

ARTÍCULO ORIGINAL

Epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática, experiencia de un centro español de atención terciaria

Katerina Klímová, Camilo Padilla, Juan Carlos Ávila, Gerardo Clemente, Alejandra Ochoa

Servicio Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Introducción. Las infecciones bacterianas representan una complicación grave de la cirrosis. En los últimos años se han observado cambios en el espectro microbiológico de estas infecciones, fundamentalmente, el aumento de infecciones por gérmenes multirresistentes.

Objetivo. Establecer la proporción de infecciones por microorganismos multirresistentes en pacientes cirróticos ingresados en un centro de atención de Madrid, y analizar su epidemiología, factores de riesgo e impacto clínico.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron 294 pacientes hospitalizados por infección bacteriana en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, entre junio de 2011 y junio de 2013.

Resultados. Se aislaron 310 microorganismos de 223 pacientes; 109 (35,2 %) eran Gram positivos, 167 (53,9 %), Gram negativos, y 34 (11 %), hongos. El agente etiológico más frecuente fue *Escherichia 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 choque séptico ($p=0,05$), y presentaron peor función hepática y alta mortalidad durante la estancia hospitalaria ($p=0,017$). El ingreso previo, el uso de antibióticos en los 60 días anteriores, la adquisición de la infección en el hospital o asociada a un ingreso reciente y el aislamiento de bacterias en los cultivos de control, se determinaron como posibles factores de riesgo para el desarrollo de la infección multirresistente.

Discusión. Los resultados del estudio confirmaron que el espectro microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis ha sufrido importantes cambios. Las infecciones por gérmenes 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.

Palabras clave: infecciones bacterianas/epidemiología, cirrosis hepática, farmacorresistencia bacteriana múltiple, antibacterianos, factores de riesgo.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2600>

Epidemiology of bacterial infections in patients with liver cirrhosis. Experience in a Spanish tertiary health center

Introduction: Bacterial infections represent a serious complication of liver cirrhosis. Traditionally, Gram negative bacteria have been described as the microorganisms responsible for the majority of the infections. However, in the past few years, changes in the microbiological spectrum have been described, and multiresistant bacteria are observed more frequently.

Objective: To assess the proportion of patients with infections caused by multiresistant bacteria admitted to our hospital, and to obtain information about their epidemiology, risk factors and clinical impact.

Materials and methods: We performed a retrospective evaluation of 294 cirrhotic patients admitted to our unit due to infection between June, 2011, and June, 2013.

Results: We isolated 310 microorganisms from 294 patients; 109 (35.2%) were Gram positive, 167 (53.9%), Gram negative, and 34, fungi (11%). As for the microbiological agents, the most frequent was *Escherichia coli* (98 isolations). The infection was community-acquired in 22.9% of cases, healthcare-associated in 38.1% and nosocomial in 39%. Worse liver infections and septic shock were more frequent

Contribución de los autores:

Katerina Klímová, Alejandra Ochoa, Gerardo Clemente: diseño y metodología del proyecto

Katerina Klímová: recolección de los datos

Katerina Klímová, Camilo Padilla, Juan Carlos Ávila: análisis de los datos

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

among patients with multiresistant isolates ($p=0.05$); and intrahospital mortality was also higher among them ($p=0.017$). Previous hospital admission, antibiotic treatment 60 days before, nosocomial or healthcare-associated acquisition and bacterial isolation in control cultures were identified as possible risk factors for the development of multiresistant infection.

Discussion: The results of our study confirm that important changes have occurred in the microbiological spectrum of bacterial infections in patients with liver cirrhosis. Multiresistant bacteria are associated with high morbidity and mortality, as well as failure of traditional antibiotic treatment. Successful control of the infection requires an early identification of patients at risk.

Key words: Bacterial infections/epidemiology; liver cirrhosis; drug resistance, multiple, bacterial; anti-bacterial agents; risk factors.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2600>

Las infecciones bacterianas representan una complicación grave y frecuente de la cirrosis hepática con una alta morbimortalidad y, además, tienen una incidencia elevada comparada con la población general (1). De hecho, son una de las causas más frecuentes de hospitalización y, también, una de las principales razones de la progresión y las complicaciones de esta enfermedad (2).

En estudios recientes se ha demostrado que entre 32 y 34 % de los pacientes cirróticos desarrollan una infección al ingreso o durante su hospitalización, mientras que la incidencia de infecciones en la población general es de 5 a 7 %, lo que corrobora que la cirrosis es una enfermedad que determina un estado de inmunodeficiencia adquirida (3). Además, se han establecido otros mecanismos patogénicos responsables del aumento del riesgo de infección en estos enfermos, como son la disbacteriosis de la flora intestinal y el proliferación bacteriana excesiva (4). Se estima que la mortalidad de los pacientes hospitalizados con cirrosis que desarrollan una infección bacteriana, es hasta cinco veces superior a la de los pacientes cirróticos no infectados (5). La mortalidad acumulada después de cualquier infección en pacientes con cirrosis es de 43,5 % (6).

Las infecciones más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea (25 %), la infección urinaria (20 %), las infecciones pulmonares consolidadas (15 %), la celulitis y la bacteriemia espontánea (7).

Los gérmenes aerobios Gram negativos, principalmente *Escherichia coli*, se han descrito como los responsables de la mayoría de las infecciones. No

obstante, en los últimos años la epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis ha cambiado. Existe un aumento de la incidencia de infecciones causadas por microorganismos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación y quinolonas, y por cocos Gram positivos, sobre todo en las infecciones hospitalarias o de pacientes que han estado recientemente en contacto con el ambiente hospitalario (8,9).

En la práctica clínica, las cefalosporinas de tercera generación se han establecido como el tratamiento estándar de la peritonitis bacteriana y la bacteriemia espontánea (10). Sin embargo, la eficacia de este tratamiento antibiótico empírico en las infecciones hospitalarias es muy baja en el contexto de las infecciones por bacterias multirresistentes que, además, se asocian más frecuentemente a la descompensación de la cirrosis y el aumento de la mortalidad.

La administración correcta y temprana de los antibióticos resulta en una mejoría de la supervivencia. Por ello, se ha sugerido que las infecciones hospitalarias deberían tratarse con antibióticos de amplio espectro, como los carbapenems y la tigeciclina (8).

