

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE BACTERIEMIA
EN PACIENTES ADULTOS CIRRÓTICOS HOSPITALIZADOS ”**

Autor: Diana Lorena Sánchez Monroy

**Tutora Temática: Dra. Ximena Castañeda
Medico Internista - Infectologa**

**Asesor Metodológico: Dra. Marisol Carreño
Epidemióloga Clínica**

**Especialización medicina interna
Facultad de Medicina
Universidad el Rosario
Bogotá, Colombia**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE BACTERIEMIA
EN PACIENTES ADULTOS CIRRÓTICOS HOSPITALIZADOS”**

Autor: Diana Lorena Sánchez Monroy

**Tutora Temática: Dra. Ximena Castañeda
Medico Internista - Infectologa**

**Asesor Metodológico: Dra. Marisol Carreño
Epidemióloga Clínica**

Tesis para optar al grado de Medicina Interna

**Especialización medicina interna
Facultad de Medicina
Universidad el Rosario
Bogotá, Colombia**

Agradecimientos

A mis tutoras Dra. Ximena Castañeda y Marisol Carreño por ayudarme durante el proceso de realización del presente trabajo de investigación.

Al departamento de investigación, estadística de Fundación Cardioinfantil por brindarme acceso a datos de pacientes necesarios para su realización .

A mi familia y amigos por apoyo y paciente durante la gestación de esta idea.

TABLA DE CONTENIDO

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	11
1.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	11
1.2. MARCO TEÓRICO.....	12
1.2.1. Infecciones en el paciente cirrótico.....	12
1.2.2. Fisiopatología de infección en paciente cirrótico.....	13
1.2.2. Tratamiento antibiótico en pacientes cirróticos con bacteriemia.	13
1.2.3. Bacteremia	14
1.2.3.1. Clasificación de las bacteriemias	14
1.2.3.2. El papel de los hemocultivos.....	16
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
1.4. JUSTIFICACIÓN	19
2.0 . OBJETIVOS.....	20
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	20
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
2.3. HIPÓTESIS	21
3.0. METODOLOGÍA.....	21
3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	21
3.2. ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	22
3.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
3.4. POBLACION DEL ESTUDIO	22
3.4.1. Criterios de selección.....	22
3.4.2. Criterios de Inclusión	22
3.4.3. Criterios de Exclusión.....	23
3.5. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.....	23
3.6. ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO.....	23
3.7. DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	24
3.8. DEFINICIÓN DE VARIABLES	24

3.9. PROCESAMIENTO DE DATOS.....	30
3.10. CONTROL DE SEGOS.....	30
3.11. PLAN DE ANÁLISIS.....	30
3.12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
3.13. ORGANIGRAMA	32
3.14. CRONOGRAMA.....	32
3.15. PRESUPUESTO	33
4.0. RESULTADOS	34
5.0. DISCUSION.....	38
6.0. CONCLUSIONES	43
7.0. BIBLIOGRAFIA	45
8.0. ANEXOS	48

Índice de Tablas

Tabla 1. Definición de las variables	24
Tabla 2. Presupuesto del estudio	33
Tabla 3. Características del paciente	34
Tabla 4. Características relacionadas con el tratamiento hospitalario	35
Tabla 5. Características clínicas y desenlace	36
Tabla 6. Modelo Final asociación para infección en pacientes cirróticos.....	37

Índice de Figuras

Figura 1. Organigrama del estudio.....	32
Figura 2. Diagrama de Gantt.....	32

Índice de Anexos

Anexo 1. Gérmenes aislados	48
Anexo 2. Sensibilidad del germen	49
Anexo 3. Patrones de resistencia E coli.	50
Anexo 4. Patrones de resistencia S. aureus	51
Anexo 5. Sitio origen de la bacteremia	52

Resumen

Introducción: La Bacteriemia en pacientes cirróticos es una causa importante de morbimortalidad, en gran parte favorecida por la especial vulnerabilidad de esta población ante procesos infecciosos. El objetivo fue determinar los factores asociados al desarrollo de bacteriemia primaria y secundaria en pacientes con Cirrosis, hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre 01 enero de 2010 y 31 enero de 2016.

Materiales y Métodos: Estudio de casos y controles en pacientes mayores de 18 años con cirrosis hepática conocida o confirmada durante la hospitalización. Se realizó un análisis descriptivo, un análisis bivariado para determinar las diferencias entre los casos y los controles con respecto a las variables independientes un análisis de asociación mediante un modelo de regresión logística no condicional con variable dependiente bacteriemia. Los resultados se expresan en odds ratios con intervalos de confianza al 95%.

Resultados: Las condiciones asociadas a bacteriemia como factores de riesgo fueron: Enfermedad renal crónica OR 9,1 (IC 95% 2,4-34), Escala Meld > 10 puntos OR 4,0 (IC 95% 2,-34), Infección previa OR 7,2 (IC 95% 2,1-24), presencia de catéter central OR 12,0 (IC 95% 1,8-80), presencia de sonda vesical OR 21,1 (IC 95% 1,6-276), estudio endoscópico OR 3,9 (IC 95% 1,1-14).

Discusión: Factores relacionados con las condiciones clínicas del paciente evaluadas por las escalas Meld y Child-Pugh, el antecedente de infección previa y la presencia de dispositivos para monitorear el estado del paciente aumentan el riesgo de bacteriemia en pacientes hospitalizados con cirrosis.

Palabras Claves: Cirrosis hepática, bacteriemia, infecciones torrente sanguíneo, epidemiología.

Abstract

Introduction: bacteremia in cirrhotic patients is an important cause of morbidity and mortality, favored by the particular vulnerability of this population to infectious diseases. The objective was to determine the factors associated with the development of primary and secondary bacteremia in patients with cirrhosis hospitalized in the Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología between January 1, 2010 and January 31, 2016.

Materials and Methods: Case-control study in patients over 18 years with liver cirrhosis known or confirmed during hospitalization. A descriptive analysis was performed, bivariate analysis was done to determine differences between cases and controls with respect to the independent variables, association analysis was done using a model of unconditional logistic regression with bacteremia as a dependent variable. The results are expressed in odds ratios with confidence intervals at 95%.

Results: Factors associated with bacteremia as risk factors were: chronic kidney disease OR 9.1 (95% CI 2.4 to 34), Meld score > 10 points OR 4.0 (95% CI 2 -34) previous infection OR 7.2 (95% CI 2.1 to 24), presence of central catheter OR 12.0 (95% CI 1.8 to 80), presence of urinary catheter OR 21.1 (95% CI 1 6-276), endoscopy OR 3.9 (95% CI 1.1 to 14).

Discussion: Factors related to the patient's clinical condition assessed by the Child-Pugh and Meld scores, history of previous infection and the presence of devices to monitor the patient's condition increase the risk of bacteremia in hospitalized patients with cirrhosis.

Keywords: Liver Cirrhosis, bacteremia, bloodstream infections, epidemiology.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La Bacteriemia en pacientes cirróticos corresponde a una causa importante de morbimortalidad, en gran parte favorecida por la especial vulnerabilidad de esta población ante procesos infecciosos, que de no ser tratados a tiempo pueden llevar a desenlace rápidamente fatal.

Dentro de las causas de infecciones en pacientes cirróticos descritas en la literatura, las infecciones bacterianas más comunes son la peritonitis bacteriana espontánea (SBP) (25% - 31%), infección del tracto urinario (ITU) (20% -25%), neumonía (15% -21%), bacteriemia (12%) e infección de tejidos blandos (11%) (1)

Con respecto a bacteriemia, el conocimiento es limitado, pero se sabe que las infecciones bacterianas son muy frecuentes en la cirrosis avanzada y se convierten en la primera causa de muerte de estos pacientes (2). Su importancia radica en la creciente prevalencia de este evento; según datos reportados en un estudio retrospectivo realizado por Munita y colaboradores en Santiago de Chile entre 2005 y 2008, la prevalencia local del bacteriemia en cirróticos fue del 10%(3); en otro estudio Chen y colaboradores en 2009 informaron una prevalencia en Taiwan de 10,7%(4), con lo que constituye una entidad cada vez más común.

En cuanto a los factores de riesgo, el conocimiento también es escaso, en un estudio publicado por Bartoletti M et al., en 2014 se identificó que la medición de escala MELD (HR:1,11 IC:1,07 - 1,15), la presencia de peritonitis bacteriana espontanea (HR 4,42 IC:2,04 - 9,4), sepsis grave o shock séptico (HR 2,18 IC:1,39 - 3,43), y el uso de antibiótico empírico inapropiado dentro de las primeras 24 h de infección (HR 2,92 IC:1,5 - 5,41), se encontraban asociadas con un incremento de mortalidad a 30 días en pacientes cirróticos con bacteriemia (5).

A nivel de Colombia las estadísticas no están definidas, lo cual denota un vacío en información valiosa para establecer un diagnóstico temprano.

1.2. MARCO TEÓRICO

La cirrosis hepática es la décima causa de muerte en el mundo occidental. Las infecciones representan la principal causa de la descompensación aguda y se asocia con una alta mortalidad que se ha reportado entre el 12% al 52% de los pacientes (5).

