



Universidad del
Rosario

**Supervivencia de pacientes cirróticos en lista de espera con infecciones bacterianas
atendidos en un centro de referencia.**

Autor:

David José Ramírez Daza

Tutor temático

Óscar Alfredo Beltrán Galvis

Tutor Metodológico

Ana María Barragán González

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Gastroenterología y Endoscopia de Vías Digestivas

Bogotá DC - Colombia

2025

**Supervivencia de pacientes cirróticos en lista de espera con infecciones bacterianas
atendidos en un centro de referencia**

Autor

David José Ramírez Daza

Tutores

Óscar Alfredo Beltrán Galvis

Ana María Barragán González

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Gastroenterología

Universidad del Rosario

Bogotá DC - Colombia

2025

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Supervivencia de pacientes cirróticos en lista de espera con infecciones bacterianas atendidos en un centro de referencia

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil – LaCardio
Universidad del Rosario

Tipo de investigación: Original

Investigador principal:
David José Ramírez Daza

Investigadores asociados:
Óscar Alfredo Beltrán Galvis

Asesor clínico o temático: Óscar Alfredo Beltrán Galvis

Asesor metodológico: Ana María Barragán González

1	Contenido	
1.	Introducción	7
1.1	<i>Planteamiento del problema</i>	7
1.2	Justificación	8
2.	Marco Teórico	9
3.	Pregunta de investigación	13
4.	Objetivos	13
4.1	<i>Objetivo general</i>	13
4.2	<i>Objetivos específicos</i>	13
5.	Formulación de hipótesis	14
6.	Metodología	14
6.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	14
6.2	<i>Población y muestra</i>	14
6.3	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	14
6.3.1	<i>Criterios de inclusión:</i>	14
6.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	15
6.4	<i>Tamaño de muestra</i>	15
6.5	<i>Muestreo</i>	15
6.6	<i>Operacionalización de variables</i>	15
6.7	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	19
6.8	<i>Plan de procesamiento de muestras biológicas</i>	19
6.9	<i>Plan análisis de datos</i>	19
6.10	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	21
6.11	<i>Control de sesgos</i>	22
7.1	<i>Equipo de investigación</i>	23
7.2	<i>Categoría de la investigación</i>	24
7.3	<i>Población sujeta de investigación</i>	24
7.4	<i>Proceso de obtención de consentimiento informado</i>	24
7.5	<i>Uso de datos personales</i>	24
7.6	<i>Riesgos y Beneficios</i>	25
7.7	<i>Titularidad de la información</i>	25
7.8	<i>Criterios que se tuvieron en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación</i>	25
7.	Resultados	26
8.	Discusión	47

9. Fortalezas y limitaciones	57
10. Conclusiones	57
11. Administración del proyecto	58
<i>8.1 Presupuesto</i>	58
<i>8.2 Cronograma</i>	58
12. Referencias	60
Anexos	69

Resumen

Introducción: Las infecciones por gérmenes multirresistentes (MDR) incrementan la morbimortalidad en pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante.

Objetivo: Describir la probabilidad de supervivencia de pacientes cirróticos con infecciones bacterianas resistentes en un centro de referencia.

Metodología: Cohorte descriptiva de pacientes hospitalizados. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para analizar mortalidad, ingreso a UCI y trasplante.

Resultados: En 129 pacientes (156 eventos), con predominio de etiología autoinmune (42,6%), prevalecieron infecciones nosocomiales (50,3%) y bacteriemias (49%), principalmente por bacilos Gram negativos. La descripción de supervivencia confirmó un peor pronóstico a largo plazo para el grupo MDR. El hallazgo crítico fue la diferencia en el riesgo acumulado de ingreso a UCI: 0,55 en el grupo MDR versus 0,20 en el grupo sin MDR.

Conclusión: La infección por MDR en pacientes pre-trasplante disminuye la supervivencia sostenida comparado con infecciones no resistentes y se asocia a un riesgo mayor de requerir cuidados intensivos.

