 68 al 20%. Ciprofloxacino o levofloxacino pueden ser alternativas eficaces en algunos casos, a una dosis de 500 mg/12 horas o 500 mg/día, respectivamente.

1.3. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CIRROTICOS CON BACTERIEMIAS

1.3.1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA Y ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Se define bacteriemia como la invasión del torrente circulatorio por bacterias (fungemia si se trata de hongos), diagnosticada mediante la realización de hemocultivos. La mayor parte de las bacteriemias son transitorias, a excepción de las infecciones endovasculares (entre las cuales se incluye la endocarditis), que se comportan como bacteriemias mantenidas. En las últimas dos décadas el número de bacteriemias por 100.000 habitantes/año se ha incrementado (100, 101).

La realización de hemocultivos ha posibilitado el llevar a cabo estudios de factores pronósticos de mortalidad en todo el mundo, sin embargo, hay que mencionar que dichos estudios proporcionan resultados dispares en función de la localización geográfica, así como en función del ámbito en el que se realizan: intra o extrahospitalariamente. Así en los grandes hospitales, predominan microorganismos grampositivos siendo la adquisición nosocomial en más del 50%, en relación con la presencia de catéteres endovenosos.

La incidencia de la bacteriemia nosocomial se estima en 6 episodios por cada 1.000 ingresos/año y en nuestro hospital se estima en 6,9 episodios por cada 1.000 ingresos/año. En la literatura (99-102), las BGP son las predominantes (65%), siendo los estafilococos coagulasa negativa (SCN) (31%), *Staphylococcus aureus* (20%) y *Enterococcus spp.* (9%) los más comunes. La etiología y el patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales muestran grandes diferencias entre centros e incluso entre áreas de un mismo hospital, por lo que el conocimiento de la epidemiología local es imprescindible para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. Se recomienda que, en cada centro, el Servicio de Microbiología realice y distribuya informes estratificados por áreas y por servicios del hospital, con la frecuencia y la sensibilidad de los microorganismos aislados en los hemocultivos. El origen más común de la bacteriemia nosocomial es el catéter venoso (14-52%), seguido de la infección del tracto urinario (18-39%), la neumonía (10-16%), y la infección intraabdominal (9-13%).

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

La bacteriemia es de origen desconocido en el 16% de los casos. La mortalidad global es del 27-37% con amplias diferencias según la etiología que van desde el 21% para los pacientes con bacteriemia por estafilococos coagulasa negativos, hasta el 39% para la bacteriemia por *P. aeruginosa* y *Candida* spp. (101). Las bacteriemias nosocomiales tardías, son aquellas que surgen más allá de los 21 días de estancia hospitalaria.

Suelen ser pacientes con estancias previas en unidades de cuidados intensivos o en servicios quirúrgicos. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Acinetobacter baumannii* y *P. aeruginosa* multirresistentes, *Stenotrophomonas maltophilia*, *enterobacterias* productoras de BLEE, *S. aureus* meticilina resistente y *Staphylococcus epidermidis*. *Candida no albicans* en pacientes oncológicos, onco-hematológicos o crónicos con accesos vasculares centrales, nutrición parenteral, cirugía previa, o que han recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro, especialmente si este ha incluido betalactámicos o fluorquinolonas (102, 103).

1.3.2. CLASIFICACION DE LAS BACTERIEMIAS

La importancia de diferenciar entre bacteriemia intra y extrahospitalaria radica en que las bacteriemias nosocomiales, con frecuencia por su etiología de microorganismos multirresistentes, y el tipo de pacientes al que afectan (con enfermedad de base graves), comportan un peor pronóstico, frente a las bacteriemias puramente comunitarias de pacientes sin factores de riesgo ni enfermedades de base.

Las bacteriemias se clasifican de acuerdo con el lugar de adquisición de la infección, el origen de la infección, el patrón clínico y el microorganismo aislado.

Recientemente, se ha propuesto un cambio en la clasificación de las bacteriemias de acuerdo con el lugar de adquisición de la infección y concretamente en relación con la existencia de contacto o no con algún tipo de asistencia sanitaria en el momento de adquirir la infección (104,105):

1) **Bacteriemia nosocomial:** cuando se detecta un hemocultivo positivo para bacterias u hongos en un paciente que lleva ingresado más de 48 horas en el hospital. También

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

aquellos episodios de bacteriemia que ocurren dentro de las primeras 48 horas, pero que se han originado o están directamente relacionadas con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso en el hospital, como la colocación de un catéter intravascular o la colocación de una sonda vesical, se considerarían como nosocomiales.

2) Bacteriemia comunitaria: cuando la infección ocurre en un paciente antes del ingreso en el hospital o cuando el episodio ocurre dentro de las 48 horas de ingreso y no está relacionada con ningún procedimiento realizado después del ingreso.

3) Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios: cuando la infección ocurre dentro de las primeras 48 horas de ingreso en pacientes que residen en la comunidad, pero que tienen un contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria. Esto incluye estar recibiendo cuidados médicos a domicilio (hospitalización domiciliaria), vivir en centros sociosanitarios, residencias de ancianos o centros de rehabilitación, recibir hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal y acudir periódicamente a hospitales de día. Estas infecciones representan hasta un 40% de las infecciones clasificadas hasta hoy como comunitarias, pero presentan características similares a las infecciones intrahospitalarias y, por tanto, hay que considerar este aspecto en el momento de iniciar el tratamiento antibiótico empírico.

Según el origen de la infección que origina la bacteriemia también se clasifican en (106):

a) Bacteriemias primarias o de origen desconocido: son aquellas en las que no se conoce la infección de origen causante de la bacteriemia.

b) Bacteriemias secundarias: todas aquellas que se desarrollan secundariamente a una infección localizada.

Las bacteriemias relacionadas directamente con catéteres venosos o arteriales se han clasificado tradicionalmente como primarias; sin embargo, si existen signos claros de infección local en el punto de inserción del catéter (enrojecimiento o supuración) o el cultivo semicuantitativo o cuantitativo del segmento distal del catéter

es positivo para el mismo patógeno que el hemocultivo, pueden clasificarse como secundarias, con lo que se deja la nomenclatura de bacteriemias primarias para aquéllas en las que el origen de la bacteriemia es desconocido. La identificación del foco de origen de la bacteriemia es esencial puesto que permite sospechar la etiología y puede influir decisivamente en el manejo terapéutico del paciente y en el pronóstico de la bacteriemia (105).

Según los datos de un estudio comparativo realizado en nuestro país, la bacteriemia primaria ocurría más frecuentemente en varones, en presencia de cirrosis y otras enfermedades crónicas de mal pronóstico y la mortalidad era mayor que la de las bacteriemias secundarias aunque no resultó ser un factor de riesgo independiente (107).

1.3.3. FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA BACTERIEMIA

La invasión de las bacterias al torrente sanguíneo puede ocasionar una respuesta inflamatoria sistémica (RIS) que se manifiesta con síntomas y signos inespecíficos y con las alteraciones derivadas de la hipoperfusión de uno o varios órganos (sepsis). El huésped se defiende de la infección a través de la liberación de mediadores que ocasionan una lesión endotelial que, a su vez, puede causar trastornos hemodinámicos. Entre dichos mediadores destacan las citocinas que se liberan cuando los linfocitos y los macrófagos del huésped (por medio del receptor CD14) interactúan con componentes de los microorganismos: lipopolisacáridos de los BGN, (antiguamente 'endotoxinas') y que en el caso de los grampositivos se trata de peptidoglicano, ácido teicoico y proteínas de superficie.

En dicha RIS intervienen también enzimas (complemento, fibrinolíticos y kininas). Entre la citocinas destacan por su potente actividad proinflamatoria el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleukinas, responsables de las graves manifestaciones de sepsis y shock séptico: fiebre, hipotensión, depresión de la contractilidad del miocardio, aumento de la permeabilidad capilar, fracaso renal, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada. La cascada de reacciones inflamatorias mediadas por citocinas termina con la producción de óxido nítrico (NO) y

la enzima NO-sintetasa, responsables de los cambios en la permeabilidad de pequeño vaso (108,109).

1.3.4. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA BACTERIEMIA. SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO.

La bacteriemia no tiene un cuadro clínico específico. Habitualmente se presenta con manifestaciones sistémicas como la fiebre y los escalofríos, a las que en ocasiones, se añaden síntomas y signos derivados del foco de origen y/ o de las metástasis sépticas. Esta falta de especificidad ha motivado el desarrollo de modelos clínicos predictores de bacteriemia (110). Algunas de las variables clínicas descritas como predictoras de bacteriemia son: el foco urinario, la temperatura igual o mayor de 38°C, la neutrofilia y variables analíticas, como la procalcitonina, aunque su utilidad no se ha llegado demostrar completamente (111).

Recientemente, se ha estudiado la capacidad de predicción de bacteriemia de un programa informático (TREAT system) que además sería capaz de predecir la probabilidad de que ésta estuviera causada por determinados patógenos (112).

También se definió la sepsis grave como el SRIS asociado a la disfunción de algún órgano, signos de hipoperfusión o hipotensión y el shock séptico como la sepsis con hipotensión que persiste a pesar de la reposición de volumen y precisa de drogas vasoactivas. Posteriormente se ha publicado otro nuevo documento de consenso en el que se actualizan estas definiciones (113) (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

Variables generales

- Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia (> 90 latidos por minuto)
- Taquipnea (> 20 resp./minuto) o hiperventilación ($\text{PaCO}_2 < 30$ mm Hg)
- Alteración del estado mental
- Edemas o balance hídrico positivo (> 20 Kg/Ml en 24 horas)
- Hiperglucemia (glucemia > 120 mg/l en ausencia de diabetes *mellitus*)

Variables Inflamatorias

- Leucocitosis (> 12.000 mm³)
- Leucopenia (< 4000 mm³)
- Número de leucocitos normal con $> 10\%$ de células inmaduras
- PCR en plasma > 2 desviaciones estándar (DE) del valor normal
- Procalcitonina > 2 DE del valor normal

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (TA sistólica < 90 mm Hg, TA media < 70 mm Hg o descenso > 40 mm Hg en adultos)
- Saturación de oxígeno mixta venosa $> 70\%$
- Índice cardíaco $> 3,5$ l/m/mm²

Variables de disfunción de órgano

- Aumento de creatinina $> 0,5$ mg/dl
- Alteración de la coagulación INR $> 1,5$
- Trombopenia (< 100.000)
- Hiperbilirrubinemia (> 4 mg/dl)

Variables de hipoperfusión tisular

- Hiperlactatemia (> 1 mmo/L)
- Llenado capilar disminuido

Diversos estudios han demostrado que la progresión a sepsis grave y shock séptico como consecuencia de una bacteriemia es mayor en los pacientes críticos, puede variar en función del origen de la bacteriemia y de los microorganismos

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

causantes y además va asociada a un aumento de la mortalidad (114). Según estos mismos estudios, las bacteriemias secundarias a neumonías, infecciones abdominales y urinarias son las que se relacionan con mayor incidencia de sepsis grave.

Tabla 2. Criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico

Sepsis

SIRS debida a infección documentada o sospechada

Sepsis grave

Sepsis asociada a algún dato de disfunción de órgano o alteraciones relacionadas con la hipoperfusión tisular:

- Acidosis metabólica
- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$ o $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 250$)
- Oligoanuria ($< 0,003 \text{ L/h}$ durante 3 h o $< 0,7 \text{ L/h}$ durante 24 horas)
- Coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina o disminución de plaquetas del 50% o $< 100.000 \text{ mm}^3$)
- Encefalopatía (< 14 en la escala Glasgow)

Shock séptico

Hipotensión que persiste al menos 1 hora a pesar de la reposición de fluidos en presencia de signos de hipoperfusión o disfunción de órganos.

Un porcentaje elevado de pacientes con bacteriemia presentan algún tipo de complicación. Aunque se desconoce el tiempo que debe transcurrir desde el inicio del tratamiento hasta la mejoría del paciente, en general se acepta que los pacientes deben mejorar en las primeras 48 a 72 horas. Por ello, la persistencia de la fiebre o la reaparición de la misma después de 72 horas tras el inicio del tratamiento deben alertar de la presencia de alguna complicación.

Además de las complicaciones agudas sistémicas que pueden ocurrir durante las primeras 48 horas (shock séptico), pueden tener lugar complicaciones localizadas a distancia (metástasis sépticas). La endocarditis infecciosa es la complicación más importante, pero en general éstas pueden afectar a cualquier órgano, siendo las más

frecuentes la tromboflebitis séptica, la artritis séptica, la osteomielitis, y con menos frecuencia abscesos esplénicos e incluso meningitis.

S. aureus es el microorganismo que con más frecuencia se ha relacionado con el desarrollo de bacteriemia complicada. Hasta un tercio de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* desarrolla alguna complicación (101). Sin embargo, prácticamente cualquier microorganismo puede ser causa de bacteriemia complicada. De hecho se han descrito múltiples casos de endocarditis como complicación de bacteriemias por microorganismos “inusuales” como *Capnocytophaga* spp., *Moraxella* spp.etc (115,116).

1.3.5. PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA.

La bacteriemia comporta una elevada mortalidad, así la mortalidad cruda oscila entre un 16-40% dependiendo de la población analizada y el tipo de bacteriemia (117). La mortalidad atribuible a la propia bacteriemia, es ligeramente inferior y varía sobre todo en función del origen de la bacteriemia y la etiología.

La mortalidad cruda es mayor en los episodios de BN, sin embargo esta adquisición no siempre aparece en todas las series como un factor de riesgo independiente de mortalidad (64, 117, 118). Las B-RCS, aunque menos estudiadas, también parecen mostrar una mortalidad mayor que las BAC (119).

En el trabajo de Vallés *et al.* (120), la mortalidad de los pacientes con B-RCS (27,5%) fue significativamente mayor a la observada en las BAC (10,4%) y esta adquisición aparecía como un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR=2,4; IC: 1.5-3,7; P< 0,001).

En los pacientes ingresados en la UCI, la mortalidad cruda por bacteriemia puede alcanzar el 40%, cifra muy superior a la de los pacientes ingresados en otras unidades de hospitalización (120). Cuando se trata de bacteriemias adquiridas en estas unidades, la mortalidad llega a ser hasta tres veces superior a la del resto de pacientes, aunque con variaciones en función de los microorganismos y el origen de la misma (30). Múltiples estudios prospectivos han tratado de identificar los factores relacionados con el pronóstico adverso de la bacteriemia. En casi todos ellos hay una serie de variables que tienden a presentarse casi de forma constante y que hacen

referencia a las características de los pacientes. Tanto la edad como el estado general del paciente influyen en el pronóstico de la bacteriemia. La mortalidad por bacteriemia en los ancianos suele ser mayor a la mostrada en pacientes jóvenes, aunque no todos los estudios logran demostrar que la edad sea un factor de riesgo independiente de mortalidad (121, 122). Parece lógico pensar que la presencia de comorbilidad influye en el pronóstico de la bacteriemia ya que, la respuesta del paciente ante una bacteriemia dependerá en última instancia de la reserva orgánica con la que éste cuenta. Los pacientes con cáncer, con neutropenia y los trasplantados, son poblaciones con mayor incidencia de bacteriemia y en las que ésta se asocia a una alta mortalidad (3).

La probabilidad de muerte de un paciente por las enfermedades subyacentes que padece puede medirse con distintos índices pronósticos. Los más utilizados son la clasificación de McCabe y Jackson (123) y el índice de Charlson (124).

La gravedad clínica del paciente en el momento de presentación de la bacteriemia es considerada casi de forma constante en todos los estudios como otro factor predictor de mortalidad por bacteriemia. El desarrollo de shock séptico, el fallo multiorgánico y el fallo respiratorio se han descrito como factores de mal pronóstico en los pacientes con bacteriemia (115, 116,125).

La influencia de diversos factores microbiológicos en el pronóstico de la bacteriemia también ha sido objeto de estudio. Tanto el origen como la etiología de la bacteriemia se han relacionado con un pronóstico adverso. Las bacteriemias secundarias a infecciones del tracto respiratorio inferior y a infecciones abdominales son las que se han asociado con un peor pronóstico, mientras que la bacteriemia de foco urinario y la relacionada con el catéter suelen tener menor mortalidad (26, 120, 118).

Los microorganismos que se han relacionado con un peor pronóstico son: anaerobios, *Candida* spp. *P. aeruginosa* y SARM. Por el contrario, los ECN aparecen en la mayoría de los trabajos como microorganismos asociados a una baja mortalidad por bacteriemia (126).

Todos los factores predictores de mortalidad que han sido revisados previamente tienen en común que no son modificables, ya que dependen del huésped. Por el contrario, hay otros factores claramente modificables, especialmente la

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

administración precoz de antibióticos adecuados, el tratamiento del foco de infección de origen y el tratamiento de soporte hemodinámico (127). El retraso en el comienzo de un tratamiento antibiótico adecuado se ha asociado con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria relacionada con la infección. A pesar de que muchos estudios han demostrado esta afirmación (120, 128-131) en la actualidad, existe cierta controversia porque hay otros estudios que no han encontrado relación entre el tratamiento inadecuado y la mortalidad (132-136). Es posible que la influencia del tratamiento inadecuado no sea igual en todos los casos y que haya variaciones en función de las características de los pacientes, del cuadro clínico e incluso de los microorganismos implicados (137).

1.3.6. DIAGNOSTICO DE LAS BACTERIEMIAS

La detección de la bacteriemia, mediante la práctica del hemocultivo, constituye una de las prioridades del laboratorio de microbiología. Su importancia radica en que permite establecer el diagnóstico etiológico de la bacteriemia, la identificación del microorganismo causal y el estudio de su sensibilidad a los antimicrobianos. Todo ello con la ventaja añadida de que no es una técnica costosa y su obtención no conlleva ningún riesgo para el paciente.

Las indicaciones de obtención de hemocultivos no se encuentran estandarizadas. Los signos clínicos que con más frecuencia se relacionan con la obtención de hemocultivos son, la fiebre, el estado confusional en los ancianos, el deterioro multiorgánico, la leucocitosis o granulocitopenia, y la hipotensión (130, 138, 139).

La muestra de sangre para hemocultivo debe extraerse siempre que sea posible de una vena periférica, la extracción a través de catéteres intravenosos o intaarteriales, no se recomienda salvo en los casos de sospecha de BRC (140). La asepsia de la piel es el parámetro más importante para evitar la contaminación de los hemocultivos.

Los microorganismos aislados en la sangre no siempre son los responsables del cuadro clínico del paciente, sino que pueden proceder de la contaminación de los hemocultivos. Por ello, un hemocultivo positivo no siempre representa una verdadera bacteriemia y la interpretación clínica es imprescindible para evitar tratamientos innecesarios.

No existen criterios universales que permitan diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación. Sin embargo, hay estudios clínicos y revisiones sobre el tema (58, 142,143) que han aportado guías para ayudar al clínico a interpretar el significado real de los hemocultivos positivos. Entre los datos que pueden ayudar a diferenciar los posibles microorganismos contaminantes, uno de los más útiles es la identidad del propio microorganismo. Microorganismos como, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, y otras enterobacterias, *P. aeruginosa* y las levaduras, representan

prácticamente siempre bacteriemias verdaderas (58, 142). Por el contrario, los microorganismos propios de la microbiota de la piel (ECN, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp. y *Bacillus* spp) muchas veces representan contaminaciones (126). No obstante, hay que tener en cuenta que en ocasiones estos últimos microorganismos también pueden producir bacteriemia verdadera (143).

El número de tomas y de viales de hemocultivos en los que se aísla un microorganismo puede también ayudar a diferenciar entre una bacteriemia verdadera y una posible contaminación. Cuanto mayor sea el número de hemocultivos positivos mayor es la probabilidad de que represente una bacteriemia verdadera (143). Sin embargo, la aplicación de técnicas de biología molecular ha permitido conocer que los aislados en las distintas tomas de hemocultivos, incluso siendo de la misma especie, no siempre representan el mismo microorganismo (128). A pesar de este hallazgo, y ante la imposibilidad de utilizar de manera rutinaria este tipo de tecnología, en el laboratorio se utiliza el patrón de sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados en los diferentes viales para determinar su identidad. Los estudios de Khatib *et al.* (144) y de Fernández Rufete *et al.* (145) con aislados procedentes de bacteriemias verdaderas, mostraron que tener el mismo antibiograma predice la identidad de los aislados con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 87%.

El tiempo de crecimiento de los microorganismos también se ha evaluado como un dato para interpretar el significado de los hemocultivos positivos. En las bacteriemias por ECN, el trabajo de Kassis *et al.* (146), demostró que un tiempo de crecimiento inferior a 16 horas se correlacionaba con recuentos bacterianos altos y una sospecha clínica compatible con sepsis, por lo que orientaría a una bacteriemia verdadera. Por el contrario, tiempos de crecimiento superiores a 20 horas se correlacionaron con recuentos bajos de colonias (< de 10ufc/ml) e indicarían una posible contaminación. Además, en la bacteriemia por SCNE y otros contaminantes de la piel, son factores a tener en cuenta las enfermedades del paciente (prótesis, catéteres...).

1.4. CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO DE LAS BACTERIEMIAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

El riesgo de bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática es 14 veces mayor que el de la población general. En los pacientes con cirrosis hepática un 50% de los casos son microorganismos gramnegativos y en un 47% grampositivos.

Únicamente un 1% son hongos y un 2% anaerobios. *E. coli*, *S. aureus* y *S. pneumoniae* son los microorganismos más frecuentemente implicados. Los focos de origen de la bacteriemia más frecuentes son el abdominal y vascular. La mortalidad ronda en estos pacientes el 53% (6, 147-149).

Desde un punto de vista fisiopatológico hay diversos factores que explican, al menos en parte, la mayor susceptibilidad que presentan estos pacientes a las infecciones y, sobre todo al desarrollo de bacteriemias (150). Entre los más relevantes se encuentran:

- Alteraciones del sistema inmune como: disminución de la acción bactericida del suero, menor capacidad de opsonización, bajos niveles de complemento y algunas alteraciones funcionales de los neutrófilos.
- Hepatopatía avanzada (Child-Pugh C)
- Hemorragia digestiva al ingreso
- Hipoalbuminemia
- Episodio de peritonitis bacteriana espontánea
- Consumo de alcohol
- Otros factores que posiblemente determinan un mayor riesgo de infección son el consumo de alcohol y la alta frecuencia de procedimientos invasores a los que son sometidos los pacientes con cirrosis hepática cuando se hospitalizan.

Factores mencionados en distintos estudios como pronósticos de mortalidad son la adquisición nosocomial, la edad superior a 65 años, el desarrollo del shock séptico, el origen desconocido de la bacteriemia, la aparición de coagulación intravascular diseminada, la enfermedad de base grave (incluyendo factores predisponentes como la presencia de neutropenia, el uso de esteroides o la utilización

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

de antibioterapia previa) y el tratamiento antibiótico inadecuado así como la utilización de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas, o la presencia de bacteriemia por gran positivos y hongos (151).

El pronóstico está estrechamente relacionado con un diagnóstico rápido y preciso.

Un tratamiento adecuado disminuye las tasas de mortalidad. Los antibióticos empíricos se deben administrar inmediatamente después del diagnóstico y toma de muestras. En los últimos años asistimos a la aparición de infecciones causadas por *Enterococcus faecium* y BGN productoras de BLEE resistentes a la primera línea de antibióticos utilizados para el tratamiento empírico (152, 153). La aparición de bacterias resistentes, subraya la necesidad de restringir el uso de antibióticos profilácticos. Las infecciones nosocomiales se deben tratar con antibióticos de amplio espectro. Se necesitan más estudios sobre el diagnóstico precoz, la prevención y el tratamiento para mejorar los resultados en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

2. JUSTIFICACIÓN DEL **ESTUDIO**

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

Los pacientes cirróticos presentan infecciones bacterianas más graves y frecuentes que la población general. Esta predisposición se debe a las alteraciones inmunológicas y de la barrera intestinal que se desarrollan a lo largo de la evolución de su enfermedad.

Las bacteriemias son más frecuentes en el paciente cirrótico que en la población general (60) así como el resto de las infecciones.

Actualmente se ha observado un aumento en la incidencia de bacteriemia asociado a cambios en la práctica clínica relacionados con los avances tecnológicos, el envejecimiento de la población y con los tratamientos cada vez más agresivos. Esto viene acompañado además de cambios en el patrón de la bacteriemia en relación a los microorganismos aislados, el mecanismo de adquisición y las resistencias. Esto es cierto en la población general y en pacientes cirróticos en concreto.

Las infecciones más habituales son la PBE y la ITU, seguidas de las neumonías, celulitis y bacteriemias. Las bacterias gramnegativas de origen intestinal son el agente causal más frecuente; en los últimos años ha aumentado el aislamiento de bacterias multirresistentes.

La prevención, identificación precoz y el tratamiento antibiótico adecuado son fundamentales para disminuir el impacto negativo de las infecciones en la supervivencia de los pacientes cirróticos.

El inicio precoz del tratamiento antibiótico es fundamental para aumentar las probabilidades de supervivencia. Es por ello que debe instaurarse cuanto antes un tratamiento empírico orientado según la localización, el contexto de adquisición de la infección y la tasa de resistencias locales. Posteriormente, se recomienda cambiar a una pauta más selectiva, en base a los cultivos y el antibiograma.

La mortalidad de los pacientes cirróticos con infecciones y con bacteriemia en especial, es mayor que la del total de cirróticos hospitalizados.

Por todo esto, es necesario identificar factores pronósticos de mortalidad y los factores predictivos de bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática.

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

Los trabajos que analizan el pronóstico de las bacteriemias en general son escasos a pesar de la importancia de los mismos. Es importante avanzar en el reconocimiento de marcadores precoces de infección y en mejorar las pautas de profilaxis y tratamiento sin contribuir al aumento de resistencias bacterianas.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y **OBJETIVOS**

Hipótesis de trabajo.

- La bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática es una complicación frecuente que se asocia a una mayor mortalidad; el conocimiento de los factores predisponentes y pronósticos de la bacteriemia en este colectivo de enfermos permitiría mejorar su enfoque y pronóstico.

Objetivos:

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con cirrosis hepática y bacteriemia.
2. Analizar las características de los pacientes cirróticos con y sin bacteriemia para identificar potenciales factores predictivos de bacteriemia.
3. Analizar los factores pronósticos asociados a mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática y bacteriemia.

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio de cohortes prospectivo y observacional de los episodios de bacteriemia en pacientes cirróticos ingresados en el Complejo Hospitalario de Cartagena.

El período de reclutamiento fue desde 1 de Diciembre 2008 hasta 31 Diciembre 2015.

4.2. CARACTERÍSTICAS DEL HOSPITAL.

El Complejo Hospitalario es un hospital de segundo nivel que atiende a una población de más de 279.000 habitantes y que cuenta con 667 camas de hospitalización. El complejo Hospitalario de Cartagena está formado por el Hospital General universitario Santa Lucía y el Hospital Santa María del Rosell. Es además hospital de referencia del área 8 (Hospital Mar Menor Los Arcos).

4.3. SELECCIÓN DE PACIENTES.

Para la realización de este estudio, fueron analizadas las historias clínicas de los pacientes con cirrosis hepática con bacteriemia ingresados en el Complejo Hospitalario de Cartagena. Se incluyeron todos los episodios de bacteriemia clínicamente significativa en pacientes cirróticos ingresados e informados en el laboratorio de microbiología.

En primer lugar se recogieron los datos de los pacientes cirróticos ingresados con hemocultivos positivos registrando de esa manera el número de historia clínica, nombre y etiología de la cirrosis hepática.

Tras esta primera fuente, que ha permitido incluir los pacientes en el estudio, se han ido solicitando de forma sucesiva las historias clínicas de los mismos. Dichas historias han permitido recoger datos de comorbilidad, diagnóstico, tratamientos previos, ingresos y seguimiento.

En los pacientes recogidos hasta 2012 las historias clínicas eran en papel y en algunos de ellos ha habido pérdida de algunos datos por lo que se han completado con otras fuentes como microbiología, infecciosas... ambas fuentes independientes de la

historia de papel y de la red informática del resto de hospital. A partir de 2012 los datos quedaban reflejados en el soporte electrónico por lo que la recogida de datos ha sido más exhaustiva y eficiente.