1.2.1. Infecciones en el paciente cirrótico

En pacientes cirróticos los procesos infecciosos son frecuentes. Se ha estimado que el riesgo de bacteriemia es 10 veces mayor en comparación con la población general (6).

Su comportamiento es el de una enfermedad potencialmente mortal con una tasa de letalidad a 1 mes de 10%-40% en infecciones adquiridas en la comunidad; y es que a pesar de los avances terapéuticos y un mayor uso de los cuidados intensivos, la mortalidad relacionada con la bacteriemia sigue siendo alta (4). Esta situación puede ser explicada en parte por las circunstancias de presentación inusuales, dado que los hallazgos clínicos en pacientes cirróticos con infección pueden ser limitados (7).

En cuanto a las circunstancias predisponentes, se ha reportado un incremento en su frecuencia en pacientes con enfermedad hepática avanzada y con enfermedad descompensada. Este hallazgo también ha sido mencionado en estudios de Occidente, que indican que la severidad de la enfermedad hepática es un predictor de la infección (8).

El diagnóstico y el tratamiento temprano de la infección es fundamental, basados tanto en análisis de aspectos clínicos como analíticos. Sin embargo, dicha labor se torna más difícil, dado que los parámetros de diagnóstico clásicos tales como la proteína C-reactiva y otros criterios de signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en los pacientes cirróticos tienen una precisión diagnóstica menor (9), esto puede ser explicado por cambios

fisiopatológicos propios de la enfermedad que se mencionaran mas adelante.

1.2.1. Fisiopatología de infección en paciente cirrótico

Los pacientes con cirrosis están en un estado de disfunción inmune, en paralelo con un estado de activación excesiva de citoquinas pro-inflamatorias, que se definen como síndrome de disfunción inmune asociado a cirrosis, y predispone al desarrollo de infecciones (10).

Otros factores que explican, la mayor susceptibilidad que presentan estos pacientes a procesos infecciosos incluyen: disminución de la acción bactericida del suero, menor capacidad de opsonización, bajos niveles de complemento y algunas alteraciones funcionales de los neutrófilos (3).

En cuanto, a los signos de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), es complejo diferenciar si su presencia es una expresión del curso normal de la enfermedad avanzada o un signo de alerta ante un posible agente infeccioso, ya que se ha descrito taquicardia como consecuencia de la circulación hiperdinámica en ausencia de infección, o leucopenia y trombocitopenia por secuestro esplénico, con lo que se disminuye su valor como criterio clínico de detección de sepsis en la cirrosis. De hecho, al revisar la literatura encontramos que SIRS pueden estar presentes en el 10-30% de los pacientes cirróticos descompensados sin infección y en 57-70% de los pacientes infectados, lo que sugiere que no son el mejor marcador de la infección en la población de cirróticos (9).

1.2.2. Tratamiento antibiótico en pacientes cirróticos con bacteriemia.

Las bacteriemias son enfermedades graves que se caracterizan por una alta morbilidad y mortalidad, que está directamente relacionado con el retraso en la administración del primer agente anti-infeccioso adecuado (11), por lo que garantizar un tratamiento antibiótico empírico temprano y adecuado es esencial para pacientes cirróticos con bacteriemia (12).

Los pacientes enfermedad hepática avanzada, también son más propensos al desarrollo de infecciones con microorganismos multirresistentes, condición favorecida por la frecuencia

de ingresos hospitalarios y la profilaxis con antibióticos administrados por peritonitis bacteriana. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los dos estudios más grandes sobre la epidemiología y los resultados de bacteriemia en pacientes cirróticos, se publicaron antes del uso generalizado de fluoroquinolonas, de la aparición de la resistencia a cefalosporinas, y la emergente resistencia carbapenem entre enterobacterias (5) por lo que estos datos no resultan fiables.

Adicionalmente, la cirrosis puede ser también un factor de riesgo único para la candidiasis invasiva, aunque estudios definitivos que establecen este enlace se no se han realizado (5).

La terapia antibiótica empírica debe ser seleccionado de acuerdo no sólo con el tipo y gravedad de la infección, sino también a la presencia o ausencia de factores de riesgo epidemiológicos, especialmente al sitio de adquisición de la infección, dado que este puede orientar hacia el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana (9), aspecto para la cual el conocimiento de la ecología bacteriana es fundamental.

1.2.3. Bacteremia

Las bacteriemia o fungemia se define como la presencia de bacterias u hongos en la sangre asociada con síntomas clínicos, distinguiéndola de contaminación (13).

La bacteriemia verdadera hace referencia al aislamiento en al menos un hemocultivo de microorganismos habitualmente patógenos como por ejemplo la presencia de *Streptococcus del grupo A*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Candida*.

El aislamiento de *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus* no corresponde siempre a bacteriemia (14), al ser potenciales contaminantes, pero su significación clínica y su identificación en diferentes venopunciones si es relevante

1.2.3.1. Clasificación de las bacteriemias

Las bacteriemias se pueden clasificar de acuerdo a diferentes criterios: según el lugar de

adquisición, según el origen de infección (15). y según el tiempo de duración.

- Según el lugar de adquisición de infección

- Bacteriemia nosocomial: Cuando se detecta un hemocultivo positivo para bacterias u hongos y se considera clínicamente significativo en un paciente que lleva ingresado más de 48h en el hospital. También aquellos episodios de bacteriemia que ocurren dentro de las primeras 48 h, pero que se han originado o están directamente relacionadas con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso en el hospital, como la colocación de un catéter intravascular o la colocación de una sonda vesical, se considerarían como nosocomiales (15).

- Bacteriemia comunitaria: cuando la infección ocurre en un paciente antes del ingreso en el hospital o cuando el episodio ocurre dentro de las 48 h de ingreso y no está relacionada con ningún procedimiento realizado después del ingreso (15).

- Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios: cuando la infección ocurre dentro de las primeras 48h de ingreso en pacientes que residen en la comunidad, pero que tienen un contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria. Esto incluye estar recibiendo cuidados médicos a domicilio (hospitalización domiciliaria), vivir en centros socio sanitarios, residencias de ancianos o centros de rehabilitación, recibir hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal y acudir periódicamente a hospitales de día. Estos aspectos corresponden a los criterios que Friedman denomino «infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria» con criterios de inclusión vigentes en la actualidad (15).

- Según el sitio de la infección que origina la bacteriemia.

- Bacteriemias primarias o de origen desconocido: son aquellas en las que no se conoce la infección de origen causante de la bacteriemia (15).

- Bacteriemias secundarias: todas aquellas que se desarrollan secundariamente a una infección localizada y documentada microbiológicamente con el mismo microorganismo aislado en el hemocultivo (15).

- Según el tiempo:
 - Bacteriemia transitoria corresponde a un único episodio de cultivos de sangre positivos debido a la presencia de microorganismos durante un corto lapso de tiempo en el torrente sanguíneo (menos de 30 min). Ellos son generalmente causados por la manipulación de la mucosa contaminada respiratoria invasiva, gastrointestinal o procedimiento urogenitales (13).
 - Bacteriemia sostenida: Se refiere a un hallazgo de múltiples botellas positivas extraídas en diferentes momentos (13).
 - Bacteriemia persistente: Persistencia de hemocultivos positivos a pesar de la introducción de un tratamiento antiinfeccioso adecuado. Bacteriemia o fungemia persistente es generalmente debido a los microorganismos resistentes al tratamiento de antibióticos, a la presencia de un segundo organismo o a que el sitio de la infección sea inaccesible a los antibióticos (por ejemplo, trombosis séptica) (13).

1.2.3.2. El papel de los hemocultivos

Los hemocultivos representan actualmente el método principal para determinar la etiología de bacteremia porque son altamente sensible y fácil de realizar. La sensibilidad de los hemocultivos está muy relacionada con el volumen de la muestra. Para los adultos, una toma de muestras de sangre en general, representa hasta 20 ml de sangre utilizadas para inocular dos botellas (una botella aeróbica y una botella anaeróbica) (11).

Tiempo de incubación estándar es de 5 días, lo cual es suficiente para la recuperación de la mayoría de los organismos, incluyendo bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus influenzae*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella*)(16) y Brucella. Sin embargo, el tiempo de incubación se debe aumentar para los organismos de crecimiento lento, como los hongos y micobacterias (11).

- Número de hemocultivos

La técnica para toma de hemocultivos, depende de protocolo institucional, al respecto en la literatura existen dos formas para su ejecución. La estrategia de muestreo simple (única punción con extracción de altas cantidad de muestra aproximada de 40-60 ml divididos en 4-6 botellas) o estrategia múltiple (punción de sitios diferentes usualmente 3, con toma de 3 botellas) con respecto a los cuales hay pro y contra bien definidos tanto para los pacientes como para el personal de salud que los ejecuta, la superioridad de una técnica u otra aún no se ha confirmado por ensayos clínicos (17).

En nuestra institución se realiza toma de muestra técnica múltiple en 3 sitios diferentes, de los cuales se inoculan 3 frascos (dos botellas aeróbicas y una para anaerobios).

Desde el punto de vista coste/beneficio, el número óptimo de extracciones por episodio bacteriemia es de dos a tres. De esta manera se pueden detectar más del 95% de las bacteriemias. Una cuarta extracción pudiera ser razonable cuando la probabilidad de bacteriemia sea muy alta (endocarditis) y el agente potencialmente causal pudiera ser interpretado como un contaminante (14).

