

## INFECCIONES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR CIRROSIS

SEBASTIAN MATHURIN<sup>1</sup>, ADRIAN CHAPELET<sup>1</sup>, VALERIA SPANEVELLO<sup>1</sup>, GABRIEL SAYAGO<sup>1</sup>,  
CECILIA BALPARDA<sup>1</sup>, ELIANA VIRGA<sup>1</sup>, NORA BERAUDO<sup>2</sup>, MIRTA BARTOLOMEO<sup>3</sup><sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Laboratorio Central, Area Microbiología (Bacteriología-Micobacterias),<sup>3</sup>Laboratorio Central, Area Parasitología, Hospital Intendente Carrasco, Rosario, Santa Fe

**Resumen** Evaluamos la prevalencia y relevancia clínica de las infecciones bacterianas y no bacterianas en pacientes cirróticos predominantemente alcohólicos internados en un hospital de mediana complejidad, y comparamos las características clínicas, de laboratorio y la evolución de pacientes con y sin infección bacteriana en un estudio prospectivo de cohorte. Se incluyeron 211 internaciones consecutivas de 132 pacientes con diagnóstico de cirrosis, de abril 2004 a julio 2007. El promedio de edad ( $\pm$ DS) fue 51.8 ( $\pm$ 8) años, 112 fueron hombres (84.8%); etiología alcohólica 95.4%. Se diagnosticaron 129 episodios de infecciones bacterianas en 99/211 (46.9%) internaciones, adquiridos en la comunidad 79 (61.2%) y 50 (38.8%) intrahospitalarios: peritonitis bacteriana espontánea (23.3%); infección urinaria (21.7%); neumonías (17.8%); infecciones de piel y partes blandas (17.1%); sepsis por bacteriemia espontánea (7.7%); otras infecciones bacterianas (12.4%). El 52.2% fueron por gérmenes gram-positivos. Hubo ocho casos de tuberculosis e infecciones graves por hongos y parásitos. La prevalencia de tuberculosis fue del 6% con una mortalidad anual de 62.5%. El 28.1% (9/32) de los exámenes coproparasitológicos tuvieron *Strongyloides stercoralis*. La mortalidad hospitalaria fue mayor en los pacientes con infección bacteriana (32.4% vs. 13.2%;  $p=0.02$ ). Fueron identificados como predictores independientes de mortalidad: las infecciones bacterianas, el score de Child-Pugh y creatinemia  $> 1.5$  mg/dl. En el análisis multivariado fueron factores independientes asociados a infección bacteriana la leucocitosis y la encefalopatía hepática grado III/IV. Este estudio confirma que las infecciones bacterianas y no bacterianas son una complicación frecuente y grave en pacientes cirróticos internados, con un aumento de la mortalidad hospitalaria.

**Palabras clave:** cirrosis hepática, infecciones bacterianas, tuberculosis, *Strongyloides stercoralis*

**Abstract** *Infections in hospitalized patients with cirrhosis.* We evaluated the prevalence and the clinical relevance of bacterial and nonbacterial infections in predominantly alcoholic cirrhotic patients, admitted to an intermediate complexity hospital, and we also compared the clinical characteristics, laboratory and evolution of these patients with and without bacterial infection in a prospective study of cohort. A total of 211 consecutive admissions in 132 cirrhotic patients, between April 2004 and July 2007, were included. The mean age was 51.8 ( $\pm$ 8) years, being 84.8% male. The alcoholic etiology of cirrhosis was present in 95.4%. One hundred and twenty nine episodes of bacterial infections were diagnosed in 99/211 (46.9%) admissions, community-acquired in 79 (61.2%) and hospital-acquired in 50 (38.8%): spontaneous bacterial peritonitis (23.3%); urinary tract infection (21.7%); pneumonia (17.8%); infection of the skin and soft parts (17.1%), sepsis by spontaneous bacteremia (7.7%); other bacterial infections (12.4%). Gram-positive organisms were responsible for 52.2% of total bacterial infections documented cases. There were eight serious cases of tuberculosis, fungal and parasitic infections; the prevalence of tuberculosis was 6% with an annual mortality of 62.5%; 28.1% (9/32) of the coparasitological examination had *Strongyloides stercoralis*. The in-hospital mortality was significantly higher in patients with bacterial infection than in non-infected patients (32.4% vs. 13.2%;  $p=0.02$ ). The independent factors associated with mortality were bacterial infections, the score of Child-Pugh and creatinemia  $> 1.5$  mg/dl. By the multivariate analysis, leukocytosis and hepatic encephalopathy degree III/IV were independent factors associated to bacterial infection. This study confirms that bacterial and nonbacterial infections are a frequent and severe complication in hospitalized cirrhotic patients, with an increase of in-hospital mortality.

**Key words:** liver cirrhosis, bacterial infections, tuberculosis, *Strongyloides stercoralis*

Las infecciones en pacientes con cirrosis hepática constituyen una importante causa de descompensación clínica, hospitalización y muerte. Estas infecciones son

producidas por bacterias o virus, ocasionalmente hongos y rara vez parásitos<sup>1</sup>.

Las infecciones bacterianas constituyen una de las complicaciones más frecuentes. Las formas graves como la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o las bacteriemias se consideran responsables, directa o indirectamente, del 25% de la mortalidad de los pacientes cirróticos<sup>2</sup>.

Recibido: 10-III-2008

Aceptado: 22-X-2008

**Dirección postal:** Dr. Sebastián Alfonso Mathurin, Moreno 993, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina  
Fax: (0341) 480-4155

e-mail: samathurin@yahoo.com.ar

La incidencia de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos que ingresan en un hospital es elevada. Diferentes estudios han observado que entre un 30 y un 50% de los pacientes cirróticos presentan una infección al momento de su ingreso, o la desarrollan durante la hospitalización, siendo las infecciones más frecuentes las infecciones urinarias (IU), la PBE, las bacteriemias y las respiratorias. La frecuencia relativa de estas infecciones varía de acuerdo con las diferentes series, en las que además se relaciona esta complicación con un aumento de la mortalidad hospitalaria<sup>3-6</sup>.

La cirrosis ha sido reconocida como una de las causas más comunes de inmunodeficiencia, y las infecciones bacterianas como un factor importante de morbimortalidad; sin embargo, la mayoría de las investigaciones han estado focalizadas en la PBE, en la que los factores predisponentes, el tratamiento óptimo y la profilaxis son bien conocidos y se actualizan periódicamente, mientras que el impacto de las otras infecciones bacterianas ha sido menos estudiado, al igual que son insuficientes los datos epidemiológicos sobre la importancia de algunas infecciones específicas graves como la endocarditis, las meningitis y las infecciones osteoarticulares<sup>7, 8</sup>.