Es importante tener en cuenta que la presentación clínica de la infección en enfermos de cirrosis, puede ser diferente a la de la población general. Muchas veces los enfermos no presentan síntomas típicos de infección como la fiebre, pero sí signos de encefalopatía hepática o, incluso, deterioro de la función renal o hepática comprobado por los análisis.

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de las infecciones por gérmenes multirresistentes, los factores de riesgo y su impacto clínico en el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática, así como la prevalencia, la epidemiología, los factores de riesgo y el impacto clínico de las infecciones por bacterias multirresistentes en pacientes cirróticos ingresados en nuestro centro.

Correspondencia:

Katerina Klímová, Servicio Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle Dr. Esquerdo 46, 280 07, Madrid, España

Teléfono: (34) 915 86 80 00

katerina_klimova@yahoo.com

Recibido: 05/11/14; aceptado: 21/08/15

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron 329 pacientes con cirrosis hepática de diferentes etiologías y con sospecha de infección bacteriana, que ingresaron al Servicio Aparato Digestivo del Hospital Gregorio Marañón, entre junio de 2011 y junio de 2013. Los pacientes con trasplante hepático o con infección por HIV, con CD4+ de menos de 500 células/dl u otro tipo de inmunodeficiencia (35 casos), se excluyeron del estudio, por lo que finalmente se analizaron 294 pacientes. Para el análisis estadístico se incluyeron únicamente los 223 enfermos con infección confirmada mediante cultivos microbiológicos positivos, en los que se aisló un total de 310 microorganismos. Los pacientes con varios episodios de infección durante una misma estancia, solo se valoraron en el primero. En la figura 1 se muestra un diagrama de flujo que explica la selección de pacientes para el estudio.

El diagnóstico de cirrosis se estableció histológicamente o por la combinación de hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos.

El diagnóstico de infección se basó en los siguientes criterios:

1) *peritonitis bacteriana espontánea o empiema espontáneo*: recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico o pleural de 250/mm³ o más, independientemente del resultado de los cultivos correspondientes;

2) *bacteriemia espontánea del paciente cirrótico*: hemocultivos positivos en ausencia de foco primario de la infección;

3) *infección urinaria*: síntomas urinarios asociados a más de 10 leucocitos por campo en sedimento urinario o urocultivo positivo, o

4) *neumonía*: síntomas y signos de infección respiratoria leve, como fiebre, disnea y dolor torácico, con auscultación pulmonar también sugestiva, así como infiltrado o consolidación en la radiografía de tórax. El diagnóstico de otros tipos de infección se hizo según los criterios convencionales (11).

Las infecciones diagnosticadas en el momento del ingreso o durante los primeros dos días de hospitalización, se clasificaron como relacionadas con la atención de salud en aquellos pacientes que habían estado previamente hospitalizados (ingreso reciente, ingreso durante al menos 48 horas en los 90 días anteriores, ingreso en residencia de rehabilitación, o larga estancia). Las infecciones diagnosticadas a partir de las primeras 48 horas de ingreso, se consideraron como hospitalarias. Las infecciones presentes al ingreso o en el curso de las primeras 48 horas de hospitalización, se definieron como adquiridas en la comunidad.

Las siguientes bacterias se consideraron multirresistentes: productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (por ejemplo, *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae*), enterobacterias sin

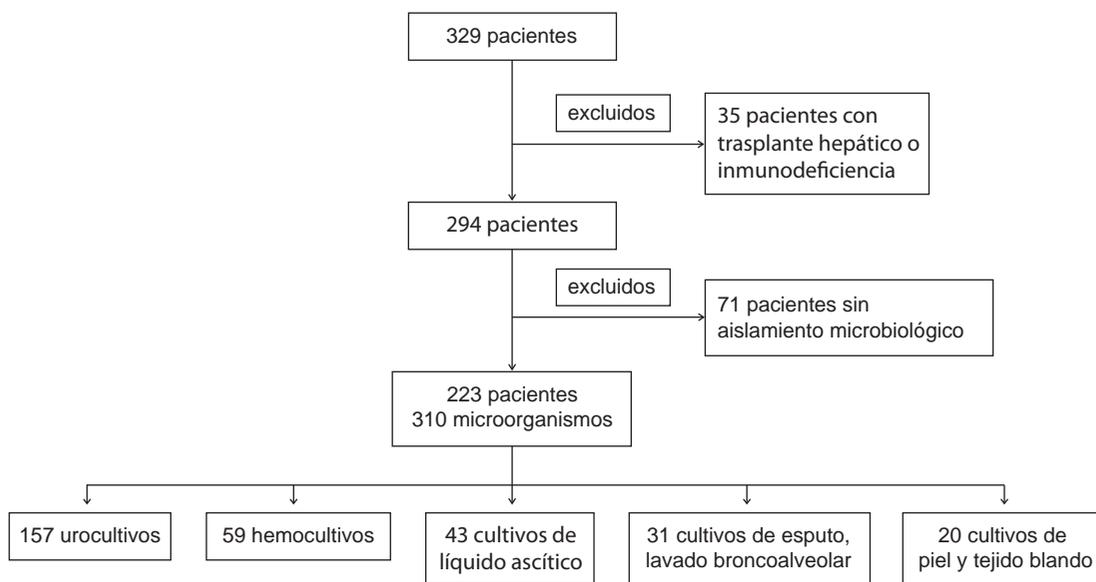


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los pacientes para el estudio

represión de la AmpC cromosómica (*Enterobacter* spp. o *Citrobacter* spp.), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a más de tres grupos de antibióticos, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Enterococcus faecium*.

Se consideró que la infección había remitido cuando se cumplía alguno de los siguientes criterios:

- 1) ausencia de manifestaciones clínicas de infección;
- 2) en caso de peritonitis bacteriana espontánea o empiema espontáneo, reducción del recuento de polimorfonucleares a menos de 250/mm³;
- 3) en caso de peritonitis bacteriana espontánea o empiema espontáneo, infección urinaria o bacteriemia, resultado negativo en cultivos previamente positivos, o
- 4) en neumonía, resolución de la imagen radiológica.

La presencia de insuficiencia renal, sepsis y choque séptico se definieron según los criterios convencionales. Independientemente del número de aislamientos bacterianos obtenidos, en cada episodio de infección se valoró la presencia de estas variables una vez.