Se han incorporado en el estudio todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

Se han incluido en el estudio todos los pacientes cirróticos ingresados en el Complejo Hospitalario de Cartagena entre el 1 de Diciembre de 2008 y 31 Diciembre de 2015 con hemocultivos positivos.

Se han establecido los siguientes *criterios de exclusión*:

- Pacientes no cirróticos.
- Pacientes con VIH o cáncer en estadios avanzados que empeoren el pronóstico del paciente.
- Pertenecientes a otras áreas de Salud distintas del Área 8 de la que somos referencia.
- *Staphylococcus coagulasa* negativa presentes sólo en un hemocultivo sin clínica compatible con infección.
- Historia clínica tan incompleta que no permita la recogida de datos.

4.4. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO.

Durante el período de estudio se utilizó el sistema Bact-Alert (Bio-Merieux®) para la detección de bacteriemia, empleando dos frascos de hemocultivo por extracción, (medio de cultivo aerobio para y anaerobio). Cuando el sistema detectaba un positivo en alguno de los frascos se realizaba una tinción de Gram y una resiembra en las placas apropiadas.

El estudio de sensibilidades se realizó por el sistema automatizado Vitek-2 notificándolo por CMI.

4.5. ESTUDIO DEL PACIENTE.

Se revisó la historia clínica del paciente para cada uno de los aislamientos de acuerdo a una hoja de recogida de datos diseñada previamente y ajustada a los estándares al respecto (Anexo I).

a. Datos generales.

Se registraron todos los antecedentes epidemiológicos: sexo, edad, comorbilidades asociadas

Etiología de la cirrosis hepática: VHB, VHC, alcohólica, cirrosis biliar primaria, autoinmune, criptogenética, esteatohepatitis grasa no alcohólica (EHGNA), hemocromatosis, hepatitis autoinmune, así como etiología mixta, etc.

Se registraron los *parámetros de laboratorio*, en pacientes con bacteriemia, en el momento de la fiebre y/o deterioro del estado general, junto con la toma de hemocultivos. Estos parámetros fueron: proteína C reactiva, procalcitonina, creatinina, hemoglobina, leucocitos, tiempo de protombina, bilirrubina, sodio y albúmina. En los pacientes sin episodio de bacteriemia se registraron al ingreso.

b. Factores predisponentes

Los factores predisponentes para el desarrollo de la infección y sobre los que se recogió información fueron:

- procedimientos invasivos y manipulaciones en el momento de toma de hemocultivos (portador de vía periférica, vía central, sonda vesical, drenaje quirúrgico o paracentesis en la semana previa al episodio de fiebre).
- Tratamiento corticoideo (cualquier dosis); y/o quimioterapia en el último mes.
- Endoscopia terapéutica (ligadura endoscópica de varices esofágicas, polipectomía, mucossectomía, esclerosis úlceras) o TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular) en los 30 días previos al episodio febril.
- Profilaxis PBE: bien sea primaria, secundaria o por HDA.

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

- La variable ingresos previos se definió como haber estado ingresado alguna vez en el último año.

c. Comorbilidad y situación clínica

- **Diabetes *mellitus***: tipo 1 ó 2.
- **Hipertensión arterial (HTA)**: pacientes con tratamiento antihipertensivo y/o cifras de TA mantenida > 150/90 mmHg.
- **Etilismo activo**: consumo de bebidas alcohólicas durante más de 6 meses y/o dependencia de las mismas.
- **Obesidad**: acumulación excesiva de grasa con un índice de masa corpora (IMC) >30.
- **Insuficiencia renal crónica**: deterioro progresivo, irreversible y mantendio de la función renal con filtrado glomerular <60 ml/min y aumento de la urea y creatinina.
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**: definida por la limitación del flujo de aire en los pulmones (bronquitis crónica o enfisema).
- **Cardiopatía** engloba problemas como cardiopatía isquémica, patología de origen valvular, arritmias,..
- **Inmunodepresión**: pacientes diagnosticados de VIH o sometidos a tratamiento corticoideo a dosis altas (>20 mg prednisona al dia durante más de 6 meses) o inmunosupresor.
- **Otras**: dislipemia, accidente cerebrovascular, ingresos previos en UCI,..

d. Indices pronósticos

Clasificamos a los pacientes según comorbilidad y pronóstico de su enfermedad en base a la clasificación de McCabe-Jackson (123) y el índice de Charlson (124).

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

Según los **criterios de McCabe-Jackson** existen tres categorías de pacientes:

McCabe I (<1 año): “Enfermedad rápidamente mortal”. Cuando la muerte es previsible en un plazo de días o semanas. Considerados como tal los enfermos cuya enfermedad basal condicione un desenlace inminente, como por ejemplo los pacientes con enfermedad neoplásica diseminada en progresión.

McCabe II (1-5 años): Enfermedad “últimamente mortal”. Cuando la muerte es previsible en un plazo de meses o años. Se consideran como tal paciente con neoplasia controlada, insuficiencia renal crónica, infección por VIH, cardiopatía terminal y hepatopatía crónica descompensada con signos de hipertensión portal.

McCabe III (>5 años): Enfermedad no mortal, cuando la muerte no es previsible en los siguientes 5 años.

El **índice de comorbilidad de Charlson** atribuye una puntuación de cero a seis a 17 entidades nosológicas relacionadas con la mortalidad (Anexo II).

- Infarto de Miocardio
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad cerebrovascular
- Hipertensión arterial
- Alcoholismo
- Enfermedad tromboembólica
- Arritmia
- Demencia
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Ulcus péptico
- Hepatopatía leve (sin hipertensión portal, incluye hepatitis crónica)
- Diabetes *mellitus*, sin evidencia de afectación de órganos diana.
- Hemiplejía.
- Enfermedad renal moderada-grave
- Diabetes *mellitus* con afectación de órganos diana (retinopatía, nefropatía...)

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

- Tumor sin metástasis.
- Leucemia aguda o crónica
- Linfoma
- Enfermedad hepática moderada o grave (presentan un estadio B o C en la clasificación de Child-Pugh).
- Tumor sólido con metástasis
- Enfermedad por VIH/SIDA-

La situación de gravedad inicial del paciente (en el momento de extracción de los hemocultivos) se determinó de acuerdo con los criterios de Winston *et al.* (154) y el índice de Pitt (Anexo III), que valora los datos de temperatura, estado mental, función respiratoria y circulatoria.

Según **Winston *et al.***, la situación se define como:

- **Crítica**: situación clínica del paciente que se deteriora rápidamente y tiene alta probabilidad de muerte en las primeras 24 horas.
- **Mala**: la situación clínica del paciente se deteriora y la muerte es probable pero no inminente.
- **Regular**: la situación clínica del paciente se deteriora, pero la muerte no es probable.
- **Estable**: la situación clínica del paciente no se modifica por el proceso actual.

Se utilizaron además otras escalas pronósticas de bacteriemia como el **índice de Pitt** (155). Para calcular la supervivencia esperada de cirrosis hepática se utilizan los llamados índices pronósticos, que generalmente se obtienen aplicando fórmulas en las que están involucradas diversas variables. Aunque en la cirrosis hepática se han descrito muchos índices pronósticos, los más ampliamente utilizados son el **Child-Pugh** (156, 157) y el **MELD** (158).

La valoración adecuada del pronóstico de vida en pacientes con cirrosis hepática es de gran relevancia clínica, en cuanto contribuye a tomar decisiones de manejo en diferentes escenarios clínicos tales como la indicación de cirugía, shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) o trasplante hepático. Las variables

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

incluidas en el modelo de Child-Pugh son a veces consideradas como un reflejo de las funciones de síntesis (albúmina y protrombina) y de excreción (bilirrubina) del hígado, sin embargo este concepto no puede ser visto como absoluto. Efectivamente, la albúmina no solo está influenciada por la síntesis hepática sino por el escape transvascular o aclaramiento favorecido por la sepsis y la ascitis. De forma similar, la bilirrubina está aumentada en casos de insuficiencia renal, hemólisis y sepsis, todas ellas condiciones comunes en pacientes con cirrosis.

El descenso del índice de protrombina puede asimismo estar relacionado con la activación de la coagulación y la mayor causa de esta última es la sepsis; asimismo, la encefalopatía hepática puede precipitarse por sepsis o insuficiencia renal. Como resultado, la albúmina, la bilirrubina, la protrombina y la encefalopatía representan marcadores pronósticos que se afectan solo por alteraciones de las funciones hepáticas. El modelo Child-Pugh puede considerarlo como una evaluación multiorgánica en pacientes con cirrosis hepática de base más que como una simple de las funciones hepáticas. (Anexo IV).

El MELD o *Model for End-stage Liver Disease (MELD)* es un modelo para clasificar y valorar el pronóstico de la enfermedad hepática terminal. Este modelo utilizaba 3 variables objetivas de uso clínico diario: bilirrubina, *internacional normalized ratio* (INR) para tiempo de protrombina, creatinina sérica y etiología de la cirrosis; esta última variable fue retirada posteriormente del modelo por no afectar de forma significativa el pronóstico del paciente. A partir de estas variables se obtiene un puntaje que predice la supervivencia en un paciente dado.

Puntuación MELD= $R=0,957 \times \log e (\text{creatinina mg/dL}) + 0,38 \times \log e (\text{bilirrubina mg/dL}) + 1,120 \times \log e (\text{INR}) + 0,643 \times 10$.

Con esta fórmula, una mayor puntuación indica mayor gravedad de la enfermedad y por tanto, mayor riesgo de fallecer.

Posteriormente, se desarrolló el MELD-Na. La aparición de hiponatremia dilucional (sodio inferior a 130mEq/l) en la cirrosis hepática descompensada se produce como consecuencia del agravamiento del trastorno circulatorio. Múltiples

estudios han mostrado que un valor de sodio sérico inferior a 130mEq/l es un factor predictivo negativo de supervivencia en la cirrosis hepática. De hecho, el riesgo relativo de mortalidad de los pacientes en lista de espera con cirrosis descompensada e hiponatremia es entre 5,9 y 16,5 veces superior al de los pacientes con cirrosis descompensada sin hiponatremia. Por este motivo, se diseñó una fórmula modificada para el MELD que incorporaba el valor de la natremia (MELD-Na). Aunque la adición del sodio sérico parece mejorar la precisión del MELD en sus rangos bajos, no hay un consenso sobre la utilidad del sodio en el global de los pacientes.

En nuestro estudio, la mortalidad se valoró en varios períodos: durante el episodio, a los 30 días, a los 6 meses y al año. Se consideró que la mortalidad estaba relacionada con el proceso bacteriémico cuando aconteció durante el período de actividad infecciosa (que se definió a criterio del clínico responsable del cuidado del paciente).

La evolución se clasificó en términos de curación (pacientes con remisión del cuadro y control microbiológico negativo) o fracaso (éxitus relacionado o bacteriemia persistente).

4.6. ESTUDIO DE LA INFECCIÓN

Se definió bacteriemia como el aislamiento de un microorganismo al menos en un hemocultivo, excepto en caso de SCN que se requerían \geq dos hemocultivos positivos y con un tiempo de positivización de los mismos menor de 16 horas en frascos de hemocultivo (138,145).

En los casos en los que el paciente hubiese presentado bacteriemia por el mismo microorganismo en dos o más ocasiones diferentes (recaída y/o persistencia) durante el mismo ingreso, solo se incluyó el primer episodio.

La bacteriemia puede tener su origen en diversos focos de infección, puede estar ocasionada por múltiples etiologías, y puede verse influida por numerosos factores de riesgo que la favorecen, unos dependientes del huésped y otros extrínsecos o ambientales. Los criterios que tradicionalmente se han utilizado para

clasificar y estudiar las bacteriemias son, el foco de origen, la etiología, la enfermedad de base del paciente y el lugar de adquisición.

✓ Bacteriemias según el lugar de adquisición.

En este trabajo se siguen las definiciones habituales que ya se mencionaron en la introducción (106).

1) ***Bacteriemia nosocomial***: cuando se detecta un hemocultivo positivo para bacterias u hongos y se considera clínicamente significativo en un paciente que lleva ingresado más de 48 horas en el hospital. También aquellos episodios de bacteriemia que ocurren dentro de las primeras 48 horas, pero que se han originado o están directamente relacionadas con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso en el hospital, como la colocación de un catéter intravascular o la colocación de una sonda vesical, se considerarían como nosocomiales.

2) ***Bacteriemia comunitaria***: cuando la infección ocurre en un paciente antes del ingreso en el hospital o cuando el episodio ocurre dentro de las 48 horas de ingreso y no está relacionada con ningún procedimiento realizado después del ingreso.

3) ***Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios***: cuando la infección ocurre dentro de las primeras 48 horas de ingreso en pacientes que residen en la comunidad, pero que tienen un contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria. Esto incluye estar recibiendo cuidados médicos a domicilio (hospitalización domiciliaria), vivir en centros sociosanitarios, residencias de ancianos o centros de rehabilitación, recibir hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal y acudir periódicamente a hospitales de día. Estas infecciones representan hasta un 40% de las infecciones clasificadas hasta hoy como comunitarias, pero presentan características similares a las infecciones intrahospitalarias y, por tanto, hay que considerar este aspecto en el momento de iniciar el tratamiento antibiótico empírico.

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

- ✓ Según el origen de la infección que origina la bacteriemia también se clasifican en:

a) **Bacteriemias primarias o de origen desconocido:** aquellas en las que no se conoce la infección de origen causante de la bacteriemia. Consideramos bacteriemia de foco no aclarado (BFD) aquella infección con bacteriemia en la que no se ha podido identificar el foco de origen de la misma tras la valoración mediante datos clínicos, analíticos, procedimientos de imagen y cultivos específicos para distintos focos incluyendo el catéter si el paciente lo llevara (128).

b) **Bacteriemias secundarias:** todas aquellas que se desarrollan secundariamente a una infección localizada y documentada microbiológicamente con el mismo microorganismo aislado en el hemocultivo, aunque a veces solo con documentación clínica y no microbiológica del foco primario.

En cuanto a la clasificación atendiendo al foco de origen de las bacteriemias, se siguen los criterios de Atlanta (CDC) (159, 160)

La bacteriemia persistente se definió como la persistencia de la fiebre y/o hemocultivos positivos 72 horas después del inicio de la antibioticoterapia (161).

También se realiza una clasificación de la bacteriemia en base al microorganismo aislado en el hemocultivo, discriminando entre patógenos sensibles y resistentes. De este modo se consideraron patógenos multirresistentes: *S. aureus* MR, *S. epidermidis* MR, *E. coli* y *Klebsiella* spp. productores de BLEE, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp. (por el riesgo de seleccionar resistencias a betalactámicos en el seno del tratamiento con cefalosporinas).

- ✓ Definición de foco:

- **Respiratorio:** cuando el paciente presenta fiebre o hipotermia, taquipnea, tos (productiva o no), disnea y dolor torácico de características pleuríticas junto con auscultación pulmonar patológica (roncus, crepitantes, sibilantes) y una

radiografía de tórax con infiltrado, consolidación, cavitación o derrame pleural (26,27).

- **Infección urinaria:** si cumple uno de los siguientes:
 - Fiebre $>37,8^{\circ}\text{C}$, urgencia miccional, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico y urocultivo positivo, con por lo menos 10^5 colonias $-\text{ml}^3$, con no más de dos especies bacterianas aisladas.
 - Dos de las siguientes condiciones: fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, urgencia miccional, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico; y uno de los siguientes: tira de leucocitos positiva, piuria, 2 cultivos de orina positivos con aislamiento del mismo uropatógeno $> 10^2$ colonias/ml de un solo uropatógeno tras haber instaurado un tratamiento antibiótico adecuado (37).

- **Infección de catéter venoso:** en presencia (27,37) de las condiciones A, B o C:
 - A. Cultivo de catéter con más de 15 colonias y uno de los siguientes: 1) $T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$, 2) dolor regional 3) eritema 4) calor.
 - B. Hemocultivo de tomado de arteria o vena positivo.
 - C. Drenaje purulento por punto de venopunción o catéter (sin otro foco reconocible).

- **Infección intraabdominal (PBE, colecistitis,...):** que se definen cuando hay (163,164):
 - A. Microorganismo aislado de un cultivo purulento de material del espacio intraabdominal durante la cirugía o la aspiración. Absceso u otra evidencia de infección intraabdominal observada durante la cirugía o mediante examen histopatológico.
 - B. Dos de los siguientes sin otra causa reconocible: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia y uno de los siguientes: microorganismo aislado de cultivo de drenaje; microorganismos visto mediante tinción de gran o de un drenaje o

tejido obtenido de la cirugía o aspiración de material;
microorganismo aislado de un hemocultivo.

Se define PBE: como infección intraabdominal sin un foco aparente de entrada ya sea intra-abdominal y/o intraperitoneal asociada en general a traslocación bacteriana y a bacteriemia por microorganismos entéricos en un paciente cirrótico con ascitis. (37, 164,165)

- **Infección de piel**: si presenta drenaje purulento, pústulas y/o vesículas o dolor local, calor, eritema con o sin microorganismo aislado en un cultivo de la zona afectada, o microorganismos que puede coincidir o no con el de los hemocultivos (26,27).
 - **Infección de herida quirúrgica**: cambios en la apariencia de la herida o examen histológico que demuestre invasión de los tejidos adyacentes acompañado o no de hemocultivo positivo en ausencia de otra infección identificable. Puede presentar además cambios clínicos como fiebre o hipotermia, hipotensión, oliguria, hiperglicemia si previamente no era diabético o alteración mental (37).
- ✓ Motivo de ingreso:

Se definen algunas variables como:

- **Hemorragia digestiva**: (HDA, HDB). La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como toda extravasación de sangre en el tubo digestivo en el tramo localizado entre el esófago y el ángulo de Treitz. Se expresa clínicamente por la presencia de hematemesis, melena o hematoquecia. Puede ser de origen péptico o por VE en el caso de pacientes con cirrosis hepática. El ingreso por HDA debe ir acompañado de profilaxis de PBE por aumentar la traslocación bacteriana y de EH. La hemorragia digestiva baja (HDB) es aquella que tiene su origen en el tubodigestivo distal al ángulo de Treitz (165).
- **Fiebre**: elevación de la temperatura por encima de 37,8° C de causa no tumoral.

- **Ascitis:** definida como la presencia de líquido seroso en cavidad peritoneal como consecuencia de la hipertensión portal y la hipoalbuminemia (166, 167). Es la complicación que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis, y alrededor de 60 % de los que mantienen la cirrosis compensada desarrollan ascitis en los primeros 10 años después del diagnóstico. Ocurre cuando aparece la hipertensión portal y es básicamente una dificultad en la excreción del sodio a través de la orina, inclinándose hacia un balance positivo del sodio.
- **Encefalopatía hepática:** EH es un síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible que afecta primordialmente a pacientes con hepatopatía crónica avanzada y/o a pacientes que presentan shunts o colaterales portosistémicas significativas. El diagnóstico puede realizarse una vez excluida cualquier otra patología neurológica que justificara dicha encefalopatía. Esta entidad se va a caracterizar por una serie de manifestaciones clínicas derivadas tanto del déficit de atención como del deterioro cognitivo, que puede manifestarse en diferentes grados de intensidad, pudiendo también producirse una alteración en la personalidad e intelecto de la persona afecta. Todas estas manifestaciones van a ser consecuencia de los efectos neurotóxicos de sustancias nocivas que se acumulan en el torrente circulatorio debido a la presencia de shunts o colaterales portosistémicos, o lo que es más frecuente, de la pérdida de la función metabólica hepática secundaria a una importante reducción del parénquima hepático, ya sea aguda como en las hepatitis fulminantes, o crónica como sucede en la cirrosis hepática, entidad que a su vez suele asociarse con el desarrollo de circulación colateral que deriva sangre portal a la circulación sistémica (165).
- **Deterioro del estado general:** se considera como un conjunto de síntomas clínicos inespecíficos que presenta el paciente y que incluye: hiporexia, pérdida de peso, astenia, depresión, y malestar general entre otros.
- **Disnea:** es una dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire. Deriva en una sensación subjetiva de malestar que frecuentemente se origina

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

en una respiración deficiente. Su origen puede ser multifactorial: cardiaco, respiratorio, deformidad torácica, derrame pleural, hidrotórax o neumonía (164, 165).

- **Tratamiento médico:** ingreso para ligadura programada de varices esofágicas, TiPS, quimioembolización, radiofrecuencia,...
- **Otros:** insuficiencia renal, bacteriascitis, tos, infección de partes blandas. (165).

✓ Complicaciones de la bacteriemia

Se registraron las complicaciones infecciosas ocurridas como consecuencia de la bacteriemia. Se siguió la evolución de todos los pacientes hasta el alta hospitalaria. Se consideró como mortalidad relacionada o atribuible al episodio de bacteriemia, aquella ocasionada en relación directa con la infección y sin evidencia de otra causa.

- **Shock séptico:** se define como un cuadro de sepsis grave con hipotensión arterial que no responde a reanimación adecuada con líquidos, requiriendo el uso de drogas vasopresoras (168).
- **Insuficiencia renal aguda:** se define como la disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho instaurada en horas o días. La eliminación de productos de desecho no es la única función de estos órganos, que además desempeñan un papel imprescindible en la regulación del medio interno, manteniendo el equilibrio electrolítico y la volemia en unos márgenes muy estrechos. A pesar de algunas limitaciones, la concentración plasmática de creatinina y la de urea proporcionan una estimación eficaz y rápida de la tasa de filtrado glomerular (169).
- **Coagulación intravascular diseminada (CID):** es un proceso patológico que se produce como resultado de la activación y estimulación excesiva del sistema de la coagulación y que ocasiona microangiopatía trombótica por depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis secundaria. Ha recibido las denominaciones de coagulopatía de consumo, síndrome de defibrinación y síndrome trombohemorrágico, si bien CID parece el término aceptado más universalmente. En la CID la estimulación continuada del sistema hemostático

desborda la capacidad de control del organismo, lo que lleva a la generación de cantidades masivas de trombina y plasmina, causales de las manifestaciones clínicas fundamentales del síndrome: trombosis, hemorragia o ambas (170).

- **Distress respiratorio:** es un tipo de daño pulmonar inflamatorio agudo y difuso que tiene como consecuencia el incremento de la permeabilidad vascular pulmonar y la disminución del tejido pulmonar aireado. La presentación clínica incluye hipoxemia, alteraciones radiológicas bilaterales, incremento del espacio muerto fisiológico y una disminución de la distensibilidad pulmonar (171).
- **Hemorragia digestiva:** engloba a todo el sangrado de origen digestivo y puede ser hemorragia digestiva alta si ocurre por encima del ángulo de Treitz o baja.
- **Fiebre:** elevación de la temperatura corporal $>37,8^{\circ}\text{C}$
- **Ascitis:** acumulación de líquido en la cavidad abdominal y es una complicación muy frecuente en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Su aparición comporta un empeoramiento en el pronóstico, con una disminución de la probabilidad de supervivencia a un año desde el 90% en pacientes con cirrosis compensada, hasta el 50-70% en pacientes cirróticos con ascitis.
- **Encefalopatía hepática:** conjunto de manifestaciones neuropsiquiátricas objetivadas en pacientes con presencia de insuficiencia hepatocelular y/o comunicaciones portosistémicas, una vez excluidas otras causas de afectación cerebral. Su prevalencia en pacientes cirróticos es de un 30-84%, constituyendo una causa importante de morbilidad.

4.7. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO.

En cuanto al tratamiento antibiótico, recogimos información referente a:

- *Tratamiento antibiótico empírico (T1);* el que el paciente recibía de forma empírica, tras la extracción de los hemocultivos y antes de contar con ningún dato microbiológico.
- Tratamiento antibiótico dirigido (T2), aquel que prescribió el clínico tras recibir resultado de los hemocultivos y el antibiograma.

Consideramos que el tratamiento antibiótico era adecuado, cuando se utilizaba un antibiótico al que el microorganismo era sensible *in vitro* y cuya indicación era correcta en términos de farmacocinética y farmacodinamia en relación con el foco de infección y la duración de tratamiento era la establecida según la causa de la bacteriemia (104,105). En caso contrario el tratamiento se definía como inadecuado. También incluimos en el grupo de tratamiento inadecuado a aquellos pacientes que no recibían ningún antibiótico.

En el caso de microorganismos potencialmente resistentes, se consideró como tratamiento adecuado.

- **Bacteriemia por *E. coli* /*Klebsiella* spp. productor de BLEE** se consideró como tratamiento adecuado el uso de carbapenemes, de acuerdo con diversos estudios y siguiendo las indicaciones de las guías nacionales de tratamiento antibiótico, ya que sus moléculas son altamente estables a la hidrólisis por beta-lactamasas y parecen ser los únicos antibióticos capaces de mantener la actividad bactericida durante 24 horas en caso de altos inóculos de cepas productoras de BLEE (ensayos *in vitro*) (152, 172, 173).
- **Bacteriemia por *S. aureus* o *S. epidermidis* MR** con infección endovascular o de gravedad en otros focos (salvo pulmón y SNC), se consideró adecuado (de acuerdo a las guías nacionales) (23, 174, 175) el uso de daptomicina a dosis de 10 mg /kg/día, (especialmente en los casos de alta gravedad y con uso previo de antibióticos betalactámicos o de glicopeptido o tigeciclina). En bacteriemias de catéter sin alta gravedad se consideró adecuado el uso vancomicina y la retirada del catéter y en los casos de foco pulmonar, cutáneo y SNC, se consideró adecuado el tratamiento con linezolid. Si la cepa era sensible a cotrimoxazol también se consideró adecuado.
- En el caso de ***Enterobacter* spp., *Morganella* spp., y *Serratia* spp.**, se consideró como tratamiento inadecuado el uso de cefalosporinas de 3^o generación y de piperazilina-tazobactam; ya que casi todas las cepas son resistentes cromosómicamente a la ampicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generación y hay que tener en cuenta que presentan una betalactamasa cromosómica AMPc inducible que las puede hacer resistentes a todas las

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

penicilinas y cefalosporinas de tercera generación durante el tratamiento en el caso de administrar terapia con dichos antibióticos beta-lactámicos a excepción de los carbapenemes (176).

- En caso de **alergia a beta-lactámicos** se consideró correcto, si la CMI era adecuada, en pacientes con bacteriemia por BGN, el uso de quinolonas, aminoglucósidos, colistina, fosfomicina, aztreonam o combinaciones de estos antibióticos (131, 152, 173).

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.

En este estudio las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y rango y las cualitativas como porcentajes. La comparación entre variables de estudio se ha realizado mediante la prueba X^2 de Pearson o exacta de Fisher para variables cualitativas y T de Student para las variables cuantitativas y se consideró como significación estadística una $p \leq 0,05$.

Se realizó un análisis multivariante para valorar los factores estadísticamente asociados de forma independiente con mortalidad incluyendo variables que fueran significativas en el análisis bivariante o aquellas que no siéndolo fueran de interés clínico. La mortalidad fue valorada para este análisis al año del episodio.

Además se ha realizado un análisis de supervivencia de regresión de Cox. En ese tipo de Regresión el interés es buscar variables independientes que se relacionen con variaciones en la función de supervivencia. Se efectuó un análisis de regresión de Cox para estimar los efectos independientes de las posibles variables predictoras de supervivencia que habían resultado significativas en los análisis univariados.

Por último se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meyer un análisis de supervivencia de los pacientes con bacteriemia de nuestra cohorte.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa informático SPSS versión 15.0 para Windows

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y CLÍNICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON BACTERIEMIA.

5.1.1. Epidemiología de la muestra y clínica.

Durante el período comprendido entre el 1 de Diciembre de 2008 y 31 de Diciembre de 2015 se valoraron un total de 278 episodios de cirrosis hepática y de esos se incluyeron 90 episodios de bacteriemia en pacientes cirróticos documentados por el Servicio de Microbiología. Del total de bacteriemias se excluyeron 9 casos por los siguientes motivos:

- Fue imposible localizar la historia clínica correspondiente al episodio de bacteriemia.
- Pacientes realmente no cirróticos o que no pertenecían a nuestra área de salud.