Hay evidencia de que los principales factores que predisponen a infecciones a los pacientes cirróticos están relacionados con la falla hepática y la consecuente inmunodeficiencia, el consumo de alcohol y factores nosocomiales<sup>9, 10</sup>. Los cirróticos ingresados por hemorragia digestiva activa o reciente tienen un alto riesgo de estas complicaciones y han sido incluidos en protocolos de profilaxis antibiótica<sup>1, 3, 11-13</sup>. La población de pacientes cirróticos asistidos en nuestro hospital de mediana complejidad es de etiología predominantemente alcohólica (condición conocida que favorece las infecciones bacterianas y no bacterianas) y no incluye ingresos por hemorragia digestiva que requieran la realización de endoscopia de urgencia diagnóstica y terapéutica y el ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI). Por otro lado, la mayoría de los estudios informados se refieren a la prevalencia de infecciones bacterianas y no consideran las infecciones por micobacterias, hongos y parásitos y sus consecuencias clínicas. Existen datos limitados sobre la relación entre cirrosis y tuberculosis, siendo ésta una infección con mediana incidencia en Argentina<sup>7, 14, 15</sup>.

El objetivo de este estudio prospectivo es evaluar la prevalencia y la relevancia clínica de las infecciones bacterianas y no bacterianas en una población de pacientes cirróticos no seleccionados internados en un hospital de segundo nivel y comparar características clínicas, de laboratorio y la evolución de pacientes con y sin infección bacteriana.

## Materiales y métodos

El diseño fue de estudio de cohorte, prospectivo, observacional. Se incluyeron 211 internaciones de 132 pacientes con

diagnóstico de cirrosis de cualquier etiología ingresados en forma consecutiva en el Hospital Intendente Carrasco en el período de abril 2004 a Julio 2007. El hospital es municipal, de mediana complejidad (nivel VI), con 68 camas de internación clínica y es el efector de segundo nivel de atención de la zona centro, oeste y parte del noroeste de la ciudad de Rosario. El estudio consecutivo de los pacientes internados se utilizó para evitar cualquier sesgo en la selección de pacientes. El promedio de edad de la población estudiada ( $\pm$ DS) fue 51.8 ( $\pm$ 8) años, 112 fueron hombres y 20 mujeres. La etiología fue alcohólica en 126 pacientes (95.4%), por virus de hepatitis C en tres (2.3%), alcohol y virus de hepatitis C en uno (0.75%), cirrosis biliar primaria en uno (0.75%) e idiopática en uno (0.75%). El diagnóstico de cirrosis se basó en criterios clínicos, de laboratorio y ecográficos o por anatomía patológica a través de una biopsia hepática. Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión: infección por HIV, insuficiencia cardíaca (fracción de eyección < 0.40), enfermedad neoplásica y estadía hospitalaria menor de 48 horas.

Se consideró infección cuando se identificó un órgano específico afectado o fiebre persistente > 38 °C durante 24 h asociada a leucocitosis con desvío a la izquierda más hemocultivos positivos y/o respuesta al tratamiento antibiótico empírico. Se diagnosticó PBE cuando el recuento de PMN del líquido ascítico fue mayor de 250/mm<sup>3</sup> independientemente de los resultados de los cultivos. Las neumonías fueron confirmadas con un criterio clínico mayor: tos, expectoración o fiebre de más de 37.8 °C; o dos criterios menores: disnea, dolor torácico, alteración del estado mental, semiología respiratoria de consolidación o leucocitosis de más de 12 000/mm<sup>3</sup> y un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax no explicado por otra causa<sup>16</sup>. Las IU se diagnosticaron con exámenes de laboratorio: leucopocituria más urocultivo positivo con o sin síntomas. Las infecciones cutáneas se confirmaron de acuerdo con los criterios clínicos de edema, eritema, dolor y aumento de temperatura local. Se consideró sepsis por bacteriemia espontánea cuando los hemocultivos positivos estuvieron asociados a leucocitosis (> 10 000/mm<sup>3</sup>) con desvío a la izquierda y fiebre en ausencia de foco clínico de infección con síndrome inflamatorio de respuesta sistémica. En el caso de bacteriemias sin signos de infección ni síndrome inflamatorio de respuesta sistémica se repitieron los cultivos para excluir contaminación. Otras infecciones se confirmaron con métodos específicos: endocarditis infecciosa de acuerdo con los criterios de la Universidad de Duke; infecciones osteoarticulares por métodos de imágenes con punción dirigida y/o cirugía; infecciones biliares por clínica, laboratorio y ecografía abdominal; abscesos perirrectales por clínica y cirugía; infecciones otorrinolaringológicas por examen clínico; candidiasis invasiva por cultivo micológico de sitio estéril; candidiasis esofágica por endoscopia; tuberculosis pulmonar y extrapulmonar por baciloscopía, cultivo y/o anatomía patológica; parasitosis intestinales por examen copro-parasitológico y diarrea por *Clostridium difficile* por PCR de toxina B en materia fecal.

Se consideró infección adquirida en la comunidad cuando los síntomas o los cultivos positivos correspondieron a las primeras 48 h de internación, e intrahospitalaria a partir de las 72 h de internación.

Se consideraron infecciones graves por micobacterias, hongos y parásitos, aquellas que potencialmente pudieran poner en riesgo la vida del paciente por el compromiso sistémico o la afectación de órganos vitales, como las micosis invasivas, los casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar y el síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*. No fueron consideradas infecciones graves las candidiasis esofágicas y mucocutáneas y las parasitosis intestinales.

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente desde el ingreso hasta el alta o la muerte durante la internación en el hospital de referencia o en el hospital de tercer nivel en caso

de derivación. Se desarrolló una base de datos con las características clínicas, parámetros bioquímicos, los factores predisponentes y la mortalidad durante la internación. La clasificación de Child-Pugh (CP) se utilizó para determinar la gravedad de la disfunción hepática.

Los estudios de laboratorio fueron efectuados al ingreso y repetidos al menos semanalmente en todas las internaciones e incluyeron: hematocrito, hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, uremia, creatininemia, ionograma sérico, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamma-glutamilo-transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, colinesterasa, bilirrubina, tiempo de protrombina, proteinemia, albuminemia, examen completo de orina y análisis citológico y físico-químico del líquido ascítico con cultivo. Para el análisis estadístico se tomaron los valores más elevados de glóbulos blancos, creatininemia, uremia, AST, ALT, GGT, bilirrubinemia y tiempo de protrombina durante la internación. De igual manera se analizaron los valores más bajos de hematocrito, hemoglobina, plaquetas, sodio sérico, proteinemia, albuminemia, colinesterasa. En todos los pacientes se realizó ecografía abdominal, radiografía de tórax y serologías para virus de hepatitis B, C y HIV.