En todos los pacientes con aislamiento microbiológico, se evaluó la información epidemiológica, clínica y la de los análisis: sexo, edad, etiología de la cirrosis, presencia de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, bilirrubina total, creatinina y la *International Normalized Ratio* (INR) al ingreso y al alta, la escala de Child-Pugh, los modelos de enfermedad hepática terminal sola (*Model for End-stage Liver Disease, MELD*) y con sodio sérico (MELD-Na) al ingreso y al alta, antecedente de ingreso reciente, profilaxis antibiótica con norfloxacino, uso de rifaximina y sintomatología al ingreso, así como el tratamiento antibiótico administrado, la dosis diaria definitiva, la duración del tratamiento, los motivos de su cambio y la idoneidad del tratamiento antibiótico según el antibiograma final.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo empleando la prueba t de Student para muestras independientes con variables continuas de distribución paramétrica, la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas con distribución no paramétrica y la de ji al cuadrado de Pearson para las variables

cualitativas. Se consideró estadísticamente significativo todo valor de p menor de 0,05. Se hizo un análisis de regresión logística univariado con las variables consideradas como potenciales factores de riesgo de mortalidad y, posteriormente, un análisis multivariado con las variables que resultaron estadísticamente significativas en el primer análisis. El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS Statistics 19.0® (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Características basales de los pacientes

Las características basales de los pacientes se resumen en el cuadro 1. Se destaca el hecho de que 149 de los 223 pacientes incluidos eran hombres (66,8 %), con una edad media de 64,77 años (desviación estándar, DE=12,65). En cuanto

Cuadro 1. Características básicas de los pacientes

Característica	Número de pacientes n (%) Media (rango)
Sexo	n=223
Mujer	54 (24,2)
Hombre	149 (66,8)
Edad (años)	64,77 (32-91)
Etiología de la cirrosis	
Alcohol	110 (49,3)
VHC	90 (40,3)
VHB	11 (4,9)
Autoinmunitaria	3 (1,3)
Betabloqueadores	
Sí	126 (56,5)
Hepatocarcinoma	
Sí	42 (18,8)
Estadio A-B	32 (76,2)
Estadio C-D	10 (23,8)
Insuficiencia renal crónica	
Sí	45 (20,2)
Diabetes mellitus	
Sí	71 (31,8)
Ingreso reciente (90 días)	
Sí	114 (51,1)
Tratamiento antibiótico previo	
Sí	95 (42,6)
Norfloxacina	
Sí	65 (29,1)
Rifaximina	
Sí	41 (18,4)
Análisis de sangre al ingreso	
Bilirrubina (mg/ml)	3,52 (0,2-33,3)
Creatinina (mg/ml)	1,37 (0,3-6,6)
MELD	14,64 (6-36)
Puntuación en la escala de Child Pugh	7,88 (5-13)
Análisis de sangre	
Bilirrubina (mg/ml)	3,19 (0,2-36,7)
Creatinina (mg/ml)	1,23 (0,38-5,36)
MELD	14,50 (6-38)

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B

a la etiología, la causa más frecuente de la cirrosis fue el alcoholismo crónico en 110 pacientes y la hepatitis C en 90 casos. Al ingreso, la media del MELD fue de 14,6 (DE=5,9), con bilirrubina media de 3,5 (DE=4,9), y creatinina media de 1,6 (DE=4,0).

El signo clínico de infección que predominó en el momento del ingreso fue la fiebre en 99 pacientes (44,4 %), seguido por la encefalopatía hepática en 61 pacientes (27,4 %).

Infecciones bacterianas

De los 310 aislamientos, 109 gérmenes (35,2 %) eran Gram positivos, 167 (53,9 %) eran Gram negativos, y 34 eran hongos (11 %). Se obtuvo aislamiento de 157 urocultivos (50,6 % de todos los aislamientos), 59 hemocultivos (19 %), 43 líquidos ascíticos (13,9 %), 31 muestras de esputo o broncoaspirado (10 %), y 20 muestras de piel o tejidos blandos (6,5 %). En cuanto a los agentes etiológicos, el más frecuente fue *E. coli*. La información sobre los aislamientos se resume en la figura 2.

Al excluir las infecciones fúngicas, se observó resistencia clínicamente significativa en 101 bacterias (36,2 % del total). Se determinó la

resistencia a la amoxicilina-ácido clavulánico en 98 bacterias de las 196 potencialmente sensibles (50,0 %), a piperacilina-tazobactam en 54 de 159 (34,0 %), a quinolonas en 148 de 240 (61,7 %), a carbapenems en 17 de 197 (8,6 %) y a vancomicina en uno de 100 (1,0 %) y a enterobacterias productoras de BLEE en 41 de 163 (25,2 %), así como presencia de AmpC en 11 de 162 (6,8 %) y resistencia a meticilina en 12 de 23 aislamientos de *Streptococcus aureus* (52,2 %).

Las infecciones habían sido adquiridas en la comunidad en 22,9 % de los casos, se asociaron con la atención de salud en 38,1 %, y se debieron a infección hospitalaria en 39 %. Más de la mitad de los pacientes refirió haber tenido una hospitalización en los 90 días anteriores, y 42,6 % había recibido antibióticos en los 60 días previos (figura 3); asimismo, 18,8 % de los pacientes con aislamiento microbiológico había estado tomando rifaximina para contrarrestar la encefalopatía hepática recurrente durante más de seis semanas.

Las cefalosporinas de tercera generación se emplearon como tratamiento empírico inicial en 35% de los pacientes, seguidas por los carbapenems en 28,3 %. En 78 enfermos fue necesario cambiar