- Dilución y volumen de sangre

El rendimiento de un hemocultivo depende del volumen de sangre cultivado. En adultos se recomienda hacerlo con un volumen mínimo de 10 ml, preferiblemente (5-10 ml por frasco). El número de microorganismos presentes en la mayoría de las bacteriemias es bajo (recuentos inferiores o próximos a 10 UFC/ml), y se estima que el rendimiento aumenta aproximadamente un 3-5% por mililitro de sangre cultivada (14).

La contaminación que representa hasta un tercio de los cultivos de sangre positivos puede ocurrir cuando los microbios que no están presentes en el torrente sanguíneo sino que se introducen en la botella durante la toma de muestra de sangre (11).

Incluso si los hemocultivos se toman en condiciones asépticas, se puede presentar contaminación que a menudo son debidas a los organismos que pueden estar presentes en el medio ambiente y que pueden ser parte de la flora de la piel, tales como estafilococos

coagulada negativos, así como otros organismos de baja o ausente virulencia hacia los seres humanos, tales como *Micrococcus*, *Propionibacterium acnes*, la mayoría de *Bacillus*. y *Corynebacterium*. La tasa de contaminación se correlaciona inversamente con el volumen de sangre. Un volumen de muestra pequeño podría aumentar la concentración de contaminantes o podría estar asociado con dificultades para mantener condiciones estériles debido a un acceso venoso pobre (11).

Curiosamente, la punción venosa periférica, el acceso arterial o venoso central accesos están asociados con diferentes tasas de contaminación de 36%, 10% y 7%, respectivamente (11).

Algunas consideraciones a ser tenidas en cuenta en el momento de la interpretación de los resultados incluyen:

La presencia de estreptococos del grupo A, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Candida* son habitualmente bacteriemias verdaderas (14).

La diferenciación entre los hemocultivos positivos clínicamente significativos (es decir, el microorganismo identificado está involucrado en los síntomas presentados por el paciente). La presencia de contaminantes, se basa en el número de muestras positivas cuando el reporte lo produjo un organismo considerado como un contaminante común (18)

Los estafilococos coagulasa negativos, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp. y algunas especies de *Clostridium* son contaminantes frecuentes. Si se aíslan es preciso tener en cuenta el número total de frascos positivos por venopunción para su interpretación. La presencia de un solo positivo sugiere contaminación. Si son varios los positivos del contaminante habitual y especialmente si el paciente es portador de catéteres intravasculares, de dispositivos o de prótesis, estos tienen mayor significación clínica. El aislamiento del mismo patógeno en el foco de infección también ayuda en su interpretación (14).

Debe valorarse la posibilidad de un falso positivo cuando se aíslan colonizadores habituales (aunque todos pueden llegar a ser patógenos), si se produce el crecimiento tras 72 h de incubación (excepto si ha existido terapia antibiótica o se trata de microorganismos de crecimiento retardado), o si hay discordancia con la clínica. Por lo tanto, para la correcta interpretación de un hemocultivo resulta fundamental una comunicación fluida entre clínicos y microbiólogos (14).

En este contexto, los hemocultivos se convierten en el pilar fundamental para la definición de bacteremia y la orientación diagnóstica.

Finalmente, otro punto importante a tener en cuenta lo constituye el hecho de que los pacientes con bacteriemia deben presentar mejoría a las 48–72 h del inicio de un tratamiento adecuado. La presencia de fiebre o de otros signos de respuesta inflamatoria sistémica deben alertar sobre una posible complicación(14).

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a la aparición de bacteriemia en pacientes cirróticos ingresados a Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, en el período de 2010 a 2016?

1.4. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones son algunas de las complicaciones más importantes de la enfermedad hepática en fase terminal, tanto en términos de incidencia, como de gravedad e impacto en el resultado global de la enfermedad. De hecho , representan la primera causa de ingreso en el servicio de urgencias en los pacientes con cirrosis hepática (12).

Dentro de las causas infecciosas, la bacteriemia es una complicación frecuente, presentándose 10 veces más en pacientes cirróticos que en no cirróticos (6), a pesar de lo cual, el conocimiento es realmente limitado, y los estudios que se han hecho al respecto, al menos ha nuestro saber son escasos.

Es bien sabido que la epidemiología, tiene un comportamiento diferente dependiendo del área geográfica de la que estemos hablando, y extrapolar datos de otros centros hospitalarios no es lo ideal, razón por la cual se crea la necesidad de desarrollar este estudio con el fin generar información que contribuya al conocimiento aspectos como la ecología local, los sitios de infección mas comunes y de los posibles factores asociados al desarrollo de bacteriemia. Todo lo anterior con el fin de aportar bases conceptuales que nos permitan realizar un mejor ejercicio medico el cual se vera reflejado en un uso mas prudente de antibióticos, y por ende en la disminución en resistencia a los mismos. Así mismo al desarrollar este estudio pretendemos generar impacto tanto para el sistema de salud, al disminuir costos por días de estancia hospitalaria y medicamentos, como para nuestros de pacientes en términos de calidad de vida.

Finalmente vale la pena destacar que, en nuestro país, no existen estudios publicados que describan específicamente bacteriemia en pacientes cirróticos, con lo que los datos son aun mas valiosos.

2.0 . OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados al desarrollo de bacteremia primaria y secundaria en pacientes con Cirrosis hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre 01 enero de 2011 y 31 enero de 2016.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la población de pacientes cirróticos del estudio.
- Determinar las diferencias entre los casos y los controles en relación a características clínicas.
- Determinar los factores asociados a la de bacteriemia en pacientes cirróticos
- Describir los agentes microbiológicos y patrones de resistencia, de microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con cirrosis hepática que desarrollan

bacteriemia

2.3. HIPÓTESIS

- Nula

No existen asociaciones estadísticamente significativas entre las variables clínicas y el desarrollo de bacteremia en pacientes cirróticos.

- Alterna

Existe al menos una asociación estadísticamente significativa entre las variables clínicas y el desarrollo de bacteremia en pacientes cirróticos

3.0. METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observacional analítico de casos y controles a partir de fuente secundaria construida con datos registrados en historia clínica de pacientes hospitalizados en FCI – IC entre enero de 2010 y enero de 2016. Los casos fueron definidos como: paciente hospitalizado con diagnóstico cirrosis de cualquier etiología y diagnóstico confirmado de bacteremia por hemocultivos en cualquier momento de la hospitalización. Los controles fueron definidos como: paciente hospitalizado con diagnóstico cirrosis de cualquier etiología y ausencia de diagnóstico confirmado o sospechoso de bacteremia por hemocultivos en durante toda la hospitalización

Se considera que este es el mejor diseño para evaluar factores de riesgo ya que pertenece a la categoría de los analíticos (2 grupos de sujetos a comparar), es útil en enfermedades raras como en este caso la bacteremia en cirróticos. No consideramos estudios transversales en su concepción son generalmente de 1 solo grupo no analíticos y no están diseñados para búsqueda de factores de riesgo. No se consideraron estudios de cohorte ya que queríamos

evaluar la asociación de múltiples exposiciones a la vez partiendo de un desenlace lo que va en contravía del diseño fundamental de una cohorte.

3.2. ESTRATEGIA DE MUESTREO

Se incluyeron de forma sistemática los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión

3.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el periodo de estudio se encontraron 229 pacientes cirróticos que cumplieron con la definición de control y 51 pacientes cirróticos que cumplieron con la definición de caso. El total de los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Con un error tipo I de 0,05 esperando un OR de 2, una proporción caso – control de 4:1 se obtuvo un poder del 80% para el factor de exposición menos frecuente a evaluar que para este estudio se consideró el uso de catéteres.

3.4. POBLACION DEL ESTUDIO

A continuación, se presentan las características de la población a estudio.

3.4.1. Criterios de selección

Adultos con diagnóstico de cirrosis hepática conocida o confirmada durante la hospitalización, en el periodo comprendido entre 01 de enero de 2010 y 31 de enero de 2016.

3.4.2. Criterios de Inclusión

- Mayores de 18 años.
- Personas con cirrosis hepática conocida o confirmada durante la hospitalización por cualquier causa.
- Personas a quienes durante su hospitalización se les haya realizado toma de

hemocultivos y cuyos resultados sean congruentes con el concepto de bacteriemia.

- Personas en cuya historia clínica se tengan datos suficientes para hacer el análisis.

3.4.3. Criterios de Exclusión

- Pacientes en quienes por su condición clínica y/o por voluntad anticipada se decidió limitar esfuerzo terapéutico o implementación de cuidados paliativos.
- Pacientes que hayan tenido más de un ingreso con toma de cultivos, se tomaran los datos del primer ingreso.

3.5. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.

Los datos del presente estudio se obtuvieron de forma retrospectiva en pacientes que estuvieron hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil en el periodo de tiempo establecido.

Previa autorización de los comités de investigación y de ética de la institución con la colaboración con el departamento de registros médicos y epidemiología se obtuvieron los datos de identificación y las historias de los pacientes cirróticos. Con esta información se verificaron los laboratorios en el programa Athenea (propiedad de la Fundación Cardioinfantil – IC) para la obtención de los demás datos del estudio.