Estudios microbiológicos: En caso de ingresar el paciente con ascitis o ante su desarrollo durante la internación, se realizó paracentesis diagnóstica para cultivo con 10 ml inoculado en frasco de hemocultivo para bacterias aerobias y anaerobias. De igual manera se procedió en presencia de derramen pleural. Se tomaron muestras para hemocultivos y urocultivos, al igual que la repetición de la paracentesis y la toracocentesis siempre que en la historia clínica, el examen físico y/o el laboratorio existieran signos sugestivos de una complicación infecciosa. En pacientes con síntomas respiratorios se solicitó baciloscopia y cultivo de esputo para micobacterias. En caso de diarrea y/o eosinofilia se solicitó examen parasitológico de materia fecal, coprocultivo y examen de toxina B por PCR para *C. difficile* si la diarrea fue nosocomial. Otros cultivos se realizaron de acuerdo con el cuadro clínico.

La elección del antibiótico en los pacientes con cultivo positivo para infecciones bacterianas agudas (urocultivo, hemocultivo, cultivo de líquido ascítico y/o pleural, líquidos por punción) se basó en el test de sensibilidad, mientras que en la mayoría de los pacientes con sospecha clínica de infección se inició tratamiento antibiótico empírico y fue ajustado posteriormente según los resultados de los cultivos. Todos los pacientes con hemorragia digestiva recibieron tratamiento profiláctico con ciprofloxacina por 7 días.

Fueron registradas las siguientes variables relacionadas con infecciones: edad, sexo, clasificación de CP, etiología de la cirrosis, hemorragia digestiva actual, endoscopia digestiva, encefalopatía hepática, ascitis, parámetros bioquímicos, diabetes, internaciones previas y mortalidad. Se analizaron además como variables dicotómicas la presencia o ausencia de: insuficiencia renal definida por creatinina sérica  $> 1.5$  mg/dl, la hiponatremia definida por sodio sérico  $< 130$  mEq/l, la hipoalbuminemia con valores  $< 2.5$  g/dl y la leucocitosis  $> 10\ 000/\text{mm}^3$ . Los factores predisponentes, eventos precipitantes, características clínicas, de laboratorio y la mortalidad de los pacientes con infección bacteriana fueron comparados con aquellos sin infección.

Como resultado final del estudio se consideró el alta o la muerte durante la internación en el hospital de referencia o en el hospital de tercer nivel en caso de derivación.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de docencia e investigación del Hospital. No fue necesario el consentimiento informado de cada paciente porque fue un estudio de cohorte, con fines epidemiológicos, sin intervención del investigador. Los datos personales obtenidos de los pacientes se consideraron secreto médico.

Para el análisis estadístico, cada internación fue considerada un evento único. Los resultados microbiológicos corresponden a cada episodio de infección, considerando que varios pacientes tuvieron más de un resultado positivo durante la misma internación. Las variables continuas están expresadas como promedio  $\pm$  DS y las variables categóricas como porcentajes. Las técnicas estadísticas utilizadas fueron el test de chi-cuadrado con corrección de Yates para estudiar asociación entre variables categóricas y en caso de menos de cinco individuos esperados con prueba exacta de Fisher, estimación de porcentajes y riesgo relativo (RR) con sus respectivos intervalos de confianza y la prueba t de Student para variables continuas; en el caso de variables con distribución no paramétrica fueron realizados con el test de dos muestras de Mann-Whitney/Wilcoxon. Para analizar los factores predictivos de mortalidad e infección se realizó un análisis multivariado de regresión logística no condicional por pasos. El nivel de significación considerado para el análisis estadístico fue del 5%. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico *Epi Info* versión 3.4.3 (2007), (CDC, Atlanta).

## Resultados

Se diagnosticaron 129 episodios de infecciones bacterianas en 99 (46.9% de las 211 internaciones) hospitalizaciones diferentes de 71 pacientes y ocho casos de tuberculosis e infecciones por hongos y parásitos graves en ocho pacientes, 53 pacientes no presentaron infecciones en 64 internaciones diferentes. En 19 internaciones se registraron dos o más episodios de infecciones bacterianas. No tuvieron complicaciones infecciosas 104 internaciones. Sesenta y cinco admisiones (65.7% de las 99 internaciones con infecciones bacterianas; 30.8% de las 211 internaciones) presentaron infecciones adquiridas en la comunidad, 26 (26.2% de las 99 internaciones con infecciones bacterianas; 12.3% de las 211 internaciones) infecciones intrahospitalarias y ocho internaciones (8.1% de las 99 internaciones con infecciones bacterianas; 3.8% de las 211 internaciones) tuvieron infecciones secuenciales, adquiridas en la comunidad e intrahospitalarias. De los 129 episodios de infecciones bacterianas, 79 (61.2%) fueron adquiridos en la comunidad y 50 (38.8%) intrahospitalarios.

De acuerdo con el foco clínico de infección bacteriana ( $n=129$ ) hubo 28 episodios de IU en 26 internaciones (21.7%); 30 casos de PBE (23.3%); 23 neumonías (17.8%); 22 (17.1%) infecciones de piel y partes blandas; hubo 32 hemocultivos positivos en 28 internaciones, de los cuales 10 se consideraron sepsis por bacteriemia espontánea por ausencia de foco clínico (7.7%); 16 (12.4%) tuvieron otras infecciones bacterianas.

Las IU fueron intrahospitalarias en 15 episodios (53.6%), ocho fueron en mujeres (28.6%), 13 casos no tuvieron fiebre ni síntomas de infección urinaria y el diagnóstico se realizó por la presencia de leucopocituria más urocultivo positivo, de los pacientes sintomáticos ( $n=15$ ) sólo dos tuvieron los síntomas clásicos de una infección urinaria alta.

La PBE fue adquirida en la comunidad en 18 casos (60%), fue sintomática en 23 episodios (76.7%), la presentación clínica más frecuente fue dolor abdominal y fiebre, 13 con cultivo positivo de líquido ascítico (en dos episodios de PBE se rescataron dos microorganismos en el mismo cultivo). Sobre un total de 156 internaciones de pacientes con ascitis, la PBE se diagnosticó en 30 casos (19.2%).

Las neumonías fueron adquiridas en la comunidad en 20 episodios (87%); todos los casos tuvieron síntomas respiratorios e infiltrados en la radiografía de tórax, seis con derrame pleural (dos requirieron colocación de tubo de tórax), cinco con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*.

Las infecciones de piel y partes blandas fueron extrahospitalarias en 18 casos (78.3%), tres con formación de abscesos, dos celulitis abdominales, un caso por *Enterobacter cloacae* y *sakazakii*; de los casos intrahospitalarios en uno se aisló un *Streptococcus spp*, por punción aspirativa de partes blandas y en uno de los casos de celulitis abdominal se obtuvieron hemocultivos positivos a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MR). Un paciente con bacteriemia por *Streptococcus betaehemolítico no A no B* adquirida en la comunidad presentó una celulitis en pierna y en región cervical, con sospecha de endocarditis infecciosa no confirmada.