En consecuencia, se incluyeron 81 episodios de bacteriemia, que correspondían a 75 pacientes (5 pacientes tuvieron más de un episodio de bacteriemia) y 188 pacientes cirróticos que ingresaron en el periodo de estudio sin bacteriemia. Esto supuso una incidencia de bacteriemia de 7,2 episodios/100.000 ingresos/año, frente a 6,9 episodios/100.000 ingresos/año en general en nuestro centro.

Del total de pacientes estudiados con episodios de bacteriemia (n= 81), 59 (72%) eran hombres y la edad media fue de $60,72 \pm 13,9$ (rango 32-85).

Entre las *comorbilidades* más reseñables destacan etilismo activo (53%), diabetes *mellitus* (44,4%), hipertensión arterial (39,5%) y consumo de tabaco (39,5%).

La *etiología* de la cirrosis de la cohorte de pacientes ingresados con bacteriemia fue predominantemente alcohólica (29,6%), mixta (VHC y alcohol) (14,8%), VHC (13,5%) y VHB (6,1%).

Los tres principales *motivos de ingreso* fueron deterioro del estado general (25,9%), fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (16%) y disnea (13,5%).

La *adquisición de la bacteriemia* se consideró nosocomial en el 45,6%, relacionada con los cuidados sanitarios en el 2,4% y comunitaria en el 51,8%. El 69,1%

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

de los pacientes con bacteriemia había tenido algún ingreso previo o contacto hospitalario en el último mes.

Los *focos de infección* más frecuentes fueron urinario (30,9%), respiratorio (23,5%) y abdominal (en nuestra serie los focos abdominales registrados fueron PBE y colecistitis aguda) (17,3%), seguidos de técnicas invasivas (14,8%) y cutáneo (8,6%). No pudo identificarse el foco de la infección en el 4,9% de los pacientes. Como factor predisponente destacó que el 56,7% de los pacientes era portador de sonda vesical en el momento de extracción de los hemocultivos y el 70,3% de los pacientes fue portador de vía periférica durante el ingreso. Todos estos datos quedan reflejados en la Tabla 1.

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con cirrosis hepática y bacteriemia.

PACIENTES CIRRÓTICOS CON BACTERIEMIA	n= 81 N (%)
SEXO	
Hombres	59 (72,8)
Mujeres	22 (27,1)
EDAD	
< 65 Años	46 (56,7)
≥ 65 Años	35 (43,2)
Media ± SD (rango)	60,72 (± 13,9) (32-85)
COMORBILIDAD PACIENTES CIRRÓTICOS	
Diabetes <i>mellitus</i>	36 (44,4)
HTA	32 (39,5)
Etilismo activo	43 (53)
Consumo de Tabaco	32 (39,5)
Obesidad	16 (19,7)
Insuficiencia Renal crónica	7 (8,6)
EPOC	9 (11,1)
Cardiopatía	11 (13,5)
Inmunodepresión	8 (9,8)
Ninguna	3 (3,7)
Otras (dislipemia, ACV, neoplasia,...)	10 (12,34)

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación Tabla 1.

PACIENTES CIRRÓTICOS CON BACTERIEMIA	n= 81 N (%)
ETIOLOGÍA CIRROSIS HEPÁTICA	
VHB	5 (6,1)
VHC	11 (13,5)
Alcohol	24 (29,6)
Cirrosis biliar primaria	1 (1,2)
Hepatopatía Autoinmune	5 (6,1)
Criptogenética	2 (2,4)
EHGNA	5 (6,1)
Mixtas	24 (21)
VHC + Alcohol	12/24 (50)
VHC + VHB	4/24 (16,6)
VHB + VIH	5/24 (20,8)
VHB + Alcohol	3/24 (16,6)
Otras (<i>Wilson, 2 casos de Budd-Chiari, Hemocromatosis</i>)	4 (5)
FACTORES PREDISPONENTES	
Vía periférica*	57 (70,3)
Vía central*	3 (3,7)
Sonda vesical*	16 (19,7)
Paracentesis/drenajes quirúrgicos	12 (14,8)
Tratamiento corticoideo o QT	5 (6,1)
Endoscopia terapéutica/TIPS	9 (11,1)
Profilaxis antibiótica previa de PBE	19 (23,4)
<i>Norfloxacino</i>	10 (52,6)
<i>Ciprofloxacino</i>	5 (26,3)
<i>Trimetropin-Sulfametoxazol</i>	1 (5,2)
<i>Ceftriaxona</i>	3 (15,7)

* Pacientes portadores de catéteres en el momento de cursar hemocultivo.

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación Tabla 1.

PACIENTES CIRRÓTICOS CON BACTERIEMIA	n= 81
	N (%)
MOTIVO DE INGRESO	
Hemorragia digestiva (HDA, HDB,VE)**	5 (6,1)
Ascitis	8 (9,8)
<i>1ª descompensación</i>	<i>2/8 (25)</i>
<i>sucesivas</i>	<i>6/8 (75)</i>
Fiebre (Tª ≥37,8°C)	13 (16)
Encefalopatía hepática	13 (16)
<i>1er episodio</i>	<i>5/13 (38,4)</i>
<i>Sucesivos</i>	<i>7/13 (53,8)</i>
Deterioro del estado general	21 (25,9)
Disnea	11 (13,5)
Tratamiento médico	7 (4,9)
Otros (<i>2 celulitis, trombosis venosa</i>)	3 (3,7)
FOCO DE LA BACTERIEMIA	
Primario	4 (4,9)
Urinario	25 (30,9)
Técnicas invasivas***	12 (14,8)
Cutáneo	7 (8,6)
Abdominal	14 (17,3)
<i>PBE</i>	<i>12/14 (85,7)</i>
<i>Colecistitis</i>	<i>2/14 (14,2)</i>
Respiratorio	19 (23,5)
<i>Neumonía adquirida comunidad</i>	<i>7/19 (36,8)</i>
<i>Neumonía nosocomial</i>	<i>10/19 (52,6)</i>
<i>Traqueobronquitis</i>	<i>2/19 (10,5)</i>

** Hemorragia digestiva: 3 hemorragias digestivas altas de origen varicoso (VE), 2 HDA de origen péptico y otra hemorragia digestiva baja (HDB)

***Técnicas invasivas: de los 12 episodios, 8 fueron de origen urinario secundario a sondaje vesical, 3 en relación con endoscopia terapéutica (ligadura endoscópica de varices esofágicas) y 1 tras realización de paracentesis evacuadora.

Continuación Tabla 1.

PACIENTES CIRRÓTICOS CON BACTERIEMIA	n= 81 N (%)
ORIGEN BACTERIEMIA	
Comunitaria	42 (51,8)
Nosocomial	37 (45,6)
Relacionada con los cuidados sanitarios	2 (2,4)
MORTALIDAD	
Durante el episodio	8 (9,8)
A los 30 días	27 (33,3)
Total año	51 (62)

5.1.2. Datos de laboratorio y escalas pronósticas.

En estos pacientes con bacteriemia destacaron las siguientes características de laboratorio (Tabla 2):

- 77% de los pacientes tenía una PCR > 5 mg/dL.
- 67,9% un valor de procalcitonina > 1 ng/mL.
- Creatinina normal en el 51,8% de los pacientes y >1,5 en el 48,1%.
- Hemoglobina menor 10 g/dL en el 72,8% de los pacientes.
- 76,6% de los pacientes presentó unos niveles de leucocitos mayor de 3.000 mCL.
- Na < 130 mEq/L en el 57% de los pacientes con bacteriemia.
- Bilirrubina mayor de 3 mg/dl en el 60,4%.
- Albúmina menor de 2,8 g/dL en el 58% de los pacientes.

Tabla 2. Características de laboratorio en pacientes cirróticos con bacteriemia.

LABORATORIO		n= 81 N (%)
PCR (mg/dL)	M±DS (rango)	
0-5	8± 3,94 (2-25)	18 (22,2)
5-10		49 (60,4)
≥10		14 (17,2)
PROCALCITONINA (ng/mL)		
0-1	1,75 ± 1,88 (1-10)	26 (32)
>1		55 (67,9)
CREATININA (mg/dL)		
0-1,5	1,72 ± 0,53 (0,9-3)	42 (51,8)
>1,5		39 (48,1)
HEMOGLOBINA (g/dL)		
<10	8,99 ± 2,23 (5-14)	59 (72,8)
≥10		22 (27,1)
LEUCOCITOS (mcL)		
<3.000	10790 ±23816 (1234- 32288)	22 (27,1)
3.000-9.000		31 (38,2)
>9.000		28 (38,5)
T. PROTROMBINA (segundos)		
<1,8	1,78 ± 0,57 (1-2,7)	32 (39,5)
1,8-2,3		32 (39,5)
>2,3		17 (20,9)
SODIO (mEq/L)		
< 120	125,95 ± 6,35 (114-138)	24 (29,6)
120-130		22 (27,1)
>130		35 (43,2)
BILIRRUBINA (mg/dL)		
<2	4,65 ±3 (1-15)	9 (11,1)
2-3		23 (28,3)
>3		49 (60,4)
ALBÚMINA (g/dL)		
>3,5	2,5 ± 0,80 (1- 4,2)	12 (14,8)
2,8-3,5		22 (27,1)
<2,8		47 (58)

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En cuanto al estadio de la enfermedad hepática de acuerdo con las escalas pronósticas al uso para este tipo de pacientes destacaron los siguientes parámetros (Tabla 3):

- 66% de los pacientes presentó un MELD durante el episodio de bacteriemia. entre 15 y 30 puntos. 81% de los pacientes con bacteriemia presentaba un score mayor de 15 puntos.
- MELD- Na mayor de 15 puntos en el 86,4% de los pacientes, siendo el 35,8% de los mismos mayor de 30 puntos.
- Child-Pugh A (leve) en 8,6%, B (moderada) en 46,9% y C (enfermedad muy avanzada) en 44,4% de los pacientes.

Tabla 3. Escalas pronósticas en pacientes cirróticos con bacteriemia.

ESCALAS PRONÓSTICAS	n= 81 N (%)
MELD	
<15	15 (18,5)
15-30	54 (66,6)
>30	12 (14,8)
MELD- 72 HORAS	
>15	19 (23,4)
15-30	35 (43,2)
>30	27 (33,3)
MELD- Na	
<15	11 (8,9)
15-30	41 (50,6)
>30	29 (35,8)
MELD-Na 72 horas	
<15	23 (28,3)
15-30	29 (35,8)
>30	29 (35,8)
CHILD-PUGH	
A	7 (8,6)
B	38 (46,9)
C	36 (44,4)

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En nuestra cohorte, la situación de gravedad inicial medida por el índice de Pitt era igual o inferior a 3 en 53 pacientes (65,4%). En cuanto a la escala de valor pronóstico Mc Cabe, en 45 pacientes (55,5%) correspondía a los grupos I y II (Tabla 4).

Un total de 8 pacientes (9,8%) precisó atención en la unidad de cuidados intensivos. En 67 pacientes (82,7%) fue necesaria algún tipo de medida terapéutica para la resolución del cuadro. En este sentido, las maniobras más frecuentes fueron retirada o sustitución del catéter venoso central y cirugía o colocación de drenaje quirúrgico en 4 pacientes (pacientes cirróticos con colecistitis, absceso...). 3 pacientes eran portadores de vía central previamente al episodio de bacteriemia que se retiró al presentar fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$.

Tabla 4. Índices pronósticos en pacientes cirróticos con bacteriemia.

INDICES DE GRAVEDAD CLÍNICA Y COMORBILIDAD INICIAL	
	n= 81
	N (%)
GRAVEDAD CLÍNICA INICIAL (PITT)	
<3	28 (34,6)
≥ 3	53 (65,4)
ÍNDICE MC CABE (Enfermedad de base)	
No mortal (I)	13 (16)
Últimamente (II)- Rápidamente mortal (III)	68 (83,9)
COMORBILIDAD (CHARLSON)	
≤ 3	17 (20,9)
>3	64 (79)

5.1.3. Microbiología.

En nuestra cohorte, el grupo de bacterias más frecuentemente aisladas fue el correspondiente al de los BGN que fueron causantes del 54,3% de todas las bacteriemias. Las cepas productoras de betalactamasas explicaron el 4,9% (4 casos) total de las bacteriemias documentadas (9% de los aislamientos de BGN).

Los cocos grampositivos fueron responsables de las bacteriemias de 37 episodios (45,7%).

Los bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) explican el 13,58% de las bacteriemias en general y el 26,1% de las bacteriemias por gramnegativas. Estos datos están descritos en la Tabla 5.

Tabla 5. Microbiología de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática.

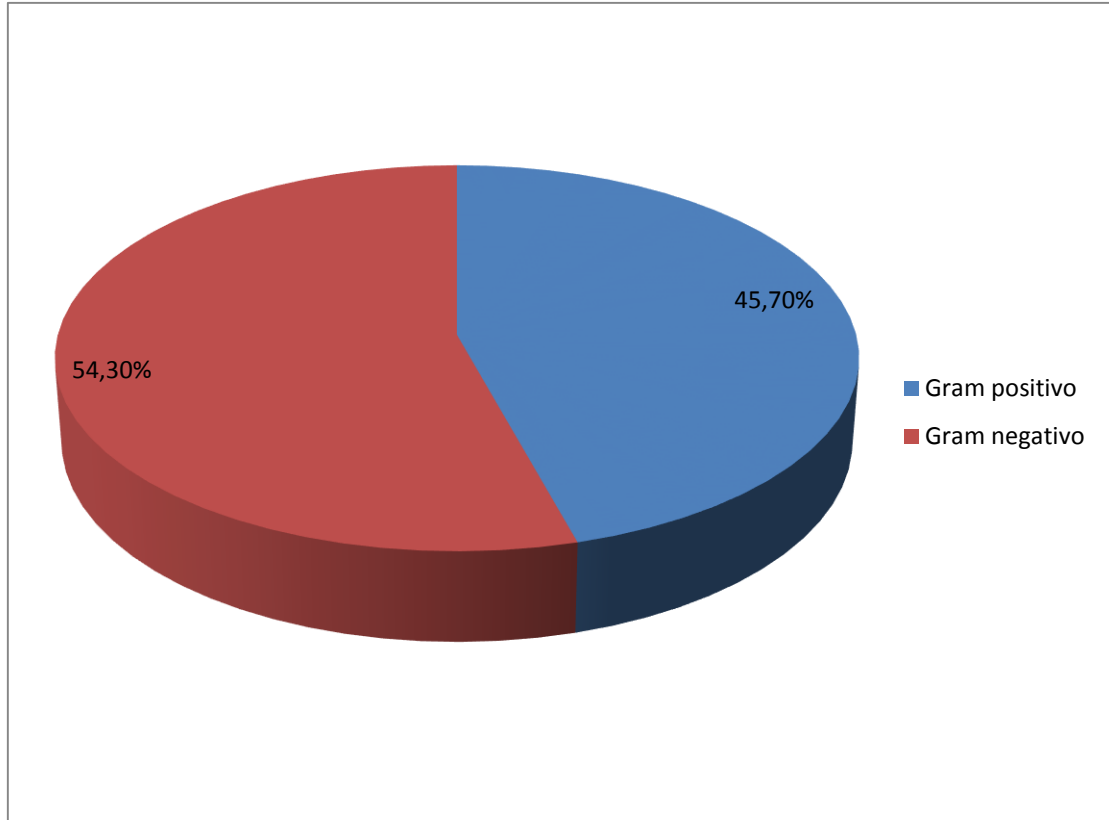
GRAMPOSITIVOS	n= 81
	N (%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa*</i>	3 (3,7)
SCN-MR	1/3 (33,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	17 (20,98)
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	4/17 (23,52)
<i>Enterococcus spp.</i>	8 (9,87)
Ampicilina Resistente	2/8 (25)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (7,4)
<i>Streptococcus</i> grupo A y B	3 (3,7)
GRAMNEGATIVOS	
<i>Escherichia coli</i>	20 (24,69)
<i>Escherichia coli</i> productor BLEE	3/20 (15)
<i>Enterobacter spp.</i>	4 (4,93)
<i>Klebsiella spp.</i>	7 (8,64)
<i>Klebsiella</i> productor BLEE	1/7 (14,2)
<i>Proteus spp.</i>	2 (2,46)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (9,84)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R a quinolonas***	1/8 (12,5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (3,7)
<i>A. baumannii</i> MR.	0/3 (0)

*2 pacientes portadores de catéter venoso central

**2 Bacteriemias polimicrobianas: *P. aeruginosa* + *Enterobacter spp.*

***Todas las demás cepas eran sensibles a antibióticos antipseudomónicos (incluidas quinolonas y aminoglucósidos)

Gráfico 1. Distribución de los microorganismos según el Gram de los hemocultivos de la cohorte de pacientes cirróticos con bacteriemia



Como se observa en el Gráfico 1, los microorganismos predominantes son los gramnegativos aunque seguidos muy de cerca por los grampositivos.

5.1.4. Comparación de bacteriemias nosocomiales *versus* comunitarias.

En la tabla 6 se describen los datos de las bacteriemias según sea su origen nosocomial o comunitario (como ya hemos explicado anteriormente las BRCS las hemos englobado dentro de las nosocomiales por ser sólo dos episodios y por estar relacionadas con el medio hospitalario).

Se han descrito 48 episodios comunitarios y 39 de origen nosocomial. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, sexo, comorbilidades asociadas o motivo de ingreso.

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en la etiología de la bacteriemia.

Sin embargo, si hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de los episodios nosocomiales en el hecho de ser portador de vía periférica, vía central o sonda vesical en el momento de la bacteriemia, así como en los focos primarios, técnicas invasivas y el foco abdominal

Tabla 6. Características de la cohorte de pacientes con bacteriemia según su origen.

VARIABLE	BACTERIEMIAS COMUNITARIAS n =42 N (%)	BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES n =39 N (%)	P
Edad			
<65 años	27 (64,3)	19 (48,7)	
≥65 años	15 (35,7)	20 (51,3)	0,11
Media y rango	59,8 (± 12,1) (32- 80)	60,8 (±13,8) (33-85)	
Sexo			
Hombres	16 (38,1)	7 (18)	0.060
Mujeres	26 (61,9)	32 (82)	
Comorbilidad			
Diabetes <i>mellitus</i>	20 (47,6)	16 (41)	0,36
HTA	12 (28,5)	20 (51,3)	0,031
Etilismo activo	17 (40,5)	18 (46,1)	0,38
Consumo de Tabaco	17 (40,5)	15 (38,4)	0,5
Obesidad	5 (31,2)	11 (28,2)	0,59
Insuficiencia Renal crónica	4 (11,9)	3 (7,6)	0,54
EPOC	10 (23,8)	11 (28,2)	0,6
Cardiopatía	10 (23,8)	13 (33,3)	0,24
Inmunodepresión	11 (26,2)	8 (20,5)	0,36
Ninguna	1 (2,3)	3 (7,7)	0,28
Otras (dislipemia, ACV, neoplasia,...)	14 (33,3)	5 (12,8)	0,36

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación tabla 6.

VARIABLE	BACTERIEMIAS COMUNITARIAS n =42 N (%)	BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES n =39 N (%)	P
Motivo de ingreso			
Hemorragia digestiva (HDA, HDB,VE)	3 (7,1)	2 (5,1)	0,39
Ascitis	2 (4,7)	6 (15,3)	0,07
Fiebre (Tª ≥37,8°C)	8 (19)	5 (12,8)	0,06
Encefalopatía hepática	7 (16,6)	6 (15,3)	0,08
Deterioro del estado general	12 (28,5)	9 (23,1)	0,3
Disnea	10 (23,8)	11 (28,2)	0,42
Tratamiento médico	4 (9,5)	3 (7,7)	0,34
Otros (<i>celulitis, ...</i>)	2 (4,7)	1 (2,5)	0,1
Factores predisponentes			
Vía periférica	2 (4,7)	38 (97,4)	<0,05
Vía central	0 (0)	3 (7,6)	<0,05
Sonda vesical al ingreso	4 (9,5)	12 (30,7)	<0,05
Paracentesis/drenajes quirúrgicos	2 (4,7)	8 (20,5)	0,23
Tratamiento corticoideo o QT	3 (7,1)	3 (7,6)	0,34
Endoscopia terapéutica/TIPS	9 (21,4)	6 (15,3)	0,07
Profilaxis antibiótica previa de PBE	7 (16,6)	12 (30,7)	0,06
<i>Norfloxacino (400mg/dia)</i>	<i>3 (42,8)</i>	<i>7 (58,3)</i>	
<i>Ciprofloxacino (500 mg/dia)</i>	<i>2 (28,5)</i>	<i>3 (25)</i>	
<i>Trimetropin-sulfametoxazol</i>	<i>1 (12,5)</i>	<i>0 (0)</i>	
<i>Ceftriaxona (2g/dia)</i>	<i>1 (12,5)</i>	<i>2 (16,6)</i>	

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación tabla 6.

VARIABLE	BACTERIEMIAS COMUNITARIAS n =42 N (%)	BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES n =39 N (%)	P
Foco de la bacteriemia			
Primario	1 (2,4)	3 (7,7)	0,05
Urinario	13 (31)	12 (30,7)	0,08
Técnicas invasivas**	2 (4,7)	12 (30,7)	<0,05
Cutáneo	2 (4,7)	5 (12,8)	0,06
Abdominal	5 (12)	9 (23,1)	0,06
<i>PBE</i>	4/5 (80)	8/9 (89)	
<i>Colecistitis</i>	1/5 (10)	1/9 (11)	
Respiratorio	9 (21,4)	10 (25,6)	0,08
<i>Neumonía adqda comunidad</i>	7/9 (77,7)	0/10 (0)	
<i>Neumonía nosocomial</i>	0 (0)	10 (100)	
<i>Traqueobronquitis</i>	2/9 (22,2)	0 (0)	
Etiología de la cirrosis			
VHB	2 (4,6)	3 (60)	0,08
VHC	4 (9,5)	7 (63,6)	0,26
Alcohol	15 (35,7)	9 (37,5)	0,075
Cirrosis biliar primaria	0 (0)	1 (100)	0,059
Hepatopatía Autoinmune	2 (4,6)	3 (60)	0,08
Criptogenética	1 (2,3)	1 (50)	0,13
EHGNA	1 (2,3)	4 (80)	0,52
Mixtas	11 (28,5)	13 (33,3)	0,39
VHC + Alcohol	7/11 (63,6)	5/13 (38,4)	
VHC + VHB	1/11 (9)	3 /13 (23,1)	
VHB + VIH	2/11 (18,2)	3 /13 (23,1)	
VHB + Alcohol	1/11 (9)	2/13 (15,3)	
Otras (<i>Wilson, Budd-Chiari...</i>)	1 (2,3)	3 (7,7)	0,28

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En la Tabla 7 se describen los parámetros de laboratorio según nos refiramos a pacientes que presentan bacteriemias de origen comunitario o nosocomial. Al comparar estos dos grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas excepto en que un valor de PCR ≥ 10 mg/dl era más frecuente en los pacientes con bacteriemias nosocomiales.

Tabla 7. Características de laboratorio según el origen de las bacteriemias.

LABORATORIO	BACTERIEMIAS COMUNITARIAS n =42 N (%)	BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES n =39 N (%)	p
PCR (mg/dL)			
0-5	14 (33,3)	4 (10,2)	<0,05
5-10	24 (57,1)	25 (64,1)	
≥10	4 (9,3)	10 (25,6)	
PROCALCITONINA (ng/mL)			
0-1	16 (38,1)	10 (25,6)	0,06
>1	26 (61,9)	29 (74,4)	
CREATININA (mg/dL)			
0-1,5	26 (61,9)	16 (41)	0,28
>1,5	16 (38,1)	23 (59)	
HEMOGLOBINA (g/dL)			
<10	32 (76,2)	27 (69,2)	0,29
≥10	10 (23,8)	12 (30,8)	
LEUCOCITOS (mcL)			
<3.000	9 (21,4)	13 (33,3)	0,37
3.000-9.000	17 (40,5)	14 (35,9)	
>9.000	16 (38,1)	12 (30,7)	
TIEMPO PROTROMBINA (segundos)			
<1,8	19 (45,3)	13 (33,3)	0,1
1,8-2,3	16 (38,1)	16 (41)	
>2,3	7 (16,6)	10 (25,6)	
SODIO (mEq/L)			
< 120	9 (21,4)	15 (38,5)	0,08
120-130	8 (19,1)	14 (35,9)	
>130	25 (59,5)	10 (25,6)	
BILIRRUBINA (mg/dL)			
<2	10 (23,9)	5 (12,8)	0,3
2-3	14 (33,3)	11 (28,2)	
>3	18 (42,8)	23 (59)	
ALBÚMINA (g/dL)			
>3,5	10 (23,8)	2 (5,1)	0,059
2,8-3,5	9 (21,4)	13 (33,3)	
<2,8	23 (54,7)	24 (61,5)	

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En las tablas 8 y 9 se describen los índices de gravedad y comorbilidad y las escalas pronósticas. No aparecen resultados estadísticamente significativos en función del origen comunitario o nosocomial, excepto en la mayor frecuencia de MELD-Na <15 en los pacientes con bacteriemia comunitaria ($p < 0,05$).

Tabla 8. Escalas pronósticas según el origen de las bacteriemias.

ESCALAS PRONÓSTICAS	BACTERIEMIAS COMUNITARIAS n =42 N (%)	BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES n =39 N (%)	p
MELD			
<15	7 (16,6)	8 (20,5)	
15-30	27 (64,3)	27 (69,2)	0,52
>30	8 (19,1)	4 (33,4)	
MELD- 72 HORAS			
>15	9 (21,5)	10 (25,6)	
15-30	18 (42,8)	16 (41)	0,9
>30	15 (35,7)	13 (33,3)	
MELD- Na			
<15	10 (23,8)	1 (2,5)	
15-30	17 (40,5)	23 (59)	<0,05
>30	15 (37,5)	15 (38,5)	
MELD-Na 72 horas			
<15	15 (37,5)	8 (20,5)	
15-30	10 (23,8)	18 (46,2)	0,089
>30	17 (40,5)	13 (33,3)	
CHILD-PUGH			
A	3 (7,1)	4 (10,2)	
B	24 (57,1)	13 (33,3)	0,09
C	15 (35,7)	22 (56,5)	

Tabla 9. Índices de gravedad clínica y comorbilidad según el origen de las bacteriemias.

ÍNDICES DE GRAVEDAD CLÍNICA Y COMORBILIDAD INICIAL	BACTERIEMIAS COMUNITARIAS n =42 N (%)	BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES n =39 N (%)	p
GRAVEDAD CLÍNICA INICIAL (PITT)			
<3	18 (42,8)	10 (25,6)	0,081
≥3	24 (57,2)	29 (74,4)	
ÍNDICE MC CABE (Enfermedad de base)			
No mortal (I)	10 (23,8)	3 (7,7)	0,45
Últimamente (II)- Rápidamente mortal (III)	32 (76,2)	36 (92,3)	
COMORBILIDAD (CHARLSON)			
≤3	7 (16,6)	10 (25,6)	0,23
>3	35 (83,3)	29 (74,4)	

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En la Tabla 10 vemos que no hay diferencia estadísticamente significativa en la distribución de microorganismos según el origen de la bacteriemia. Dentro de las bacteriemias nosocomiales se han englobado las BRCS, que son 2 casos.

Tabla 10. Distribución de los microorganismos según su origen.

ESPECIE	ORIGEN	ORIGEN	p
	COMUNITARIO	NOSOCOMIAL	
	n= 42	n=39	
	N (%)	N (%)	
Grampositivos	22 (52,4)	18 (46,1)	0,3
Gramnegativos	20 (47,6)	21 (53,9)	0,2

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En la Tabla 11 se refleja la distribución de los casos de bacteriemia según el microorganismo (para grampositivos) y la procedencia del paciente (nosocomial, relacionada con los cuidados sanitarios o comunitaria). Dentro de las bacteriemias por grampositivos (37 casos), se registran 20 casos de origen comunitario y 17 casos de origen nosocomial y 1 episodio relacionado con los cuidados sanitarios. El microorganismo predominante en las bacteriemias comunitarias fue *S. aureus* (siendo estadísticamente significativo *S. aureus* MR en BN) seguido de *S. pneumoniae*, estadísticamente significativo en bacteriemias comunitarias. En BN destacan además *E. faecium* de forma estadísticamente significativa.