Abstract:

Introduction: Multidrug-resistant (MDR) infections increase morbidity and mortality in cirrhotic patients on the transplant waiting list.

Objective: To describe the survival probability of cirrhotic patients with resistant bacterial infections at a referral center.

Methodology: Descriptive cohort of hospitalized patients. Kaplan-Meier curves were used to analyze mortality, ICU admission, and transplantation.

Results: In 129 patients (156 events), with a predominance of autoimmune etiology (42.6%), nosocomial infections (50.3%) and bacteremias (49%) prevailed, mainly due to Gram-negative bacilli. Survival description confirmed a worse long-term prognosis for the MDR group. The critical finding was the difference in the cumulative risk of ICU admission: 0.55 in the MDR group versus 0.20 in the non-MDR group.

Conclusion: MDR infection in pre-transplant patients decreases sustained survival compared to non-resistant infections and is associated with a higher risk of requiring intensive care.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La Fundación Cardioinfantil – LaCardio es un centro de referencia nacional para pacientes con enfermedades hepáticas. Su centro de trasplante de hígado realiza aproximadamente 50 trasplantes anuales en adultos y gestiona una lista de espera de alrededor de 100 pacientes con enfermedades severas que requieren hospitalizaciones frecuentes.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada las infecciones son más frecuentes y graves constituyendo una de las principales causas de descompensación clínica (1). Esto conlleva una elevada morbimortalidad a corto y largo plazo. En particular, las infecciones ocasionadas por gérmenes multidrogo-resistentes (MDR) pueden provocar episodios de descompensación en el 30–50% de los casos (2) y se consideran un factor pronóstico determinante en esta población. En general, la mortalidad intrahospitalaria por infecciones bacterianas es del 20%; sin embargo, este riesgo aumenta hasta en un 50% con infecciones MDR. Este incremento se asocia a la mayor virulencia de los patógenos y a la mayor gravedad clínica de los pacientes con infecciones MDR, quienes a menudo reciben un tratamiento antibiótico empírico menos eficaz debido a perfiles de susceptibilidad desfavorables (2).

Las infecciones bacterianas plantean desafíos significativos para los pacientes en lista de espera para trasplante de hígado, incluyendo el riesgo de exclusión de la lista. Además, los pacientes que finalmente son trasplantados tras recuperarse de una infección, presentan un mayor riesgo de nuevas infecciones, choque séptico y hospitalizaciones prolongadas. Se ha reportado que la proporción de infecciones nosocomiales y asociadas a la atención médica es elevada en pacientes en lista de espera de trasplante hepático, encontrándose que hasta el 40% corresponden a infecciones por gérmenes multirresistentes (MDR) (2).

A nivel mundial, la epidemiología y microbiología de los procesos infecciosos han evolucionado con el tiempo, observándose un aumento en las infecciones causadas por bacterias Gram positivas y gérmenes multidrogoresistentes (MDR) (2-5), lo que se traduce en una elevada tasa de fracaso del tratamiento empírico (6). Diversos factores se han asociado al desarrollo de infecciones por gérmenes MDR, entre ellos: hospitalizaciones recientes, administración previa de antibióticos y la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos durante la hospitalización (1). Las infecciones bacterianas resistentes no solo tienen consecuencias perjudiciales para los pacientes, sino que también impactan negativamente los sistemas de atención sanitaria, incrementando el uso de recursos y prolongando las estancias hospitalarias (2).

1.2 Justificación

La evidencia sobre infecciones en pacientes cirróticos en Latinoamérica y Colombia es escasa. En Latinoamérica, se han identificado únicamente dos estudios, ambos realizados hace más de cinco años, que caracterizan bacteriemia y peritonitis bacteriana espontánea. Para Colombia, se encontró un estudio en Medellín (7) que describe las características de pacientes con bacteriemia, sin considerar otros focos infecciosos. Además, existe una falta de literatura sobre la caracterización microbiológica en pacientes cirróticos en lista de espera pre-trasplante hepático a nivel regional, latinoamericano o local (Colombia).