Las bacteriemias espontáneas fueron intrahospitalarias en nueve casos (90%), las bacterias aisladas fueron *Acinetobacter baumannii* tres, *S. aureus* tres, *Streptococcus viridans* dos, *Staphylococcus epidermidis* uno y *Klebsiella pneumoniae* una.

Entre las otras infecciones bacterianas fueron intrahospitalarias las seis diarreas por *C. difficile* y un episodio de otitis media aguda con hemocultivo positivo a *S. pneumoniae* (43.7%); y adquiridas en la comunidad: tres colecistitis agudas (dos en mujeres), dos abscesos perirrectales, una endocarditis bacteriana por *S. aureus* con absceso del psoas y espondilodiscitis en L5, un absceso del psoas en un paciente con bacteriemia recurrente por *S. aureus* con sospecha de endocarditis bacteriana no confirmada, un absceso epidural con espondilodiscitis en D6 por *S. aureus* y una faringitis bacteriana.

Resultados microbiológicos: Se obtuvo documentación bacteriológica en 71/129 episodios de infección bacteriana (55%). En 12 episodios la documentación bacteriológica se obtuvo de dos sitios diferentes (urocultivo y hemocultivo en cinco, líquido ascítico y hemocultivo en cinco, derrame pleural y hemocultivo en uno y hemocultivo más punción de absceso del psoas en un caso). En la Tabla 1 se presentan los detalles de los resultados microbiológicos. Considerando los 67 episodios de infección con cultivos positivos, fueron por gérmenes gram-positivos el 52.2% y por gérmenes gram-negativos el 47.8%. Los cultivos de las infecciones nosocomiales fueron: *Escherichia coli* (11), *S. aureus* (7), *Enterococcus faecalis* (5), *A. baumannii* (5), *Proteus spp.* (3), *K. pneu-*

*moniae* (2), *S. viridans* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *E. cloacae* (1), *Streptococcus spp* (1), *S. pneumoniae* (1) y *S. epidermidis* (1). Hubo 32 bacteriemias, que fueron por gérmenes gram-positivos en 22 casos (68.7%), fueron intrahospitalarias 16/32 (50%), de las cuales nueve (56.2%) fueron por gérmenes gram-positivos. Las bacteriemias espontáneas fueron las más frecuentes (n=10) seguidas de las asociadas a PBE (n=6). La bacteria más frecuente fue el *S. aureus*, aislado en 12 hemocultivos. Cinco pacientes fallecieron, todos con hemocultivos positivos por *S. aureus* meticilino-sensible (MS), tres nosocomiales, con una mortalidad para las bacteriemias por este germen de 5/12 (41.7%). Con bacteriemias por *S. pneumoniae* fallecieron 3/6 pacientes (50%).

Los casos de tuberculosis, hongos y parásitos graves fueron: un paciente con diagnóstico de hiperinfección con *S. stercoralis*, un caso de candidiasis sistémica adquirida en la comunidad, en un paciente con fiebre prolongada diagnosticado por biopsia hepática y hemocultivos, y seis casos de tuberculosis (dos pulmonar, uno pleural y pulmonar, uno pleural y ganglionar, uno pleural y uno peritoneal). Otros dos pacientes tenían diagnóstico de tuberculosis previo al inicio del estudio, uno pulmonar y otro pleural en tratamiento de 2ª fase estándar de tuberculosis, fueron incluidos para el análisis dentro del grupo sin infecciones, dado que sus reingresos se relacionaron con descompensación de la hepatopatía crónica, pero se incluyeron con fines epidemiológicos en la prevalencia de tuberculosis en la población estudiada, 8/132 pacientes (6%). Todos los casos de tuberculosis fueron adquiridos en la comunidad. Fueron confirmados con cultivos los cuatro casos con tuberculosis pulmonar, la tuberculosis ganglionar y la tuberculosis peritoneal. Sólo tuvieron diagnóstico por anatomía patológica los dos casos con tuberculosis pleural exclusiva. Con respecto a la mortalidad de la tuberculosis, tres pacientes fallecieron durante la internación en que se realizó el diagnóstico y dos durante el 1er año del diagnóstico (uno en tratamiento de primera fase y otro durante el tratamiento de 2ª fase estándar), con una mortalidad anual de 5/8 (62.5%). De los 6 casos con cultivo positivo sólo se realizó estudio de sensibilidad en un paciente, sensible a todas las drogas de primera línea, con respuesta favorable al tratamiento estándar.

Se solicitaron 32 exámenes parasitológicos de materia fecal por diarrea y/o eosinofilia con diagnóstico en 9/32 (28.1%) de *S. stercoralis*, un *Ancylostomas duodenalis*, una *Giardia lamblia* y una *Trichomonas hominis*. Dos pacientes con infección por *S. stercoralis* presentaron durante la internación un síndrome inflamatorio de respuesta sistémica con infiltrados pulmonares bilaterales; en un caso fallecido durante esta internación se detectaron larvas de *S. stercoralis* en la broncofibroscopía, (incluido en el grupo de casos de tuberculosis, hongos y parásitos graves) y en el otro que evolucionó favorablemente, hemocultivos positivos a *K. pneumoniae*.

TABLA 1.– Especies bacterianas aisladas por cultivo de pacientes cirróticos

Bacterias	Hemocultivo	Líquido ascítico	Urocultivo	Otros	Total de episodios documentados (n=71)*
<i>Microorganismos Gram-negativos</i>					32
<i>Escherichia coli</i>	3	5	11	0	16
<i>Pseudomonas spp</i>	1	1	2	0	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2	1	0	4
<i>Proteus spp</i>	0	0	3	0	3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	0	1	0	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	1	1	2
<i>Microorganismos Gram-positivos</i>					35
<i>Streptococcus viridans</i>	2	1	0	0	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	2	5	1	15
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	4	4	0	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	0	0	1	6
Otros <i>Streptococcus spp</i>	1	0	0	1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	0	0	1
Otros					6
<i>Clostridium difficile</i> (toxina B)	0	0	0	6	6
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>15</b>	<b>28</b>	<b>10</b>	

\* El mismo microorganismo fue aislado en dos sitios diferentes en 12 episodios de infección bacteriana, y en dos episodios de peritonitis bacteriana espontánea se rescataron dos microorganismos en el mismo cultivo (*Staphylococcus aureus MR* más *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas putida* más *Staphylococcus aureus MR*).

Se diagnosticaron cuatro casos de candidiasis esofágica por endoscopia que fueron tratados con fluconazol; uno de estos pacientes presentó una infección sistémica por *Candida parapsilosis* con compromiso hepático, diagnosticada por biopsia hepática y hemocultivo micológico (sólo este caso fue incluido en el grupo de casos de tuberculosis, hongos y parásitos graves).