Tabla 11. Bacteriemias por especies grampositivas en pacientes con cirrosis hepática según su procedencia.

ESPECIE	ORIGEN	ORIGEN	p
	COMUNITARIO	NOSOCOMIAL	
	n=20 N (%)	n=18 N (%)	
<i>Staphylococcus coagulasa</i>	1 (5)	2 (11,1)	0,007
negativa			
SCN-MR		1/2 (50)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (55)	7 (38,8)	0,054
<i>S. aureus</i> MR	1/11 (9,09)	3/7 (42,8)	<0,05
<i>Enterococcus spp.</i>			
<i>E. faecalis</i>	1 (5)	3 (16,6)	0,08
<i>E. faecium</i>	0 (0)	4 (22,2)	<0,05
Ampicilina resistente		2/4 (50)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (25)	1 (5,55)	<0,05
<i>Streptococcus</i> grupo A y B			
<i>S. agalactiae</i>	1 (5)	0 (0)	0,06
<i>S. pyogenes</i>	1 (5)	0 (0)	0,06
<i>S. grupo viridans</i>	0 (0)	1 (5,55)	0,07

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En la Tabla 12 se recogen los episodios de bacteriemias por gramnegativos, un total de 43 episodios. De estos, 22 episodios son de origen comunitario, 20 casos nosocomiales y 1 RCS. Destacan dentro de las bacteriemias de origen nosocomial *P. aeruginosa* y *A. baumannii* ($p= 0,05$ y $p=0,057$ respectivamente). El tamaño muestral es pequeño pero se observa predominio de microorganismos productores de BLEE en BN. Sin embargo, en bacteriemias comunitarias la tendencia son microorganismos tipo *E. coli* y *Proteus* spp. No hay diferencia en nuestra muestra en cuanto a *Enterobacter* spp.

Tabla 12. Bacteriemias por especies gramnegativas en pacientes con cirrosis hepática según su procedencia.

ESPECIE	ORIGEN	ORIGEN	p
	COMUNITARIO	NOSOCOMIAL	
	n=22 N (%)	n=21 N (%)	
<i>E.coli</i>	13 (59,09)	8 (38)	0,08
<i>E.coli</i> productor BLEE	1/13 (7,69)	2/8 (25)	0,7
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (4,54)	1 (4,7)	0,2
<i>Klebsiella</i> spp.	4 (18,18)	3 (14,2)	0,07
<i>Klebsiella</i> productor BLEE	0 (0)	1/3 (33,33)	
<i>Proteus</i> spp.	2 (9,09)	0 (0)	0,3
<i>P. aeruginosa</i>	2 (9,09)	6 (28,5)	0,05
<i>P. aeruginosa</i> R quinolona	0 (0)	1/6 (16,66)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	3 (14,2)	0,057

*Englobamos dentro de BN un caso de BRCS (*E. coli*)

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En resumen, en cuanto a la descripción de las características epidemiológicas y clínicas de nuestra cohorte de pacientes cirróticos con bacteriemia (n=81), podemos decir que 73% de los episodios fueron en hombres con una edad media de 60 años; que las comorbilidades más frecuentes fueron etilismo activo (53%) y diabetes *mellitus* (44%) y que el motivo de ingreso más frecuentes fue el deterioro del estado general (26%). El foco más frecuente fue el urinario (30,9%), seguido del respiratorio (23,5%) y del abdominal (17,3%). En cuanto a los parámetros de laboratorio destacar que sólo el 17% presentó una PCR >10 mg/dl pero la PCT era >1 ng/ml en el 68%. El 58% de los pacientes cirróticos tenía albúmina <2,8 g/dl. El pronóstico de la cirrosis se valoró como MELD>15 en 81% de los pacientes y MELD-Na>15 en el 84%. El Child-Pugh era B ó C en el 91% de los casos.

El 54% de las etiologías de las bacteriemias eran gramnegativos, destacando que los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* (25%) y *S. aureus* (20%), seguidos de *P. aeruginosa* (10%) y enterococos (10%).

En lo referente al origen, 48% eran nosocomiales siendo en estos casos significativamente más frecuente la etiología por SAMR, *E. faecium* y *P. aeruginosa*; y en los comunitarios el neumococo.

Destacar que el antecedente de maniobras invasivas y el foco primario fueron significativamente más frecuentes en las nosocomiales así como un valor de PCR >10 mg/dl. De los once pacientes con MELD-Na <15, 91% eran bacteriemias comunitarias.

5.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON Y SIN BACTERIEMIA.

En la Tabla 13 recogemos el estudio que compara la población de pacientes cirróticos que ingresaron por razones múltiples y no presentaron bacteriemia con aquellos que presentaron algún episodio de bacteriemia. Se recogieron las características clínicas y epidemiológicas.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la variable “etilismo activo”, etiología por VHC de la cirrosis y presencia de sonda vesical y vía central, más frecuentes en los pacientes sin bacteriemia.

El antecedente de ingreso previo y la profilaxis antibiótica previa de PBE fue significativamente más frecuente en pacientes con bacteriemia.

La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con bacteriemia, tanto durante el episodio (10% *versus* 0%) como a los 30 días (33% *versus* 0%).

Tabla 13. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes cirróticos al ingreso.

VARIABLES PACIENTES CIRRÓTICOS	SIN BACTERIEMIA n=188 N (%)	CON BACTERIEMIA n=81 N (%)	p
SEXO			
Hombres	133 (70,7)	59 (72,8)	
Mujeres	55 (29,2)	22 (27,2)	0,72
EDAD			
<65 años	118 (62,8)	46 (56,8)	0,35
≥65 años	70 (37,2)	35 (43,2)	0,78
Media y rango	61,17±11,41 (32-90)	60,72 ±13,94 (32-85)	
COMORBILIDAD			
Diabetes <i>mellitus</i>	62 (52,5)	36 (44,4)	0,073
HTA	72 (38,3)	32 (56,8)	0,85
Etilismo activo	73 (38,8)	43 (53,1)	0,05
Consumo tabaco	84 (44,7)	32 (39,5)	0,11
Obesidad	18 (9,6)	16 (19,7)	0,93
Insuficiencia Renal crónica	30 (16)	7 (8,6)	0,11
EPOC	14 (7,4)	9 (11,1)	0,57
Cardiopatía	27 (14,3)	11 (13,5)	0,83
Inmunodeprimidos	18 (9,6)	8 (10)	0,052
Ninguna	12 (6,4)	3 (3,7)	0,09
Otras*	48 (25,5)	10 (12,3)	0,07
Ingresos previos	76 (40,4)	56 (69,1)	0,0001

*Dislipemia, ACV, neoplasia,..

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación Tabla 13.

VARIABLES PACIENTES CIRRÓTICOS	SIN BACTERIEMIA n=188 N (%)	CON BACTERIEMIA n=81 N (%)	p
ETIOLOGÍA			
VHB	12 (6,4)	5 (6,2)	0,7
VHC	23 (12,2)	11 (13,5)	0,06
Alcohol	68 (36,2)	24 (29,7)	0,24
Cirrosis biliar primaria	5 (2,6)	1 (1,2)	0,46
Hepatopatía Autoinmune	3 (1,6)	5 (6,2)	0,056
Criptogenética	4 (2,1)	2 (2,5)	0,5
EHGNA	5 (2,6)	5 (6,2)	0,17
Otros	9 (4,8)	4 (5)	0,66
Mixtas	45 (24)	24 (29,6)	0,42
VHC + Alcohol	21/45 (46,7)	12/24 (50)	
VHC + VHB	7/45 (15,5)	4/24 (16,6)	
VHB + Alcohol	8/45 (17,7)	3/24 (12,5)	
VHB + VIH	9/45 (20)	5/24 (20,8)	
Días de hospitalización	8,6±5,6	10± 5,7	0,06
FACTORES PREDISPONENTES			
Vía periférica	109 (57,9)	57 (70,4)	0,11
Vía central	4 (2,1)	3 (3)	0,06
Sonda vesical	14 (7,4)	16 (19,8)	0,05
Drenajes/ paracentesis	23 (12,2)	12 (14,8)	0,11
Tratamiento corticoideo o QT	16 (8,5)	5 (6,2)	0,9
Endoscopia terapéutica/TIPS	27 (14)	9 (11)	0,4
Profilaxis antibiótica previa PBE	24 (12,7)	19 (23,4)	0,04

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación tabla 13.

VARIABLES PACIENTES CIRRÓTICOS	SIN BACTERIEMIA n=188 N (%)	CON BACTERIEMIA n=81 N (%)	p
MOTIVO DE INGRESO			
Hemorragia digestiva	27 (14,4)	5 (6,2)	0,07
Ascitis	25 (13,3)	8 (10)	0,08
Fiebre*	29 (15,4)	13 (16)	0,76
Encefalopatía hepática	16 (8,5)	13 (16)	0,05
Deterioro del estado Gral.	39 (20,7)	21 (26)	0,4
Disnea	18 (9,6)	11 (13,6)	0,08
Tto médico	12 (6,4)	7 (8,7)	0,06
Otros	12 (6,4)	3 (3,7)	0,08
MORTALIDAD			
Durante el episodio	0 (0)	8 (100)	
A los 30 días	5 (2,7)	27 (33.3)	0,0001
Total al año	31 (16,5)	51 (63)	

*A todos los pacientes con fiebre ($T^{\circ} > 37,8^{\circ}\text{C}$) se le cursaron hemocultivos

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Entre los episodios de bacteriemia resultó estadísticamente significativo ($p > 0,05$) un valor de PCR ≥ 10 mg/dl, PCT > 1 ng/ml, hemoglobina < 10 g/dl, leucocitos < 3.000 mL, TP $> 2,3$ segundos, Na < 120 mEq/L, bilirrubina total > 3 mg/dl y albúmina $< 2,8$ g/dL. Todos estos datos se recogen en la Tabla 14.

Tabla 14. Variables de laboratorio en la cohorte de pacientes cirróticos.

PACIENTES CIRRÓTICOS	SIN BACTERIEMIA n=188 N (%)	CON BACTERIEMIA n=81 N (%)	P
PCR (mg/dL)			
0-5	157 (83,5)	18 (22,2)	0,001
≥5	29 (15,4)	49 (60,5)	
≥10	2 (1,1)	14 (17,3)	
PCT (ng/mL)			
0-1	167 (88,8)	26 (32,1)	0,001
>1	21 (11,2)	55 (67,9)	
CREATININA (mg/dL)			
0-1,5	121 (11,2)	42 (51,8)	0,054
>1,5	67 (35,6)	39 (48,2)	
HEMOGLOBINA (g/dL)			
<10	87 (52,3)	59 (72,8)	0,0001
≥10	101 (53,7)	22 (27,2)	
LEUCOCITOS (mcL)			
<3.000	14 (7,5)	22 (27,2)	0,0001
3.000-9.000	96 (51,1)	31 (38,3)	
>9.000	78 (41,5)	28 (34,5)	
T.PROTROMBINA (seg)			
<1,8	144 (76,6)	32 (39,5)	0,0001
1,8-2,3	44 (23,4)	32 (39,5)	
>2,3	0 (0)	17 (21)	
SODIO (mEq/L)			
<120	1 (0,5)	24 (29,6)	0,0001
120-130	70 (37,2)	22 (27,2)	
>130	118 (62,7)	35 (43,2)	
BILIRRUBINA (mg/dL)			
<2	46 (24,5)	9 (11,1)	0,014
2-3	58 (30,8)	23 (28,4)	
>3	84 (44,7)	49 (60,5)	
ALBÚMINA (g/dL)			
>3,5	25 (13,3)	12 (14,8)	0,0001
3,5-2,8	97 (51,6)	22 (27,2)	
<2,8	66 (35,1)	47 (58)	

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En las tablas 15 y 16 se registran las escalas pronósticas de los pacientes cirróticos con y sin bacteriemia. Resultó estadísticamente significativo a favor de bacteriemias un índice MELD >15 y MELD 72 horas > 30 ($p < 0,0001$).

La clasificación de la función hepática mediante Child-Pugh no presentó diferencias estadísticamente significativas.

Dentro de los índices pronósticos de mortalidad en pacientes cirróticos según pertenezcan a la cohorte de pacientes cirróticos sin bacteriemia o a la de los que han presentado bacteriemia, los grupos Mc-Cabe II y III se asociaron de forma estadísticamente significativa al grupo con bacteriemia.

Tabla 15. Escalas pronósticas en pacientes con cirrosis hepática.

ESCALAS PRONÓSTICAS	SIN BACTERIEMIA n=188 N (%)	CON BACTERIEMIA n=81 N (%)	P
MELD			
<15	100 (53,2)	15 (18,5)	
15-30	85 (45,2)	54 (66,6)	0,0001
>30	3 (1,6)	12 (14,8)	
MELD 72 HORAS			
<15	104 (55,3)	19 (23,4)	
15-30	82 (43,6)	35 (43,2)	0,0001
>30	2 (1,1)	27 (33,3)	
MELD- Na			
<15	73 (38,8)	11 (13)	
15-30	103 (54,7)	41 (50)	0,0001
>30	12 (6,4)	29 (35)	
CHILD-PUGH			
A	28 (14,9)	7 (8,6)	
B	83 (44,1)	38 (47)	0,2
C	77 (41)	36 (44,4)	

Tabla 16. Índices pronósticos en pacientes con cirrosis hepática.

INDICES	SIN BACTERIEMIA n=188 N (%)	CON BACTERIEMIA n=81 N (%)	P
CHARLSON			
≤3	36 (19,2)	28 (34,5)	0,72
>3	152 (80,8)	53 (65,4)	
MC CABE			
No mortal (I)	137 (72,8)	13 (16)	
Últimamente (II)- rápidamente mortal (III)	51 (27,2)	68 (84)	0,0001

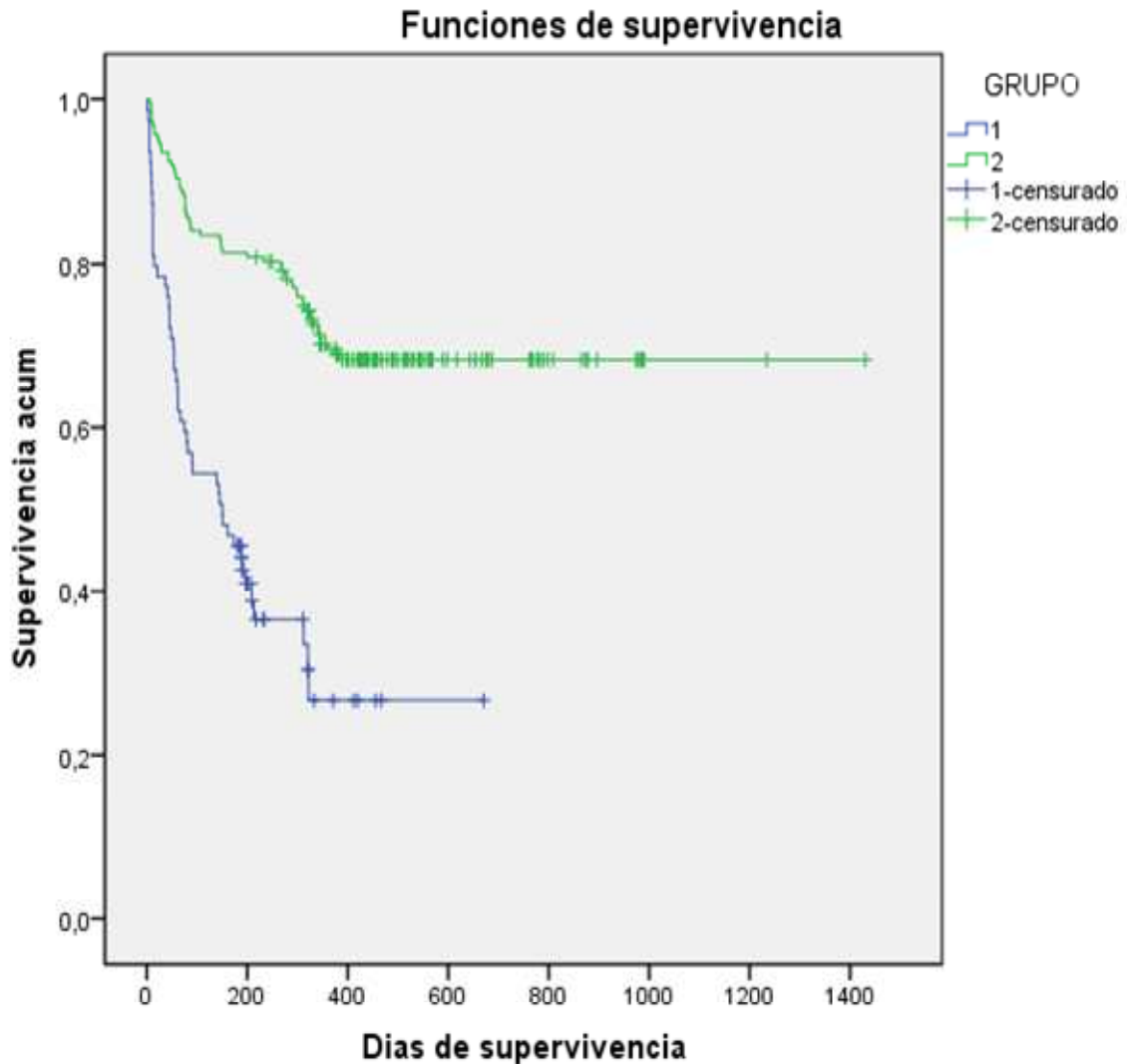
Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Se realizó un análisis multivariante para identificar los factores de riesgo de desarrollar bacteriemia en los pacientes cirróticos. Se incluyeron todas las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado descrito. Resultaron significativas el etilismo activo, ser portador de sonda vesical, elevación de variables de laboratorio con PCR (>5 mg/dL) y PCT (>1 ng/mL) y que el paciente presente scores clínicos como MELD y MELD-Na >15 puntos.

Tabla 17. Análisis multivariante: factores de riesgo de bacteriemia en pacientes cirróticos.

VARIABLES	OR	IC 95%	P
Portador de sonda vesical	2,046	1,090-4,949	0,029
Etilismo activo	4,490	2,970-10,886	0,0001
PCR >5 mg/dL.	7,477	3,098-18,046	0,0001
PCT >1 ng/mL.	9,008	3,601-22,536	0,0001
MELD >15	4,153	1,703-10,126	0,001
MELD-Na ≥15	5,496	1,981-15,243	0,0001

Gráfico 2. Curva de supervivencia



Grupo 1. Supervivencia en pacientes cirróticos con episodio de bacteriemia

Grupo 2. Supervivencia de pacientes cirróticos sin bacteriemia.

En este Gráfico 2 vemos como la curva de supervivencia es desfavorable para los pacientes cirróticos con bacteriemia en comparación con los que no tienen bacteriemia.

5.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA.

Realizamos un análisis bivariado para analizar las variables epidemiológicas y clínicas asociadas a mortalidad en la cohorte de pacientes cirróticos con bacteriemia. La mortalidad se valoró en todos los análisis al año del episodio. Se asociaron de forma estadísticamente significativa a fallecimiento una edad ≥ 65 años, la hipertensión arterial, el etilismo activo, la obesidad, el haber tenido ingresos previos, la cirrosis por etiología alcohólica, ser portador de sonda vesical y/o vía central, haber recibido profilaxis antibiótica previa de PBE, haber desarrollado encefalopatía hepática tras la bacteriemia y el foco de origen de bacteriemia relacionado con las técnicas invasivas. Todos estos datos quedan reflejados en la Tabla 18.

Tabla 18. Variables clínicas y epidemiológicas en pacientes con bacteriemia. Análisis bivariante de mortalidad.

BACTERIEMIA VARIABLES	SUPERVIVENCIA n=30 N (%)	FALLECIMIENTOS * n= 51 N (%)	p
SEXO			
Hombres	23 (76,6)	36 (70,6)	0,72
Mujeres	7 (23,4)	15 (29,4)	
EDAD			
<65 años	22 (73,3)	24 (47)	0,021
≥65 años	8 (26,7)	27 (53)	
EDAD (Media y rango)	55,70 ±15,39 (32-85)	63,7± 12,24 (32-85)	0,16
COMORBILIDAD			
Diabetes <i>mellitus</i>	13 (43,3)	23 (45,1)	0,87
HTA	6 (20)	26 (51)	0,04
Etilismo activo	12 (40)	31 (60,7)	0,05
Tabaco	16 (53,3)	16 (31,4)	0,051
Obesidad	5 (16,6)	11 (21,5)	0,06
Insuficiencia Renal crónica	3 (10)	4 (7,8)	0,73
EPOC	3 (10)	6 (11,7)	0,52
Cardiopatía	4 (13,3)	7 (13,7)	0,43
Inmunodeprimidos	2 (6,6)	6 (11,7)	0,26
Otras	2 (6,6)	8 (15,7)	0,09
Ninguna	1 (3,3)	2 (4)	0,07
Ingresos previos	16 (53,3)	40 (78,4)	0,018

*Mortalidad al año del episodio de bacteriemia

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación tabla 18.

BACTERIEMIA VARIABLES	SUPERVIVENCIA n=30 N (%)	FALLECIMIENTOS* n= 51 N (%)	p
ETIOLOGÍA			
VHB	2 (6,6)	3 (5,8)	0,88
VHC	6 (20)	5 (9,8)	0,44
Alcohol	5 (16,6)	19 (37,2)	0,049
Cirrosis biliar primaria	1 (3,3)	0 (0)	0,19
Hepatopatía Autoinmune	2 (6,6)	3 (5,8)	0,88
Criptogenética	0 (0)	2 (4)	0,2
EHGNA	2 (6,6)	3 (5,8)	0,88
Mixtas	9 (36,7)	15 (29,4)	0,07
VHC + Alcohol	<i>4/9 (44,4)</i>	<i>8/15 (53,3)</i>	
VHC + VHB	<i>2/9 (22,2)</i>	<i>2/15 (13,3)</i>	
VHB + Alcohol	<i>4/9 (44,4)</i>	<i>1/15 (6,7)</i>	
VHB + VIH	<i>1/9 (11,1)</i>	<i>4/15 (26,7)</i>	
Otros	2 (6,6)	2 (4)	0,07
FACTORES PREDISPONENTES			
Vía periférica	22 (73,3)	35 (68,6)	0,65
Vía central	1 (3,3)	2 (4)	0,001
Sonda vesical	3 (10)	13 (25,5)	0,049
Paracentesis/ drenajes	4 (13,3)	8 (15,7)	0,099
Tratamiento corticoideo o QT	3 (10)	2 (4)	0,13
Endoscopia terapéutica/TIPS	3 (10)	8 (15,7)	0,06
Profilaxis antibiótica previa de PBE	3 (10)	16 (31,4)	0,001
Días de hospitalización	9,8 ±6,14	10,10±5,52	0,07

*Mortalidad al año del episodio de bacteriemia

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación tabla 18.

BACTERIEMIA VARIABLES	SUPERVIVENCIA n=30 N (%)	FALLECIMIENTOS n= 51 N (%)	p
COMPLICACIONES TRAS LA BACTERIEMIA**			
Hemorragia digestiva	4 (13,3)	7 (13,7)	0,06
Fiebre de novo	5 (16,6)	7 (13,7)	0,6
Ascitis de novo	2 (6,6)	11 (21,5)	0,058
Encefalopatía hepática	1 (3,3)	6 (11,8)	0,05
Shock séptico	7 (23,3)	17 (33,3)	0,08
Insuficiencia Renal aguda	10 (33,3)	24 (47)	0,13
Distress respiratorio	6 (20)	15 (29,4)	0,35
CID	5 (16,6)	5 (9,8)	0,36
ORÍGEN			
Comunitaria	20 (66,6)	22 (43,1)	0,34
Nosocomial	9 (30)	28 (55)	0,09
Relacionada con los CS	1 (3,3)	1 (2)	0,2
FOCO			
Primario	2 (50)	2 (4)	0,2
Respiratorio	10 (52,6)	9 (17,6)	0,06
Abdominal	5 (35,7)	9 (17,6)	0,34
Cutáneo	3 (42,8)	4 (7,8)	0,13
Técnicas invasivas	1 (9,1)	11 (21,5)	0,05
Urinario	9 (36)	16 (31,4)	0,08

**Complicaciones clínicas tras la aparición de la bacteriemia y extracción de hemocultivos

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

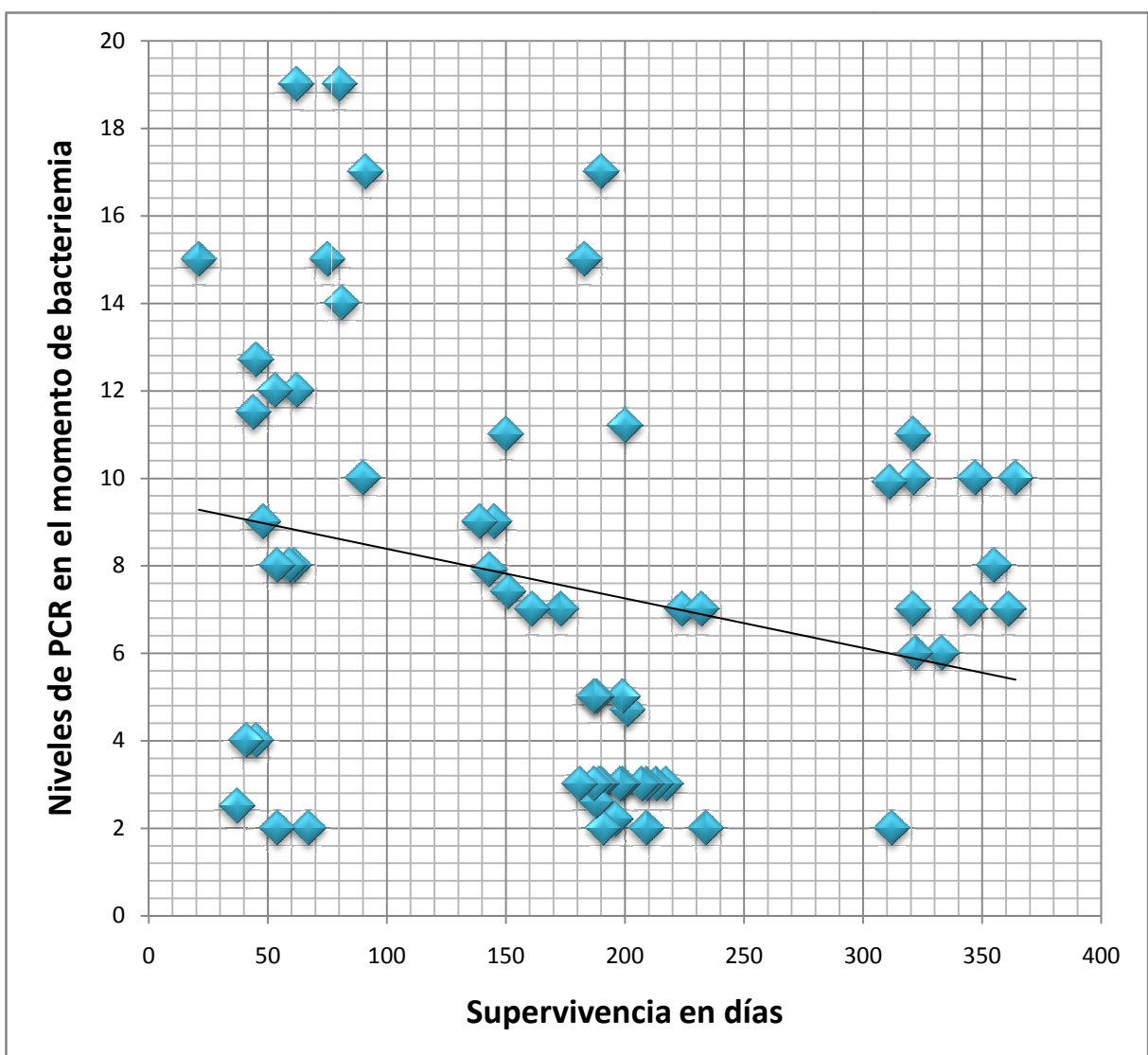
En la Tabla 19 se recogen las variables de laboratorio en relación con la mortalidad de los pacientes cirróticos con bacteriemia. Resultaron asociarse a fallecimiento PCR \geq 10 mg/dl, PCT $>$ 1 ng/ml, creatinina $>$ 1,5 mg/dl, leucocitos $<$ 3000 mcl, tiempo de protombina $>$ 2,3 segundos, Na $<$ 120 mEq/L y albúmina $<$ 2,8 g/dL.