Este estudio se justifica por su contribución al conocimiento de las infecciones en esta población y por su objetivo de estimar la probabilidad de supervivencia, trasplante o muerte. El equipo de investigación está integrado por gastroenterólogos, hepatólogos y metodólogos expertos de un centro de referencia latinoamericano de cuarto nivel de complejidad. La metodología propuesta permitirá abordar la falta de información sobre la probabilidad de supervivencia posterior a infecciones por gérmenes tanto multisensibles como con algún patrón de resistencia. En adición, este estudio servirá para generar hipótesis o factores pronósticos que puedan ser analizados a profundidad con diseños analíticos en el futuro.

2. Marco Teórico

Los pacientes con cirrosis presentan una alta susceptibilidad a infecciones bacterianas, fúngicas y virales. Entre las infecciones bacterianas más comunes se encuentran la peritonitis bacteriana espontánea y el empiema bacteriano espontáneo, que en conjunto representan aproximadamente el 35–40% de todas las infecciones bacterianas, siendo la peritonitis bacteriana espontánea la más frecuente. Otras infecciones comunes incluyen la infección del tracto urinario (22–28%), la neumonía (10–19%) y las infecciones de piel y tejidos blandos (8–12%) (2, 7-9).

En las últimas dos décadas, se han observado cambios epidemiológicos significativos en la bacteriología y gravedad de las infecciones bacterianas en pacientes con hepatopatías crónicas. Tradicionalmente, los organismos entéricos Gram-negativos, principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, eran los patógenos predominantes. Sin embargo, en los últimos años, las infecciones causadas por organismos Gram-positivos han aumentado hasta igualar e incluso superar la prevalencia de las Gram-negativas (2, 7-9). Entre los aislados Gram-positivos más frecuentes se encuentran *Streptococcus spp.* y *Enterococcus spp.* A resaltar que, aunque *Staphylococcus spp.* históricamente se ha considerado un contaminante, actualmente se le reconoce como agente causal de infecciones tanto nosocomiales como adquiridas en la comunidad (2, 8, 10).

Se ha reportado un aumento continuo y preocupante de las infecciones causadas por gérmenes MDR (2), documentándose en al menos un tercio de las infecciones bacterianas con cultivos positivos en pacientes cirróticos (9). Las infecciones bacterianas, especialmente las causadas por organismos MDR, son la principal causa de progresión a Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (ACLF) y de muerte a 30 días en pacientes con cirrosis (30-50%), representando además una carga sanitaria y económica creciente (2). Estas infecciones son una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con 4,95 millones de muertes atribuidas en 2011 (2). Los pacientes con aislamientos MDR, en comparación con aquellos infectados por gérmenes sensibles, presentan una menor tasa de resolución de la infección (70% frente a 92%), una mayor probabilidad de progresión a sepsis (26% frente a 10%) y una mayor mortalidad (25% frente a 12%). Este patrón de resistencia se observa con mayor

frecuencia en infecciones nosocomiales (35%) y asociadas a la atención sanitaria (14%), en contraste con las infecciones adquiridas en la comunidad, donde su prevalencia es menor (4%) (7).

Los microorganismos MDR más comunes incluyen las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), las enterobacterias productoras de β -lactamasa AmpC (*Enterobacter* y *Citrobacter* spp.), las enterobacterias productoras de carbapenemasas (*Klebsiella* spp. y *Escherichia coli*), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina (*Enterococcus faecium*) (7, 8, 11).