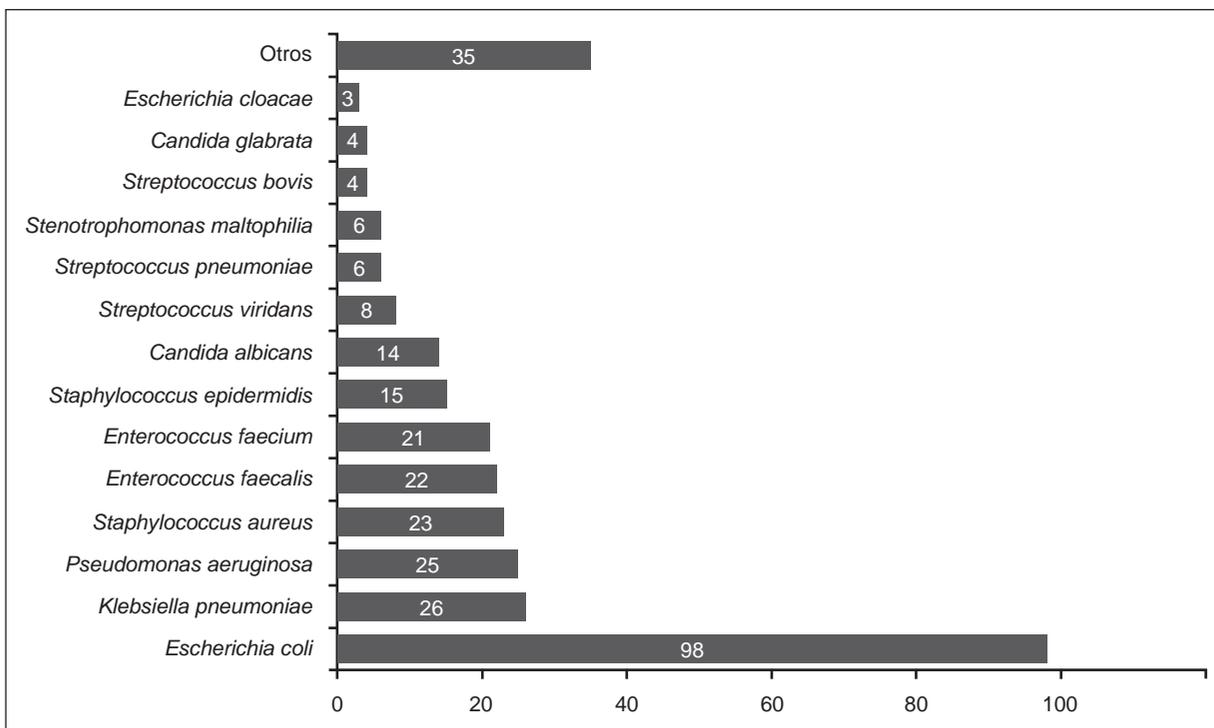


Figura 2. Todos los aislamientos microbiológicos, incluidos los aislamientos fúngicos (se expresan en números absolutos en el eje de las X)

el tratamiento debido a una mala evolución clínica durante las primeras 48 horas después del ingreso o ajustarlo según el antibiograma. Se añadió un carbapenem en 25,6 % de los casos y, vancomicina, en 23,8%, en tanto que 28 pacientes recibieron un tercer antibiótico, sobre todo debido a la evolución clínica desfavorable a pesar de un primer cambio de antibiótico.

Al ingreso, en 20,2 % de los pacientes se describió insuficiencia renal aguda, en 28,4 % la información era indicativa de sepsis, y en 10,2 % se determinó la presencia de choque séptico. La mortalidad global por infección hospitalaria fue de 12,9 %. En la figura 4 se compara el efecto clínico de las diferentes infecciones.

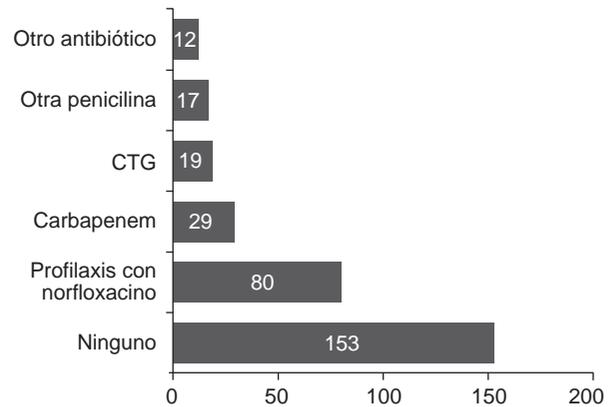
Aislamientos bacterianos y focos de infección

Infeción urinaria. Hubo 153 casos con sospecha de infección urinaria. Se aislaron 141 bacterias en 115 pacientes; 103 microorganismos eran Gram negativos y 38 eran Gram positivos. *Escherichia coli* fue la bacteria más frecuentemente aislada (61 pacientes; 52 %); 55 gérmenes (38,5 %) cumplían con los criterios de multiresistencia; 22 enterobacterias eran productoras de BLEE (22/103; 21,4 %), y se detectó resistencia a quinolonas en 89 de 138 pacientes (64,5 %), y, a amoxicilina-ácido clavulánico, en 51 de 107 (47,7 %).

En 40,0 % de los casos el antibiótico inicial fue una cefalosporina de tercera generación y en 22,0 % se emplearon carbapenems. Cuarenta pacientes necesitaron cambio de antibiótico: en 50 % de ellos, por mala evolución clínica durante las primeras 48 horas después del ingreso y, en 35 %, por ajuste del tratamiento con base en los resultados del antibiograma.

Peritonitis bacteriana espontánea. Se obtuvo el aislamiento microbiológico en 31 episodios de peritonitis bacteriana espontánea de 84 casos con recuento irregular de polimorfonucleares (tasa de aislamiento microbiológico de 36,9 %). Se aislaron 43 bacterias, 27 de ellas Gram positivas (62,8 %) y, nuevamente, *E. coli* fue la más frecuente (14 casos; 32,6 %), seguida por *S. aureus* (7; 16,3 %). Llama la atención que también hubo un caso de infección por *Listeria monocitogenes* y otro por *Streptococcus bovis*.

El 34,8 % de las bacterias cumplía con los criterios de multiresistencia. Más de la mitad de las enterobacterias eran productoras de BLEE (9/16; 56,3 %) y tres de los siete aislamientos de *S. aureus* eran resistentes a meticilina.



CTG: Cefalosporinas de tercera generación

Figura 3. Antibióticos administrados con mayor frecuencia durante los 60 días previos al ingreso (expresados en números absolutos en el eje de las X)

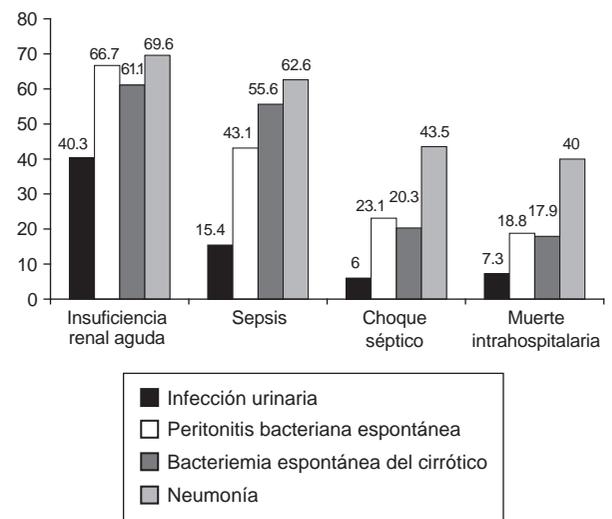


Figura 4. Impacto clínico de los diferentes tipos de infección. La proporción de pacientes con insuficiencia renal aguda, sepsis, choque séptico o muerte durante la estancia hospitalaria se expresa en porcentajes en el eje de las Y.