Fallecieron 35/132 pacientes con una mortalidad global de 26.5% y una tasa de mortalidad hospitalaria de 35/211 internaciones (16.6%). Cinco pacientes fallecidos corresponden al grupo con casos de tuberculosis, hongos y parásitos graves. Excluyendo los 8 pacientes con casos de tuberculosis, hongos y parásitos graves, la mortalidad fue de 30/124 pacientes (24.2%); en los pacientes con infecciones bacterianas fue de 32.4 % (23/71), y en el grupo sin infecciones 13.2% (7/53), RR 2.45 (IC95% 1.14-5.28; p=0.02). De los 23 pacientes fallecidos con infecciones bacterianas tuvieron bacteriemias espontáneas o secundarias 11 casos (47.8%) vs. 17 (22.4%) de los sobrevivientes con infecciones bacterianas, RR 2.32 (IC95% 1.05-4.9; p=0.035). Con respecto al foco de infección, la mortalidad fue mayor en los casos de PBE (10/30) y bacteriemias espontáneas (4/10) que en las otras infecciones: infección urinaria (5/28), neumonías (4/23), infecciones de piel y partes blandas (2/22) y otras (4/16). Diez casos tuvieron múltiples

sitios de infección por aislamiento del mismo microorganismo en dos sitios diferentes o por episodios de infección distintos. La infección bacteriana fue la causa directa de muerte en 13 pacientes por *shock séptico* y/o insuficiencia respiratoria.

Se realizó un análisis multivariado con las siguientes variables asociadas a mortalidad en el análisis univariado: hipoalbuminemia grave (< 2.5 g/dl), hiponatremia (< 130 mEq/l), hiponatremia grave (< 125 mEq/l), insuficiencia renal (creatininemia > 1.5 mg/dl), *score* de Child-Pugh e infecciones bacterianas. Fueron identificados como predictores independientes de mortalidad: el *score* de Child-Pugh (medida de la disfunción hepática) con una razón de *odds* (OR) 2.42 (IC 95% 1.64-3.58; p=0.0000), creatininemia > 1.5 mg/dl OR 8.50 (IC 95% 2.82-25.58; p= 0.0001) y las infecciones bacterianas OR 3.54 (IC 95% 1.14-10.97; p= 0.02).

Las características clínicas y epidemiológicas de los 2 grupos (internaciones con y sin infección bacteriana) se presentan en la Tabla 2. Se excluyeron del análisis estadístico los casos de tuberculosis, hongos y parásitos graves (n=203). El grado de Child-Pugh en el grupo 1(n = 99): 80 C, 17 B y dos A; Grupo 2 (n = 104): 75 C, 27 B y dos A. Los pacientes con y sin infección bacteriana tuvieron un *score* de Child-Pugh promedio (±DS): 11.4 (2.2) y 10.9 (2.1) (p=0.12) respectivamente. Considerando la

elevada frecuencia de reingresos en la población estudiada con una media/paciente de 1.6 internaciones, y que durante el período del estudio varios pacientes tuvieron internaciones con infecciones y sin infecciones, se comparó el *score* de Child-Pügh promedio ( $\pm$ DS) de las internaciones de los pacientes que no presentaron ningún episodio de infección durante el período del estudio ( $n=64$ ) con aquellas que sí los presentaron ( $n=99$ ): 10.6 (2.3) y 11.4 (2.2) ( $p=0.02$ ), con diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes con infección bacteriana tuvieron valores promedio más elevados de glóbulos blancos y creatinina sérica, y menores valores de hematocrito, hemoglobina, albuminemia y colinesterasa sérica que los pacientes no infectados ( $p<0.05$ ) (Tabla 3).

En el análisis univariado la hiponatremia, la hipoalbuminemia y la leucocitosis fueron factores predictivos de infección bacteriana. La encefalopatía hepática grado III/IV (con alteraciones en el nivel de conciencia desde estupor hasta coma profundo) fue la única variable clínica significativamente asociada con infección bacteriana. De los 31 procedimientos endoscópicos realizados a los

pacientes con y sin infecciones bacterianas, uno solo fue terapéutico. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre infección bacteriana y hemorragia digestiva, ni entre infección bacteriana y endoscopia diagnóstica (Tabla 2).

En el análisis multivariado de regresión logística no condicionada fueron factores independientes asociados a infección bacteriana la leucocitosis y la encefalopatía hepática grado III/IV (Tabla 4).

## Discusión

El presente estudio prospectivo confirma que los pacientes cirróticos están particularmente predispuestos al desarrollo de enfermedad por diversas bacterias y por *Mycobacterium tuberculosis*, con un elevado riesgo de mortalidad. Las infecciones bacterianas fueron más frecuentemente adquiridas en la comunidad, sintomáticas y causadas en los casos documentados por gérmenes gram-positivos. Se observó una elevada prevalencia de infecciones múltiples y de infecciones adquiridas en la comunidad e intrahospitalarias durante la misma inter-

TABLA 2.- Características epidemiológicas y clínicas en 203 internaciones de 124 pacientes cirróticos con y sin infección bacteriana. Análisis univariado

Características epidemiológicas y clínicas	Con infección bacteriana (n= 99) n (%)	Sin infección bacteriana (n=104) n (%)	Valor p RR (IC95%)
Hombres	86 (86.9%)	94 (90.4)	NS
Edad (años)*	51.8 $\pm$ 8.2	51.6 $\pm$ 7.9	NS
Causa alcoholismo	95 (96)	98 (94.2)	NS
Child-Pügh clase C	80 (80.8)	75 (72.1)	NS
Score de Child-Pügh*	11.4 $\pm$ 2.2	10.9 $\pm$ 2.1	NS
Días de internación*	18.2 $\pm$ 17.7	13.3 $\pm$ 11.0	NS
Encefalopatía hepática	54 (54.5)	45 (43.3)	NS
Encefalopatía hepática grado III o IV	36 (36.3)	21(20.1)	0.016 1.46 (1.12-1.92)
Ascitis	72 (72.7)	84 (80.8)	NS
Hemorragia digestiva actual	6 (6)	12 (11.5)	NS
Endoscopias digestivas alta y baja	15 (15.1)	16 (15.3)	NS
Internación previa en el último año	51 (51.5)	43 (41.3)	NS
Diabetes	7 (7.1)	4 (3.8)	NS
Sodio <130 mEq/l	54 (54.5)	41 (39.4)	0.04 1.36 (1.03-1.81)
Creatininemia > 1.5 mg/dl	23 (23.2)	14 (13.5)	NS
Albuminemia < 2.5g/dl	53 (53.5)	37 (35.6)	0.01 1.45 (1.09-1.92)
Glóbulos blancos > 10 000/mm <sup>3</sup>	70 (70.7)	45 (43.3)	0.0001 1.85 (1.33-2.57)