Tabla 19. Variables de laboratorio. Análisis bivariante de supervivencia.

VARIABLES LABORATORIO	SUPERVIVENCIA n=30 N (%)	FALLECIMIENTOS n= 51 N (%)	p
PCR (mg/dL)			
0-5	15 (50)	3 (5,9)	0,0001
5-10	13 (43,3)	36 (30,6)	
\geq 10	2 (6,6)	12 (23,5)	
PCT (ng/mL)			
0-1	17 (56,7)	9 (17,6)	0,0001
$>$ 1	13 (43,3)	42 (82,4)	
Creatinina (mg/dL)			
0-1,5	20 (66,6)	22 (43,1)	0,041
$>$ 1,5	10 (33,3)	29 (56,9)	
Hemoglobina (g/dL)			
$<$ 10	18 (60)	41 (80,4)	0,046
\geq 10	12 (40)	10 (19,6)	
Leucocitos (mcl)			
$<$ 3.000	1 (3,3)	21 (41,2)	0,0001
3.000-9.000	11 (36,8)	19 (37,2)	
$>$ 9.000	18 (60)	11 (21,6)	
Tiempo Protrombina (seg.)			
$<$ 1,8	18 (60)	14 (27,4)	0,0002
1,8-2,3	11 (36,8)	20 (39,2)	
$>$ 2,3	1 (3,3)	17 (33,3)	
Sodio (mEq/L)			
$<$ 120	1 (3,3)	23 (45,1)	0,0001
120-130	9 (30)	12 (23,5)	
$>$ 130	20 (66,7)	16 (31,4)	
Bilirrubina (mg/dL)			
$<$ 2	5 (16,7)	4 (7,8)	0,44
2-3	7 (23,3)	15 (29,4)	
$>$ 3	18 (60)	32 (62,8)	
Albúmina (g/dL)			
$>$ 3,5	9 (30)	3 (6)	0,002
2,8-3,5	10 (33,3)	12 (23,5)	
$<$ 2,8	11 (36,8)	36 (70,5)	

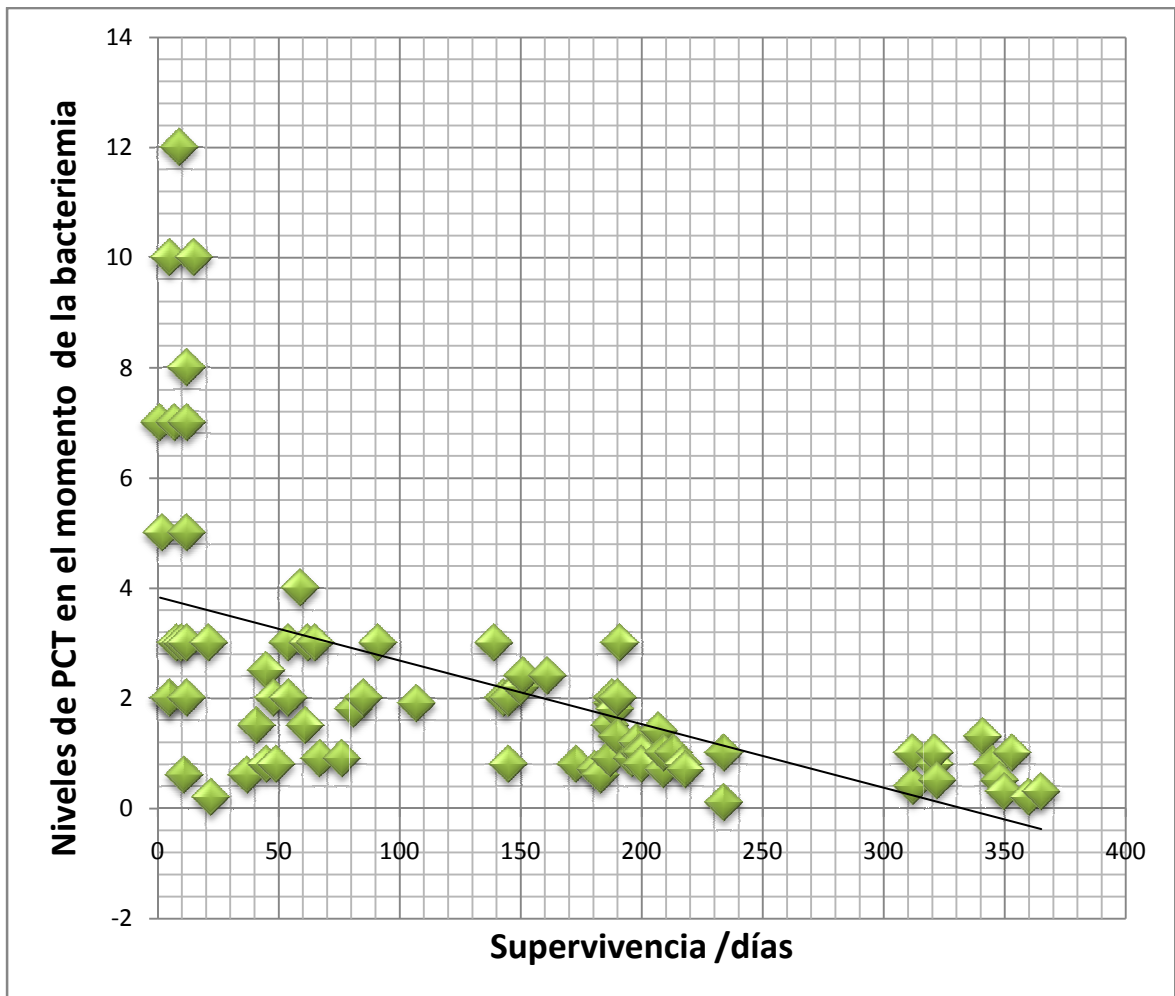
En los Gráficos 3 y 4 vemos como los niveles de PCR >5 mg/dL y PCT >1 ng/mL en el momento de recogida de hemocultivos en los enfermos con bacteriemia se relacionan con menor supervivencia.

Gráfico 3. Diagrama de dispersión de la correlación de los niveles de PCR durante el diagnóstico de bacteriemia y supervivencia en días.



*En esta gráfica se representan los niveles de PCR en el momento de recogida de los hemocultivos de nuestra cohorte de pacientes.

Gráfico 4. Diagrama de dispersión de la correlación entre los niveles de Procalcitonina en el episodio de la bacteriemia y supervivencia en días.



*En esta gráfica se recogen los niveles de PCT el día que el paciente presenta fiebre ($T^{\circ} < 37,8^{\circ}C$) y se recogen los hemocultivos.

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En las tablas 20 y 21 se analizan los índices y escalas pronósticas en relación a la supervivencia de los pacientes cirróticos con bacteriemia. Se relacionan de forma estadísticamente significativa con mayor mortalidad en esta cohorte tener MELD >15, MELD 72 horas >30 puntos y MELD-Na >30 puntos. También un Índice de Pitt ≥ 3 así como Charlson >3.

Tabla 20. Escalas pronósticas. Análisis bivariante de supervivencia.

VARIABLES	SUPERVIVENCIA n=30 N (%)	FALLECIMIENTOS n= 51 N (%)	p
MELD			
<15	12 (40)	3 (5,8)	0,001
15-30	15 (50)	39 (76,4)	
>3	3 (10)	9 (17,7)	
MELD-72 HORAS			
<15	9 (30)	2 (4)	0,0005
15-30	15 (50)	25 (49)	
>30	6 (20)	24 (47)	
MELD Na			
<15	14 (46,6)	5 (9,8)	0,001
15-30	16 (53,3)	18 (35,2)	
>30	0 (0)	28 (55)	
CHILD-PUGH			
A	3 (10)	4 (7,8)	0,090
B	18 (60)	19 (37,2)	
C	9 (30)	28 (55)	

Tabla 21. Índices pronósticos. Análisis bivariante de supervivencia.

INDICES	SUPERVIVENCIA n=30 N (%)	FALLECIMIENTOS n=51 N (%)	P
PITT SCORE			
<3	15 (50)	13 (25,5)	0,025
≥3	15 (50)	38 (74,5)	
CHARLSON			
≤3	10 (33,3)	7 (13,7)	0,03
>3	20 (66,7)	44 (86,3)	
MC CABE			
No mortal (I)	10 (33,3)	7 (13,7)	0,45
Últimamente (II)-	20 (66,6)	44 (86,3)	
rápidamente mortal (III)			

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En la Tabla 22 vemos que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la microbiología de los pacientes que fallecían y los que sobrevivían, salvo *A. baumannii* que se relaciona con mayor mortalidad. Sin embargo, si que apreciamos una mayor frecuencia de bacteriemias por microorganismos gramnegativos entre los que fallecen.

Tabla 22. Características microbiológicas.

VARIABLES AGENTES AISLADOS	SUPERVIVENCIA n=30 N (%)	FALLECIMIENTOS n= 51 N (%)	p
GRAMPOSITIVOS			
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	1 (3,3)	2 (4)	0,08
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (23,3)	10 (19,6)	0,058
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	1/7 (14,3)	3/10 (30)	
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (13,3)	4 (7,8)	0,094
<i>Enterococcus faecalis</i>	3/4 (75)	1/4 (25)	
<i>Enterococcus faecium</i>	1/4 (25)	3/4 (75)	
<i>Streptococcus grupo A y B</i>	2 (6,6)	1 (2)	0,47
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (10)	3 (5,9)	0,09
GRAMNEGATIVOS			
<i>Escherichia coli</i>	9 (30)	11 (21,5)	0,3
<i>E.coli</i> productor BLEE	0 (0)	3/11 (27,2)	
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (3,3)	3 (5,9)	0,08
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (6,6)	5 (9,8)	0,43
<i>Klebsiella</i> productor BLEE	0 (0)	1/5 (20)	
<i>Proteus spp.</i>	0 (0)	2 (4)	0,058
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,3)	7 (13,7)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR.	0 (0)	1/7 (14,2)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	3 (5,9)	0,05
GRAM			
Positivos	17 (56,6)	20 (39,2)	0,09
Negativos	13 (43,4)	31 (60,8)	0,078

Tabla 23. Tratamiento antibiótico en pacientes cirróticos con bacteriemia.

TRATAMIENTO ADECUADO	SUPERVIVENCIA n=30 N (%)	FALLECIMIENTOS n=51 N (%)	P
Empírico	14 (46,6)	28 (54,9)	0,47
Definitivo	28 (93,3)	44 (86,2)	0,32

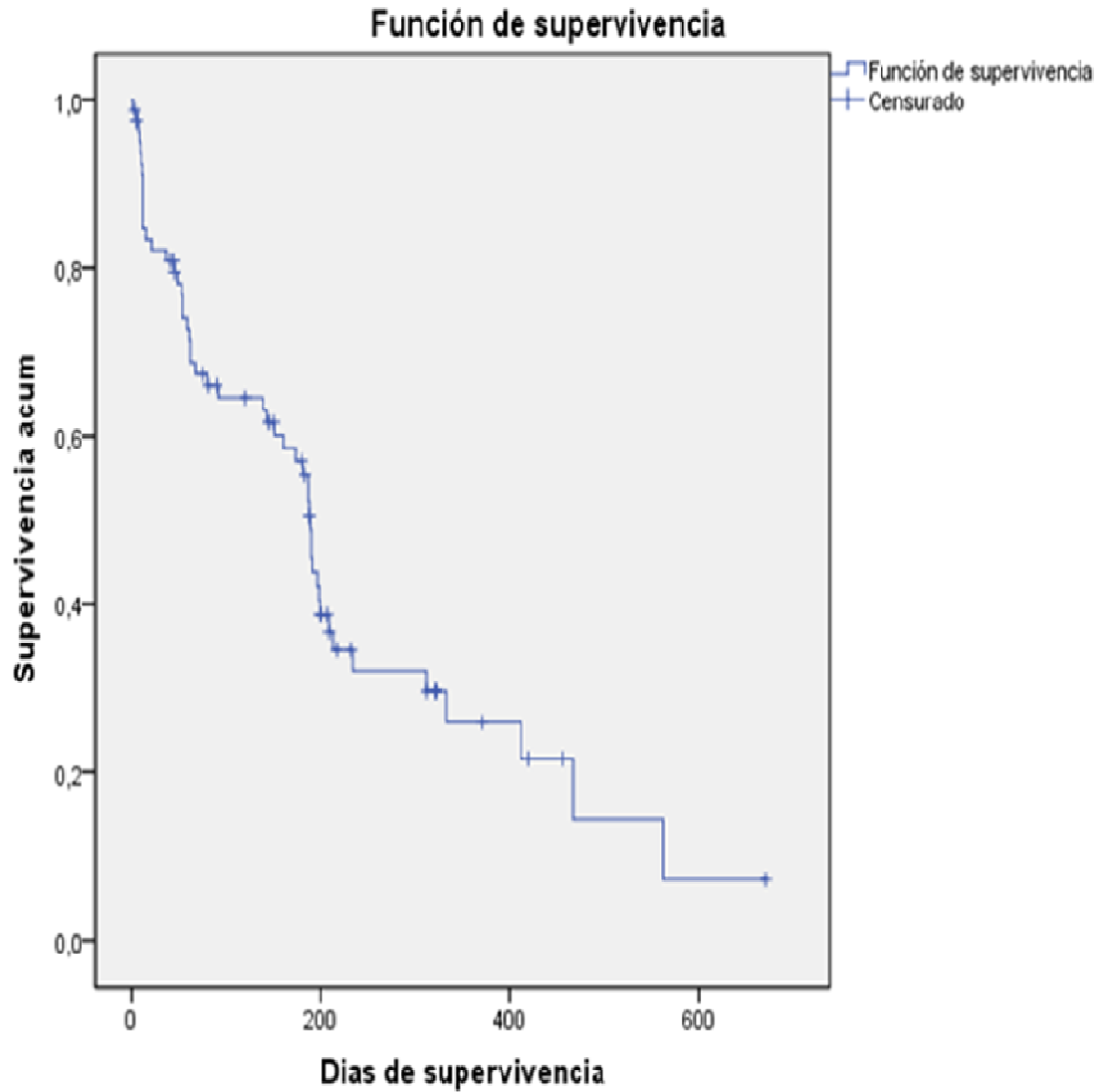
Ni la adecuación del tratamiento antibiótico empírico ni la del definitivo se asoció de forma estadísticamente significativa al fallecimiento de los pacientes cirróticos con bacteriemia.

Finalmente, en la Tabla 24 se recogen las variables que han resultado asociarse de forma estadísticamente significativa al fallecimiento de los pacientes con bacteriemia, incluyendo para ello en el modelo los factores pronósticos que resultaron estadísticamente significativos en el análisis bivariado y aquellos que se consideraron de significación clínica. En resumen, se asociaron a mayor riesgo de fallecimiento: MELD >15 (OR 5,376; IC 95% 1,048-27,573), MELD 72 horas >30 (OR 4,073; IC 95% 3,313-22,078), Índice de Pitt ≥ 3 (OR 4,97 IC 95% 1,300-19,053) y PCT > 1 ng/mL (OR 9,17; IC 95% 2,331-36,113).

Tabla 24. Análisis multivariante. Factores pronósticos de mortalidad.

VARIABLES	OR	IC 95%	P
MELD ≥ 15	5,376	1,048-27,573	0,044
MELD 72 HORAS >30	4,073	3,314-22,078	0,021
PITT≥ 3	4,97	1,300-19,053	0,019
PCT >1 ng/mL	9,17	2,331-36,113	0,002

Gráfico 5. Curva de supervivencia en pacientes cirróticos con bacteriemia.



En el Gráfico 5 vemos que los pacientes cirróticos con bacteriemia tienen en su gran mayoría una supervivencia menor de un año.

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Se realizó también un análisis del grupo total de pacientes, los 81 episodios de bacteriemia y los 188 pacientes sin bacteriemia, siendo un total de 269 episodios comparando los pacientes fallecidos y los que sobreviven (Tabla 25).

Del total de la cohorte de pacientes cirróticos con y sin bacteriemia, al año fallecieron 51 pacientes con bacteriemia y 31 pacientes cirróticos sin episodio de bacteriemia; siendo la mortalidad total al año de 82 fallecimientos ($82/269= 30,5\%$).

En el análisis bivariado, se asociaron de forma estadísticamente significativa a mayor mortalidad ($p>0,05$), la edad > 65 años, el etilismo activo, la insuficiencia renal crónica, los ingresos previos y tener bacteriemia. La etiología no resultó estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad en la cohorte. Dentro de los factores predisponentes resultaron estadísticamente significativos como factores de riesgo de mortalidad ser portador de vía periférica, sondaje vesical urinario, la realización de paracentesis/drenajes y la profilaxis antibiótica previa ($p< 0,05$).

Tabla 25. Análisis de mortalidad en toda la cohorte.

PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA	SUPERVIVENCIA n = 187 N (%)	FALLECIMIENTOS n= 82 N (%)	p
SEXO			
Hombres	131 (70)	54 (65,8)	ns
Mujeres	56 (30)	28 (32,4)	ns
EDAD			
<65 años	121 (64,7)	39 (47,5)	ns
≥65 años	66 (35,3)	43 (52,5)	0,05
EDAD (Media y rango)	56,8 ±14,49 (32-85)	64,3 ± 12,59 (32-85)	ns
COMORBILIDAD			
Diabetes <i>mellitus</i>	56 (30)	42 (51,2)	ns
HTA	67 (42,7)	37 (45,1)	ns
Etilismo activo	70 (37,4)	46 (56,1)	0,05
Tabaco	81 (43,3)	35 (42,7)	ns
Obesidad	22 (11,8)	12 (14,6)	ns
Insuficiencia renal crónica	18 (9,7)	19 (23,2)	0,05
EPOC	14 (7,4)	9 (11)	ns
Cardiopatía	24 (12,8)	14 (17)	ns
Inmunodeprimidos	17 (9,1)	9 (11)	ns
Otras	4 (2,7)	17 (20,8)	ns
Ninguna	13 (7)	2 (2,5)	ns
Ingresos previos	53 (28,3)	79 (96,3)	0,005
Bacteriemia	31 (16,5)	51 (62,1)	0,05

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Continuación Tabla 25.			
PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA	SUPERVIVENCIA n =187 N (%)	FALLECIMIENTOS n= 82 N (%)	p
ETIOLOGIA			
VHB	10 (5,9)	7 (8,5)	ns
VHC	24 (12,8)	10 (12,2)	ns
Alcohol	61 (32,6)	31 (37,8)	ns
Cirrosis Biliar Primaria	6 (3,2)	0 (0)	ns
Hepatopatía Autoinmune	7 (3,7)	1 (1,3)	ns
Criptogenética	5 (2,7)	1 (1,3)	ns
EHGNA	8 (4,3)	2 (2,4)	ns
Mixtas	40 (21,4)	29 (35,4)	ns
VHC+ alcohol	<i>15/40 (37,5)</i>	<i>18/29 (62,1)</i>	
VHC+ VHB	<i>8/40 (20)</i>	<i>3/29 (10,3)</i>	
VHB+ alcohol	<i>6/40 (15)</i>	<i>5/29 (17,3)</i>	
VHB+ VIH	<i>11/40 (27,5)</i>	<i>3/29 (10,3)</i>	
Otras	12 (6,5)	1 (1,3)	ns
FACTORES PREDISPONENTES			
Vía periférica	87 (46,5)	79 (96,3)	0,05
Vía central	2 (1,1)	5 (6,1)	ns
Sonda vesical	8 (4,3)	22 (26,9)	0,05
Paracentesis/drenaje	11 (6)	24 (29,3)	0,05
Tto corticoideo/QT	13 (7)	8 (9,8)	ns
Endoscopia terapéutica/TIPS	24 (12,9)	12 (14,6)	ns
Profilaxis ATB previa	17 (9)	26 (31,7)	0,05

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

En la Tabla 26 se analizan los datos de laboratorio en relación con la mortalidad al año, siendo estadísticamente significativas ($p < 0,05$) las diferencias en cuanto a: PCR > 5 mg/dL, PCT > 1 ng/mL, tiempo protrombina $> 2,3$ segundos, Na < 120 mEq/L y albúmina $< 2,8$ g/dL, todos ellos asociados a fallecimiento. En cuanto a los índices pronósticos del paciente con cirrosis hepática, en el análisis bivariado se asociaron de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) a mayor mortalidad MELD > 15 y MELD-Na > 30 .

Tabla 26. Datos de laboratorio. Análisis de mortalidad en la cohorte de pacientes cirróticos.

PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA	SUPERVIVENCIA n= 187 N (%)	FALLECIMIENTOS n= 82 N (%)	p
PCR (mg/dL)			
0-5	158 (84,5)	19 (23,2)	0,05
5-10	28 (15)	48 (58,5)	
≥10	1 (0,05)	15 (18,3)	
PROCALCITONINA (ng/mL)			
0-1	166 (88,7)	26 (31,7)	0,005
>1	21 (11,2)	56 (68,3)	
CREATININA (mg/dL)			
0-1,5	120 (64,2)	42 (51,2)	ns
>1,5	67 (35,8)	40 (48,8)	
HEMOGLOBINA (g/dL)			
<10	84 (45)	62 (75,6)	ns
≥10	103 (55)	20 (24,4)	
LEUCOCITOS (mcL)			
<3.000	13 (7)	18 (22)	ns
3.000-9.000	96 (51,3)	33 (40,2)	
>9.000	78 (41,7)	31 (37,8)	
TIEMPO PROTROMBINA (seg.)			
<1,8	143 (76,5)	31 (37,8)	0,05
1,8-2,3	43 (23)	27 (33)	
>2,3	1 (0,05)	24 (29,3)	
SODIO (mEq/L)			
< 120	2 (0,1)	23 (28)	0,05
120-130	67 (35,8)	25 (30,5)	
>130	119 (63,6)	34 (41,5)	
BILIRRUBINA (mg/dL)			
<2	43 (22,4)	12 (14,6)	ns
2-3	58 (31)	23 (28)	
>3	86 (46)	47 (57,3)	
ALBÚMINA (g/dL)			
>3,5	26 (14)	11 (13,4)	0,05
3,5-2,8	99 (53)	20 (24,4)	
<2,8	62 (33,1)	51 (62,2)	

Tabla 27. Escalas pronósticas. Análisis de mortalidad en la cohorte de pacientes cirróticos.

PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA	SUPERVIVENCIA n= 187 N (%)	FALLECIMIENTOS n= 82 N (%)	p
MELD			
<15	101 (54)	14 (17)	0,005
15-30	85 (45,4)	52 (63,4)	
>30	1 (0,5)	14 (17)	
MELD-72 HORAS			
<15	106 (56,7)	17 (20,7)	0,05
15-30	81 (43,3)	36 (44)	
>30	0 (0)	29 (35,3)	
MELD Na			
<15	71 (38)	13 (15,9)	0,05
15-30	105 (56)	39 (47,5)	
>30	11 (6)	30 (36,6)	
CHILD-PUGH			
A	29 (15,5)	6 (7,3)	ns
B	83 (44,4)	29 (35,4)	
C	75 (40,1)	47 (57,3)	

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

Al hacer el análisis multivariado, incluyendo en el modelo las variables significativas en el estudio bivariado y las clínicamente relevantes vemos que se asocian a fallecimiento haber sufrido un episodio de bacteriemia (OR 1,91; IC 95% 1,07-2,47) y MELD-Na >30 (OR 4,2; IC 95% 1,94-14,87).

Tabla 28. Análisis multivariante supervivencia de la cohorte general.

VARIABLES	OR	IC 95%	P
Bacteriemia	1,91	1,07-2,47	0,05
MELD-Na >30	4,2	1,94-14,87	0,005

6. DISCUSIÓN

OBJETIVO 1: DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y BACTERIEMIA.

Se recogen aquellas variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio que son relevantes en los pacientes con diagnóstico previo de cirrosis hepática y que presentan un episodio de bacteriemia durante su ingreso. Se registran un total 81 episodios de bacteriemia en 76 pacientes que cumplían criterios de cirrosis hepática previa al ingreso. Se descartaron nueve episodios de bacteriemia porque no cumplían los criterios de inclusión en el estudio.

La incidencia de bacteriemia en la población general varía de unos hospitales a otros en función de múltiples factores, sobre todo de las características del hospital y de la población a la que atiende (178, 180). Por ello, es difícil hacer comparaciones con los datos publicados en otras series, los cuales proceden en su mayoría de hospitales de gran tamaño y complejidad asistencial. Bou *et al.* (179) en el estudio realizado en un hospital de tamaño mediano, mostraban una incidencia de 13 episodios/100.000 habitantes en el año 2002, que es superior a la observada en nuestro centro (6,9/100.000 ingresos/año). Estas variaciones pueden estar en relación con las diversas áreas geográficas donde se realizan los estudios, distintos países, hospitales, grupos de pacientes, protocolos hospitalarios así como existencia o no de programas de vigilancia hospitalaria para disminuir la incidencia de bacteriemias (180,181).

En nuestro hospital y según los datos del Servicio de Microbiología, la incidencia de bacteriemias en pacientes cirróticos es de 7,2/100.000 ingresos/año, algo mayor que en la población general. Este aumento de incidencia podría ser multifactorial y relacionado con una mayor susceptibilidad a las infecciones en pacientes cirróticos ya que se trata de una población con mayor comorbilidad, elevada incidencia de traslocación bacteriana y de uso de técnicas invasivas, tanto diagnósticas como terapéuticas.

- Epidemiología y clínica.

Hay una gran cantidad de trabajos que analizan los aspectos clínicos de la población general con bacteriemia, pero existen escasas series que describan cohortes de pacientes cirróticos con bacteriemia.

Dentro de los datos epidemiológicos de nuestra cohorte destaca un claro predominio del sexo masculino (72,8%), así como que afecta a pacientes mayores con una edad media de 60,7 años (rango 32-85).

Nuestros resultados fueron similares en edad (60,7 años) y con una proporción algo superior de hombres (72,8%) a los pacientes descritos por estudios como el de Munita *et al.* (150), realizado en Chile, en el que el 59% de la población estudiada eran hombres con media de edad de 60 años; o el más reciente de Brandolini *et al.* (178) publicado en 2015, en el que los enfermos tenían una edad media de 69 años y una proporción de hombres del 60%. En otro estudio (Giraldo *et al.* (181), Colombia) hubo una distribución igualitaria en cuanto a género con una edad media de 62 años. La mayor proporción de hombres en nuestra serie quizás se deba a que la etiología más frecuente de cirrosis en la cohorte es el alcohol y el abuso de este suele ser más frecuente en hombres.

En cuanto a las comorbilidades, las más frecuentes en nuestra cohorte fueron el etilismo activo (53%), la diabetes *mellitus* (44,4%), la HTA (39,5%) y el consumo de tabaco (39,55%). Estos datos son similares a los del estudio de Munita *et al.* que informaron en su cohorte de 42% de diabetes *mellitus* (150), a diferencia del estudio de Brandolini *et al.* (178) donde la comorbilidad más frecuente fue el cáncer (52,6%) pero seguido de la diabetes (20,5%).