La resistencia a las infecciones bacterianas aumenta paralelamente a la progresión de la cirrosis, produciendo disfunción inmune que resulta en inflamación sistémica y agotamiento inmunológico (1). La cirrosis se asocia a factores intrínsecos y extrínsecos que interactúan sinérgicamente para aumentar la susceptibilidad a infecciones y su progresión a sepsis e insuficiencia multiorgánica, definida como falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) (12-15). Esta disfunción inmune afecta tanto a las células inmunitarias innatas como adaptativas, altera el eje intestino-hígado, promoviendo la translocación bacteriana y las infecciones en otros sistemas corporales. Además, se reduce la diversidad microbiana, con disminución de cepas beneficiosas (por ejemplo, *Bifidobacterium* spp) y aumento de patógenos como bacilos Gram negativos (*Enterobacteriaceae*, como *Escherichia* spp y *Klebsiella* spp) y cocos Gram positivos (*Streptococcaceae* y *Enterococcaceae*) (12, 16). También disminuye la producción de ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares secundarios y metabolitos del triptófano, que fortalecen la barrera intestinal y el sistema inmunológico local (17). La derivación portosistémica, que permite que las bacterias intestinales y sus productos eviten el hígado y entren en la circulación sistémica, contribuye a este proceso (2). Otros factores como la piel frágil o edematosa, el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones, el consumo de alcohol, la diabetes, la desnutrición, las hospitalizaciones recurrentes y los procedimientos invasivos, predisponen a la colonización e infección microbiana en pacientes cirróticos (2, 6, 18-20).

Las infecciones en pacientes cirróticos tienen una amplia gama de presentaciones clínicas: desde asintomáticas, pasando por las presentaciones clásicas según el sitio de infección, hasta la sepsis, las descompensaciones hepáticas (encefalopatía hepática o sangrado variceal) y la ACLF (6); lo que dificulta su diagnóstico precoz. Solo la mitad de los pacientes presenta fiebre y la mayoría no tienen leucocitosis ni cumplen los criterios de respuesta inflamatoria sistémica (2, 6). Por lo tanto, es imperativo mantener un alto nivel de sospecha clínica y asumir que todo paciente con cirrosis que muestre deterioro clínico tiene una infección hasta que se demuestre lo contrario. Se debe realizar una evaluación inmediata para identificar la fuente de infección, incluyendo un examen físico exhaustivo, evaluación de ascitis o hidrotórax (con química, recuento absoluto de neutrófilos y cultivos), uroanálisis y urocultivo, radiografía de tórax, búsqueda de *Clostridium difficile* en pacientes con instauración súbita de más de tres evacuaciones líquidas por día, y panel viral en pacientes con sintomatología respiratoria (21, 22). Varios estudios han demostrado que el tratamiento antibiótico oportuno y adecuado se asocia con mejores tasas de supervivencia y una menor incidencia de falla orgánica (23, 24).

La propagación global de gérmenes MDR representa un desafío importante en pacientes con cirrosis. Debido a las limitaciones en la obtención oportuna de resultados de cultivos y pruebas de susceptibilidad, el tratamiento antibiótico sigue siendo principalmente empírico (2), basándose en la gravedad y el tipo de infección, la epidemiología local y los factores de riesgo de infección por microorganismos MDR (11, 23, 25). Para pacientes con sepsis y ACLF, se recomienda el inicio inmediato de un tratamiento de amplio espectro que cubra todos los posibles microorganismos causantes de la infección, dado que el fracaso del tratamiento de primera línea se asocia con un alto riesgo de mortalidad a corto plazo (11, 23). El régimen antibiótico debe reevaluarse después de 48-72 horas o cuando los resultados del cultivo estén disponibles; en el caso de cultivos positivos, el tratamiento debe limitarse o ajustarse a la susceptibilidad antimicrobiana. Si se han iniciado antibióticos empíricamente y no hay evidencia clara de infección después de 48-72 horas, se debe suspender el tratamiento, ya que no hay evidencia que sugiera que mejore la supervivencia (26).