Se realizó por parte del investigador, la revisión de historias clínicas tomadas del Sistema Digital de Historias clínicas de la Fundación Cardioinfantil. De esta manera se ejecutó la recolección y la digitalización de los datos con las variables planteadas.

3.6. ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO

No aplica.

3.7. DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se construyó una base de datos en Excel a partir de un formato de recolección prediseñado que contenía las variables a analizadas (ver tabla de variables).

3.8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

A continuación, se presentan las variables dependientes e independientes del estudio.

Tabla 1. Definición de las variables

Variable	Definición	Clasificación	Medición
Edad	Número de años cumplidos al momento de recolección de datos.	Discreta	Años
Género	Hombre o Mujer	Categórica	Masculino: 0 Femenino: 1
Peso	Valor del peso del paciente al momento de recolección de datos.	Continua	Kilogramos (kg)
Talla	Medida longitudinal del paciente al momento de recolección de datos.	Continua	Centímetros (cm)
IMC	Medida de asociación entre peso y talla al momento de recolección de datos.	Continua	kg/m ²

Diabetes mellitus (DM)	Antecedente de diagnóstico médico de DM (glicemia en ayunas \geq 126mg%; glicemia al azar \geq 200mg%; o HbA1c \geq 6,5%) y/o en tratamiento con insulina o euglicemiantes orales	Categórica	Si: 1 No: 0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	EPOC diagnosticada por espirometría, o en caso de no tener espirometría uso de por lo menos uno o dos de inhaladores (beta2 agonista de acción corta, anticolinérgico) con o sin oxígeno domiciliario	Categórica	Si: 1 No: 0
Enfermedad renal crónica (ERC)	Antecedente de diagnóstico médico de ERC (CKD-EPI: TFG $<$ 60ml/min/1.73m ²) y/o con alteraciones estructurales al menos por 3 meses.	Categórica	Si: 1 No: 0
Creatinina sérica	Valor de creatinina sérica al ingreso a hospitalización	Continua	Números (mg/dl)
Bilirrubina sérica total	Valor de bilirrubina sérica total al ingreso a hospitalización	Continua	Números (mg/dl)
INR: Intenational Normalized Ratio	Valor del INR al ingreso a hospitalización	Continua	Números
PT: Tiempo de protrombina	Valor del PT al ingreso a hospitalización	Continua	Números (segundos)

Albúmina sérica	Valor de albúmina sérica al ingreso a hospitalización	Continua	Números (g/dl)
Sodio sérico	Valor de sodio sérico al ingreso a hospitalización	Continua	Números
Escala de MELD (Model for End-stage Liver Disease)	Valor de la escala basado en bilirrubina sérica, creatinina sérica, sodio sérico e INR al ingreso a hospitalización	Ordinal	≤ 9 : 0 10 – 19: 1 20 – 29: 2 30 – 40: 3
Escala de Child-Pugh	Valor de la escala basado según la severidad de niveles de bilirrubina sérica, albúmina sérica, INR y PT, ascitis y encefalopatía hepática al ingreso a hospitalización	Ordinal	Grado A: 0 Grado B: 1 Grado C: 2
Hospitalización previa	Si el paciente estuvo hospitalizado en los 90 (noventa) días previos al desarrollo de bacteremia	Categoría	Si: 1 No: 0
Encefalopatía hepática	Si el paciente presenta alteración del estado de conciencia o del comportamiento secundario a hepatopatía.	Ordinal	Si: 1 No: 0
Ascitis	Si el paciente presenta ascitis al ingreso a hospitalización	Categoría:	Si: 1 No: 0

Infección previa	Si el paciente presentó una infección requiriendo manejo antibiotico específico en los 90 (noventa) días previos al ingreso a hospitalización	Categorica	Si: 1 No: 0
Estancia en Unidad de cuidados intensivos (UCI)	Si el paciente estuvo en Unidad de Cuidado Intensivo en los 90 (noventa) días previos al ingreso a hospitalización	Categorica	Si: 1 No: 0
Ventilación mecánica	Si el paciente requirió ventilación mecánica en los 90 (noventa) días previos al ingreso a hospitalización	Categorica	Si: 1 No: 0
Catéter venoso central	Si el paciente tuvo catéter venoso por vía central en los 90 (noventa) días previos al ingreso a hospitalización	Categorica	Si: 1 No: 0
Sonda vesical	Días de uso de sonda vesical en los 90 (noventa) días previos al ingreso a hospitalización	Categorica	Si: 1 No: 0
Presencia de catéter de drenaje	Si el paciente era portador de catéter ya sea torácico o peritoneal	Categorica	Torácico: 1 Peritoneal: 2 No: 0
Paracentesis previa	Si el paciente en los últimos 90 (noventa) días previos a hospitalización, había sido llevado a paracentesis	Categorica	1:1 2:2 >3: 3 No:0

Toracentesis previa	Si el paciente en los últimos 90 (noventa) días previos a hospitalización, había sido llevado a toracentesis	Categórica	1:1 2:2 >3: 3 No:0
Endoscopia o colonoscopia previa	Si el paciente en los últimos 90 (noventa) días previos a hospitalización, había sido llevado a estudio con endo o colonoscopia	Categórica	Si: 1 No: 0
Uso de antibiótico profiláctico	Si la paciente venia tomando antibiótico como profilaxis (definida por criterio) clínico en los últimos 90 días de hospitalización	Categórica	Si: 1 No: 0
Neumonía	Presencia de infección de parénquima pulmonar documentada por imágenes radiografía de tórax, o tomografía axial computarizada TAC de tórax.	Categórica	Si: 1 No: 0
Peritonitis bacteriana espontanea	Presencia de infección de líquido peritoneal, definida por criterios citoquímico (> de 250 leucocitos) o cultivo	Categórica	Si: 1 No: 0
Infección de vías urinarias	Presencia de síntomas urinarios asociados a urocultivo positivo	Categórica	Si: 1 No: 0

Bacteremia	Diagnóstico médico de bacteremia con aislamiento microbiológico, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Si: 1 No: 0
Bacteremia sin foco	Bacteremia en quien no se identificó sitio de origen	Categórica	Si: 1 No: 0
Infección bacteriana en piel	Diagnóstico médico de infección en piel, para lo cual requirió tratamiento antibiótico	Categórica	Si: 1 No: 0
Días de hospitalización	Días de estancia hospitalaria	Discreta	Números (días)
Fiebre	Temperatura al momento del ingreso > 38,3 C	Categórica	Si: 1 No: 0
Hipotensión	Tensión arterial media < 50 mm Hg	Categórica	Si: 1 No: 0
Taquicardia	Frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto	Categórica	Si: 1 No: 0
Muerte	Si el paciente fallece posterior a toma de hemocultivos hasta 7 días.		Si: 1 No: 0
Infección asociada al cuidado de la salud	Si la bacteremia puede ser catalogada asociado al cuidado de salud (se presenta en pacientes con antecedente de hospitalización reciente 3 meses previos, institucionalizados o en hemodiálisis)	Categórica	Si: 1 No: 0

3.9. PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos incluidos fueron auditados en un 10% del total mediante confrontación con la historia clínica. Todos los datos fueron revisados en un 100% en búsqueda de datos faltantes, valores extremos y no concordantes.

3.10. CONTROL DE SESGOS

- Sesgo de clasificación: este sesgo fue controlado al utilizar una medición dura como el hemocultivo, para diferenciar los casos de los controles en relación a la bacteriemia.
- Sesgos de selección: Todos los pacientes fueron institucionales, provenientes de una única institución.
- Sesgos de información: si bien el estudio fue retrospectivo todos los datos fueron recolectados por un único evaluado entrenado y con una operacionalización propuesta desde el protocolo.
- Sesgo de memoria: Toda la información fue extraída de historias clínicas y exámenes de laboratorio sin la necesidad de buscar información con el paciente u otro personal.

3.11. PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó un análisis descriptivo de las variables con el fin de caracterizar a la población de casos y controles, en las variables continuas se utilizaron medidas tendencia central y de dispersión así: medias con su desviación estándar en el caso de distribución normal, en caso contrario medianas y su respectivo rango intercuartil. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias relativas y absolutas

Considerando como variable desenlace la presencia de bacteremia, esta se describió teniendo en cuenta que es una variable cualitativa para la evaluación de asociación la variable será analizada como dicotómica como presencia o ausencia.

Se realizó una comparación de los factores clínicos entre los casos y los controles, considerando una diferencia significativa entre los grupos si se obtiene un valor de $P < 0.05$ estimado con la prueba de χ^2 para variables cualitativas y la prueba de t de Student o Mann Whitney para variables continuas.

Para determinar la asociación de los factores descritos anteriormente con la presencia de bacteremia se realizó un modelo de asociación tipo regresión logística condicional. Se utilizó el método Backward de eliminación de variables previa verificación de la interacción y confusión. Una vez obtenido el modelo final se realizaron las pruebas de bondad de ajuste del modelo para verificar su consistencia.

Todos los análisis se realizaron a 2 colas, para todas las pruebas se aceptó un valor de 0.05 o menor como significativo, excepto en el análisis bivariado para ampliar el número de variables a incluir en el modelo. La asociación de las variables fue expresada con OR, sus respectivos intervalos de confianza y los resultados del test de Wald. Las pruebas y la construcción del modelo se realizaron en STATA 14.0.