Los antibióticos empleados inicialmente en este grupo de pacientes fueron los carbapenems en 14 pacientes y las cefalosporinas de tercera generación en nueve, medicamentos que no fueron efectivos en 12 pacientes, los cuales recibieron un segundo antimicrobiano con base en los resultados del antibiograma.

Bacteriemia. Se hicieron hemocultivos en 112 pacientes (55,2 %), con aislamiento microbiológico en 43 de ellos. Se detectaron 52 bacterias, 50,9 % de las cuales eran Gram positivas; *E. coli* fue la más frecuente (18 casos). En nueve hemocultivos se aisló *Staphylococcus epidermidis* y, en seis, *S. aureus*. Dieciocho microorganismos (30,5 %)

cumplían con los criterios de multirresistencia; ocho de 24 enterobacterias eran productoras de BLEE y cuatro *S. aureus* tenían resistencia a metilina (66,7 %).

Al igual que en la peritonitis bacteriana espontánea, los carbapenems y las cefalosporinas de tercera generación fueron el tratamiento inicial de elección en 16 de los casos de bacteriemia, en tanto que en 22 pacientes tuvo que añadirse otro antibiótico al tratamiento.

Neumonía. Con respecto a las infecciones pulmonares consolidadas (con empiema asociado en cuatro casos), que fueron el motivo de ingreso de 67 pacientes, se obtuvieron 30 aislamientos microbiológicos en 19 de ellos, 12 Gram positivos, 10 Gram negativos y 8 hongos; los microorganismos más frecuentes fueron *S. aureus* (8 casos), *P. aeruginosa* (5 casos) y *E. coli* (3 casos). Se clasificaron 11 bacterias como multirresistentes (36,67 %); cuatro de ocho fueron SARM y, cuatro de 13, Gram negativas con carbapenemasas.

Llamó la atención que en 58,1 % de los casos la adquisición fue hospitalaria. Los antimicrobianos habitualmente administrados de forma empírica fueron los carbapenems (seis casos) y las cefalosporinas de tercera generación (5). También, cabe destacar que se presentó insuficiencia renal asociada en 69,6 % de los casos, sepsis en 82,6 % y choque séptico en 43,5 %. La mortalidad durante la estancia hospitalaria alcanzó el 40,0 %.

Análisis según la forma de adquisición

Las formas de adquisición de los diferentes tipos de infección se resumen en la figura 5.

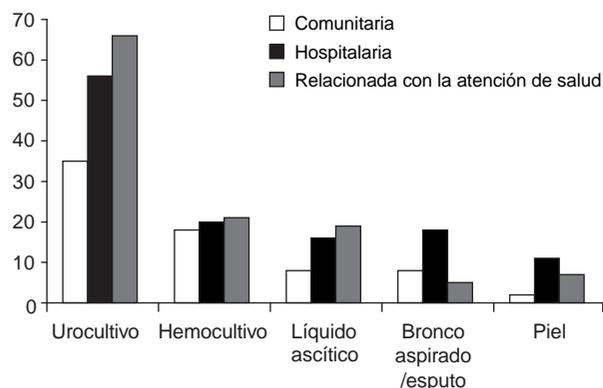


Figura 5. Proporción de infecciones adquiridas en la comunidad, infecciones relacionadas con la atención de salud y hospitalarias en cada tipo de infección (expresada en porcentaje en el eje de las Y)

Infecciones de adquisición comunitaria. En 67 de los pacientes la infección había sido adquirida en la comunidad, en la mayoría de ellos, causada por bacilos Gram negativos (64,2 % del total; 43 gérmenes). La mayoría de los microorganismos se aislaron en urocultivos (49,3 %) y en sangre (26,9 %). Los aislamientos fueron multirresistentes en 16,4 % de los casos; solo cuatro de 40 enterobacterias eran productoras de BLEE y uno de cuatro aislamientos de *S. Aureus* fue resistente a metilina. Hubo mortalidad durante la estancia hospitalaria en 14,6 % de los casos.

Infecciones hospitalarias. Ciento tres microorganismos se adquirieron durante la estancia hospitalaria. Los microorganismos Gram negativos representaron 49,7 % del total, los Gram positivos, 33,8 %, y los hongos, 16,5 %; 46 se aislaron de urocultivos, 18 de hemocultivos, 15 de muestras de las vías respiratorias, 16 de líquido ascítico y ocho de piel. Cuarenta y siete bacterias eran multirresistentes (45,6 %): la resistencia a quinolonas se observó en 45,0 % de las bacterias potencialmente sensibles, las BLEE, en 24,1 %, y los SARM, en 54,5 %; 21,4 % de los pacientes con infección hospitalaria fallecieron durante la estancia.

Infecciones relacionadas con la atención de salud. La adquisición de 118 microorganismos se relacionó con el contacto con el medio hospitalario. Los organismos Gram negativos fueron las bacterias más frecuentes (64,2 %). Los aislamientos bacterianos se obtuvieron de urocultivos (64 casos), de hemocultivos (21 casos), de líquido ascítico (19 casos) y de broncoaspirado o cultivo de esputo (4 casos); 39,4 % de las bacterias eran multirresistentes: 69,47 % tenía resistencia a quinolonas, 34,8 % de las enterobacterias eran productoras de BLEE y 62,5 % de los aislamientos de *S. aureus* fueron resistentes a la metilina. La mortalidad global durante la estancia hospitalaria fue de 19,3 % (cuadro 2).

Impacto clínico de las infecciones multirresistentes

Aislamientos multirresistentes. En el subgrupo de pacientes con aislamientos multirresistentes (91), se aislaron 101 microorganismos; 34,7 % de las bacterias eran Gram positivas y, 65,3 %, Gram negativas. En 23,8 % se trató del aislamiento de control; 55 bacterias se aislaron en urocultivo, 18 en hemocultivos, 13 en líquido ascítico y 11 en esputo o broncoaspirado (figura 6).