En los candidatos a trasplante de hígado, las infecciones pueden ser un obstáculo para el trasplante (27, 28). Si bien se sabe que el curso clínico post-trasplante hepático suele estar marcado por nuevos episodios de infecciones, los pacientes con infecciones antes del trasplante tienen una tasa de supervivencia similar a la de aquellos sin infecciones previas (29). Por lo tanto, el trasplante no debe retrasarse una vez que la infección bacteriana mejore o se resuelva. Sin embargo, los pacientes pre-trasplante con choque séptico por microorganismos MDR podrían tener peor supervivencia después del trasplante (30-32). En particular, la colonización por gérmenes MDR se asocia con infecciones posteriores al trasplante (32, 33); por lo tanto, se debe considerar la profilaxis antibiótica perioperatoria dirigida a gérmenes MDR en pacientes colonizados por estos microorganismos.

Las estrategias preventivas para reducir las infecciones, incluyendo las ocasionadas por gérmenes MDR, incluyen la profilaxis antibiótica para reducir la translocación bacteriana en pacientes seleccionados con alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana. Entre estos, los pacientes cirróticos con hemorragia de vías digestivas superiores deben recibir profilaxis inmediata con 1 gramo/día de ceftriaxona intravenosa o quinolonas (alternativa en áreas de baja resistencia) durante 5-7 días (34). En segundo lugar, se benefician de la profilaxis los pacientes cirróticos con ascitis y líquido ascítico con proteínas bajas (menores a 1,5 g/L), puntuación de Child-Turcotte-Pugh mayor a 9, bilirrubina sérica mayor a 3 mg/dL, o función renal alterada (creatinina sérica mayor a 1,2 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre mayor a 25 mg/dL, o sodio sérico menor a 130 mEq/L) (26).

Otras medidas incluyen las mejoras nutricionales (para revertir la desnutrición o la sarcopenia), evitar el uso innecesario de inhibidores de la bomba de protones, el uso oportuno de betabloqueantes no selectivos para prevenir la progresión de la cirrosis y la hemorragia por várices, y un control adecuado de la ascitis y el edema (2). Estas medidas reducen la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana, previniendo episodios de peritonitis bacteriana espontánea, independientemente de la respuesta hemodinámica (35, 36). Además, es crucial contar con un programa de prevención y control de infecciones en los centros de atención médica para mitigar las infecciones nosocomiales y las asociadas a la atención médica, así como las causadas por gérmenes MDR. Estos programas deben abarcar objetivos

bien definidos, incluyendo la capacitación del personal, la vigilancia microbiológica, el aislamiento de los portadores de gérmenes MDR, la higiene de manos, el manejo adecuado y la evaluación periódica de la pertinencia del uso de dispositivos médicos invasivos (6).

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la probabilidad de supervivencia de pacientes cirróticos en lista de espera con infecciones bacterianas resistentes atendidos en un centro de referencia?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir la probabilidad de supervivencia y los patrones de tiempo al evento para distintos desenlaces en pacientes cirróticos en lista de espera con infecciones bacterianas resistentes atendidos en un centro de referencia

4.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar las variables socio demográficas de pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático con infecciones bacterianas atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre los años 2018-2024.
2. Describir las características clínicas de los pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático con infecciones bacterianas atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre los años 2018-2024.
3. Describir las características paraclínicas de los pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático con infecciones bacterianas atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre los años 2018-2024.
4. Describir los desenlaces de los pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático con infecciones bacterianas atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre los años 2018-2024 (Ajuste de antibioticoterapia, mortalidad, estancia hospitalaria, requerimiento de unidad de cuidados intensivos y trasplante).

5. Caracterizar los patrones de coinfección estratificado por número de eventos infecciosos en pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático con infecciones bacterianas atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre los años 2018-2024.
6. Calcular la probabilidad de supervivencia de los pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático con infecciones bacterianas resistentes atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre los años 2018-2024.
7. Describir los patrones de tiempo al evento o riesgo acumulado de diferentes desenlaces secundarios como ingreso a la unidad de cuidados intensivos o trasplante de los pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático con infecciones bacterianas resistentes atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre los años 2018-2024.