3.12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo como marco legal la clasificación del artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en humanos, la presente investigación corresponde a una: “investigación sin riesgo”: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

El presente estudio se basó en la recolección de información a través de historias clínicas, sin ninguna intervención, ni modificación a su tratamiento médico establecido, por lo que

se considera investigación sin riesgo.

El manejo de las historias clínicas y demás datos consultados se realizó bajo las normas de confidencialidad previo aval del comité de ética e investigación de la FCI-IC.

3.13. ORGANIGRAMA

A continuación, se presenta el organigrama de los participantes en la realización del estudio.

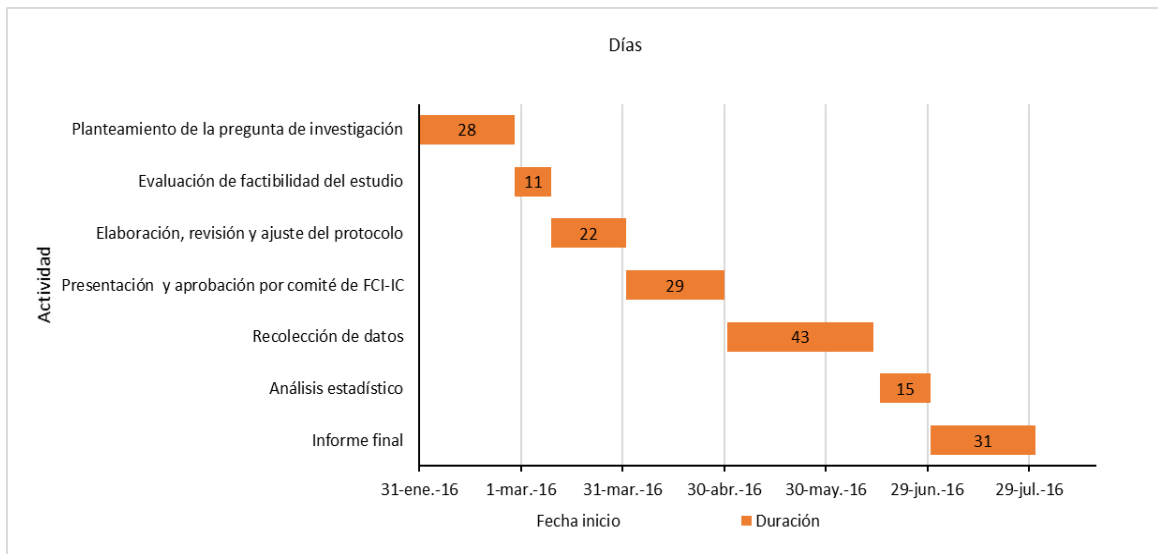
Figura 1. Organigrama del estudio



3.14. CRONOGRAMA

A continuación, se presenta el cronograma de las actividades realizadas desde el protocolo hasta la preparación de este manuscrito.

Figura 2. Diagrama de Gantt



3.15. PRESUPUESTO

Tabla 2. Presupuesto del estudio

Tipo de requerimiento	Descripción	Valor (Aprox. en pesos Col)	APORTE INVESTIGADOR	APORTE FCI-IC
Recolección de los datos	Creación base de datos y recolección	1.000.000	1.000.000	0
Estadístico	Análisis Datos	2.300.000	2.300.000	0
Publicación	Impresiones, envío, formatos.	2.000.00	2.000.000	0
Total		5.000.000	5.300.000	0

4.0. RESULTADOS

A continuación, se describen las características de los casos y los controles presentando el análisis univariado y bivariado.

El grupo de casos tuvo una mayor proporción de paciente con enfermedad renal crónica (ERC), al igual que mayor promedio de creatinina y sodio, mayor mediana de bilirrubina total, mayor proporción de pacientes con valores altos de la escala MELD y Child-Pugh, así como mayor proporción de pacientes con hospitalización previa, y comorbilidades potencialmente asociadas a mayor riesgo de infección, en comparación al grupo de controles, todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 3. Características del paciente

Variable	Total N=280	Controles N=229	Casos N=50	Valor P
Edad años Media De	58,9 ± 13,9	58,3 ± 13,9	62,2 ± 13,8	0,07
Hombres n (%)	142 (50,7)	116 (50,7)	26 (50,9)	0,97
Diabetes Mellitus 2 n (%)	62 (22,1)	54 (23,6)	8 (15,7)	0,22
EPOC n (%)	13 (4,6)	9 (3,9)	4 (7,8)	0,23
ERC n (%)	21 (7,5)	9 (3,9)	12 (23,5)	0,0001
Creatinina Media De	1,1 ± 0,93	0,97 ± 0,90	1,5 ± 0,93	0,0001
Bilirrubina Total Mediana RIC	2,2 (1,2-4)	2 (1,1-3,5)	2,9 (1,5-6,5)	0,001
INR Media De	1,1 ± 0,20	1,6 ± 0,92	1,2 ± 0,46	0,0001
PT Media De	12,3 ± 2,5	17 ± 11,3	13,2 ± 5,6	0,0001
Albumina Media De	2,9 ± 0,6	2,3 ± 0,6	2,8 ± 0,6	0,0001
Sodio Media De	135,9 ± 3,7	132 ± 4,8	135,1 ± 4,2	0,0001
MELD n (%)				0,0001
• 0= ≤ 9	93 (33,2)	88 (38,4)	5 (9,8)	
• 1= 10 – 19	152 (54,3)	129 (56,3)	23 (45,1)	
• 2= 20 – 29	25 (8,9)	11 (4,8)	14 (27,4)	
• 3= 30 – 40	10 (3,6)	1 (0,4)	9 (17,6)	
CHILD-PUGH n (%)				0,0001
• Grado A	76 (27,1)	74 (32,3)	2 (3,9)	

• Grado B	150 (53,6)	130 (56,7)	20 (39,2)	
• Grado C	54 (19,2)	25 (10,9)	29 (56,9)	
Hospitalización Previa n (%)	94 (33,6)	61 (26,6)	33 (64,7)	0,0001
Encefalopatía Hepática n (%)	49 (117,5)	21 (9,2)	28 (54,9)	0,0001
Ascitis n (%)	117 (41,8)	81 (35,4)	36 (70,6)	0,0001
Infección Previa n (%)	38 (13,6)	13 (5,7)	25 (49,0)	0,0001
Neumonía n (%)	3 (1,1)	1 (0,4)	2 (3,9)	0,03
Peritonitis Bacteriana n (%)	7 (2,5)	0	7 (13,7)	0,0001
Infección Urinaria n (%)	11 (3,9)	0	11 (21,6)	0,0001
Infecciones de Piel n (%)	6 (2,1)	0	6 (11,8)	0,0001

De: desviación estándar, **n:** Número, **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **ERC:** enfermedad renal crónica, **RIC:** Rango intercuartil **INR:** International normalized ratio, **PT:** tiempo protrombina.

La estancia en la unidad de cuidado intensivo (UCI) fue mayor en el grupo de casos, al igual que el uso de ventilación mecánica, la presencia de invasión por catéteres, procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos en comparación al grupo de controles, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4. Características relacionadas con el tratamiento hospitalario

Variable	Total N=280	Controles N=229	Casos N=50	Valor P
Estancia en UCI n (%)	11 (3,9)	1 (0,4)	10 (19,6)	0,0001
Ventilación Mecánica n (%)	5 (1,8)	0	5 (9,8)	0,0001
Catéter Central n (%)	21 (7,5)	2 (0,9)	19 (37,2)	0,0001
Sonda Vesical n (%)	15 (5,4)	1 (0,4)	14 (27,4)	0,0001
Catéteres de Drenaje n (%)	8 (2,9)	1 (0,4)	7 (13,7)	0,0001
Paracentesis n (%)	46 (16,4)	31 (13,5)	15 (29,4)	0,0001
Toracentesis n (%)	5 (1,8)	3 (1,3)	2 (3,9)	0,2
Estudio Endoscópico n (%)	36 (12,8)	22 (9,6)	14 (27,4)	0,002

Antibiótico Profiláctico n (%)	61 (21,8)	50 (21,8)	11 (21,6)	0,97
Días de Hospitalización media De	4,7 ± 3,7	18,3 ± 13,6	7,2 ± 8,48	0,0001

De: desviación estándar, **n:** Número, **UCI:** unidad de cuidado intensivo.

El 47,1% (24/51) de los pacientes con bacteremia no tenían un foco identificado, el tipo de germen aislado con mayor frecuencia fue sensible 64,7% (33/51)

Tabla 5. Características clínicas y desenlace

Variable	Total N=280	Controles N=229	Casos N=50	Valor P
Hipotensión n (%)	33 (11,8)	3 (1,3)	30 (58,8)	0,0001
Taquicardia n (%)	35 (12,5)	20 (8,7)	15 (29,4)	0,0001
Muerte n (%)	41 (14,6)	0	41 (80,4)	0,0001

A continuación, se presenta los resultados del modelo de regresión logística, para este análisis se inició con el modelo completo que incluía todas las variables que obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

No se consideraron interacciones clínicamente significativas entre los grupos. Se excluyeron por colinealidad las variables que componen las escalas Meld y Child-pugh. Teniendo en cuenta la confusión significativa encontrada para la presencia de insuficiencia renal se mantuvieron las variables estudio endoscópico y antibiótico previo.