La adquisición de la infección se relacionó con el ámbito hospitalario (durante la estancia en estudio o relacionada con un ingreso reciente) en 75,3 % de los pacientes, y 59,0 % de ellos había recibido tratamiento con antibióticos en los 60 días previos al ingreso.

El patrón de resistencia a los antibióticos se resume en el cuadro 2. Se destaca que 86,0 % de los microorganismos fueron resistentes a quinolonas, todos los aislamientos de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina, y 61,5 % de las enterobacterias eran productoras de BLEE.

Se inició el tratamiento empírico con antibiótico de amplio espectro (carbapenems o vancomicina) en 53,9 % de los pacientes (46,2 y 7,7 %, respectivamente). En 40 pacientes hubo que añadir un segundo antibiótico por los motivos

anotados previamente, siendo la vancomicina y los carbapenems los más usados (12 y 9 casos, respectivamente). Por último, en 10 pacientes se añadió un tercer antimicrobiano; 42,3 % de los pacientes desarrolló sepsis y, 28,3 %, choque séptico, en tanto que 27 pacientes fallecieron durante la estancia en el hospital (26,7 %).

Aislamientos sin multiresistencia. En 132 pacientes se aislaron 178 bacterias que no cumplían con los criterios de multiresistencia: 88 se aislaron en urocultivos, 39 en hemocultivos, 30 en líquido ascítico, 14 en esputo o broncoaspirado y 7 en muestras cutáneas. En la figura 7 se muestran las bacterias aisladas con mayor frecuencia.

En 28,7 % de los casos la infección se había adquirido en la comunidad, 35,9 % se relacionó con la atención de salud y 35,4 % se adquirió en el

Cuadro 2. Proporción de bacterias multiresistentes en los aislamientos bacterianos en todas las infecciones y según el tipo de infección, y comparación de las diferentes formas de adquisición

Tipo de infección	Comunitaria n (%)	Relacionada con la atención de salud n (%)	Hospitalaria n (%)	Total n (%)	p
Todas	11 (15,5)	43 (36,4)	47 (38,8)	101 (32,6)	0,002
BLEE	4 (11,4)	24 (40)	13 (43,3)	41 (32,8)	0,006
AmpC	0 (0)	6 (10)	3 (10)	9 (7,2)	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros	4 (66,7)	5 (62,5)	14 (66,7)	23 (67,6)	NS
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (100)	8 (100)	17 (100)	27 (100)	0,04
SARM	1 (20)	6 (66,7)	11 (73,3)	18 (62,1)	NS
Infección urinaria	5 (14,3)	26 (39,4)	24 (42,9)	55 (35,0)	0,013
BLEE	1 (4,3)	14 (36,8)	7 (43,8)	22 (28,6)	0,008
AmpC	0	5 (15,2)	2 (11,8)	7 (9,0)	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros	1 (50)	3 (60)	8 (66,7)	12 (63,2)	NS
<i>Enterococcus faecium</i>	2	7	7	16	-
SARM	0	1 (50)	0	1 (50)	-
Peritonitis bacteriana espontánea	1 (12,5)	6 (31,6)	6 (37,5)	13 (30,2)	NS
BLEE					
AmpC	1 (50)	5 (55,6)	3 (75)	9 (60)	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros	0	1 (12,5)	0	1 (6,7)	NS
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	0	NS
SARM	0	0	1	1	-
Bacteriemia	0	1 (50)	2 (50)	3 (42,9)	NS
BLEE	3 (20)	10 (47,6)	5 (33,3)	18 (30,5)	NS
AmpC	2 (25)	5 (50)	1 (20)	8 (34,8)	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros	0	0	0	0	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (100)	2 (100)	0	3 (75)	NS
SARM	0	0	3	3	-
Neumonía	0	4 (80)	1 (100)	5 (71,4)	NS
BLEE	2 (25)	1 (20)	8 (44,4)	11 (35,5)	NS
AmpC	0	0	1 (50)	1 (33,3)	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros	0	0	0	0	-
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (66,7)	0	3 (75)	5 (71,4)	NS
SARM	0	0	1	1	-
	0	1 (50)	3 (60)	4 (50)	NS

p<0.05 se considera significativo (números en negrilla); SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; AmpC: betalactamasas de tipo AmpC; NS: no significativo; n: número absoluto de bacterias multiresistentes; %: número sobre valor total de las bacterias aisladas que pueden tener este mecanismo de resistencia

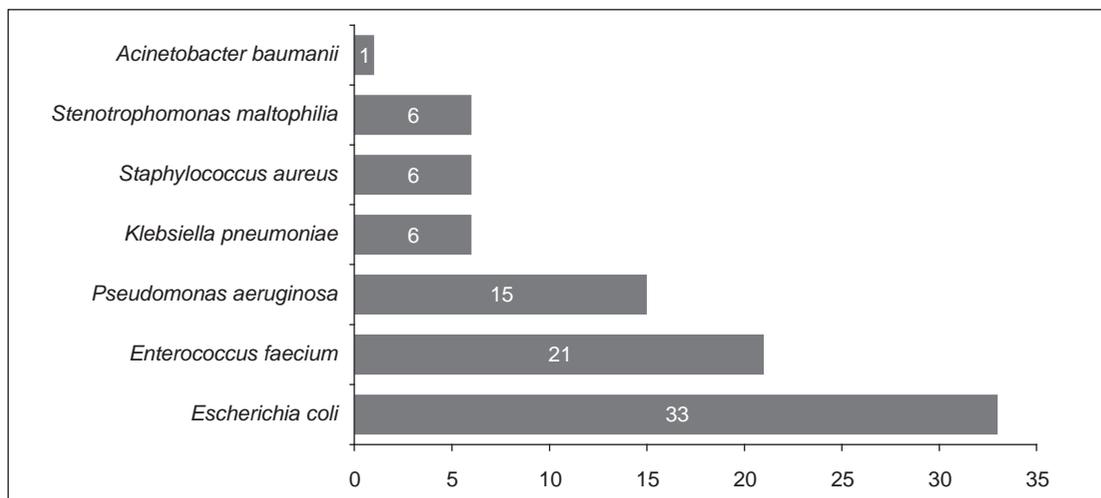


Figura 6. Aislamientos multirresistentes más frecuentes (expresados en números absolutos en el eje de las X).