Efectivamente, es un hecho claramente documentado que el paciente diabético es más susceptible a padecer infecciones que el resto de la población general y en ellos el número de infecciones no sólo es mayor, sino también más grave. Además, la frecuencia y gravedad de la infección se relaciona directamente con el control metabólico y con otros factores que favorecen el desarrollo de infecciones en los pacientes diabéticos, las complicaciones crónicas propias de la enfermedad, tales como: la polineuropatía diabética que condiciona una menor sensibilidad, el vaciado

más lento de la vejiga urinaria por neuropatía autonómica que favorece las infecciones urinarias y la arteriopatía diabética que condiciona la isquemia de los tejidos periféricos (119,182).

En la literatura se han descrito algunos factores asociados a la presencia de bacteriemias en pacientes cirróticos, por ejemplo, la gravedad del fracaso hepático, la hipoalbuminemia, la prolongación del tiempo de protrombina, la hemorragia digestiva alta, el uso de antibióticos profilácticos, la desnutrición crónica, la encefalopatía hepática por el aumento de broncoaspiraciones relacionadas con el deterioro del nivel de conciencia y el ser de sexo masculino, entre otros (164-167). En nuestro país no se han realizado estudios que establezcan una relación causal entre estos factores y la bacteriemia en el cirrótico (18-22, 182).

En lo referente a la etiología de la cirrosis, en nuestra cohorte la más frecuente es la alcohólica seguida de VHC, tal como ocurre en la población cirrótica en general. El predominio de estas etiologías se debe al abuso de sustancias tóxicas, a tener en cuenta en nuestra área ya que nos situamos en zona portuaria con elevada población de pacientes adictos a drogas vía parenteral y con abuso de sustancias tóxicas. En la mayoría de los trabajos publicados las etiologías más frecuentes suelen ser virales y por alcohol (150,178,180,183) seguidas en menor proporción por VHB, hepatopatía autoinmune, cirrosis biliar primaria,... Nuestros hallazgos fueron similares a los obtenidos por el estudio de Butíos *et al.* (4) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati de Perú y Ceberos *et al.* (32) que coinciden en la descripción de las principales etiologías de cirrosis con el consumo crónico de alcohol y la enfermedad viral crónica. Brandolini *et al.* (178) describen como principal etiología de la cirrosis hepática en pacientes con bacteriemia el VHC (50%), alcohol (21%) y la etiología desconocida (41,9%).

En cuanto a la variable “motivo de ingreso”, es necesario considerar que se estudian solamente pacientes ingresados en un hospital general, encontrando como motivo de ingreso más frecuente el deterioro de la situación clínica basal del paciente (25,9%), cuadro febril $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (16%), encefalopatía hepática (16%) y por último la

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

disnea (13,5%). En la literatura no disponemos de estudios previos que analicen los motivos de ingreso de estos pacientes cirróticos.

Un hecho destacable por su trascendencia clínica es la presencia en la mayoría de pacientes del estudio de factores predisponentes que favorecen la adquisición de la bacteriemia, siendo el más frecuente el antecedente de llevar una vía periférica durante el ingreso (70,3%). Es muy posible que estos pacientes llevaran vías periféricas por su situación inestable, por lo que poco podemos decir al respecto. El siguiente factor predisponente en frecuencia (23,4%) es el uso profiláctico de antibióticos en aquellos pacientes cirróticos que han sufrido uno o más episodios previos de PBE. Y como tercer factor predisponente destaca la presencia de sonda vesical en el momento de la bacteriemia (19,7%), dato a tener también muy en cuenta como puerta de entrada de la infección, lo que apoyaría la necesidad de evitar el uso sistemático de sonda urinaria en estos pacientes. No obstante, es de destacar que este porcentaje es mucho menor que en otros estudios similares en los que se han descrito pacientes con bacteriemia y cirrosis hepática con sonda vesical hasta en la mitad de los casos (56,7%) (119, 183). Esta diferencia puede ser debida a una mejor indicación de la sonda vesical en nuestro medio. Los pacientes con cirrosis hepática tienen mayor tendencia a desarrollar ITU y la sonda vesical constituye un factor predisponente para la misma (180,181,182,184) a tener muy en cuenta y evitar.

Merli *et al.*, 2010 (23,201) describen que los pacientes cirróticos sometidos a procedimientos invasivos como sonda vesical, endoscopia terapéutica, catéteres o TIPS tuvieron un incremento en el riesgo de infección. En relación al riesgo de bacteriemia posterior a endoscopia, se plantea como una posible causa la no estandarización de la recomendación de uso de antibiótico profiláctico el cual está indicado en todo paciente con cirrosis hepática y hemorragia digestiva alta durante al menos 7 días o aquellos que son sometidos a procedimientos endoscópicos altamente invasivos (156,184).

En el estudio de Klimová *et al.* publicado en 2016 (185) sobre infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de las mismas el ingreso hospitalario durante los 90 días previos, el

uso de antibióticos los 60 días anteriores al ingreso y la adquisición en el ámbito hospitalario o relacionado con este.

En nuestra cohorte, destacaron como focos principales de bacteriemia el urinario (30,9%) seguido del foco respiratorio (23,5%). En las series publicadas en pacientes cirróticos (23,150,180,181,185) destacan en un alto porcentaje los casos de bacteriemia sin foco clínico, hallazgo que podría deberse a la alta frecuencia de traslocación bacteriana descrito en estos pacientes. En nuestro trabajo la ausencia de foco de infección es muy baja; esta diferencia podría explicarse por la naturaleza retrospectiva de las series publicadas sobre este tema lo cual presenta la limitación de no permitir asegurar la búsqueda sistemática del foco clínico. En general, como en la población no cirrótica, las causas más frecuentes de bacteriemia son el foco urinario y el respiratorio, las infecciones más frecuentes.

En el estudio de Munita *et al.*, (150) el foco de bacteriemia más frecuente fue desconocido (29%), seguido del foco pulmonar (22%) y en el estudio de Brandolini *et al.* (178) el foco predominante fue abdominal, seguido del urinario.

Es llamativo que en nuestra serie 2 pacientes con traqueobronquitis haya bacteriemia por enterobacterias, en las 10 neumonias nosocomiales predominaron *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *E. coli* y en los 7 pacientes con NAC los principales microorganismos fueron *S. pneumoniae* y *Klebsiella* spp. Algunas de estas bacterias no se relacionaron de forma clara con neumonías y aún es más significativo el diagnóstico de traqueobronquitis establecido por el clínico responsable del caso y la documentación en hemocultivos de enterobacterias, por lo que es posible que estos dos pacientes tuvieran otro foco clínico de bacteriemia.

En nuestra cohorte, el 51,8% de las bacteriemias fueron comunitarias, predominando sobre las BN (45,6%). Esta distribución es propia de hospitales comunitarios y/o de tamaño intermedio, mientras que en los grandes hospitales universitarios, con alta tecnología, las bacteriemias nosocomiales son más frecuentes que las comunitarias llegando a representar hasta el 50% del total de las bacteriemias (119,128).

La mortalidad de nuestra serie durante el episodio fue de 9,8%, y a los 30 días de 33,3%, siendo la primera algo mayor a la reflejada por Mathurin *et al.*; (186) en su cohorte, en la que la mortalidad durante el episodio de bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática era del 7,7%.

- **Características de laboratorio y escalas pronósticas.**

En nuestro estudio se registraron diversas variables de laboratorio durante el episodio de bacteriemia. De los 81 episodios de bacteriemia en pacientes cirróticos destacaron sólo 14 pacientes (17,2%) con valores de PCR > 10 mg/dL; 55 pacientes (67,9%) con PCT >1 ng/mL; e Insuficiencia renal con creatinina >1,5 mg/dL en 39 casos (48,1% de los pacientes). La proteína C reactiva y la procalcitonina son dos de los marcadores de infección más empleados en la práctica clínica diaria, pero el hígado juega un papel importante en la síntesis de ambos, de tal manera que en pacientes con cirrosis hepática su síntesis podría estar alterada, haciendo tener en cuenta puntos de corte menores que aporten mayor sensibilidad a estos parámetros. Nos llama la atención que en los pacientes de nuestra cohorte la PCT parezca ser más sensible que la PCR, dato ya descrito en otras series de pacientes cirróticos (187,188,189).

La PCT se sintetiza en distintos tejidos, por lo que basándonos en este dato la disfunción hepática grave no debería interferir tanto como en la PCR con sus niveles séricos, por lo que podría considerarse un parámetro más útil desde el punto de vista clínico en pacientes cirróticos..

Spahr *et al.*, (188) realizaron un estudio prospectivo de casos y controles en pacientes cirróticos con y sin PBE, y analizaron el comportamiento de la PCT, IL-6 y PCR séricas. Tanto la PCR como la PCT fueron más elevadas en pacientes con infección, sepsis grave o shock séptico. Kuan-Ho Lin *et al.*, (189) publicaron un metaanálisis sobre la PCR y PCT como marcadores de infección en pacientes cirróticos, concluyendo que la evidencia clínica disponible demostraba que la PCT tenía una exactitud comparable a la PCR para el diagnóstico de infección sistémica en pacientes con cirrosis hepática.

Qu J *et al.* (190) publicó en Julio 2016 un estudio sobre el impacto de la función hepática en los niveles de la procalcitonina para el diagnóstico de la infección en

pacientes cirróticos. Los pacientes se clasificaron en tres grupos según la función hepática y se analizaron los niveles de PCT; resultado más útil para el diagnóstico de infección que la leucocitosis o la neutrofilia.

Además se recogieron otros valores como la hemoglobina, los leucocitos, el tiempo de protombina, el sodio, la bilirrubina y la albúmina, en tanto que son datos analíticos que reflejan la función hepática, la hidratación y la nutrición de los pacientes. En este estudio, los pacientes cirróticos tenían valores de hemoglobina por debajo de 10 mg/dl (72,8%), hiponatremia grave (<120mEq/l) (29,6%), bilirrubina mayor de 2 mg/dl (88,7%) e hipoalbuminemia <2,8 g/dL (58%). Estos resultados nos indican que estamos ante pacientes cirróticos con estadio avanzado de su enfermedad (191).

Al respecto, hay publicado un estudio realizado por Barakat *et al.*, 2015 (192) en una población de 74 pacientes cirróticos en el que se encontró que existía una relación entre hiponatremia y cirrosis hepática descompensada, que se asociaba a un significativo pronóstico adverso, ya que indica una enfermedad avanzada con disfunción vasculo-renal grave, además de asociarse con un mayor riesgo de encefalopatía hepática, ascitis refractaria, insuficiencia renal, complicaciones infecciosas (PBE) y derrame pleural. La relación entre infección e hiponatremia, en este mismo estudio quedó bien establecida, y fue inversamente proporcional al nivel de sodio, con una prevalencia de infección de 6,6% para pacientes con niveles de sodio normal (>135 meq/L), que ascendía a 25% en pacientes con hiponatremia moderada (125-135 meq/L), y podía llegar hasta 40% en pacientes con hiponatremia grave. Con esto, se plantea la posibilidad de evaluar el MELD-Sodio como posible score predictor de riesgo de infección y de bacteremia. De hecho en nuestra cohorte 91% de los casos tenían MELD-Na ≥ 15 . Los índices de Pitt ≥ 3 en 65% y McCabe II-III en 84% también denotan que estamos ante pacientes con mal pronóstico de su enfermedad de base y con una gravedad en su presentación.

En nuestra cohorte, el 83,9% de los pacientes tenían un índice de de McCabe de II-III. Sin embargo, en un estudio clásico nacional (193), sólo 34% de los pacientes tenían un Mc. Cabe II-III, dato que se repite en otros trabajos de la literatura (143,147).

Esta diferencia podría deberse a que es en los pacientes más graves donde se produce con mayor frecuencia la invasión por microorganismos patógenos, con un aumento de su resistencia a los antibióticos de uso más común, asociándose con una mayor afectación del estado general y mayores probabilidades de muerte. Esto ocurre especialmente en pacientes con estancias largas y uso previo de antibióticos como es el caso de los pacientes con cirrosis hepática descompensada con ingresos frecuentes. En nuestra cohorte, el 65,4% tenía una gravedad clínica inicial con índice de Pitt ≥ 3 y un índice de Charlson >3 del 79%, lo cual pone de manifiesto la mayor gravedad de la enfermedad de base.

- Microbiología de la bacteriemia y descripción de resistencias.

En nuestra cohorte 54% de las bacteriemias eran por BGN. *E. coli* fue el microorganismo aislado más frecuentemente en un (24,6%) seguido por *S. aureus* (20,9%), *Enterococcus spp* (9,8%), *P. aeruginosa* (9,8%) y *K. pneumoniae* (8,6%). Esta etiología es similar a lo publicado en algunos estudios (192,193,196,197).

En términos de resistencia encontramos que los microorganismos aislados más frecuentemente fueron sensibles en un 86,4% (70/81) y los microorganismos resistentes correspondieron al 14,8% (12/81) de los pacientes descritos en la Tabla 5.

Se describen los patrones de resistencia de los microorganismos aislados encontrando que para *E. coli* las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) representan el 15% (3/20), los enterococos resistentes a ampicilina el 25% (2/8) y los SAMR el 23,52% (4/17) de los casos de *S. aureus*. La prevalencia en nuestro medio de SAMR es del 17% siendo el 100% sensible a vancomicina, por lo que podemos comprobar que en nuestra cohorte de cirróticos hay mayor porcentaje que en la población general. Esto puede ser debido a que son pacientes con mayor frecuencia de ingresos hospitalarios y estancias prolongadas con infecciones frecuentes y tratamientos antibióticos previos. Igualmente, *E. coli* BLEE y *Klebsiella* BLEE en nuestro hospital suponen el 12% y 9% respectivamente, resultados algo menores que en la cohorte de pacientes cirróticos (15% y 14%). Solamente 1/8 (12%) aislados de *P. aeruginosa* era resistente a quinolonas, siendo esta resistencia en nuestro centro del 12,5%. Esto es algo inferior a la población general de nuestra área,

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

en la que la resistencia oscila entre el 15%, que en la cohorte de pacientes cirróticos, a pesar de que es un colectivo que con frecuencia recibe profilaxis para PBE con este fármaco (196,197).

Los BGN no fermentadores (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*), que en determinados hospitales tienen una elevada incidencia (149, 150), en nuestra cohorte son 11/81 (13,5%) y no se detectó en ninguno de ellos resistencia a carbapenem. Este grupo se asocia con estancia en servicios quirúrgicos, adquisición nosocomial, cirugía previa y uso de antibióticos (195,198). Además, los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y los pacientes con cirrosis hepática presentan una alta incidencia de bacteriemias, comparados con los pacientes ingresados en otras unidades de hospitalización (199) por lo que debemos tener en cuenta una cobertura antibiótica de amplio espectro si se cumplen algunas de esas condiciones ya que la mortalidad asociada a las mismas es muy elevada.

Enterococcus spp se aisló en 8 casos y ninguna de las cepas aisladas mostró resistencia a los glucopéptidos. En España, la prevalencia de enterococos resistentes a los glucopéptidos es baja y se sitúa en torno al 2,2% (94). Tampoco se detectó en ninguna de las cepas resistencia de alto nivel a aminoglucósidos; 2 cepas eran resistentes a ampicilina, tratándose en los dos casos de *E. faecium*.

La aparición de resistencias en pacientes cirróticos con bacteriemia es una condición esperable teniendo en cuenta que las alteraciones en la inmunidad humoral y celular típicas en esta población la hacen más susceptible a infecciones, así como el hecho de que en estadios avanzados de la enfermedad estos pacientes requieren múltiples ingresos hospitalarios aumentando la incidencia de infecciones nosocomiales. Fernández *et al.* en 2012 (145,163) plantearon que el origen nosocomial de la infección, la profilaxis con norfloxacino a largo plazo y el uso reciente de betalactámicos se asociaban de forma independiente al desarrollo de infecciones multirresistentes, datos como comentaremos posteriormente que también se repiten parcialmente en nuestra cohorte.

Como hemos comentado, las bacteriemias por gramnegativos son las más frecuentes en nuestra cohorte (54%) pero la diferencia con los grampositivos es

pequeña y de hecho se aprecia una mayor proporción de estas últimas con respecto a estudios publicados anteriormente. Este dato hace pensar que la hospitalización, la iatrogenia y el mayor intervencionismo terapéutico (catéteres, sonda vesical,...) han hecho que haya un aumento de bacteriemias por microorganismos grampositivos.

- **Comparación de bacteriemia nosocomial *versus* comunitaria.**

Tal como se ha indicado, las bacteriemias comunitarias representan el 51,8% de la cohorte. Al comparar los pacientes con bacteriemia de la comunidad con las nosocomiales vemos que no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad media, sexo o comorbilidades. Destaca que la presencia de fiebre era más frecuente en los casos de la comunidad, lo cual habla quizás a favor de que los casos nosocomiales afectan a pacientes más deteriorados que presentan menos signos clínicos, tal y como se ha descrito en otros colectivos de inmunodeprimidos (165,167,178). La presencia de vía central y de sonda vesical en el momento de la bacteriemia era también mayor en el grupo de nosocomial, lo que parece lógico pues ambos son reconocidos factores de riesgo para infecciones. También en los pacientes con bacteriemias nosocomiales la prevalencia de ascitis es significativamente mayor que en los casos comunitarios (Tabla 6). Esto puede ser debido a que la ascitis se desarrolla cuando hay un mayor deterioro de la función hepática y estos enfermos pasan tiempo ingresados y su situación de base les hace susceptibles a complicaciones infecciosas.

En relación con el foco de las bacteriemias, el urinario fue el más frecuente en las BAC y en las BN, lo cual coincide con la mayoría de las series sobre el tema (23,42, 105, 198).

En cuanto a la proporción de BRCS de nuestro centro (2,4%) resulta difícil extraer conclusiones, ya que existen variaciones importantes en todas las series publicadas. En el primer trabajo sobre el tema, publicado por Friedman *et al.*, (119) la proporción de BRCS fue del 37% y fue muy semejante a la obtenida en el estudio de Siegman-Igra (105), que fue del 39%. Una proporción de BRCS mucho más baja, del 18%, ha sido publicada en el estudio de Son *et al.*, (185). Estas variaciones pueden atribuirse a las diferencias poblacionales propias de los distintos sistemas sanitarios.

Sin embargo, parte de estas diferencias podrían atribuirse también a la ausencia de una definición consensuada para el término “relacionada con la atención sanitaria”, lo que determina que los porcentajes sean muy distintos según se incluyan o no determinados factores.

El aspecto diferencial más importante entre las BAC y las recientemente descritas BRCS radica en la presencia de microorganismos “no esperables”, entre los que se incluyen los multirresistentes (105, 185,199). Esta característica es propia de las BN, y en conjunción con el tipo de paciente al que afectan, es lo que hace que dichas bacteriemias comporten un peor pronóstico. Por una parte, algunos patógenos propiamente nosocomiales como *P. aeruginosa*, y *A. baumannii* raramente aparecen como causa de BAC, mientras que sí pueden aparecer en BRCS. Por otro lado, los microorganismos multirresistentes (SARM y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido) fueron causa en bacteriemia de origen nosocomial en trabajos de la literatura (172,173,175), mientras que en nuestro estudio no aparecieron en BAC ni en BRCS.

En nuestro estudio sólo se han descrito 2 episodios de BRCS, por lo que no se puede identificar causa principal ni foco predominante; si bien, en la cohorte de Friedman *et al.* (119), la infección del catéter fue la causa principal de las BRCS, asemejándose en este aspecto a las bacteriemias de origen nosocomial. También en la cohorte de Vallés *et al.* (120) se observan algunas diferencias en este sentido, siendo la infección por catéter (12,8%) el segundo foco en frecuencia en el grupo de bacteriemias nosocomiales y BRCS, mientras que en nuestro centro fueron, como ya hemos mencionado, fueron más frecuentes las bacteriemias de origen urinario (30,9%), seguidas de las de origen respiratorio (23,5%).

La etiología de la cirrosis no presentaba diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con bacteriemia de la comunidad o nosocomial. En la comparación de los parámetros de laboratorio, PCR \geq 10 mg/dL es un dato más presente en los pacientes con bacteriemias noscomiales, al igual que PCT $>$ 1 ng/mL, lo cual parece denotar que a pesar de que en los casos de BN pueda tratarse de pacientes con peor situación de su cirrosis (traducido por ejemplo en que 61,5% tenían albúmina

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

<2,8g/dL frente a 54,7% de la BAC), la respuesta de reactantes de fase aguda es elevada y podría estar traduciendo una mayor gravedad en la presentación del episodio de bacteriemia. Es también patente esta mayor gravedad de los pacientes con BN frente a los casos de BAC en que el MELD-Na es >15 en 38/39 casos (97,4%) frente a 32/42 casos (76,2%) ($p < 0,05$) y que el índice de Pitt es ≥ 3 en 29/39 (74,3%) de las BN en comparación con 24/42 (57,1%) de las BAC, dato que no alcanza significación estadística quizás por el tamaño de la muestra ($p=0,081$)

En las BAC, los microorganismos predominantes son los cocos grampositivos (agentes etiológicos de neumonía asociada a la comunidad, infecciones de piel, partes blandas, urinarios,...) mientras que en las BN predominan las BGN, aunque la diferencia no es grande. La mayor presencia de bacteriemias por *S. pneumoniae* en BAC es la diferencia más significativa en la etiología con respecto a BN. De hecho, es una recomendación vacunar a los pacientes cirróticos frente a neumococo como colectivo de riesgo (150).

Las bacteriemias de origen nosocomial se diferencia no solo en mayor frecuencia de bacterias gramnegativas sino también en un mayor porcentaje de resistencias que en bacteriemias comunitarias.

En la literatura, *E. coli*, suele ser el agente causante más frecuente en los episodios comunitarios y de las BRCS (105,185,194). En nuestra serie, la diferencia no es estadísticamente significativa respecto a BN y tampoco en cuanto a *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. o *Enterobacter* spp., residiendo la diferencia en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Dado que el porcentaje de bacterias productoras de BLEE es bajo en la cohorte, no se pueden apreciar diferencias entre BAC y BN. Sin embargo, no debemos olvidar que este es un problema creciente a valorar según la epidemiología de cada área si sería pertinente una cobertura antimicrobiana de amplio espectro en pacientes que a juicio médico se consideran de alto riesgo. Este aspecto fue abordado por Fernández *et al.* 2012 (206,207).

Klimova *et al.* (185) publicaron recientemente un estudio retrospectivo donde se evaluaron 294 pacientes cirróticos hospitalizados por infección bacteriana ingresados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre junio 2011 y

junio 2013, con la finalidad de establecer la proporción de infecciones por microorganismos multirresistentes, analizar su epidemiología, factores de riesgo e impacto clínico. Se aislaron 310 microorganismos de 223 pacientes; 109 (35,2 %) eran grampositivos, 167 (53,9 %) gramnegativos, y 34 (11 %), hongos. El agente etiológico más frecuente fue *E. coli* (98 aislamientos). Las infecciones se habían adquirido en la comunidad en 22,9 % de los casos, se asociaron con la atención de salud en 38,1 % y se adquirieron durante la estancia hospitalaria en 39 %. Los pacientes con aislamientos multirresistentes desarrollaron con más frecuencia shock séptico ($p=0,05$), y presentaron peor función hepática y alta mortalidad durante la estancia hospitalaria ($p=0,017$). Estos resultados muestran que el espectro microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis ha sufrido importantes cambios con mayor tendencia a bacteriemias por grampositivos aunque siguen predominando las infecciones por gramnegativos y el aumento de incidencia de bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios. Las infecciones por microorganismos multirresistentes causan infecciones con gran morbimortalidad y el fracaso del tratamiento antibiótico habitual. Para controlarlas de forma eficaz, es imprescindible detectar precozmente a aquellos pacientes con factores de riesgo (178,182,189,196), pero como decimos, su baja prevalencia en nuestra cohorte no ha permitido realizar tales análisis. Esto podría representar una diferencia con hospitales de alta complejidad y ayudaría a diseñar protocolos de tratamiento empírico propios de cada área.

El espectro etiológico de las bacteriemias puede variar mucho de unos centros a otros. Por ello, resulta tan importante conocer la epidemiología local y llevar a cabo un programa de vigilancia epidemiológica en cada centro.

Estos hallazgos denotan la importancia de realizar informes tanto de las fuentes de infección como del comportamiento de susceptibilidad terapéutica de nuestros microorganismos a fin de brindar una mejor atención orientada por la epidemiología local, dado que como es sabido, con el advenimiento de la resistencia a los antibióticos de uso común y los informes recientes de bacterias multirresistentes, existe una necesidad de un control más estricto en cuanto a la administración de antibióticos a los pacientes en general y a los colectivos de riesgo como cirróticos en particular (103,197).

OBJETIVO 2: ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON Y SIN BACTERIEMIA.

Se realizó un estudio comparativo entre pacientes cirróticos sin bacteriemia (n=188) y con episodios de bacteriemia (n=81) con el objetivo de identificar factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia.

En el análisis de variables epidemiológicas como sexo y edad en ambos grupos (Tabla 13) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio de Munita *et al.*, (150) aunque las comorbilidades más frecuentes en el grupo con bacteriemia fueron onco-hematológicas (14%), diabetes *mellitus* (9%) e insuficiencia renal (16%) ninguna resultó significativa como factor de riesgo ni de mortalidad tanto en análisis bivariado como en el multivariado, siendo estos hallazgos similares a nuestro estudio.

A diferencia de los estudios publicados en cohortes de pacientes con cirrosis hepática donde ninguna comorbilidad resulta estadísticamente significativa en nuestro medio destaca el etilismo activo como factor de riesgo asociado al grupo de pacientes con bacteriemia (53% vs 38,8% $p>0,05$). Esto puede ser debido a que el consumo de alcohol provoca inmunodepresión y desnutrición proteicocalórica, factores que pueden aumentar la vulnerabilidad del paciente frente a las infecciones y la gravedad de la cirrosis. Hay pocos estudios que analicen la relación entre consumo de alcohol y riesgo de bacteriemia (150, 193,227).

En nuestra cohorte así como en los distintos estudios publicados hasta ahora, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la etiología de la cirrosis entre pacientes cirróticos con y sin bacteriemia.

Dentro de los factores predisponentes, en nuestro estudio el antecedente de profilaxis antibiótica previa (para PBE) al menos un mes antes del ingreso, es de forma estadísticamente significativa más frecuente entre los pacientes con bacteriemia, factor de riesgo también establecido por Merli, *et al.*, 2010 (23, 201). El antecedente de

ingreso previo también fue significativamente más frecuente en pacientes con bacteriemia.

Merli, *et al.*, (201) en 2010 también documentaron que los pacientes con procedimientos invasivos (sonda vesical, procedimientos endoscópicos, catéteres, TIPS) tuvieron un incremento en el riesgo de infección. En nuestro estudio el antecedente de sonda vesical era significativamente más frecuente en los pacientes con bacteriemia y el de vía central, sin serlo, estaba cercano a la significación estadística. Estos hallazgos son similares a nuestro estudio donde hay mayor riesgo de bacteriemia en pacientes portadores de sonda vesical.

El antecedente de endoscopia terapéutica y TIPS fue algo mayor en pacientes sin bacteriemia (14% vs 11%) pero no estadísticamente significativo. Como el número de eventos es bajo, no podemos establecer conclusiones al respecto

Se han descrito los motivos de ingreso de pacientes cirróticos sin bacteriemia y con bacteriemia de nuestra cohorte. En el análisis bivariado, resultó estadísticamente significativo como variable más frecuente en los pacientes con bacteriemia el ingreso por encefalopatía hepática. Esto podría deberse a que los pacientes que ingresan por encefalopatía hepática presentan deterioro del nivel de conciencia, aumentando el riesgo de broncoaspiración y la gran mayoría precisa sondaje vesical y otras técnicas invasivas (sonda nasogastrica, via central,...), aumentado así el riesgo de infecciones en general y de bacteriemia en particular (165). A su vez, las bacteriemias y las infecciones son consideradas como un factor predisponente de encefalopatía hepática aunque existen estudios limitados sobre el potencial de las diferentes complicaciones infecciosas para inducirla (166,167). Se destaca la importancia de buscar activamente infecciones en pacientes cirróticos con encefalopatía grave y/o leucocitosis aún en ausencia de foco clínico (137). Teniendo en cuenta estos datos, especialmente en este subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática, deberíamos incidir en el cumplimiento de las medidas profilácticas y en la vigilancia de los signos y síntomas precoces de infección, así como en la retirada de catéteres y sondas vesicales cuando no sean necesarios (118).