NS: no significativo

\* Los datos se expresan como promedio  $\pm$  DS

TABLA 3.— Valores de laboratorio de acuerdo con la presencia o ausencia de infección bacteriana en 203 internaciones de 124 pacientes cirróticos

Examen	Con infección bacteriana (n= 99)	Sin infección bacteriana (n=104)	Valor p
Hematocrito (%)*27.3 ±5.5	28.9 ± 6.4	0.04	
Hemoglobina (g/dl)*	9.0 ± 1.8	9.6 ± 2.1	0.03
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )*	15588 ± 9681	10853 ± 5977	0.0000
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )*141454 ±70721	151288 ± 67733	0.3	
Sodio (mEq/l)*128.0 ±6.2	129.6 ± 6.2	0.06	
Uremia (mg/dl)*62.8 ±47.6	51.4 ± 37.7	0.07	
Creatininemia (mg/dl)*	1.35 ± 0.96	1.09 ± 0.70	0.04
Bilirrubinemia total (mg/dl)*	8.3 ± 8.0	6.7 ± 8.7	0.1
Tiempo de protrombina (seg)*	19.5 ± 6.6	18.3 ± 4.8	0.1
AST* (UI/l)**113.7 ±106.5	104.4 ± 54.1	0.6	
ALT* (UI/l)**44.9 ±40.0	43.5 ± 29.2	0.6	
Fosfatasa alcalina (UI/l)*	442.2 ± 305.6	445 ± 316.1	0.9
GGT * (UI/l) **244.9 ±320	293.4 ± 445.9	0.3	
Colinesterasa (UI/l)*	2050 ± 873.7	2742.9 ± 1241.7	0.0000
Albuminemia (g/dl)*	2.4 ± 0.39	2.6 ± 0.39	0.0003
Proteinemia (g/dl)*	6.2 ± 0.9	6.5 ± 0.8	0.08

\* Los datos se expresan como promedio ± DS

\*\* AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa.

TABLA 4.— Análisis multivariado de los factores asociados a infección bacteriana en pacientes con cirrosis

	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
Encefalopatía hepática grado III o IV (SI/NO)	2.25	1.06-4.78	0.0346
Glóbulos blancos > 10 000/mm <sup>3</sup> (SI/NO)	2.90	1.55-5.44	0.0009

nación. Nuestros resultados confirman el significado pronóstico negativo de las complicaciones infecciosas que ocurren en pacientes internados con cirrosis avanzada, con un aumento en la tasa de mortalidad hospitalaria.

Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo aumentado de infecciones bacterianas graves debido a múltiples alteraciones del sistema inmunitario; además, la mucosa gastrointestinal es más permeable por el edema favoreciendo el pasaje transmural de bacterias entéricas a la circulación<sup>1, 17</sup>. En pacientes con cirrosis establecida, el consumo de alcohol también puede ejercer un efecto deletéreo, las infecciones son más frecuentes en pacientes que consumen alcohol en comparación a otras causas de cirrosis<sup>9</sup>. Nuestra población de pacientes cirróticos es predominantemente de etiología alcohólica con falla hepática avanzada, lo que podría explicar la elevada prevalencia de infecciones bacterianas (46.9%) superior a la de otras series prospectivas donde la etiología alcohólica es menor como en el estudio de Borzio y

col. donde la etiología alcohólica fue del 40% y la prevalencia de infecciones bacterianas fue del 34%, aunque en este mismo estudio la prevalencia de infecciones en pacientes alcohólicos fue similar a la de no alcohólicos<sup>3</sup>.

La elevada mortalidad hospitalaria observada en nuestros pacientes cirróticos infectados (32.4%), ha sido informada en otras series y confirma el valor pronóstico negativo de las infecciones bacterianas en la cirrosis<sup>3, 6</sup>. La mortalidad atribuida a infecciones ha sido notificada como de 7% a 40% en diferentes revisiones<sup>7</sup>. El análisis multivariado identificó a las complicaciones por infecciones bacterianas como uno de los factores de riesgo independientes para mortalidad junto con el score de CP y la insuficiencia renal. La mortalidad fue mayor en los casos de PBE y bacteriemias espontáneas que en las otras infecciones, coincidiendo con informes previos<sup>5</sup>.

Las infecciones en pacientes cirróticos incluyen cuatro tipos de infecciones características: PBE (44%), IU (25%),

neumonía (15%) y bacteriemias sin foco (5%), la frecuencia relativa corresponde a los resultados de un estudio prospectivo realizado en Chile<sup>4</sup>. Estas infecciones explican más del 90% de los casos y se asocian a una mayor mortalidad<sup>1, 4</sup>. En una serie retrospectiva en la Argentina, las causas más frecuentes fueron las infecciones respiratorias y la PBE, con una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia sin foco y PBE. El neumococo fue el 2<sup>do</sup> germen en frecuencia<sup>5</sup>. En un estudio prospectivo de infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis, la PBE fue la infección más común (31%), seguido por la IU (25%), neumonía (21%), e infecciones cutáneas (11%)<sup>6</sup>. Nuestros resultados son coincidentes con los resultados de este estudio prospectivo, aunque con una mayor frecuencia de infecciones en piel y partes blandas.

La incidencia de PBE en pacientes cirróticos con ascitis ingresados a un hospital ha sido estimada entre el 7 y el 23%<sup>18</sup>. En un estudio realizado en Brasil la prevalencia fue del 11.1% con una mortalidad del 21.9%<sup>19</sup>.

La incidencia de bacteriemia en pacientes con enfermedad hepática crónica es 5 a 7 veces mayor que en otros pacientes internados<sup>20-22</sup>. En nuestro estudio se observó un predominio de los cocos gram-positivos tanto en las bacteriemias adquiridas en la comunidad como en las intrahospitalarias.

Las infecciones de partes blandas se encuentran en un 2% a un 11% de pacientes cirróticos, siendo los microorganismos más frecuentes el *S. aureus* y el *Streptococcus spp*<sup>6</sup>. Las celulitis graves por bacilos gram-negativos también pueden aparecer en cirróticos con una evolución usualmente rápida y fatal<sup>23</sup>. En nuestro estudio se observó una mayor prevalencia de celulitis (17.1%) que en estudios previos, siendo el 4<sup>to</sup> foco infeccioso en frecuencia en esta población, mayor que los casos de bacteriemia espontánea. La mayor prevalencia de infecciones cutáneas podría explicarse por la predominancia en nuestra casuística del alcoholismo como principal etiología, donde el estado nutricional deficiente, las malas condiciones higiénicas y la exposición a traumatismos pueden favorecer este tipo de infecciones.