Las variables ordinales fueron categorizadas obteniendo previamente el punto de corte para el cual su asociación fuera significativa, para la escala Meld se categorizó así: ≥ 10 puntos = 1, menor a 10 puntos = 0; la escala Child-pugh se categorizó así ≥ 7 puntos = 1, menor a 7 puntos = 0.

En la tabla no. 6 se presenta el modelo final de las variables que se asociaron como factores protectores o de riesgo para la aparición de infección en paciente cirróticos

Tabla 6. Modelo Final asociación para infección en pacientes cirróticos

Variables	Odds Ratio	Test Wald	IC 95%	
Enfermedad Renal crónica, Si	9,10	0,001	2,44	34,00
Escala Meld > 10 puntos	4,04	0,028	1,16	13,82
Child - Pugh > 7 puntos	4,44	0,013	1,37	14,36
Antibiótico profiláctico, Si	0,26	0,053	0,07	1,02
Infección previa, Si	7,24	0,001	2,18	24,01
Catéter Central, Si	12,09	0,01	1,82	80,20
Sonda Vesical, Si	21,19	0,02	1,62	276,75
Estudio endoscópico, Si	3,99	0,039	1,08	14,82
AIC 0,54				
BIC -1393,55				
R2 0,91				

AIC: criterio de información Akaike, **BIC** criterio de información Bayesiano: **R2:** r cuadrado

La presencia de enfermedad renal crónica, el presentar una evaluación por escala MELD mayor a 10 puntos o Child-Pugh mayor 7 puntos, la presencia de infección previa, uso de catéter central, sonda vesical o la necesidad de estudio endoscópico son factores de riesgo para la presencia de bacteremia en pacientes cirróticos hospitalizados.

5.0. DISCUSION

La bacteremia corresponde a una de las complicaciones infecciosas más temidas en los pacientes con cirrosis hepática, dado el alto índice de mortalidad al que puede conllevar.

Al realizar la caracterización general de la población encontramos que los pacientes cirróticos atendidos en la institución fueron similares, en edad y proporción de hombres, a los reportado por estudios como el de Munita, et al., realizado en Chile, quien encontró que el 59% de la población estudiada eran hombres con mediana de edad de 60 años (3) o Giraldo, et al. en Colombia que informa igual distribución en genero en cirróticos con edad media de 62 años (19).

En cuanto a las comorbilidades, la mayor parte de nuestros pacientes presentaron en orden de frecuencia Diabetes en el (22%), ERC (7,5%) y EPOC (4,6%), en una proporción un poco inferior a lo reportado en el estudio de Munita, et al. quien informo en la población estudiada con un 42% de Diabéticos y 7% de pacientes con EPOC (3).

Como era de esperarse el desarrollo de bacteriemia aumenta los días de estancia hospitalaria, la cual en nuestro servicio fue el doble para el grupo de cirróticos versus para el grupo control sin infección, aspecto que refleja la importancia de tratamiento oportuno dirigido para una entidad con alto impacto a nivel económico para el sistema de salud.

Las circunstancias que predisponen al desarrollo de infección y bacteriemia, se tuvo en cuenta aspectos de tipo clínico, de laboratorio y epidemiológico, dentro de las cuales tras la realización del análisis multivariado, encontramos que dentro de las variables con las que se encontró asociación estadísticamente significativa, está la ERC con un OR de 9,10 (IC: 2,44-34,00), aspecto sobre el cual no se había registrado relación en publicaciones anteriores, no se realizo discriminación de estadio de la enfermedad para evaluar si estos pacientes eran usuarios de catéteres implantarles que pudieran explicar dicha relación (20).

En cuanto a la severidad de la enfermedad definida como escala de MELD (>10 puntos) y/o Child Pugh (>10 puntos es decir B o C) también se estableció que esta corresponde a un factor de riesgo con un OR de 4,04 (IC: 1,16-13) y 4,4 (IC: 1,37-14,3) respectivamente,

similar a los hallazgos descritos en el trabajo de Munita, et al. en Chile 2011 y Merli, et al. en Italia 2010 (3)(21), razón que nos motivó a analizar las diferentes variables de laboratorio que hacen parte de estas escalas, encontrando que tanto el valor sodio como de albumina (a pesar de no tener significancia en el análisis multivariado) se encontraban especialmente bajos en los pacientes infectados. Al respecto, en un estudio realizado por Baraka, et al., 2015 (22) en una población de 74 pacientes cirróticos se encontró que existía una relación entre hiponatremia y cirrosis hepática descompensada, que se asociaba a un significado pronóstico adverso, ya que indica una enfermedad avanzada con disfunción cardiovascular grave, además se asocia con un mayor riesgo de encefalopatía hepática, ascitis refractaria, insuficiencia renal, complicaciones infecciosas, y derrame pleural.

La relación entre infección e hiponatremia en este mismo estudio quedó bien establecida, y fue inversamente proporcional al nivel de sodio, con una tasa de 6,6% de infección (peritonitis bacteriana espontánea) para pacientes con niveles de sodio normal (>135 meq/L), que ascendía a 25% en pacientes con hiponatremia moderada (125-135 meq/L), y podía llegar hasta 40% en pacientes con hiponatremia severa (<125 meq/L) (22), lo que nos habla de la importancia de este factor, que de hecho lo llevo a ser incluido en la escala (MELD-Sodio) (23), avalada en 2014 como pronóstico de mortalidad.

Otro índice del que se ha venido hablando es delta de MELD (Δ MELD) definido como la diferencia entre el MELD en el inicio bacteremia y el de la línea de base del paciente) al cual se le ha atribuido un papel como predictor de mortalidad bruta de 30 días (12) sin embargo no ha sido validado.

Con base en lo anterior, teniendo en cuenta que los procesos infecciosos afectan más a pacientes con enfermedad hepática avanzada, con MELD $>$ de 10 puntos, planteamos la posibilidad de evaluar tanto el MELD-Sodio como el Δ MELD como posibles scores predictores de riesgo de infección y bacteremia a tener en cuenta en estudios posteriores.

En nuestro estudio los pacientes con antecedente de infección previa tuvieron un mayor riesgo de bacteremia con un OR de 7,24 (IC: 2,1-24), factor de riesgo también establecido

por Merli, et al., 2010 OR:3.4 (IC:1,3-8,1) (21).

Otras variables identificadas fueron la exposición a procedimientos invasivos como la colocación de catéter central, sonda vesical o estudio endoscópico (todo lo anterior fue definido en nuestro estudio en un margen de temporalidad de los últimos 90 días previos al desarrollo de bacteremia) con OR de 12 (IC: 1,82-80); OR de 21 (IC: 1,62-276); OR de 3,9 (IC: 1,08-14) respectivamente, estas condiciones ya habían sido identificadas por Merli, et al.,2010 quien documento que pacientes cirróticos llevados a procedimientos invasivos (sonda vesical, procedimientos endoscópicos, paso de catéteres, TIPS) tuvieron un incremento en el riesgo de infección (21).

En relación al riesgo de bacteriemia posterior a endoscopia, se plantea como una posible causa la no estandarización de la recomendación de uso de antibiótico profiláctico el cual está indicado en todos los pacientes con sangrado visceral por un periodo de 1 semana, o a aquellos que son llevados a procedimientos endoscópicos altamente invasivos (10) (24) a tener en cuenta en protocolos institucionales.

La desnutrición fue postulado como factor de riesgo de infección en estudios anteriores (7) (21), pero no pudo ser evaluado en nuestro trabajo, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo, hubo dificultades en el que en el momento de recolectar la información, al no haber claridad acerca del peso seco de la mayoría de pacientes, los cuales en su mayoría cursaban con descompensación ascítico edematosa, que podía sesgar el análisis en términos de IMC como medida de evaluación del estado nutricional.

Uno de los mayores aportes de nuestro trabajo corresponde a la contribución a la epidemiología local; En este aspecto encontramos que el 47.1% (24/51) de los pacientes con bacteriemia no tenían una fuente identificada de infección, y en el 52,9% restante el foco correspondió en orden de frecuencia a Infección del tracto urinario (IVU) 22,9%, seguido de Peritonitis bacteriana espontanea (PBE) 14%, Infecciones de piel 12%, y Neumonía 4% diferentes a los datos reportados en otras áreas geográficas como Munita, et

al., 2011 en Chile (3); o los de Bartoletti, et al., 2014 en Italia (5).

Estos hallazgos denotan la importancia de realizar reportes tanto de las fuentes de infección como del comportamiento de susceptibilidad terapéutica de nuestros gérmenes a fin de brindar una mejor atención orientada por la epidemiología local, dado que como es sabido, con el advenimiento de la resistencia a los antibióticos de uso común y los informes recientes de bacterias multirresistentes, existe una necesidad de un control más estricto en cuanto a la administración de antibióticos a pacientes cirróticos (25).