5. Formulación de hipótesis

No aplica, se trata de un estudio descriptivo exploratorio (37).

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo de tipo cohorte descriptiva. La exposición que definió la cohorte fue la infección que requirió hospitalización (38).

6.2 Población y muestra

Tanto la población referencia, objetivo y accesible corresponden a pacientes con cirrosis en lista de espera de trasplante hepático atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre enero de 2018 y diciembre de 2024.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Fundación Cardioinfantil/LaCardio entre enero 2018 y diciembre 2024 con diagnóstico de cirrosis consignado en la historia clínica, en lista de espera pre trasplante hepático y documentación proceso infeccioso bacteriano.

6.3.2 Criterios de exclusión:

Pacientes que fueron inactivados de la lista de espera de trasplante por falta de adherencia a recomendaciones del grupo multidisciplinario (gastroenterología, hepatología, trasplante hepático, radiología intervencionista, enfermería, trabajo social y psicología), progresión de hepatocarcinoma o diagnóstico de neoplasia avanzada que los excluya de la misma.

6.4 Tamaño de muestra

Se incluyó el universo de pacientes que cumplieron con criterios de selección. Por estadística del servicio se esperó recolectar 100 pacientes.

6.5 Muestreo

Se incluyó el universo de pacientes que cumpla con los criterios de selección. Se revisó la base de datos de pacientes en lista de espera del servicio de trasplante hepático y se incluyeron de forma consecutiva.

6.6 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Las medidas de repetidas se recolectaron en un formato largo en donde cada fila representó una única observación de una variable para un caso y un mismo paciente pudo ocupar varias filas. Este formato se utilizó para tener en cuenta todas las hospitalizaciones que se presentaron en cada paciente dentro del rango de tiempo del estudio.

Las variables de caracterización de cada paciente se recolectaron en un formato ancho, en donde cada fila correspondió a una unidad de análisis (por ejemplo, un paciente, un evento o una muestra) y cada variable tiene su propia columna.

Conteo	Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
1	Edad	Número de años cumplidos en el momento de realización del estudio	Cuantitativa	Razón	Años
2	Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino:0 Masculino: 1
3	Índice de masa corporal	Razón matemática que asocia peso y talla de un individuo	Cuantitativa	Razón	kg/m2
4	Diabetes mellitus	Presencia de diabetes mellitus como una comorbilidad del paciente	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Presente: 1
5	Hipertensión Arterial	Presencia de hipertensión arterial como una comorbilidad del paciente	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0
6	Dislipidemia	Presencia de dislipidemia como una comorbilidad del paciente	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Presente: 1
7	Enfermedad Renal Crónica con requerimiento de terapia de reemplazo renal.	Presencia de Enfermedad Renal Crónica con requerimiento de terapia de reemplazo renal.	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Hemodiálisis: 1 Diálisis peritoneal: 2
8	Etiología de cirrosis	Causa que llevó al desarrollo de la cirrosis	Cualitativa	Nominal	Autoinmune: 0 Alcohólica:1 Viral: 2 Metabólica: 3 Wilson: 4 Hemocromatosis: 5 Vascular: 6 Cirrosis biliar secundaria: 7 Criptogénica: 8
9	Escala de MELD (Model for End-stage Liver Disease)*	Valor de la escala basado en bilirrubina sérica, creatinina sérica e INR	Cualitativa	Ordinal	Resultado en número desde 6 hasta 40
10	Escala de MELD_Na (Model for End-stage Liver Disease)*	Valor de la escala basado en bilirrubina sérica, creatinina sérica, INR y sodio	Cualitativa	Ordinal	Resultado en número desde 6 hasta 40
11	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	Cualitativa	Ordinal	A: 0 B: 1 C: 2
12	Días en lista de espera pre trasplante hepático*	Tiempo desde que ingreso a la lista de espera pre trasplante hepático hasta la documentación del proceso infeccioso	Cuantitativa	Razón	Días
13	Antecedente de Encefalopatía Hepática	Haber presentado encefalopatía hepática como complicación previa de la cirrosis	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Presente: 1
14	Antecedente de Ascitis	Haber presentado ascitis como complicación previa de la cirrosis	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Presente: 1
15	Antecedente de Hidrotórax	Haber presentado Hidrotórax como complicación previa de la cirrosis	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Presente: 1
16	Antecedente de Peritonitis Bacteriana Espontánea	Haber presentado Peritonitis Bacteriana Espontánea como complicación previa de la cirrosis	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Presente: 1
17	Antecedente de Empiema Bacteriano Espontáneo	Haber presentado Empiema Bacteriano Espontáneo como complicación previa de la cirrosis	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Presente: 1
18	Antecedente de Sangrado Variceal	Haber presentado Sangrado Variceal como complicación previa de la cirrosis	Cualitativa	Nominal	Ausente: 0 Presente: 1

