

Infecciones en pacientes con cirrosis

Ferretti María Victoria; Ferretti Sebastián; Parodi Roberto

Las infecciones en pacientes cirróticos representan una complicación frecuente y grave. La prevalencia de infecciones en pacientes cirróticos es significativamente mayor en comparación con pacientes no cirróticos. La gravedad de las infecciones radica en que el porcentaje de mortalidad global de los pacientes cirróticos infectados es mayor al de los pacientes hospitalizados sin cirrosis y de los cirróticos hospitalizados sin infección.

La mayor predisposición a las infecciones en enfermos con cirrosis es consecuencia de diversos factores. En primer lugar, sabemos que los pacientes cirróticos son enfermos inmunodeprimidos, ya que presentan, entre otros factores, disminución de la actividad bactericida de las células fagocíticas y menor actividad del complemento. Estas características se ven exacerbadas en aquéllos con ascitis e insuficiencia hepática. Otro factor que contribuye a la inmunodepresión es la malnutrición, circunstancia prevalente en este grupo de pacientes. Además de tratarse de enfermos inmunodeprimidos, presentan un mayor sobrecrecimiento bacteriano y un aumento de la permeabilidad intestinal, factores que favorecen la translocación bacteriana de gérmenes y/o productos bacterianos (endotoxinas) desde la luz intestinal hacia los ganglios mesentéricos y eventualmente al torrente sanguíneo. Este proceso de translocación bacteriana intestinal es el principal factor patogénico de las infecciones en pacientes cirróticos. La hipertensión portal subyacente, parecería jugar un importante rol en la génesis de dichos trastornos intestinales. Los gérmenes que translocan con más frecuencia son *Escherichia coli* y *Klebsiella*, en un 70%. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal es mayor en pacientes con enfermedad hepática severa, y se ve incrementado en aquéllos con antecedente de peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

De acuerdo con lo publicado en la literatura, la infección más frecuente en pacientes cirróticos es la PBE. Con menor frecuencia se reportan infecciones del tracto urinario, neumonía, empiema bacteriano espontáneo y bacteriemias. Recientemente se ha descrito un aumento de la incidencia de infecciones de partes blandas, particularmente en cirróticos de origen alcohólico.

Los pacientes cirróticos que cursan sangrado por várices esofágicas, presentan un riesgo significativamente aumentado de adquirir una infección. A su vez, los pacientes cirróticos infectados tienen un riesgo aumentado de desarrollar sangrado variceal y mayor dificultad para controlar el sangrado, circunstancias asociadas con peor pronóstico. Por este motivo, la administración de antibióticos es parte integral del tratamiento del sangrado variceal en pacientes cirróticos.

Según diferentes reportes, existirían al menos dos factores predictores independientes de infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis, que serían la presencia de sangrado variceal y la severidad de la enfermedad hepática.

Las infecciones pueden acarrear importantes consecuencias adversas en estos pacientes. Esto se debería a la respuesta pro-inflamatoria generada por las citoquinas, que generaría una exacerbación de la disfunción hepática, encefalopatía y disturbios hemodinámicos, que reflejan un aumento de la hipertensión portal y del riesgo de desarrollar un síndrome hepatorenal.

Otra consecuencia adversa de las infecciones en estos pacientes es el deterioro de la coagulación, relacionada, en cierta medida, con el incremento de heparinoides endógenos y la inhibición de la agregación plaquetaria, debido al aumento de óxido nítrico.

Dentro de los predictores de mal pronóstico se destacan la insuficiencia renal al ingreso y la adquisición de la infección intrahospitalaria.

A pesar de la mejoría en el pronóstico de estos pacientes en las últimas décadas, basada fundamentalmente en el diagnóstico temprano y en la utilización de albúmina, la mortalidad es aún elevada (10-30%), debido principalmente al desarrollo de las complicaciones mencionadas anteriormente.