En cuanto al aislamiento microbiológico de nuestra población, *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado con un 43,1%, seguido por *Staphylococcus aureus* 13,7%, *Klebsiella pneumoniae* 11,7% y *Enterococcus faecalis* 5,8%. Similar a lo reportado por estudios anteriores (1) (6). Las bacterias aisladas en nuestro trabajo se muestran en el anexo 1.

En términos de resistencia, encontramos que los gérmenes más frecuentemente aislados fueron sensibles 64,7% (33/52). Los gérmenes resistentes correspondieron al 35,3% (18/51), anexo 2.

Describimos los patrones de resistencia de los gérmenes aislados en mayor proporción encontrando que para *Escherichia coli* las Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) fueron las más comunes con un 31,8%, IRT (inhibitor resistant TEM) 18,1% y penicilinasas 9% (anexo 3), con respecto a *Staphylococcus aureus* fue resistente en el 57% de los casos. (anexo 4).

La mayoría de los pacientes presentaron infección asociado al cuidado de la salud con un 66,6% (34/51), y el 33,4% (17/51) correspondió a adquirida en la comunidad. Condición esperable teniendo en cuenta las alteraciones en inmunidad humoral y celular de esta población, sumado al hecho de que en estadios avanzados de la enfermedad los pacientes requieren múltiples ingresos hospitalarios que los exponen ante procesos infecciosos del ambiente hospitalario.

Esta información en principio respalda el manejo empírico con ampicilina/sulbactam como

tratamiento de primera línea en el manejo de infecciones y bacteremia en pacientes cirróticos en nuestra institución que no tienen presión antibiótica previa. Sin embargo, no hay que desconocer el 35,3% de la resistencia encontrada, con base en lo cual sería pertinente una cobertura antimicrobiana de amplio espectro en pacientes que a juicio medico se consideran de alto riesgo, este aspecto fue abordado por Fernández, et al. 2012 quien plantea que el origen nosocomial de la infección (HR, 4,43), la profilaxis norfloxacin a largo plazo (HR, 2,69), reciente infección por bacterias multirresistentes (HR 2,45), y el uso reciente de los betalactámicos (HR, 2,39) se asociaban de forma independiente al desarrollo de infecciones multirresistentes (2), por lo que teniendo en cuenta los patrones de resistencia previamente descritos consideramos replantear el esquema de manejo en pacientes con riesgo de resistencia antimicrobiana en protocolos institucionales.

Con respecto a la mortalidad, en este estudio la proporción fue superior a la reportada en estudios realizados hasta el momento como el de Bartoletti, et al., 2014, en Italia, (5); Kang, et al., 2011 en Corea del sur, (26); o en el de Munita, et al. en Chile 2011, (3); o en otros más antiguos Chen, et al.,2009, en Taiwán (4), y en los trabajos de Linderoth, et al., 2006, Thulstrup, et al., 2000, Kuo, et al., 1991,(4).

La discrepancia de resultados con los obtenidos por nosotros puede ser explicado en parte porque la mayoría de nuestros pacientes cursaron con choque séptico (58%), circunstancia que es conocida como un factor de mal pronóstico y que aumenta la tasa de mortalidad, con cifras que pueden llegar a superar el 70% (9).

Existen circunstancias en las que a pesar de uso de antibiótico apropiado la mortalidad continua siendo alta, circunstancia que puede ser explicada en parte por las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que se presentan en pacientes cirróticos con enfermedad avanzada, dentro de las que podemos encontrar: La hipoalbuminemia con la consecuente reducción de la unión a proteínas del fármaco; La alteración de distribución y alteraciones en el espacio libre, con lo que se puede alterar el comportamiento de PK / PD y por lo tanto la actividad in vivo de los agentes antimicrobianos. por lo que la exposición al

fármaco es impredecible (12) tanto en términos de eficacia como de toxicidad, condición que puede estar influyendo sobre la alta tasa de mortalidad en procesos infecciosos severos como la bacteriemia y sobre los cuales no se han realizado estudios hasta el momento.

Las limitaciones de este estudio son debidas a su naturaleza retrospectiva lo que lo predispone a sesgos en información registrada en las historias clínicas, y la imposibilidad de evaluar otras hipótesis a las inicialmente incluidas en el protocolo por la dificultad en su medición.

6.0. CONCLUSIONES

- El conocimiento sobre bacteriemia en cirróticos es escaso; La información disponible muchas veces se extrapola de las publicaciones sobre infecciones a otro nivel, por lo que consideramos esta la primera aproximación en nuestro país para el conocimiento puntual de las condiciones que pueden alertar sobre el mayor riesgo de padecer un proceso infeccioso de tanta severidad en la población de adultos cirróticos.
- La bacteriemia corresponde a la descompensación de tipo infeccioso con más alta tasa de mortalidad entre la población de pacientes con cirrosis hepática, alcanzando un 80% en nuestro estudio
- La enfermedad renal crónica (ERC), las escalas de severidad de enfermedad MELD (>10 puntos) y Child-Pugh (B o C), la infección previa y los procedimientos invasivos son factores de riesgo para el desarrollo de infección y bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática, a tener en cuenta en la detección temprana de la enfermedad.
- Las fuentes de bacteriemia secundaria más comunes fueron trato urinario 22,9%, seguido de Peritonitis bacteriana espontanea (PBE) 14%, Infecciones de piel 12%, y Neumonía 4%
- La mayoría de los microorganismos causantes de bacteriemia en nuestra población

corresponden a gérmenes sensibles 64,7%, no obstante, los gérmenes resistentes están tomando cada día más fuerza por lo que se hace indispensable mantener un conocimiento sobre la epidemiología local que nos permita orientar protocolos instituciones en aras de disminuir la presión antibiótica innecesaria.

- Las enterobacterias a cabeza de E coli continúa siendo el germen precursor de infección más frecuente en pacientes con cirrosis hepática, en cuanto a Gram positivos S aureus viene aumentando su protagonismo en esta entidad en relación con un mayor uso de procedimientos invasivos.
- El inicio de antibioterapia en infección y bacteriemia en nuestra población debe realizar siempre partiendo del juicio medico en el que los factores de riesgo para gérmenes resistentes y el conocimiento de nuestra epidemiología local son herramientas vitales que pueden cambiar el curso natural de la enfermedad.
- El delta de MELD, la hiponatremia y/o el MELD-Sodio son variables a tener en consideración para el desarrollo de predictores de infección y bacteriemia en cirrosis en estudios posteriores.

7.0. BIBLIOGRAFIA

1. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2012;4(5):158–68.
2. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology.* 2012;55(5):1551–61.
3. Munita S José M, Araos B Rafael, Pérez G Jorge, Álvarez V Alejandra, Canals C Magdalena et al. Bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Rev chil infectol.* 2011;28(1):35–9.
4. Chen SY, Tsai CL, Lin CH, Lee CC, Chiang WC, Wang JL, et al. Impact of liver cirrhosis on mortality in patients with community-acquired bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Elsevier Inc.; 2009;64(2):124–30.
5. Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, Domenicali M, Ambretti S, Tedeschi S, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; 2014;61(1):51–8.
6. Thulstrup A, Sørensen H, Schønheyder H, Møller J, Tage J. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2000;31(6):1357–61.
7. Preda CM, Ghita R, Ghita C, Mindru C, Vlaicu L, Andrei A, et al. A retrospective study of bacterial infections in cirrhosis. *MAEdiCA A J Clin Med.* 2011;6(3):185–92.
8. Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1790–6.
9. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.*

2012;56(SUPPL. 1):1–12.

10. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol.* 2016;8(6):307–21.
11. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: State of the art. *Clin Microbiol Infect.* Elsevier Ltd; 2015;21(4):313–22.
12. Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence.* 2016;5594(May):00–00.
13. Gradel KO, Schonheyder HC, Arpi M, Knudsen JD, Ostergaard C, Sogaard M. The Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN) database. Vol. 6, *Clinical Epidemiology.* 2014. p. 301–8.
14. Esparza CI, Sanz ER, Diaz C, Casasola G. Si fiebre, ¿hemocultivos?. *Rev Clin Española.* 2010;210(11):559–66.
15. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2009;33(7):336–45.
16. Palraj R, Knoll BM, Baddour LM. 83 - Endocarditis sobre válvula protésica. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Elsevier España; S.L.U.; 1071-1083 p.
17. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol.* 2016;7(May):1–13.
18. MacGregor R, HN B. Evaluation of positive blood cultures: Guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures. *Arch Intern Med.* 1972 Jul 1;130(1):84–7.