Conteo	Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
19	Admisión en Unidad de Cuidados Intensivos*	El paciente requirió admisión en unidad de cuidados intensivos en los 90 (noventa) días previos al ingreso a la hospitalización	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
20	Aislamiento Bacteriano*	Se documentó el agente causal de la infección mediante cultivos durante la hospitalización	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
21	Bacteria_1 documentadaHx_1 (1: Escherichia coli)*	Tipo de Bacteria 1 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
22	Bacteria_2 documentadaHx_1 (2: Klebsiella)*	Tipo de Bacteria 2 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
23	Bacteria_3 documentadaHx_1 (3: Enterococo faecalis)*	Tipo de Bacteria 3 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
24	Bacteria_4 documentadaHx_1 (4: Enterococo cloacae)*	Tipo de Bacteria 4 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
25	Bacteria_5 documentadaHx_1 (5: Pseudomona)*	Tipo de Bacteria 5 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
26	Bacteria_6 documentadaHx_1 (6: Estafilococo aureus meticilino resistente)*	Tipo de Bacteria 6 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
27	Bacteria_7 documentadaHx_1 (7: Estafilococo aureus meticilino sensible)*	Tipo de Bacteria 7 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
28	Bacteria_8 documentadaHx_1 (8: Estafilococo epidermidis)*	Tipo de Bacteria 8 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
29	Bacteria_9 documentadaHx_1 (9: Acinetobacter baumani)*	Tipo de Bacteria 9 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
30	Bacteria_10 documentadaHx_1 (10: Micobacterium tuberculosis)*	Tipo de Bacteria 10 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
31	Bacteria_11 documentadaHx_1 (11: Proteus)*	Tipo de Bacteria 11 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
32	Bacteria_12 documentadaHx_1 (12: Moraxella)*	Tipo de Bacteria 12 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
33	Bacteria_13 documentadaHx_1 (13: Haemophilus influenza)*	Tipo de Bacteria 13 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
34	Bacteria_14 documentadaHx_1 (14: Salmonella)*	Tipo de Bacteria 14 documentada por medio de cultivo durante la hospitalización 1	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
35	Resistencia Bacteriana*	Tipo de resistencia bacteriana documentada por medio de cultivo	Cualitativa	Ordinal	1: Bacteria Multisensible 2: Bacteria MDR 3: Bacteria XDR 4: Bacteria PDR
36	Infección de tracto urinario*	Infección documentada para la cual recibió tratamiento antibiótico	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
37	Infección respiratoria *	Infección documentada para la cual recibió tratamiento antibiótico	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
38	Absceso hepático o intra-abdominal*	Infección documentada para la cual recibió tratamiento antibiótico	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
39	Infección de herida quirúrgica/piel y tejidos blandos*	Infección documentada para la cual recibió tratamiento antibiótico	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1