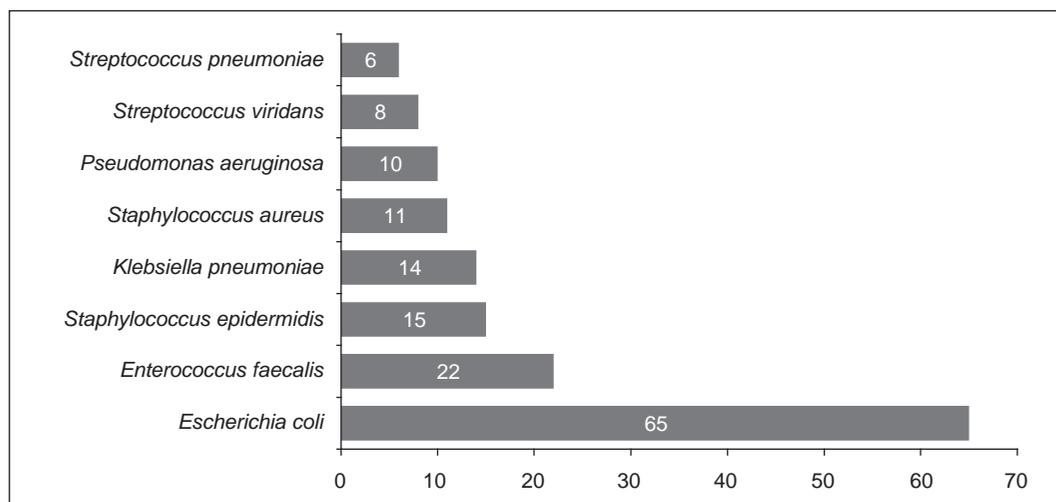


Figura 7. Aislamientos más frecuentes que no cumplían con los criterios de multirresistencia (expresados en números absolutos)

ámbito hospitalario; 47,1 % de los pacientes había recibido al menos un antibiótico en los dos meses previos al ingreso y 18,4 % tomaba rifaximina como tratamiento de la encefalopatía hepática crónica.

En 51 enfermos se administró tratamiento antibiótico empírico con cefalosporinas de tercera generación, en 34, con carbapenemas, y en 15, con amoxicilina-ácido clavulánico. En 38 pacientes hubo que ampliar la cobertura antibiótica debido a una mala evolución clínica (18 pacientes) o con base en el resultado del antibiograma (20 pacientes). La sepsis asociada con el ingreso se observó en 32,3 % de los pacientes y, el choque séptico, en 9,3 %. La mortalidad durante la estancia hospitalaria fue de 15,2 %.

Impacto clínico y mortalidad durante la estancia hospitalaria

Los pacientes con aislamientos multirresistentes desarrollaron choque séptico en 28,3 % de los casos, es decir, con mayor frecuencia que aquellos con aislamientos sin multirresistencia ($p=0,045$), y la mortalidad por infección hospitalaria fue mayor ($p=0,017$). Además, la proporción de pacientes con insuficiencia renal y sepsis fue más alta (56,5 y 53,3 % Vs. 51,8 y 37,8 %).

Los pacientes cuyos aislamientos fueron multirresistentes, presentaron peor función hepática, con niveles mayores de bilirrubina, creatinina y MELD ($p=0,04$, $p=0,03$ y $p=0,01$, respectivamente).

La duración del tratamiento antibiótico fue mayor en el grupo con multirresistencia (20,37 días frente a 15,34 días), aunque la diferencia no alcanzó a ser significativa. Además, fue necesario cambiar el tratamiento antibiótico empírico con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con multirresistencia ($p=0,049$), quienes, además, recibieron mayor número de antibióticos ($p=0,04$).

Factores de riesgo para la multirresistencia

En el análisis univariado, el ingreso previo, el uso de antibióticos en los 60 días anteriores, la adquisición de infección hospitalaria o asociada a un ingreso reciente y el aislamiento microbiológico en el cultivo de control, se determinaron como posibles factores de riesgo para el desarrollo de infecciones multirresistentes. En el análisis multivariado se confirmó que el ingreso previo y los resultados positivos en los cultivos de control eran factores de riesgo ($p=0,032$ y $0,04$, con una razón de probabilidades de 2,46 y 1,93, y un intervalo de confianza de 1,02-7,84 y de 1,72-6,24, respectivamente). La administración continua de rifaximina no resultó ser factor de riesgo para el desarrollo de infección multirresistente.

Discusión

Las infecciones bacterianas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática (12). En los últimos años se han observado importantes cambios en la epidemiología de las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes.

En primer lugar, ha habido un aumento de las infecciones por microorganismos resistentes a quinolonas como consecuencia directa del uso prolongado de norfloxacina en la peritonitis bacteriana espontánea. A pesar de ello, estas infecciones en pacientes con cirrosis se tratan exitosamente con cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, últimamente ha aumentado la resistencia a estos antibióticos, lo que dificulta el tratamiento empírico inicial.

Otro cambio importante ha sido el aumento de infecciones por gérmenes Gram positivos, asociado sobre todo al uso de dispositivos intravasculares y pruebas invasivas.

El tercer cambio consiste en un aumento de la incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes, en este caso, por *S. aureus* resistente a meticilina, enterobacterias productoras de BLEE, *P. aeruginosa* y *E. faecium* (8). Es importante

saber que estos microorganismos se encuentran en el ámbito hospitalario y que su aislamiento en la población general es cada vez más frecuente (13,14).

En el presente estudio se demostró un importante porcentaje de infecciones por gérmenes multirresistentes (36,2 %), lo cual concuerda con los datos encontrados en la literatura científica (15).

En cuanto a la eficacia del tratamiento antibiótico empírico, debe mencionarse que las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo el tratamiento más utilizado, sobre todo en las infecciones urinarias. En 48,3 % de los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, se administraron empíricamente carbapenems antes de obtener el resultado del antibiograma, lo cual demuestra que, ante la sospecha de un microorganismo multirresistente o de infección grave, se considera el uso empírico de un antimicrobiano de amplio espectro.

Se identificaron los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por microorganismos multirresistentes: ingreso hospitalario durante los 90 días previos; uso de antibióticos en los 60 días anteriores al ingreso; adquisición en el ámbito hospitalario o relacionada con este o con el aislamiento de control. Estos hallazgos concuerdan con los de otros estudios publicados (16,17) y respalda la aparición de un nuevo tipo de adquisición de la infección asociada con la atención de salud, ya que el perfil microbiológico en este grupo se superpone al de la adquisición en el ámbito hospitalario, por lo que deberían considerarse de la misma forma.