En nuestro estudio la hemorragia digestiva era más frecuente (14%) en pacientes sin que con bacteriemia (6,2%) ($p=0,07$), a diferencia de lo visto en estudios previos (148). La hemorragia digestiva se considera uno de los principales factores de riesgo para bacteriemias e infecciones, en particular intrahospitalarias, donde se ha notificado que el 30-65% de los pacientes con hemorragia digestiva se infectan en los primeros 4-5 días, infecciones asociadas a una elevada mortalidad (216,218). Esta diferencia de resultados podría deberse a que en nuestro medio los pacientes con hemorragia digestiva recibieron profilaxis antibiótica con ceftriaxona, sin excepción, lo que reduce de forma significativa el riesgo de bacteriemia, tal y como se ha visto en otros estudios. La mortalidad a los 30 días del episodio fue del 33% en los pacientes con bacteriemia y del 2,7% en pacientes sin bacteriemia y por tanto, superior de forma estadísticamente significativa en el primer grupo ($p < 0,05$).

Respecto a las variables de laboratorio analizadas, tras realizar un análisis bivalente entre ambos grupos de nuestra cohorte resultan asociarse de forma estadísticamente significativos al grupo de pacientes con bacteriemia, PCR ≥ 5 mg/dL ($p < 0,001$) y PCT > 1 ng/mL ($p < 0,001$), resultados muy similares a otros estudios publicados en la literatura (18,165,202,203,204).

Villarreal *et al.*, (191) publicaron en 2016 un estudio realizado en el Hospital La Fe de Valencia en pacientes cirróticos sobre la utilidad de la procalcitonina (engloba un total de 69 casos ingresados en UCI en 4 años). Sus principales conclusiones fueron que la procalcitonina es un biomarcador útil para el diagnóstico de la infección en el paciente cirrótico, lo que la convierte en una buena herramienta para el diagnóstico diferencial del proceso infeccioso en esta población.

En nuestra serie también hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de valores de hemoglobina < 10 g/dL, leucopenia (< 3.000 mCL) y TP $\geq 1,8$ segundos ($p < 0,001$), que fueron más frecuentes en la población con bacteriemia. No hemos encontrado estudios que analicen estas diferencias pero parecen traducir una mayor gravedad de los pacientes con bacteriemia y determinan enfermedad hepática evolucionada y mal pronóstico (157). En otros estudios como el de Mathurin *et al.*,

(186) la leucocitosis resultó, en el análisis multivariado, un predictor independiente de infecciones (leucocitos $>10.000/\text{mm}^3$).

El valor de $\text{Na} < 120 \text{ mEq/L}$ también fue significativamente más frecuente en la población cirrótica con bacteriemia que sin bacteriemia. En la literatura hay trabajos que reproducen este hecho. También era significativamente más frecuente un valor de albúmina $< 2,8 \text{ g/dL}$ en los pacientes con bacteriemia. Otros trabajos han analizado la desnutrición como factor de riesgo de infección (218,225). Nosotros no hemos valorado esta variable (IMC) pero la albúmina baja traduciría también que se trata de enfermos con desnutrición, aunque los valores de albúmina en pacientes cirróticos están sujetos también a otros factores.

Mathurin *et al.*, (186) describieron como el factor de riesgo para infecciones en pacientes cirróticos notificado con mayor frecuencia en la literatura la escala de Child-Pugh. En nuestro estudio no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los pacientes según la escala Child-Pugh entre los grupos con y sin bacteriemia. En nuestra cohorte se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de casos de bacteriemia con $\text{MELD-Na} > 30$ puntos (35% frente a 6,4% de los pacientes sin bacteriemia). Otras escalas de gravedad de las comorbilidades del paciente como el McCabe, también fueron diferentes de forma estadísticamente significativa, con una mayor frecuencia de casos considerados como últimamente o rápidamente fatal (McCabe II-III) ($p < 0,05$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la escala Charlson.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo de bacteriemia en pacientes cirróticos fueron ser portador de sonda vesical (OR 2,046; IC 95% 1,090-4,949), el etilismo activo (OR 4,490; IC 95% 2,970-10,886), $\text{PCR} > 5 \text{ mg/dL}$ (OR 7,477; IC 95% 3,098-18,046), $\text{PCT} > 1 \text{ ng/mL}$ (OR 9,008; IC 95% 3,601-22,536), $\text{MELD} > 15$ puntos (OR 4,153; IC 95% 1,703-10,126) y $\text{MELD-Na} \geq 15$ (OR 5,496; IC 95% 1,981-15,243).

Estos hallazgos son distintos en algunos puntos a la tesis publicada en 2016 en Colombia sobre factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteriemias en pacientes cirróticos por la Universidad del Rosario en Colombia (211) donde tras la realización

Significación clínica de la bacteriemia en los pacientes con cirrosis hepática

del análisis multivariado se encontró asociación estadísticamente significativa en pacientes con Enfermedad renal crónica (OR 9,1; IC 95% 2,4-34), Escala Meld > 10 puntos (OR 4,0; IC 95% 2,-34), Infección previa (OR 7,2; IC 95% 2,1-24), presencia de catéter central (OR 12,0; IC 95% 1,8-80), presencia de sonda vesical (OR 21,1; IC 95% 1,6-276) y estudio endoscópico (OR 3,9; IC 95% 1,1-14). Comparando nuestros hallazgos con la cohorte de 51 pacientes de este estudio, las principales coincidencias son la sonda vesical y un MELD elevado.

En este estudio sin embargo no aparece ningún dato de laboratorio que pueda resultar útil en la práctica clínica y tampoco el etilismo activo, que puede ser debido a que se trate de cohortes de cirróticos con etiologías muy distintas y al menor tamaño muestral.

OBJETIVO 3: DETECTAR LOS FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y BACTERIEMIA.

Uno de los objetivos de nuestro estudio era analizar los factores que influyen en el pronóstico del paciente con cirrosis hepática y bacteriemia; para ello hemos analizado la cohorte de episodios de bacteriemia (N=81) y el global de episodios de ingreso en pacientes cirróticos (N=269).

Al analizar el subgrupo de episodios de bacteriemia en el análisis bivariado se asociaron de forma estadísticamente significativa con mayor mortalidad tener una edad ≥ 65 años, resultado similar a otros estudios sobre bacteriemias. Al analizar los *factores intrínsecos* del paciente, observamos que también había significación estadística en variables como HTA y etilismo activo. Existe cierta controversia al considerar algunas enfermedades de base como factores de riesgo para una mayor mortalidad. La influencia de las enfermedades de base en el pronóstico de la bacteriemia en la población general ha sido muy estudiada con resultados muy variables, en función de la población analizada y del número de casos incluidos en los estudios. Recientemente, varios trabajos han mostrado que, tanto la EPOC como la diabetes *mellitus*, no influyen en una mayor mortalidad por bacteriemia (205). Por el contrario, la neoplasia (sólida y hematológica), la neutropenia, la inmunodepresión y la hepatopatía, sí parecen influir en el pronóstico (206) de bacteriemias en general. Algunos de los trabajos que han mostrado esta asociación tienen las limitaciones de haber sido realizados en poblaciones seleccionadas de pacientes o bien dicha asociación sólo se observó en el análisis univariante (48, 109).

Por otro lado, también la insuficiencia renal crónica se ha descrito como un importante factor de riesgo de mortalidad. En los pacientes en diálisis, la mortalidad por bacteriemia puede oscilar entre 100 a 300 veces más que en la población general (111). En nuestro trabajo, la falta de asociación entre algunas de estas enfermedades de base y la mortalidad, puede ser debida al reducido número de casos de estas enfermedades (150) y al peso que de por sí pueda representar la propia cirrosis. Posteriormente comentaremos como de hecho la gravedad del paciente con cirrosis valorada según la escala MELD y MELD-Na representan factores significativamente asociados a mortalidad que se mantienen en el análisis multivariado.

En cuanto a la *etiología de la bacteriemia* y su relación con la mortalidad, los pacientes de etiología alcohólica parecen asociarse significativamente a mayor mortalidad aunque es un dato que luego se pierde en el multivariado. Es de destacar que este estudio se realizó en una época en la que aún no se disponía o estaban muy iniciales los tratamientos actuales para VHC, dato que probablemente cambiaría la perspectiva actual.

Otros *factores extrínsecos* analizados en nuestro trabajo en relación con la mortalidad, como ser portador de un catéter intravascular central, sonda vesical y el haber recibido antimicrobiano previamente, se asocian a una mayor mortalidad en el análisis bivariado pero se pierden luego en el multivariado. Entre las complicaciones, también la encefalopatía hepática se asoció a mayor mortalidad.

En cuanto al *foco de la bacteriemia*, el pequeño número de casos no permite establecer grandes conclusiones. En la literatura, Brun-Buisson *et al.*, (209) en su estudio multicéntrico vieron que las bacteriemias relacionadas con el catéter se asociaron a una menor frecuencia de shock séptico (12,8%), mientras que las bacteriemias de origen respiratorio y abdominal se asociaron a una mayor prevalencia de sepsis grave. El origen desconocido, abdominal y respiratorio aparecen relacionados con un peor pronóstico en la mayoría de los estudios publicados (114, 128, 209, 210).

El lugar de *adquisición de la bacteriemia* no parece influir en el pronóstico. En los pacientes que fallecen, en 28/51 (55%) la adquisición era nosocomial, frente a 22/51 (43%) en episodios de la comunidad, pero aunque hay un mayor porcentaje de fallecimientos en bacteriemias nosocomiales, no resultaron estadísticamente significativas. En los estudios publicados sobre bacteriemias en la población general, la mortalidad de las BN y de las BRCS es mayor que la de las BAC (215,216,217). Sin embargo, los trabajos muestran discordancias en cuanto a la significación estadística de las diferencias entre las adquisiciones. En el estudio de Friedman *et al.*, (20) la mortalidad intrahospitalaria de las BRCS (20%) fue mayor que de la de las BAC (13%) aunque sin diferencias significativas y fue menor de forma significativa que la de las BN

(30%). De hecho, en nuestro estudio, en el análisis multivariante no se mantiene ninguna significación estadística.

Al analizar las *variables de laboratorio* podemos ver en nuestra cohorte que valores altos de reactantes de fase aguda (PCR, PCT), el deterioro de la función renal, la anemia grave y la leucopenia se relacionan de forma estadísticamente significativa con mayor mortalidad. La desnutrición grave con albúmina <2,8 g/dL, la hiponatremia <120 mEq/L y el alargamiento del tiempo de protombina >2,3 segundos nos informan sobre el gran deterioro de la función hepática y el estadio avanzado de la cirrosis, siendo todos ellos datos significativos para el aumento de mortalidad en estos pacientes tal y como se deriva de la significación estadística en el análisis multivariado de la escala MELD y MELD-Na, que consideran la creatinina, la coagulación (INR) y la albúmina. Todo esto nos debe hacer extremar la vigilancia microbiológica y clínica en pacientes cirróticos que cumplan estas características, para minimizar en lo posible el riesgo de infecciones, y caso de desarrollarse hacer un tratamiento muy precoz y adecuado. Lógicamente la *gravedad basal del paciente al diagnóstico* de la bacteriemia es un factor pronóstico importante que aparece en casi todos los trabajos sobre mortalidad (128, 207,209,210). En nuestro trabajo hemos utilizado cuatro índices para medir la situación clínica del paciente y comorbilidades; el índice de Charlson y la clasificación de McCabe, que hacen referencia a las comorbilidades; y los índices pronósticos de la cirrosis hepática (Child-Pugh y MELD). Todos estos índices se correlacionaron con una mayor mortalidad por bacteriemia, a excepción del Child-Pugh que no alcanzó significación estadística, posiblemente porque casi todos nuestros pacientes pertenecían al grupo B y C. De hecho, en el análisis multivariado, se relacionaron con mayor mortalidad en nuestra cohorte los pacientes que tuvieron *escalas pronósticas* como MELD ≥ 15 puntos en el momento de la bacteriemia y a las 72 horas MELD mayor de 30 (OR 5,37 y 6 respectivamente). Estos datos son similares al resto de estudios realizados en cohortes de pacientes cirróticos (23,150,191,201).

El índice de Pitt ≥ 3 también fue estadísticamente significativo y se mantiene en el análisis multivariado con un OR 4,97. Este índice se ha asociado a un mal pronóstico en otras cohortes de pacientes con bacteriemia (157,163,165).

En la literatura, al analizar los microorganismos responsables *S. aureus* representa una causa frecuente y grave de bacteriemia, tanto en el hospital como en la comunidad. En nuestra cohorte, la dispersión de los datos etiológicos no permite sacar conclusiones, pero si vemos que 31/51 pacientes (61%) que fallecen tenían bacteriemia por gramnegativos frente a 13/30 pacientes (43%) que sobreviven ($p=0,08$), sin que la etiología microbiológica aparezca como factor asociado a mortalidad en análisis multivariado.

No obstante, la resistencia antimicrobiana reviste una especial importancia en las BN (213,214,219,220). Existen variaciones importantes en la presencia de microorganismos multirresistentes entre las UCIs de distintos centros. Por ello, resulta tan importante conocer la epidemiología local. Los datos de nuestro trabajo reflejan que la prevalencia de aislados multirresistentes de SARM (4,93%) y de enterobacterias productoras de BLEE (3,7%) en las BN de nuestro centro no es tan elevada como en otras áreas, posiblemente en relación con que se trata de un centro de complejidad media. Este es un dato a tener en cuenta a la hora de diseñar protocolos de tratamiento empírico.

En un estudio de Wisplinghoff *et al.*, (194) de pacientes con bacteriemia en general, *P. aeruginosa* (38,7%), *A. baumannii* (34%) y *Enterococcus spp.* (33,9%) fueron los microorganismos que mostraron mayor mortalidad. Excepto *Enterococcus spp.*, estos mismos microorganismos, además de SARM y las enterobacterias productoras de BLEE, fueron los considerados de alto riesgo de mortalidad en el estudio de Garrouste *et al.*, (202). No hay estudios que analicen estos aspectos de resistencia a población con cirróticos.

Por último, también estudiamos la influencia de la *inadecuación del tratamiento* antibiótico empírico en la mortalidad de los pacientes con bacteriemia. En nuestro estudio no encontramos asociación entre el tratamiento empírico inadecuado y una mayor mortalidad, ni en el bivariado ni en el multivariado.

Muchos estudios han observado la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico como uno de los factores que más influye de forma independiente en la mortalidad de los pacientes con bacteriemia (203,204) y en el pronóstico, tanto en pacientes críticos (121,128,130) como no (122,216). Sin embargo, en la actualidad

existe cierta controversia porque algunos estudios, al igual que el nuestro, no han encontrado asociación entre tratamiento inadecuado y mortalidad por bacteriemia (217, 218). En el trabajo de Zaragoza *et al.* (222) no se encontraron diferencias entre la mortalidad de los pacientes con bacteriemia que recibieron un tratamiento inadecuado en comparación con las tratadas adecuadamente (56% vs 50%). Los autores atribuyen este resultado a que los tratamientos empíricos inadecuados ocurrieron con más frecuencia en BRC y causadas por SCN, ambas características que se asocian a una baja mortalidad (122). Por el contrario, en las bacteriemias causadas por *P. aeruginosa*, se ha observado que la mortalidad es igualmente elevada con o sin tratamiento adecuado, atribuyéndose este hecho a la virulencia del microorganismo (219). No hay estudios que analicen el subgrupo de pacientes con cirrosis.

En nuestra serie, la falta de asociación entre la adecuación del antibiótico empírico y la mortalidad puede deberse a que hemos valorado sólo el antibiótico que recibía el paciente en el momento de notificar la bacteriemia, sin tener en cuenta el posible efecto de la administración de antibióticos previos en urgencias o en domicilio.

En el trabajo de Scarsi *et al.*, (223) la falta de asociación entre el tratamiento empírico inadecuado y la mortalidad de las bacteriemias por BGN se atribuyó a que el tratamiento inadecuado fue más común entre los pacientes más sanos y menos graves. En este trabajo, los autores muestran cómo la mortalidad en el grupo de los pacientes con tratamiento inadecuado varió en función del tiempo transcurrido hasta la adecuación del tratamiento, siendo más alta en los casos en los que el tratamiento no se modificó (10% en las bacteriemias en la que el tratamiento se cambió en las primeras 48 horas vs 26,7%). La valoración del tiempo que transcurre hasta la administración de un tratamiento adecuado es uno de los aspectos más relevantes que ha sido estudiado recientemente en relación con la influencia del tratamiento en el pronóstico de la bacteriemia. En el estudio de Kumar *et al.*, (220) midiendo la duración de la hipotensión hasta la administración de un antibiótico adecuado en pacientes con shock séptico, cada hora de retraso durante las primeras 6 horas de hipotensión se asoció con un incremento medio de la mortalidad de 7,6% por hora (rango 3,6-9,9%). En nuestro trabajo no hemos analizado el factor tiempo.

Otras variables pueden influir en los pacientes cirróticos, Bartoletti *et al.*, (225) publicó en abril 2016 un estudio sobre bacteriemias en pacientes con cirrosis hepática donde se concluye la importancia de identificar de forma precoz factores de riesgo de mortalidad y aplicar un manejo terapéutico apropiado, de vital importancia en estos pacientes ya que la cirrosis hepática conlleva cambios en el comportamiento farmacodinámico de los antimicrobianos. La hipoproteïnemia, la ascitis, el tercer espacio y la alteración de la función renal conllevan una respuesta impredecible a los tratamientos pautados. La hipoalbuminemia con la consecuente reducción de la unión a proteínas del fármaco; la alteración de distribución y alteraciones en el espacio libre, con lo que se puede alterar el comportamiento de PK / PD y por lo tanto la actividad *in vivo* de los agentes antimicrobianos, con lo que la exposición al fármaco es impredecible (220) tanto en términos de eficacia como de toxicidad, etc; son condiciones que podrían estar influyendo sobre la mortalidad en pacientes cirróticos con bacteriemia y sobre los cuales no se han realizado estudios.

En nuestro análisis multivariante, en pacientes con bacteriemia los factores asociados de forma estadísticamente significativa a mortalidad fueron: MELD ≥ 15 puntos (OR 5,37; IC 95% 1,08-27,57), MELD-72 horas >30 puntos (OR 4,07; IC 95% 3,31-22,07), Índice de Pitt ≥ 3 (OR 4,9; IC 95% 1,3-19,05) y PCT >1 ng/mL (OR 9,17; IC 95% 2,33-36,11). Es decir, resultaron predictores de mortalidad los factores relacionados con la mayor gravedad de la cirrosis hepática y de la bacteriemia, y como valor de laboratorio, un nivel de PCT >1 ng/mL.

Cuando estudiamos toda la cohorte de pacientes cirróticos, la mortalidad al año fue de 82/269 pacientes (30,5%). En el análisis bivariado se asociaron a mayor mortalidad la edad ≥ 65 años, el etilismo activo, la insuficiencia renal crónica, los ingresos previos y la bacteriemia. Dentro de los parámetros de laboratorio, PCR ≥ 5 mg/dL, PCT <1 ng/mL, TP $>2,3$ segundos, Na <120 mEq/L y albúmina $< 2,8$ g/dL. De nuevo, el índice pronóstico de cirrosis hepática, MELD y MELD-Na >15 y >30 puntos respectivamente, se asociaron a mortalidad en el análisis bivariado. Sin embargo, en el análisis multivariado sólo se asociaron a mortalidad el haber presentado bacteriemia (OR 1,91; IC 95% 1,07-2,47) y MELD-Na >30 puntos (OR 4,2; IC 95% 1,94-14,87). Vemos por tanto como la gravedad de la cirrosis hepática marca el pronóstico vital del

paciente tal como se sabe por otros estudios (215,216). Pero también el hecho de haber presentado bacteriemia, algo que ya se ha comentado en la literatura (150,204,205,226,227).

La bacteriemia se caracteriza por ser una complicación infecciosa de alta tasa de mortalidad durante el episodio y al año, así como un factor de mal pronóstico en pacientes con cirrosis hepática. En nuestra cohorte, los datos sobre mortalidad similares a los estudios realizados hasta el momento como el de Bartoletti, *et al.*, 2014 (225); Kang, *et al.*, 2011 en Corea del sur, (135); o en el de Munita, *et al.* en Chile 2011 (150) y la tesis publicada recientemente en Colombia en 2016 (211).

El conocimiento sobre bacteriemia en pacientes cirróticos es escaso ya que se disponen de pocos estudios, siendo la mayoría de ellos retrospectivos. Frecuentemente, la información disponible se extrapola de las publicaciones sobre infecciones a otro nivel en estos pacientes, por lo que consideramos necesaria una aproximación más específica de las condiciones que pueden alertar sobre el mayor riesgo de presentar bacteriemia en la población de pacientes con cirrosis hepática y extremar la vigilancia clínica y analítica en pacientes con deterioro de la función hepática, ingresos prolongados o portadores de sonda vesical entre otros.

7. CONCLUSIONES

OBJETIVO 1: DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON BACTERIEMIA.

1. La incidencia de bacteriemia en pacientes cirróticos en nuestro centro fue de 7,2/100.000 ingresos/año frente a 6,9/100.000 ingresos/año en la población general.
2. La edad media fue de 61 años, con 43% de los casos en ≥ 65 años y 73% de sexo masculino.
3. El 52% de los casos eran bacteriemias de la comunidad.
4. Los focos más frecuentes fueron el urinario (31%), respiratorio (23%) y abdominal (17%).
5. La etiología de la cirrosis fue predominantemente etílica (29%), VHC (13%) y VHC+ alcohol (15%).
6. Tan solo 17% de los pacientes con bacteriemia tenía una PCR \geq 10 mg/dL, frente a 68% con PCT $>$ 1ng/mL.
7. El 91% de los pacientes tenían un MELD-Na $>$ 15 puntos, con un Pitt \geq 3 en 65%.
8. La etiología microbiológica fueron grampositivos en 54% y gramnegativos en 45%, siendo estos últimos más frecuentes en los pacientes con bacteriemia nosocomial.
9. La mortalidad durante el episodio fue de 9,8%, a los 30 días del 33% y al año de 62%.

OBJETIVO 2: ANALIZAR LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CIRRÓTICOS CON Y SIN BACTERIEMIA PARA IDENTIFICAR POTENCIALES FACTORES DE RIESGO DE BACTERIEMIA.

1. En el análisis multivariante hemos encontrado como factores predictivos de bacteriemia en los pacientes cirróticos el consumo de alcohol activo (OR 4,6; IC95% 2,97-10,87), las escalas de gravedad de enfermedad MELD>15 puntos (OR 4,15; IC95% 1,7-10,13 y MELD-Na \geq 15 (OR 5,5; IC95% 1,98-15,24), la elevación de biomarcadores (PCR>5 mg/dl y PCT>1 ng/ml); OR 7,48; IC95% 3,1-18,05 y OR 9; IC95% 3,6-22,54, respectivamente) así como ser portador de sonda vesical como procedimiento invasivo previo (OR 2,05; IC95% 1,09-4,95)

OBJETIVO 3: ANALIZAR LOS FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y BACTERIEMIA.

1. En el análisis multivariante hemos encontrado como factores pronósticos independientes asociados a mayor mortalidad del enfermo cirrótico con bacteriemia un valor de PCT >1 ng/mL (OR 9,17; IC95% 2,33-36,11) y las escalas de gravedad MELD >15 puntos (OR 5,37; IC95% 1,04-27,58), MELD-72 horas >30 puntos (OR 4,07; IC95% 3,31-22,08) e índice de Pitt \geq 3 (OR 4,97; IC95% 1,3-19,05).
2. En el análisis multivariante hemos encontrado como factores pronósticos asociados a mayor mortalidad en la cohorte global (n=269) la presencia de bacteriemia (OR 1,91; IC 1,07-2,47) y un valor de la escala de gravedad MELD-Na >30 (OR 4,2; IC95% 1,94-14,87).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rincón D, Bañares R. Cirrosis hepática. *Medicine*. 2016; 12(11): 597-605.
2. Pinzani M, Rosselli M, Xuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):281-90.
3. Guías diagnósticas de gastroenterología. Cirrosis hepática. Hospital general de México. 2006: 2.
4. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. (en línea) *Rev. gastroenterol. Perú*. 2007, vol.27, n° 3: 238-245 (citado febrero 2016). Disponible en. ISSN 1022-5129.
5. Campollo O, Valencia-Salina J, Berumenarellano A. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud Pública Mexicana* 2007, 39: 195-200.
6. Cardenas A, Sanchez-Fueyo A. Disfunción circulatoria en la cirrosis. *Fisiopatología y consecuencias clínicas. Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(7):447-55.
7. García-Pagán JC, García-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):458-61.
8. Castellano G, Manzano ML. The value of FibroScan® in the follow-up of patients with chronic hepatitis B virus infection without indication for treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;37 Suppl 2:15-21. doi: 10.1016/S0210-5705(14)70064-0.
9. Picó Aliaga SD, Muro Velilla D, García-Martí G, Sangüesa Nebot C, Martí-Bonmatí L. [Acoustic radiation force impulse imaging elastography is efficacious in detecting hepatic fibrosis in children]. *Radiologia*. 2015 Jul-Aug;57(4):314-20.
10. Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarkers for liver fibrosis: advances, advantages and disadvantages. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014 Jul-Sep;79(3):187-99.
11. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hipertensión: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
12. Primignani M, Carpibelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A y cols. Natural history of Portal Hipertensive Gastropaty in patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol* 2000;119:181-187.

13. Arroyo V, Ginés P, Planas R, Rodés J. Patogenia, diagnóstico y tratamiento de la ascitis en la cirrosis. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzeto M eds. Tratado de Hepatología Clínica, Tomo I. Barcelona: Masson, 2001; 779-818.
14. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307-28. 20.
15. Cardenas A, Mendez-Bocanegra A. Report of the Baveno VI Consensus Workshop. *Ann Hepatol*. 2016 Mar-Apr; 1(2):289-90. doi: 10.5604/16652681.1193729.
16. Kalra A, Wedd JP, Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Jan 27.
17. Valenzuela Granados V, Salazar-Quiñones M, Cheng-Zárate L, Malpica-Castillo A, Huerta Mercado J, Ticse R. Comparison of the prognostic value of mortality Child Pugh Score and forecasting models of chronic liver disease in patients with decompensated cirrhosis of the Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Peru. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015 Oct-Dec;35(4):307-12.
18. Aceves-Martins Magaly. Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática. *Nutr. Hosp.* [revista en la Internet]. 2014 Feb [citado 2015 Feb 08]; 29(2): 246-258
19. Fernández J. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology* Volume 56, Supplement 1; 2012: 5-9
20. Sunil K. Taneja and Radha K. Dhiman. Prevention and Management of Bacterial Infections in Cirrhosis. *International Journal of Hepatology*. Volume 2011, Article ID 784540.
21. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality 4-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;125: 1246-1256 .
22. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis*. 2001;33:41-48.

23. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Gregorio VD, Pasquale C, Nardelli S, Lattanzi B, Venditti M, Riggio O. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol*. 2013 Mar 21.
24. Estrategia mundial para reducir el uso nocivo del alcohol. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010. (actualizado ; citado 09 Febrero 2016). Disponible en: www.who.int/substance_abuse/activities/msbalcstrategies.pdf
25. Avances en el tratamiento de la cirrosis hepática: aplicaciones a la práctica clínica. En: L. Crespo Pérez, A. Albillos Martínez; 2009; Medicine.
26. Poca M, German S, Carlos Guarner. Infecciones bacterianas en pacientes cirróticos. En: Montoro MA. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª edición. Madrid:Jarpyo Editores; 2012. P. 931-942.
27. Yuste J. R., Pozo J. L. del, Quetglás E. G., Azanza J. R. Infecciones más comunes en el paciente trasplantado. *Anales Sis San Navarra* [revista en la Internet]. [citado 2016 Feb. 09]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400016&lng=es.
28. Bonnel AR, Chalermrat B y Rajender R.R. Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011;9:727–738 .
29. Vasiliki A. GD, Giuseppe F. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139:1246-1256.
30. Muñoz T.C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico, *Gastroenterol. Latinoam* 2010; Vol 21, Nº 2: 271-275.
31. Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5(1): 16-25.
32. Cebrenos O, Lozano MA, Vargas CB. Infecciones intercurrentes en pacientes cirróticos en el hospital arzobispo Loayza. (en línea) *Rev Gastr Perú*. 2000

- (citado enero 2016) Disponible en:
http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/gastro/vol_2002/infecirrosis.htm
33. Du Plessis J. Activated intestinal macrophages in liver cirrhosis produce nitric oxide and disrupt intestinal barrier function. Barcelona, Spain, Thursday 19 April 2012
34. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, *et al.* Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049–1056
35. Cadranel JF, Noursbaum JB, Bessaguet C y *et al.* Low incidence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic cirrhotic outpatients. *World J Hepatol* 2013 March 27; 5(3): 104-108.
36. Federico A, Dallio M, Ormando VM, Abenavoli L, Masarone M *et al.* Alcoholic Liver Disease and Hepatitis C Chronic Infection. *Rev Recent Clin Trials*. 2016 Jan 26.
37. Rosa H, Silveiro A O, Perini R F, Arruda C B. Bacterial infections in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1290-3.
38. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140.
39. Garfia C, García-Ruiz I, Solís-Herruzo JA. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:749.
40. Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, *et al.* Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology*. 2008;48:1202–1212.
41. Ono Y, Watanabe T, Matsumoto K, *et al.* Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood. *J Infect Chemother*. 2004;10:200–207.
42. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2008;21:792–796 .

43. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:353–372.
44. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, Fernández J, To U, García-Tsao G, Schnabl B. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 9; 2:16041.
45. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:77–93.
46. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, *et al.* Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42:195–201
47. Trevisani F, Castelli E, Foschi FG, *et al.* Impaired tuftsin activity in cirrhosis: relationship with splenic function and clinical outcome. *Gut.* 2002;50:707–712
48. Wong F, Bernardi M, Balk R, *et al.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54:718–725
49. Gustot T, Durand F, Lebrec D, *et al.* Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50:2022–2033
50. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, *et al.* The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol.* 2009;51:475–482.
51. Rajhovic J A, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing, and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986; 6: 252-62.
52. Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado J M. *In vivo* neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 526-33.
53. MacGregor R R. Alcohol and immune defense. *JAMA* 1986; 256: 1474-9.-
8. Pannen BH, Bauer M, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG. Endotoxin pretreatment enhances portal venous contractile response to endothelin-1. *Am J Physiol.* 1996;270(1 Pt 2):H7–15.
54. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999; 341:403–9.

- 55.Song JY, Jung SJ, Park CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, *et al.* Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci.* 2006; 21:666–71.
- 56.Bert F, Andreu M, Durand F, Degos F, Galdbart JO, Moreau R, *et al.* Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*2003;22:10–5.
- 57.McDonald JR, Friedman D, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk factors for Ineffective Therapy in Patients with bloodstream Infection. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 308-13.
- 58.Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:77–93.
- 59.Xiol X, Guardiola J. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:239-42. 26.
60. Liu BM, Chung KJ, Chen CH, Kung CT, Ko SF, Liu PP *et al.* Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:312-6.
- 61.Navasa M, Planas R, Clemente G, Vargas V, Guarner C, Follo A, Llovet JM, Viver JM, Obrador A, Rodrigo L, Rimola A *et al.* Oral ofloxacin vs intravenous cefotaxime in the treatment of noncomplicated spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Results of a multicenter, randomized trial. *Gastroenterology* 1996; 111:1011-7.
- 62.Aguayo Leiva IR, Fernández-Guarino M, Rivero M *et al.* Celulitis en pacientes con cirrosis enfoque clínico-terapéutico. *Piel* 2009; 24:35-9.
- 63.Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, Sainz S, Anguera A, Cussó X, Balanzo J, Vilardell F. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103:1267-72.
- 64.Bellot P, Jara PL, Martínez B. Problemas actuales en la prevención y tratamiento de las infecciones en pacientes con cirrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33(10):729–740.

65. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Lien JM, Tian YC, Fang JT, *et al.* Low serum concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis. *J Hepatol.* 2009;50:906–15
66. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
67. Na SH, Kim EJ, Nam EY, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, Park SW, Kim HB, Oh MD, Kim NJ. Comparison of clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis and culture negative neutrocytic ascites. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Oct 31:1-5.
68. Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology.* 1985;5:463–7.
69. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, *et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39:746–53.
70. Pannen BH, Bauer M, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG. Endotoxin pretreatment enhances portal venous contractile response to endothelin-1. *Am J Physiol.* 1996;270(1 Pt 2):H7–15.
71. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut.* 2005; 54:556–63.
72. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:247–54.
73. Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, Davis GL, López R, Boone J, *et al.* Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2008; 135:803–7.
74. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, *et al.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000; 32:142–53.

75. Klímová K, Padilla C, Ávila JC, Clemente G, Ochoa A. Epidemiology of bacterial infections in patients with liver cirrhosis. Experience in a Spanish tertiary health center. *Biomedica*. 2016 Mar 3; 36(1):121-32.
76. Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: A retrospective analysis of 324 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul; 95(30):e4270.
77. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, *et al*. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1230–6.
78. Solé C, Solà E, Ginès P. Response to nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: discussing a specific infection treatment algorithm. *Liver Int*. 2016 Jul;36(7):1075-6.
79. Bae S, Kim T, Kim MC, Chong YP, Kim SH, Sung H, Lim YS, Lee SO, Kim MN, Kim YS, Woo JH, Choi SH. Clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis caused by *Enterobacter* species versus *Escherichia coli*: a matched case-control study. *BMC Infect Dis*. 2016 Jun 7;16:252.
80. Poca M, Alvarado-Tapias E, Concepción M, Pérez-Cameo C, Cañete N, Gich I. G. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Sep;44(6):629-37.
81. Özdoğan OC. Empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Should we start direct broader-spectrum antibiotics or not? *Turk J Gastroenterol*. 2016 May;27(3):294-5.
82. Jindal A, Kumar M, Bhadoria AS, Maiwall R, Sarin SK. Response to Treatment of spontaneous bacterial peritonitis: beyond the current international guidelines. *Liver Int*. 2016 Jun;36(6):919.
83. Dănulescu RM, Stanciu C, Trifan A. Evaluation of prognostic factors in decompensated liver cirrhosis with ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015 Oct-Dec;119(4):1018-24.
84. Fiore M, Andreana L, Leone S. Treatment of spontaneous bacterial peritonitis: beyond the current international guidelines. *Liver Int*. 2016 Jun;36(6):918.

85. Klímová K, Padilla C, Ávila JC, Clemente G, Ochoa A. Epidemiology of bacterial infections in patients with liver cirrhosis. Experience in a Spanish tertiary health center. *Biomedica*. 2016 Mar 3; 36(1):121-32.
86. Salerno F, Borzio M, Pedicino C, Simonetti R, Rossini A, Boccia S, Cacciola I. The impact of infection by multidrug-resistant agents in patients with cirrhosis. A multicenter prospective study. *Liver Int*. 2016 Jul 1.
87. Singh V, Dheerendra PC, Singh B. Midridines versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in the cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterology*. 2008; 103:1399-405.
88. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure. Part I: Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006; 74:756-62.
89. Torre W, Suárez F, Rodríguez JI, Rivas J, Sobrido F, Torres J. Pleural empyema as a complication of the sclerotherapy of esophageal varices. *An Med Interna*. 1993 Apr; 10(4):185-7.
90. Primo J, Hinojosa J, Moreno MJ, *et al*. Empiema bacteriano espontáneo en un paciente con cirrosis hepática. *Rev Esp Enf Digest* 1991; 79: 296-297
91. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol*. 2016 Feb 28;8(6):307-21.
92. Fernández-Esparrach G, Sendino O, Araujo I, Pellisé M, Almela M, González-Suárez B, López-Cerón M, Córdova H. Incidence of bacteremia in cirrhotic patients undergoing upper endoscopic ultrasonography. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun-Jul;37(6):327-33.
93. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginés P *et al*. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotic with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-62.
94. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*, 41 (2005), pp. 422-433
95. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol*, 48 (2008), pp. 774-779

96. Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol*, 31 (1999), pp. 277-283
97. Gascon S, Pascual J, Plazas J, Sanchez R, France J, Mas P. Norfloxacin decreases bacterial adherence of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* isolated from patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 21 (2005), pp. 701-707.
98. Bajaj JS, Zadvornova D.M, Heuman M, Hafeezullah R.G, Hoffmann A.J., Sanyal. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*, 104 (2009), pp. 1130-1134.
99. Azanza JR, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o *hepática*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 27, Issue 10, Pages 593-599.
100. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Informe EPINE 2015 (Internet).
101. García Ordóñez MA, Colmenero Castillo JD. Modelos pronósticos en bacteriemia y sepsis. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 53-55.
102. Greenberg BM, Atmar RI, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. *J Infect*. 2005; 50: 288.
103. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18:353-58
104. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodriguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiolol Clin*. 2007; 25: 111-130.
105. Siegman-Igran y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, *et al*. Rappraisal of community-acquired bacteremia: A proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1431-9.

106. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 1988; 16(3):128-40.
107. Ortega M, Almela M, Martínez JA, Marco F, Soriano A, López J, et al. Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26(7):453-7.
108. Ono Y, Watanabe T, Matsumoto K, et al. Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood. *J Infect Chemother*. 2004;10:200–207
109. Ortiz M, Mauri M, Capdevilla JA. Manejo general y extrahospitalario del paciente con comorbilidad y sospecha de enfermedad infecciosa. Valoración del paciente febril y comorbilidad. *Medicine* 2010; 10: 3373-80.
110. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2004; 40:247–54.
111. Lizarralde Palacios E, Gutiérrez Macías A, Martínez Odriozola P, Franco Vicario R, García Jiménez N, Miguel de la Villa F. Bacteriemia adquirida en la comunidad: elaboración de un modelo de predicción clínica en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123(7):241-6.
112. Muñoz P, Simarro N, Rivera M, Alonso R, Alcalá L, Bouza E. Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004; 49(4):237-41.
113. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6):1644-55.
114. Vallés J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis*. 1997; 24(3):387-95.

- 115.Roig PP, López MM, Martín C, Zorraquino A, Sánchez B, Navarro V, *et al.* Bacteriemia por *Capnocytophaga* sp: presentación de 2 casos, uno con endocarditis. Revisión de la literatura. *An Med Interna.* 1996; 13(4):185-7.
- 116.Guttigoli A, Zaman MM. Bacteremia and possible endocarditis caused by *Moraxella phenylpyruvica*. *South Med J.* 2000; 93(7):708-9.
- 117.Bearman GM, Wenzel RP. Bacteremias: a leading cause of death. *Arch Med Res.* 2005; 36(6):646-59.
- 118.Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, *et al.* Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect.* 2008; 56(1):27-34.
- 119.Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, *et al.* Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002; 137(10):791-7.
- 120.Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest.* 2000; 123(5):1615-24.
- 121.Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 20(6):412-8.
- 122.Pazos Anon R, Fernández Rodríguez R, Paz Vidal I, Tinajas A, Cantón I, Abel V, *et al.* Factores pronóstico de bacteriemia: estudio prospectivo. *An Med Interna.* 2001; 18(8):415-20.
- 123.McCabe WR JG. Gram-negative bacteremia. Etiology and ecology *Arch Intern Med.* 1962;110:847.
- 124.Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5):373-83.
- 125.Fariñas MC, Ballesteros MA, Miñambres E, Saravia G. Sepsis y shock séptico. *Medicine.* 2010; 10: 3282-92.

126. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(8):3655-60.
127. Bearman GM, Wenzel RP. *Bacteremias: a leading cause of death.* *Arch Med Res.* 2005; 36(6):646-59.
128. Sabatier C, Peredo R, Valles J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2009; 33 (7): 336-345.
129. Marshall JC, Abdullah al Naqbi. Principles of source control in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25: 753-768.
130. De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 489-494.
131. Gómez Gómez J, Baños Hurtado V. Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos. Capítulo 18. Bases para el uso racional de antibióticos en la práctica clínica. Edición 2004. Pags. 241-250.
132. Luzzaro F, Ortisi G, Larossa M, Drago M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2011; 69: 363-69.
133. Gustot T, Durand F, Lebrec D, *et al.* Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50:2022–2033
134. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemia infection caused by extended-spectrum beta lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL *Escherichia coli* bacteraemia. *J Infect* 2007; 55: 254-259.
135. Kang CI, Kim SH, Kim HB, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 741-751.
136. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes it can hurt. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1350-3.
137. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(9):3188-94.

138. Indicaciones y valoración clínica del hemocultivo. Sánchez C, Rodríguez-Creixems M, Muñoz P. Servicio de Microbiología. Hospital General universitario Gregorio Marañón . Madrid. España. *Medicine*, 2010; 10: 3313-6.
139. Gobernado Serrano M, López Hontangas JL, Córdoba Cortijo J. Métodos microbiológicos en el diagnóstico de las infecciones. En: *Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos*, editor 2004. Pág 9-24. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad de los antimicrobianos. ED. 2000. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Coordinador: García Rodríguez JA. Autores: Cantón R, Elías García J, Gómez-Lus ML, Martínez Martínez L, Rodríguez-Avil C, Vila J. (Internet)
140. Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Juan M, Pareja A, Cifuentes C, *et al.* Bacteriemia en pacientes muy ancianos: factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25; 612-8.
141. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, *et al.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(9):1249-72.
142. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(6):2275-8.
143. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19(4):788-802.
144. Khatib R, Riederer KM, Clark JA, Khatib S, Briski LE, Wilson FM. Coagulase-negative staphylococci in multiple blood cultures: strain relatedness and determinants of same-strain bacteremia. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(4):816-20.
145. Fernández Rufete A, García Vázquez E, Hernández Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gómez J. Bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa* negative: análisis de factores pronósticos e influencia del tratamiento antibiótico. *Rev Esp Quimioterap* 2012; 25: 199-205.
146. Kassis C, Rangaraj G, Jiang Y, Hachem RY, Raad I. Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(10):3255-60.

147. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, *et al.* Nosocomial bacteremia in a Large Spanish Teaching Hospital: Analysis of Factors Influencing Prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 203-210.
148. Martínez Luengas F. Grupo de Estudio de la Bacteriemia. Bacteriemia en seis hospitales españoles. *Med Clin* 1986; 86: 221-232.
149. Nielsen SL, Pedersen C, Jensen TG, Gradel KO, Kolmos HJ, Lassen AT. Decreasing incidence rates of bacteremia. a 9 year population based study. *J of Infection* 2014; 69: 51-59.
150. Munita S José M, Araos B Rafael, Pérez G Jorge, Álvarez V Alejandra, Canals C Magdalena *et al.* Bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Rev chil infectol.* 2011; 28(1):35–9.
151. Ruiz-Giardin J. M., Noguero Asensio A. Bacteriemias. *An. Med. Interna (Madrid)* 2005; 22 (3): 5-9.
152. Gómez J, García Vázquez E, Gobernado M. Tratamiento etiológico de los Grandes síndromes Infecciosos. En (Gómez J, Gobernado M. Eds) *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergon Ed. 5ª Edición. 2013: 739-760.
153. García A, García Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Hernández Torres A, Ruiz Gómez J. Bacteriemia por E. Coli: factores predictivos de presencia de BLEE e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes.
154. Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69: 255-261.
155. Paterson DL, Lo WC, Von Gottberg M, Mohapatra S, Casellas JM, Goosens H, *et al.* International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* Bacteriemia; implications of extended-spectrum-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 26-32.
156. Hen H, Bai M, Qi X, Liu L, He C, Yin Z, Fan D, Han G. Child-Na score: a predictive model for survival in cirrhotic patients with symptomatic portal hypertension treated with TIPS. *PLoS One*. 2013 Nov 11;8(11):e79637
157. Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Jun;19(2):105-15.

158. Montagnese S, De Rui M, Schiff S, Ceranto E, Valenti P, Angeli P, Cillo U, Zanusi G, Gatta A, Amodio P, Merkel C. Prognostic benefit of the addition of a quantitative index of hepatic encephalopathy to the MELD score: the MELD-EEG. *Liver Int.* 2015 Jan;35(1):58-64.
159. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathed J, Rice L, Young EJ. Manifestations of sepsis. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147:1.895-1.906.
160. Jacobs ER, Bone RC. Clinical Indicators in Sepsis and septic adults respiratory distress syndrome. *Med Clin of North Am* 1986; 70:921-932.
161. Hawkins C, Husang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: an analysis of risk factors and outcome. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1861-71.
162. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, Leone M, Vincent JL; EPIC II Investigators. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis.* 2014 Jul 29;14:420
163. Acevedo J, Fernández J. New determinants of prognosis in bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 21;20(23):7252-9.
164. Acevedo J, Prado V, Fernández J. Changing options for prevention and treatment of infections in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014 Jun; 12(2):256-67.
165. Torres A. Complicaciones de la cirrosis hepática: ascitis, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y estado nutricional. *Revista de Gastroenterología de México.* 2014; 79(Supl 1):5-7
166. Kodem S. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis of liver with ascites with special reference to serial ascitic fluid cell count as prognostic marker. *J Assoc Physicians India.* 2016 Jan; 64(1):105.
167. Dănulescu RM, Stanciu C, Trifan A. evaluation of prognostic factors in decompensated liver cirrhosis with ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2015 Oct-Dec;119(4):1018-24.
168. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Clin* 2004; 32: S513-526.

169. Bouman C, Kellum JA, Lameire N, Levin N: Definition for acute renal failure. 2ª conferencia Internacional de Consenso de la Acute Dialysis Quality Initiative. <http://www.ccm.upmc.edu/adqi/ADQI2g1.pdf>
170. Páramo JA. Disseminated intravascular coagulation. *Med Clin (Barc)*. 2006 Nov 25;127(20):785-9
171. De Luis Cabezón N, Sánchez Castro I, Bengoetxea Uriarte UX, Rodrigo Casanova MP. Acute respiratory distress syndrome: a review of the Berlin definition. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2014 Jun-Jul;61(6):319-27.
172. Mensa J, Barberan J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Alvarez Lerma F, Borges M, Serrano R, Leon C. Guía de tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioterapia* 2008; 21: 234-258.
173. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, et al. Consensus document for the treatment of bacteriemia and endocarditis caused by methicillin –resistant *Staphylococcus aureus*. *Enf Inf Microbiol Clin* 2009; 27:105-115-
174. Vergidis PI, Falagas ME. New antibiotic agents for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: S60-65.
175. Lee CC, Lee NY, Yan JJ, Lee HC, Chen PL et al. Bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae*: Role of carbapenem therapy. *Antimicrob Ag Chemother* 2010; 54: 3551-3556.
176. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori R et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51: 1897-1994.
177. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 348:1546-54.
178. Brandolini M, Corbella M, De Silvestri A, Tinelli C *et al*. Epidemiological characteristics of bloodstream infections in patients with different degrees of liver disease. *Infection* (2015) 43: 561-567.

179. Bou Ricardo, Perpiñán J, Ramos P, Peris M, Aguilar A y Garcés R. Incidencia e impacto de las bacteriemias durante los dos primeros años de apertura de un nuevo hospital. *Med Clin (Barc)*. 2002; 120(6):213-5.
180. Henry NK, McLimans CA, Wright AJ, Thompson RL, Wilson WR, Washington JA. Microbiological and clinical evaluation of the isolator lysis-centrifugation blood culture tube. *J Clin Microbiol*. 1983; 17(5):864-9.
181. Giraldo A, Barraza M, Villa H, Martínez J, García G. Caracterización epidemiológica de pacientes con cirrosis en una consulta de gastroenterología en Pereira, Colombia, 2009-2012. *Rev Med Risaralda*. 2014;20(5):86-94.).
182. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes *mellitus* in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly*. 2008; 138(35-36):512-9.
183. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2542-54.
184. Alos JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 Suppl 4:3-8.
185. Klímová K, Padilla C, Ávila JC, Clemente G, Ochoa A. Epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática, experiencia de un centro español de atención terciaria. *Biomedica* 2016 Mar 3; 36(1):121-32.
186. Mathurin S, Chapelet A, Spanevello V, Sayago G, Balparda C, Virga E *et al*. Infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2009 Abr; 69(2): 229-238.
187. Yang Y, Li L, Qu C, Zeng B, Liang S, Luo Z, Wang X, Zhong C. Diagnostic Accuracy of Serum Procalcitonin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Due to End-stage Liver Disease: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(49):e2077.
188. Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):502-5.
189. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver*. 1991 Dec;11(6):334-9.

190. Qu J, Feng P, Luo Y, Lu X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver diseases: A retrospective analysis of 324 cases. *Medicine* 2016 Jul; 95(30):e4270.
191. Villarreal E, Vacela K, Gordon M, Calbuig C, Alonso R, Ruiz J, Kot P, Babiloni D. Utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de infección en el paciente crítico con cirrosis hepática. *Med Intensiva*, 2016; 40 (2):84-89
192. Barakat A, Metwaly AA, Nasr FM, El.Ghannam, El M, Taleb H. Impact of hyponatremia on frequency of complications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Electron physician*. 2015;7(6):1349-58.
193. Lasa Juan S., Fernández Recalde María L., Finn Bárbara C., Bruetman Julio E., Peroni José, Young Pablo. Bacteriemia en pacientes internados con celulitis. *Medicina (B. Aires)* .2012 Ago; 72(4):298-304.
194. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(3):309-17.
195. Jerassy Z, Yinnon AM, Mazouz-Cohen S, Benenson S, Schlesinger Y, Rudensky B, *et al*. Prospective hospital-wide studies of 505 patients with nosocomial bacteraemia in 1997 and 2002. *J Hosp Infect*. 2006; 62(2):230-6.
196. Son JS, Song JH, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim SW, *et al*. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(7):992-8.
197. Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Kang SJ, Park SY, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Clinical impact of antimicrobial resistance on outcome. *Microbial Drug Resistance* 2011; 17: 305-12.
198. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med*. 2006; 34(10):2588-95.
199. Bourbeau PP, Foltzer M. Routine incubation of BacT/ALERT FA and FN blood culture bottles for more than 3 days may not be necessary. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(5):2506-9.

200. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(11):1677-80.
201. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, *et al.* Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Elsevier Inc.; 2010;8(11):979–85.e1.
202. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, *et al.* Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(8):1118-26.
203. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2012;4(5):158
204. Thulstrup A, Sørensen H, Schønheyder H, Møller J, Tage J. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2000;31(6):1357–61.
205. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2009; 33(7):336-45.
206. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Roca D, *et al.* Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology.* 2012; 55(5):1551–61.
207. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56(SUPPL. 1):1–12
208. Strauss E. The impact of bacterial infections on survival of patients with decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2014;13(1):7–19.
209. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(3):617-24.
210. Cantón R MM, Baquero F. Mecanismos de multirresistencia e importancia actual en microorganismos grampositivos y gramnegativos. *Enf Inf Microbiol Clin.* 2006; 5(5):3-16.
211. Sánchez DL, Castañeda X (dir), Carreño M (dir). Factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteriemia en pacientes adultos cirróticos hospitalizados. [tesis

- en Internet]. [Bogotá]: Universidad del Rosario; 2016 [citada 28 febrero 2017]. Recuperada a partir de <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/12357/Factores%20De%20Riesgo%20Asociados%20Al%20Desarrollo%20de%20Bacteremia%20en%20Cirróticos.pdf?sequence=1>.
212. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 348:1546-54.
213. Calbo E, Valdés E, Ochoa de Echaguen A, Fleites A, Molinos L, Xercavins M, et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia in COPD patients: better outcomes than expected. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28(8):971-6.
214. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med*. 2003; 115(7):529-35.
215. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, Jr., et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(3):329-37.
216. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010; 25(2):276-81.
217. Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Source of infection and other factors associated with case fatality in community-acquired bacteremia--a Danish population-based cohort study from 1992 to 1997. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9(8):793-802.
218. Pazos Anon R, Fernández Rodríguez R, Paz Vidal I, Tinajas A, Cantón I, Abel V, et al. Factores pronósticos de bacteriemia: estudio prospectivo. *An Med Interna*. 2001; 18(8):415-20.
219. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med*. 2003; 115(7):529-35.

- 220.Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, *et al.* Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136(5):1237-48.
- 221.Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. 1998; 244(5):379-86.
- 222.Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9(5):412-8.
- 223.Scarsi KK, Feinglass JM, Scheetz MH, Postelnick MJ, Bolon MK, Noskin GA. Impact of inactive empiric antimicrobial therapy on inpatient mortality and length of stay. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(10):3355-60.
- 224.Osih RB, McGregor JC, Rich SE, Moore AC, Furuno JP, Perencevich EN, *et al.* Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(3):839-44.
- 225.Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence*. 2016;5594 (May):00–00.
- 226.Chen SY, Tsai CL, Lin CH, Lee CC, Chiang WC, Wang JL, *et al.* Impact of liver cirrhosis on mortality in patients with community-acquired bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Elsevier Inc.; 2009;64(2):124–30.
- 227.Linderroth G, Jepsen P, Schønheyder HC, Johnsen SP, Sørensen HT Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Apr;30(4):636-4.

9. ANEXOS

Significación clínica de la bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática

Anexo 1.

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

DATOS PACIENTE	Sexo Edad Comorbilidad: HTA, DM, EPOC, obesidad, OH, tabaco, IRC, cardiopatía, inmunodeprimidos
CIRROSIS HEPÁTICA	Etiología Clasificación Child-Pugh MELD MELD-Na
FACTORES DE RIESGO	Ingresos previos Factores predisponentes: vía periférica, vía central, sonda vesical, paracentesis, endoscopia terapéutica, TIPS, profilaxis PBE y antibiótico Motivo de ingreso: hemorragia digestiva, ascitis, fiebre, encefalopatía hepática, deterioro del estado general, disnea, tratamiento médico, otros,..
BACTERIEMIA	Origen: comunitaria, nosocomial, RCS Foco: primario, urinario, técnicas invasivas, cutáneo, abdominal, respiratorio Índice de Pitt Mc Cabe Índice de Charlson
DATOS DE LABORATORIO	PCR PCT Creatinina Hemoglobina Leucocitos Tiempo de protombina Na Albúmina
MICROORGANISMOS AISLADOS	<ul style="list-style-type: none"> - Grampositivos - Gramnegativos - Resistencias detectadas
ANTIBIÓTICO	<ul style="list-style-type: none"> - Uso previo - Antibiótico empírico - Antibiótico definitivo

Anexo 2. ESCALA COMORBILIDAD DE CHARLSON

Infarto de Miocardio	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica (aneurisma Ao 6 cm)	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Hipertensión arterial	1
Alcoholismo	1
Enfermedad tromboembólica	1
Arritmia	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía leve (sin hipertensión portal incluye hepatopatía crónica)	1
Diabetes <i>mellitus</i> sin afectación del órgano diana	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-grave	2
Diabetes con afectación de órganos diana (retinopatía, nefropatía)	2
Tumor sin metástasis (excluir si más de 5 años desde diagnóstico)	2
Leucemia Aguda o Crónica	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido con metástasis /SIDA	6

Anexo 3. INDICE DE GRAVEDAD DE BACTERIEMIA DE PITT

TEMPERATURA	≤35°C	2
	35.1-36°C	1
	36.1-38.9°C	0
	≥40°C	1
TENSIÓN ARTERIAL	Caída de 30 mmHg en la TAS o de 20 mmHg en TAD	2
	Drogas vasoactivas	2
	TAS < 90 mmHg	2
VENTILACIÓN MECÁNICA		2
PARADA CARDÍACA		4
ESTATUS MENTAL	Alerta	0
	Desorientado	1
	Estuporoso	2
	Coma	4

Anexo 4. ESCALA PRONÓSTICA CHILD-PUGH

Parámetros	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis	ausente	leve	moderada
Bilirrubina, mg/dl	≤2	2-3	>3
Albúmina, g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protombina	1-3	4-6	>6
INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	no	Grado I-2	Grado 3-4