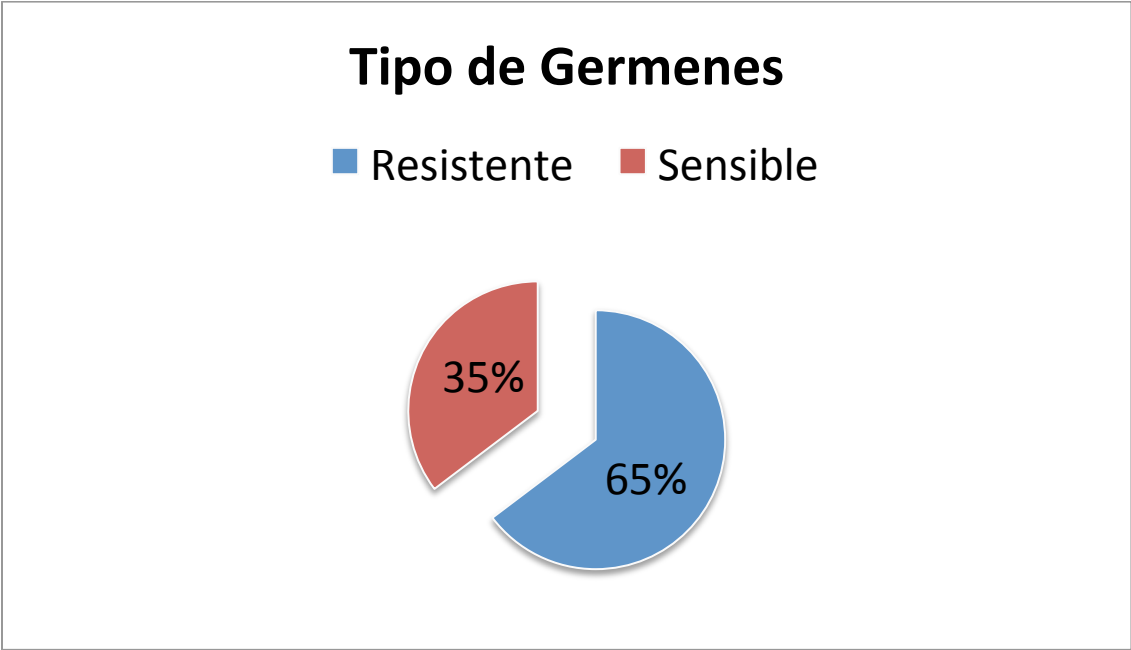
19. Giraldo A, Barraza M, Villa H, Martínez J, García G. Caracterización epidemiológica de pacientes con cirrosis en una consulta de gastroenterología en Pereira, Colombia, 2009-2012. *Rev Med Risaralda*. 2014;20(5):86–94.
20. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2542–54.
21. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier Inc.; 2010;8(11):979–85.e1.
22. Barakat A, Metwaly AA, Nasr FM, El-Ghannam, El M, Taleb H. Impact of hyponatremia on frequency of complications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Electron physician*. 2015;7(6):1349–58.
23. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018–26.
24. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - An updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(5):509–18.
25. Strauss E. The impact of bacterial infections on survival of patients with decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2014;13(1):7–19.
26. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Yeom JS, Ki HK, et al. Liver cirrhosis as a risk factor for mortality in a national cohort of patients with bacteremia. *J Infect*. Elsevier Ltd; 2011;63(5):336–43.

8.0. ANEXOS

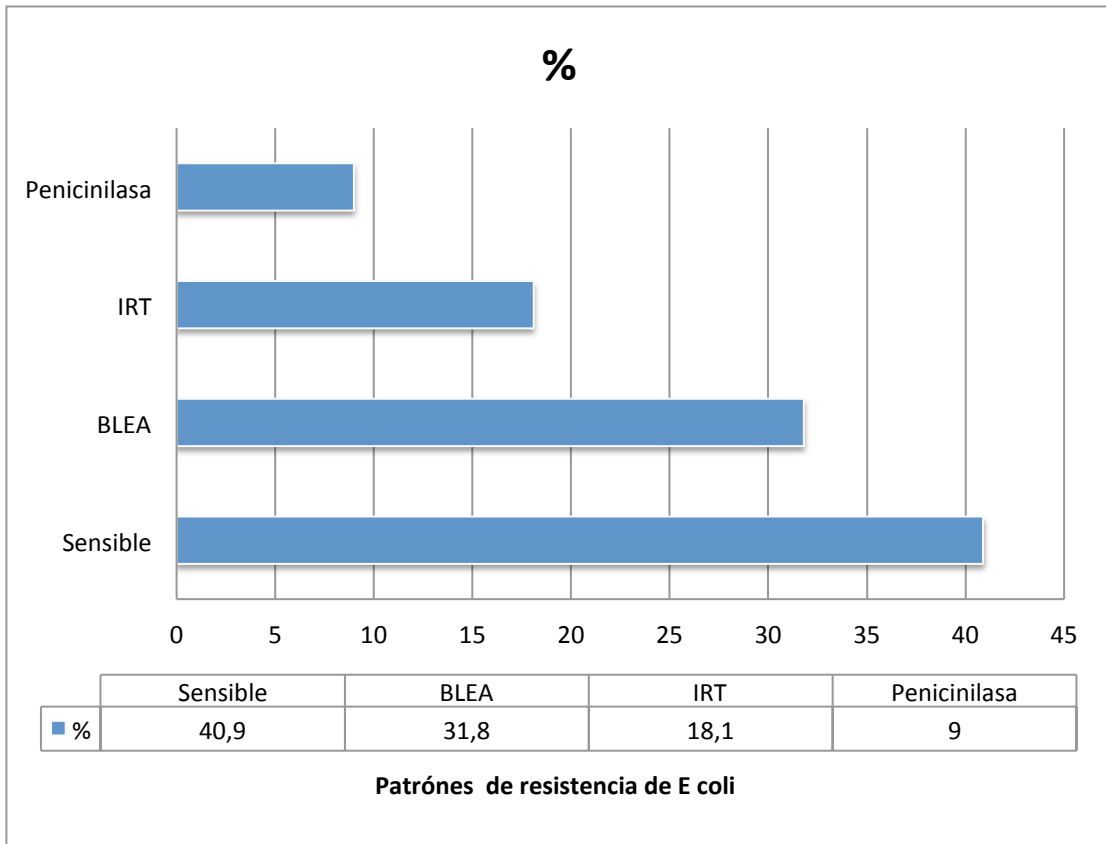
Anexo 1. Gérmenes aislados

GERMEN	NO: %	RESISTENTE	SENSIBLE
Echerechia coli	22: 43,1%	4	18
Staphylococcus aureus	7:13,7%	3	4
Klepsiella pneumoniae	6: 11,7%	3	3
Enterococcus faecalis	3: 5,8%	2	1
Streptococcus agalactiae	3: 5,8%	2	1
Streptococcus salivar	2: 3,9%	0	2
Serratia marcescens	1: 1,9%	1	0
Salmonella	1: 1,9%	1	0
Klebsiella oxytoca	1: 1,9%	0	1
Serratia liquefaciens	1: 1,9%	0	1
Pseudomona putida	1: 1,9%	0	1
Streptococcus uberis	1: 1,9%	0	1
Achromobacter xyloxa	1: 1,9%	1	0
Pantoea agglomerans	1: 1,9%	1	0
Total	51: 100%	18: 35,3%	33: 64,7%

Anexo 2. Sensibilidad del germen



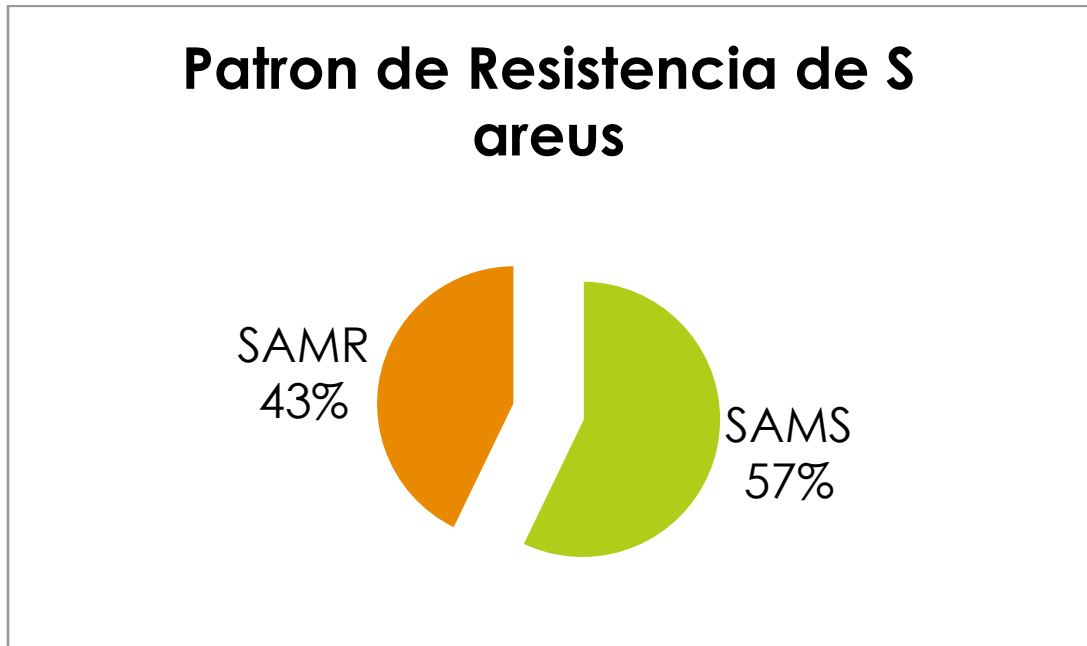
Anexo 3.



Patrones de resistencia E coli.

Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA); IRT (inhibitor resistant TEM)

Anexo 4. Patrones de resistencia S. aureus



Staphylococcus aureus metilino sensible (SAMS); Staphylococcus aureus metilino resistente (SAMR)

Anexo 5. Sitio origen de la bacteremia