Las IU fueron la segunda causa en frecuencia en el presente estudio, coincidiendo con informes previos<sup>6</sup>, en cinco casos se asoció a bacteriemia. En un estudio multicéntrico se ha notificado que la bacteriuria en pacientes cirróticos es dos veces más frecuente que en los controles y se asoció en forma independiente con el sexo femenino y el *score* de CP. En pacientes cirróticos ambulatorios asintomáticos, los urocultivos fueron positivos en el 4.9%, sugiriendo la necesidad de rastreo para infección urinaria en esta población, ya que es considerado un potencial precursor de difusión bacteriana por lo que debe ser identificado precozmente y tratado<sup>17, 24, 25</sup>.

Las bacteriemias por *S. pneumoniae* en pacientes alcohólicos con cirrosis tienen peor pronóstico que en inmunocompetentes<sup>26</sup> y si bien es posible realizar inter-

venciones preventivas en esta población con la vacuna anti-neumocócica, no existen aún estudios prospectivos comparando pacientes cirróticos vacunados y no vacunados para toda la morbimortalidad relacionada a las infecciones por neumococo<sup>7</sup>.

Un aporte del presente estudio es la evaluación de la infección parasitaria por *S. stercoraris* y su potencial relación con complicaciones graves, por el propio parásito o por favorecer el desarrollo de infecciones bacterianas graves. Estudios previos realizados en Brasil, donde esta infección es prevalente, evaluaron la frecuencia en una población de alcohólicos sin síntomas de infección parasitaria con una frecuencia de 33.3% en todos los alcohólicos y del 5.5% en los controles no alcohólicos, con una frecuencia de 40.2% a 44.4% en cirrosis alcohólica y del 0% en cirrosis no alcohólica<sup>27, 28</sup>.

Tuvieron formas extrapulmonares cinco casos de tuberculosis, cuatro con localización pleural, lo que obliga a tener un alto nivel de sospecha en nuestro medio ante la presencia de un derrame pleural en un paciente cirrótico, y a realizar un correcto diagnóstico diferencial con el hidrotórax cirrótico, el empiema espontáneo del cirrótico y el derrame pleural paraneumónico, todas entidades frecuentes en esta población. Existen pocos informes en la literatura sobre la relación entre tuberculosis y cirrosis. En un estudio epidemiológico realizado en Dinamarca sobre una cohorte de 22 675 pacientes con cirrosis hepática, se identificaron 153 casos de tuberculosis en un período de 16 años. La tasa de mortalidad a los 30 días fue de 27.3% y la tasa de mortalidad al año fue de 47.7%<sup>14</sup>. La mortalidad en nuestro estudio fue mayor probablemente debido a que se incluyeron sólo pacientes internados con un mayor deterioro de la función hepática, no pudiendo descartarse la posibilidad de resistencia a las drogas de primera línea ante la ausencia de estudios de sensibilidad en los cultivos de los pacientes fallecidos. Un trabajo reciente sobre características clínicas de la tuberculosis en la cirrosis hepática demuestra una mayor frecuencia de tuberculosis extrapulmonar en esta población, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio<sup>29</sup>.

En el estudio de Fernández y col.<sup>30</sup> se informan 8 casos de endocarditis (sin especificar características clínicas) en 1567 ingresos (0.5%). Un hallazgo del presente estudio es el diagnóstico de infecciones osteoarticulares graves con compromiso vertebral y/o absceso del psoas, en dos casos en el contexto de endocarditis bacteriana (definida o probable). Hay pocos informes de infecciones osteoarticulares en pacientes con cirrosis y son habitualmente subdiagnosticadas o con diagnósticos tardíos, atribuyendo el origen de la bacteriemia a otro foco. Comorbilidades como la diabetes, el consumo de alcohol y la inmunodepresión son factores que pueden favorecer estas infecciones. Es necesario un alto nivel de sospecha para un diagnóstico precoz, ya que requieren cursos prolongados de antibióticos y otras intervenciones terapéuticas<sup>8</sup>.

Los cocos gram-positivos han aumentado su prevalencia, siendo actualmente en algunos centros las infecciones hospitalarias más frecuentes en pacientes cirróticos (59%). El estudio de Fernández y col.<sup>30</sup> demuestra un cambio en la epidemiología de las infecciones bacterianas en cirróticos a partir de la década del 90, notificando que si bien la mayoría de las infecciones continúa siendo adquirida en la comunidad, la infección más común en las series actuales es la PBE y los cocos gram-positivos son los organismos causantes en alrededor del 50% de las infecciones, con predominio en las infecciones intrahospitalarias, explicando estos cambios epidemiológicos por el alto grado de instrumentación de los pacientes. También fueron los gérmenes más comunes en las bacteriemias espontáneas (no relacionadas a procedimientos invasivos ni sepsis por catéter), postulando como origen de las mismas que la traslocación bacteriana en cirróticos, además del tracto gastrointestinal, podría originarse también en el aparato respiratorio y la piel. Entre las posibles causas del incremento de los gérmenes gram-positivos también se ha informado que la administración prolongada de norfloxacin en pacientes cirróticos reduce el riesgo de infecciones por gérmenes gram-negativos, pero aumenta el riesgo de seleccionar gérmenes resistentes por monoterapia antibiótica<sup>31</sup>. Estos factores de riesgo no están presentes en nuestra población, por lo que el predominio de microorganismos gram-positivos encontrado en este estudio debe atribuirse a otras causas, como un mayor grado de colonización de la piel y el aparato respiratorio, la mayor frecuencia de infecciones de piel y partes blandas en este grupo, pudiendo las mismas ser el origen de una posterior difusión bacteriana. También se podría considerar la posibilidad de que estos cambios epidemiológicos sean dependientes de factores bacterianos.

El factor de riesgo para infecciones notificado con mayor frecuencia en la literatura es el *score* de CP que también influencia la mortalidad<sup>7</sup>. En nuestro estudio fue un predictor independiente de mortalidad pero no fue un predictor independiente de infecciones, y si bien el *score* de CP de los pacientes infectados fue mayor que en los no infectados, no alcanzó diferencia estadística. Una posible explicación es que ambos grupos tenían una enfermedad hepática avanzada y que debido al período prolongado del estudio los pacientes infectados también tuvieron internaciones sin infección, lo que pudo alterar los resultados. Avalando esta hipótesis, cuando se comparó el *score* de CP de las internaciones de pacientes que no tuvieron ninguna infección bacteriana durante el período de estudio sí se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Otros factores de riesgo, como la hipoalbuminemia, que han sido identificados en diferentes estudios de infecciones en cirróticos, no han sido reproducidos sistemáticamente en otros centros<sup>7, 32</sup>. La leucocitosis ha sido considerada un factor de riesgo para

infecciones adquiridas en la comunidad en un estudio italiano, al igual que la insuficiencia renal y la enfermedad hepática avanzada<sup>3</sup>. La hiponatremia grave se ha asociado a infecciones bacterianas y a un peor pronóstico en pacientes internados por cirrosis<sup>33</sup>. En nuestro estudio las internaciones de los pacientes infectados tuvieron una mayor frecuencia de hiponatremia y valores más elevados de creatininemia y glóbulos blancos pero en el análisis multivariado sólo fue un predictor independiente para infecciones un valor de glóbulos blancos > 10 000/mm<sup>3</sup>.