En el año 2010 un grupo europeo realizó un metanálisis sobre 11.987 pacientes (*Arvaniti V, et al. Gastroenterology 2010; 139:1246–1256*), que incluyó 178 estudios de infecciones en pacientes cirróticos. Los objetivos del trabajo fueron determinar la mortalidad al mes, a los 3 meses y al año; establecer factores predictivos de mortalidad; y comprobar si las infecciones pueden considerarse un estadio separado en el curso de la cirrosis. La etiología de la cirrosis más frecuente en la mayoría de los reportes fue la alcohólica, seguida de la secundaria a VHC y VHB. Las infecciones que más se documentaron fueron PBE y bacteriemia. PBE se documentó en 7062 pacientes; de los cuales el 38% falleció en el transcurso del siguiente año. Se constató bacteriemias en 1437 pacientes, con una mortalidad de 42%. También se documentaron infecciones del tracto respiratorio y meningitis, con menor incidencia. Los gérmenes más frecuentemente involucrados en estas infecciones fueron *E. coli* y cocos Gram positivos, siendo responsables de la mayor mortalidad en relación a las infecciones. La mortalidad fue de 38% (2643 pacientes), de los cuales el 30% fallecía al mes y el 63% a los 12 meses. Las causas de muerte más frecuentes fueron la falla hepática en el 34%, y la sepsis en el 33%. El factor predictivo más importante de mortalidad fue la insuficiencia renal. Las conclusiones más importantes de este metanálisis fueron que la mortalidad luego de una infección en pacientes cirróticos continúa siendo alta (la infección representó un riesgo de mortalidad 4 veces mayor), no habiéndose modificado demasiado en las últimas décadas; particularmente dentro del año de documentada la infección. A su vez, la ocurrencia de una infección, aún con recuperación de la misma, establecería un estadio clínicamente diferente en la evolución de la cirrosis, que podría denominarse paciente cirrótico críticamente enfermo.

Teniendo en cuenta la prevalencia de estas infecciones, como así también las importantes consecuencias que traen aparejadas, se realizó en el Hospital Provincial Centenario, Rosario, Argentina, un trabajo, de diseño prospectivo y descriptivo, que incluyó 33 pacientes cirróticos de diversa etiología, con evidencias de infección al momento de la admisión al hospital (*Ferretti M, Parodi R, et al. Revista Médica de Rosario 2009;75: 38-46*). El objetivo del trabajo consistió en

determinar la etiología y los gérmenes más frecuentemente involucrados en las infecciones. Analizando los 33 pacientes, se constataron 42 episodios de infecciones. La edad media fue de 53 años, y el 76% de los casos constatados fue en varones. La etiología de la cirrosis más frecuente fue la alcohólica. La infección documentada con mayor frecuencia fue la PBE (38%), seguida de las infecciones del tracto urinario (29%), y luego las infecciones de partes blandas (14%). Los gérmenes más frecuentemente involucrados fueron los bacilos Gram negativos, y dentro de ellos *Escherichia coli*. Se constató una mortalidad del 24% (8 pacientes), afectando mayoritariamente a pacientes con score de Child Pugh C. Seis de los pacientes fallecidos presentaban consumo activo de alcohol al momento del ingreso al hospital y tres de los pacientes fallecidos presentaron al ingreso insuficiencia renal. En concordancia con lo argumentado anteriormente, en el estudio realizado en nuestro Hospital, la mayoría de los pacientes infectados correspondían a la categoría Child C, representando la población de enfermos con hepatopatía severa. A su vez, los pacientes que fallecieron correspondían a esta categoría.