Con base en los resultados del presente estudio, se introdujeron cambios en el tratamiento empírico en el grupo de enfermos con alto riesgo de infección por las bacterias multirresistentes encontradas, reservándose las cefalosporinas de tercera generación para las infecciones adquiridas en el ámbito comunitario o para aquellas sin signos de gravedad clínica o respaldadas por los análisis (función hepática y renal normales, estabilidad hemodinámica y ausencia de síntomas como encefalopatía hepática o hemorragia digestiva).

En los pacientes con una infección reciente (en los 60 días anteriores), se podría administrar el tratamiento antimicrobiano con base en el antibiograma previo. En aquellos enfermos con ingreso reciente o contacto con el ámbito hospitalario y uso de antibiótico profiláctico, que además presenten un deterioro de la función hepática o alteración de

la situación hemodinámica o clínica, se debería recurrir al tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro: un carbapenem y, en caso de ausencia de mejoría en las siguientes 24 o 48 horas o de sospecha de bacteriemia asociada, se añadiría un glucopéptido.

Este cambio del tratamiento establecido debería resultar en mejoría clínica en las infecciones por bacterias multirresistentes, con la consecuente disminución de la mortalidad y de la sepsis asociadas. Se necesitan estudios prospectivos para evaluar si efectivamente se producen tales resultados.

Otro hallazgo significativo fue la disminución de la incidencia de las infecciones por bacterias Gram positivas, lo que podría explicarse por un mayor uso de la profilaxis antibiótica antes de acudir a pruebas invasivas y un empleo más racional de los dispositivos intravasculares.

Las infecciones por bacterias multirresistentes se asociaron a una mayor tasa de sepsis, choque séptico y mortalidad durante la estancia hospitalaria. Además, la duración de la estancia y del tratamiento antibiótico, y el número de antibióticos administrados, fueron significativamente mayores en este grupo de pacientes. Cabe destacar que, a menudo, en nuestro centro se inicia el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (carbapenems o glucopéptidos) en pacientes con infecciones adquiridas en el ámbito hospitalario o con una mala evolución clínica tras las primeras 48 horas del ingreso.

Con base en los resultados del estudio, con una incidencia de gérmenes multirresistentes en las infecciones adquiridas en el medio hospitalario de 45,6 %, se recomienda introducir cambios en el manejo de este tipo de infecciones o de las relacionadas con la atención de salud. Además, una vez obtenido el aislamiento de los cultivos, debe cambiarse el tratamiento según la sensibilidad demostrada en el antibiograma.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe mencionar, en primer lugar, que se trató de un estudio retrospectivo en un único centro de atención, lo que significa que los resultados no se pueden generalizar, pues el ambiente de cada centro presenta características microbiológicas diferentes. Sin embargo, se han publicado datos similares de otros centros y países (9,10).

El uso, y en muchas ocasiones el abuso, de los antibióticos sistémicos y la profilaxis a largo plazo con norfloxacina, así como la adquisición de

infecciones hospitalarias o relacionadas con la atención de salud, probablemente son los factores de riesgo más importantes de la multirresistencia.

Llama la atención que no se haya encontrado una asociación entre las infecciones multirresistentes y la administración de rifaximina, un antibiótico bactericida de muy baja absorción intestinal que, de acuerdo con otro estudio publicado recientemente, se utiliza cada vez más para tratar la encefalopatía hepática recurrente (10). Se trata de un dato prometedor y se está valorando la posibilidad de usar dicho bactericida para la profilaxis primaria o secundaria de la peritonitis bacteriana espontánea, o para tratar otras complicaciones de la cirrosis (18,19) en reemplazo de la norfloxacina. No obstante, hay que confirmar estos datos en futuros trabajos prospectivos.

En resumen, los resultados confirman que han ocurrido cambios importantes en el espectro microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática, principalmente por la emergencia cada vez más frecuente de gérmenes multirresistentes, como *E. coli* productor de BLEE o *E. faecium*. Es importante determinar potenciales factores predictores de la multirresistencia y reconocer precozmente el tipo de pacientes que presenta mayor riesgo, con el fin de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado para el control eficaz de la infección. Asimismo, es importante evitar el uso indiscriminado de antibióticos para contrarrestar el desarrollo de bacterias multirresistentes.

Conflicto de intereses

Declaramos que ningún autor tiene ningún conflicto de intereses.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para este estudio.

Referencias

1. **Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R.** Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022-33. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23264>
2. **Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al.** Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Hepatology*. 2014;60:1310-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>
3. **Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al.** Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: A multicentre prospective study. *Dig Liver Dis*. 2001;33:41-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(01\)80134-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(01)80134-1)

4. **Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ, et al.** Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2962-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04668>
5. **Caly WR, Strauss E.** A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;18:353-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(05\)80280-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80280-6)
6. **Pleguezuelo M, Benítez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M.** Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol.* 2013;5:16-25. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v5.i1.16>
7. **Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al.** Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140-8. <http://dx.doi.org/10/S0270913902984429>
8. **Fernández J, Acevedo J, Castro M, García O, Rodríguez-de Lope C, Roca D, et al.** Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology.* 2012;55:1551-61. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25532>
9. **Tandon P, Delisle A, Topal JE, García-Tsao G.** High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US Liver Center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1291-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.017>
10. **European Association for the Study of the Liver.** EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:397-417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004>
11. **Mandell GL, Bennet JE, Dolin R.** Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
12. **Tandon P, García-Tsao G.** Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:26-42. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1040319>
13. **Hawkey PM, Jones AM.** The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(Suppl.1):i3-10. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp256>
14. **Rodríguez-Baño J, Alcalá J, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP.** *Escherichia coli* producing SHV-type extended-spectrum beta-lactamase is a significant cause of community-acquired infection. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:781-4. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp028>
15. **Umgelter A, Reindl W, Miedanes M, Schmid RM, Huber W.** Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection.* 2009;37:2-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-008-8060-9>
16. **Rodríguez-Baño J, Pascual A.** Clinical significance of extended-spectrum-beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6:671-83. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.6.5.671>
17. **Martínez-Martínez L, Calvo J.** El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Infec Microbiol Clin.* 2010;28(Supl.2):25-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70027-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70027-6)
18. **Kalambokis GN, Mouzaki A, Tsianos EV.** Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1700-2. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i14.1700>
19. **Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, et al.** Rifaximin improves systemic hemodynamic and renal function in patients with alcohol related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:815-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.025>