Las infecciones son clásicamente consideradas como un potencial disparador de encefalopatía hepática, aunque existen estudios limitados sobre el potencial de las diferentes complicaciones infecciosas para inducirla<sup>7, 34</sup>. En nuestro estudio se encontró una asociación entre infecciones bacterianas y encefalopatía hepática grado III/IV con una prevalencia similar a la informada en la literatura<sup>35</sup>. Se destaca la importancia de buscar infecciones en pacientes cirróticos con encefalopatía grave y/o leucocitosis aun en ausencia de foco clínico. De igual manera, en la insuficiencia renal sin causa evidente, de acuerdo con los informes de la literatura<sup>3, 5</sup>.

La falta de asociación entre hemorragia digestiva e infecciones bacterianas encontrada en nuestro trabajo no es coincidente con estudios previos. La hemorragia digestiva es considerada uno de los principales factores de riesgo para infecciones bacterianas, en particular de infecciones intrahospitalarias, donde se ha notificado que entre un 30 a 65% de los pacientes con hemorragia digestiva se infectan en los primeros 4 a 5 días de la admisión, con elevada mortalidad<sup>3, 11-13</sup>. Otros factores asociados a un mayor riesgo de infecciones en esta población son el ingreso a UTI y la realización de endoscopías terapéuticas<sup>11</sup>. Nuestros hallazgos pueden explicarse por la baja prevalencia de esta complicación en la población estudiada, ya que al tratarse de un hospital de mediana complejidad no se admiten pacientes con descompensación hemodinámica y/o sangrado activo que requieran endoscopia de urgencia e ingreso a UTI. La mayoría de las endoscopías realizadas en nuestros pacientes fueron diagnósticas, que está demostrado no aumentan el riesgo de infección<sup>30</sup>. Por otro lado, todos los pacientes con hemorragia digestiva recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacina, lo que reduce en forma significativa la incidencia de infecciones<sup>1</sup>.

En conclusión, este estudio realizado en una población no seleccionada de pacientes con cirrosis avanzada, predominantemente alcohólicos, internados en un hospital de segundo nivel, confirma que las infecciones bacterianas son una complicación frecuente y grave con un aumento de la mortalidad hospitalaria. Predominaron las infecciones adquiridas en la comunidad, sintomáticas y por gérmenes gram-positivos. La tuberculosis, principalmente extrapulmonar y la infección por *S. stercoraris* fueron las infecciones por micobacterias y parásitos más

frecuentes en esta población con una elevada morbi-mortalidad. Se asoció en forma independiente a infección bacteriana la encefalopatía hepática grave y los glóbulos blancos > 10 000/mm<sup>3</sup>.

**Conflicto de intereses:** No existe conflicto de intereses para declarar.

## Bibliografía

- Fica AC. Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. *Rev Chil Infect* 2005; 22: 63-74.
- Navasa M; Fernández J; Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:7 616-25.
- Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41-8.
- Toledo C, Flores C, Saenz M, et al. Bacterial infections in hepatic cirrhosis. *Rev Med Chil* 1994; 122: 788-94.
- Kremer A, Ríos B, Moreno N, et al. Infections during the hospitalization of patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1993; 23: 135-42.
- Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353-8.
- Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1510-7.
- Rajesh G, Mehta R, Nandakumar R, Sadasivan S, John A, Balakrishnan V. Skeletal infections in cirrhotics. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 174-5.
- Rosa H, Silveiro AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infections in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1290-3.
- Ruibal Ares B, de la Barrera S, Sasiain MC, Colombato LA. Cell-mediated immunity in alcoholic liver cirrhosis. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 27-32
- Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2193-7.
- Bernard B; Cadranel JF; Valla D; Escolano S; Jarlier V; Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-34.
- Almeida D, Lopes AA, Santos-Jesus R, Paes I, Bittencourt H, Parana R. Comparative study of bacterial infection prevalence between cirrhotic patients with and without upper gastrointestinal bleeding. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 136-42.
- Thulstrup AM, Mølle T, Svendsen N, et al. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 221-5.
- Abbate EH, Palmero DJ, Castagnino J, et al. Tuberculosis treatment. A practical guide elaborated by the tuberculosis section, Argentine Association of Respiratory Medicine *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 295-305.
- Fang C, Fine M, Orioff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307-16.
- Runyon BA. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 271-2.
- Navasa M; Rimola A; Rodés J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 323-33.
- Coral G, de Mattos AA, Damo DF, Viegas AC. Prevalence and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis. Experience in patients from a general hospital in Porto Alegre, RS, Brazil (1991-2000). *Arq Gastroenterol* 2002; 39: 158-62.
- Aloy Duch A, Espejo Arenas E, Mauri Pont M, Garcia Restoy E, Simo Sanahuja M, Bella Cueto F. Bacteremia in the patient with liver cirrhosis. Prospective study of 61 episodes *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 540-3.
- Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Møller JK, Tajensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1357-61.
- Barnes PF, Arevalo C, Chan LS, Wong SF, Reynolds TB. A prospective evaluation of bacteremic patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1988; 8: 1099-103.
- Horowitz Y, Sperber A, Almog Y. Gram-Negative cellulitis complicating cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 247-50.
- Cadranel JF, Denis J, Pauwels A, Barbare JC, et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol* 1999; 31: 464-8.
- Cruz R de C, Tanajura D, Almeida D, Cruz M, Paraná R. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 380-3.
- Ramos Rincon JM, Cuenca Estrella M, Fernández Guerrero ML. Retrospective and comparative study of pneumococcal bacteremia in patients with chronic hepatopathy. *An Med Interna* 1996; 13: 313-6.
- Marques de Oliveira LC, Toffoli Ribeiro C, De Melo Mendes D, Cunha Oliveira T, Costa-Cruz JM. Frequency of *Strongyloides stercoralis* infection in alcoholics. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 119-21.
- Gaburri D, Gaburri A, Hubner E, et al. Parasitoses intestinais e cirrose hepática. *Arq gastroenterol* 1997; 34: 7-11.
- Cho YJ, Lee SM, Yoo CG, et al. Clinical characteristics of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *Respirology* 2007; 12: 401-5.
- Fernández j, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-8.
- Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1066-70.
- Yoneyama K, Miyagishi K, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K. Risk factors for infections in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2002; 37: 1028-34.
- Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 605-10.
- Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 900-4.
- Strauss E, Gomes de Sá Ribeiro M de F. Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: prevalence and outcome. *Ann Hepatol* 2003; 2: 41-5.