Otro aspecto de trascendencia en el ámbito de las infecciones en la cirrosis lo constituye el cambio epidemiológico que se está experimentando en los últimos años. En este sentido, a partir de fines de la década del noventa, se ha reportado un aumento creciente de infecciones causadas por gérmenes Gram positivos. Sin embargo, dichas infecciones parecerían no tener un impacto pronóstico significativo. Por el contrario y más recientemente, se ha demostrado un aumento en la prevalencia de infecciones por gérmenes multiresistentes, la mayor parte de ellos, enterobacterias productoras de β -lactamasa. Este tipo de infecciones se asocian a falla en la eficacia de la terapia empírica habitual utilizada en pacientes cirróticos. La falla en la terapia empírica se ha relacionado a su vez con un aumento en la morbimortalidad. Este cambio epidemiológico respondería a varios factores, entre otros pueden mencionarse por su significación los siguientes: a) amplio uso de antibioticoterapia en forma profiláctica (principalmente quinolonas); b) hospitalización frecuente de los pacientes cirróticos, en ocasiones en unidades de cuidados intensivos, donde suelen ser sometidos a procedimientos invasivos para tratar sus complicaciones, facilitándose de esta manera, la adquisición de infecciones por gérmenes nosocomiales.

Un estudio reciente demostró una elevada prevalencia de infecciones causadas por gérmenes multiresistentes en pacientes cirróticos, especialmente entre aquellas infecciones adquiridas en el hospital (infecciones nosocomiales). Además, estas infecciones estuvieron asociadas con una mayor tasa de falla al tratamiento.

En otro estudio realizado en nuestro hospital, sobre un análisis de 120 episodios de PBE durante un período de 10 años, encontramos resultados similares (Ferretti S et al. *Hepatology* 2009, 50, Suppl 4, 347A). Los pacientes con PBE nosocomial tuvieron una falla al tratamiento empírico con ceftriaxona superior, casi del doble, a aquellos pacientes con PBE adquirida en la comunidad. El hallazgo más trascendente del estudio fue que la falla al tratamiento empírico en pacientes con PBE nosocomial tuvo gran impacto pronóstico, ya que el porcentaje de mortalidad de estos pacientes fue significativamente superior al de los pacientes con falla al tratamiento con PBE adquirida en la comunidad. En el análisis multivariado, la falla al tratamiento empírico, el

sangrado variceal durante la internación, la adquisición nosocomial de la PBE y el MELD score, estuvieron asociados en forma significativa con mortalidad.

En base a los resultados de estos estudios, es probable que el enfoque terapéutico de las infecciones en pacientes cirróticos deba contemplar diferentes escenarios, considerando como dato de relevancia, el uso previo de antibioticoterapia profiláctica, y especialmente, la adquisición de la infección dentro del hospital.

Consideramos que las infecciones en pacientes cirróticos continúan siendo una complicación frecuente y de elevada mortalidad; constituyendo un desafío para la constante investigación y actualización epidemiológica.

Bibliografía

- Acevedo JG, Fernandez J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Navasa M, et al. *Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection*. J Hepatol 2009, 50, Suppl 1, S5 (Abst)
- Ferretti S, Garcia Laplaca M, Tanno F, Azum C, Tanno M, Guerrina C, Reggiardo MV, Bessone F, Tanno H, Vorobioff J. *Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis*. Clinical epidemiological characteristics and prognosis in a cohort of 120 cases. Hepatology 2009, 50, Suppl 4, 347A (Abst.)
- Arvaniti V, D Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Kenneth Burroughs A. *Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis*. Gastroenterology. 2010; 139:1246–1256.
- Ferretti M, Parodi R, Cárcano M, Egri N, Carlson D, Greca A. *Infecciones en pacientes cirróticos: Serie de casos*. Revista Médica de Rosario. 75: 38-46, 2009.
- Navasa M, Rodés J. *Bacterial Infections in Cirrhosis*. Liver International 2004; 24: 277-280.
- Garcia-Tsao G. *Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis*. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. Vol. 21. No 1: 77-93, 2007.
- Tandon P, Garcia-Tsao G. *Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis*. Seminars in Liver Disease. Vol 28, No 1: 26-41. 2008.
- Garcia-Tsao G. *Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis*. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. Vol. 18. No 2: 353-372, 2004.
- Riordan S, Williams R. *The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis*. Journal of Hepatology 45 (2006): 744-757.

- Garcia-Tsao G. *Bacterial Infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis*. Journal of Hepatology 42 (2005): 585-592.
- Deschenes M, Villeneuve J. *Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis*. The American Journal of Gastroenterology. Vol 94. No 8: 2193-2197. 1999