Conteo	Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
40	Bacteriemia*	Infección documentada para la cual recibió tratamiento antibiótico	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
41	Colangitis*	Infección documentada para la cual recibió tratamiento antibiótico	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
42	Infección por Clostridioides difficile *	Infección documentada para la cual recibió tratamiento antibiótico	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
43	Infección bacteriana no comprobada *	Infección sospechada para la cual recibió tratamiento antibiótico	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
44	Infección Nosocomial*	Infección diagnosticada antes de las 48 horas del ingreso a la hospitalización	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
45	Infección Adquirida en la comunidad*	Infección documentada al ingreso a la institución o las que se desarrollaron dentro de las primeras 48 horas del ingreso a la hospitalización.	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
46	Infección Asociada a la asistencia sanitaria*	Infección en pacientes hospitalizados durante al menos 2 días en los 90 días anteriores del ingreso a la hospitalización, residentes en centros de cuidados prolongados o en hemodiálisis crónica.	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
47	Ajuste de antibiótico empírico posterior a la interpretación del antibiograma*	Existencia de cambio de antibiótico registrado en la historia clínica posterior a la interpretación del antibiograma	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
48	Fecha ingreso hospitalización*	Fecha de ingreso a la hospitalización	Cuantitativa	Interval	DD-MM-AA
49	Fecha de egreso de la hospitalización*	Fecha de egreso a la hospitalización	Cuantitativa	Interval	DD-MM-AA
50	Patrón de resistencia del germen aislado*	Patrón de resistencia del germen aislado durante el seguimiento	Cualitativa	Nominal	1: MRSA 2: BLEE 3: CARPAPENEMASA 4: AMP-C
51	Requerimiento de manejo en UCI*	Infección severa que llevo ingreso a UCI	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
52	Fecha ingreso UCI a causa de la infección*	Fecha de ingreso de UCI a causa de infección	Cuantitativa	Interval	DD-MM-AA
53	Fecha de egreso de la UCI*	Fecha de egreso de UCI	Cuantitativa	Interval	DD-MM-AA
54	Progresión a ACLF*	Deterioro agudo de la función hepática en el paciente con enfermedad hepática en fase crónica	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
55	Ventilación Mecánica Invasiva*	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva a razón de la infección	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
56	SopORTE vasoactivo*	Requerimiento de soporte vasoactivo a razón de la infección	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
57	Terapia reemplazo renal*	Requerimiento de terapia de reemplazo renal a razón de la infección	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
58	Paciente trasplantado*	Paciente llevado a trasplante hepático	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
59	Fecha del trasplante	Fecha en la que se realizó el trasplante hepático	Cuantitativa	Interval	DD-MM-AA
60	Mortalidad general	Paciente fallecido con infección bacteriana durante la hospitalización	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
61	Fecha del diagnóstico de infección*	Fecha de diagnóstico de infección	Cuantitativa	Interval	DD-MM-AA
62	Fecha de fallecimiento	Fecha de fallecimiento	Cuantitativa	Interval	DD-MM-AA
63	Infección por bacteria MDR en los 30 días posteriores al trasplante hepático	Infección por bacteria MDR en los 30 días posteriores al trasplante hepático	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1

*Las variables señaladas se recolectarán en un formato largo de acuerdo con las recomendaciones para recolectar información de medidas repetidas (39).

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Inicialmente, el investigador principal solicitó al equipo multidisciplinario de trasplante hepático los nombres de los pacientes evaluados como posibles candidatos a ingreso en la lista de espera pre-trasplante hepático de la Fundación Cardioinfantil/LaCardio, durante el período comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2024. Una vez obtenida esta información, se procedió a recolectar los datos mediante la revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La recolección se realizó de forma presencial en la institución mencionada, con una frecuencia semanal y exclusivamente por el investigador principal. Se diseñó un formulario digital utilizando un software de captura de datos electrónico, como REDCap (licencia LaCardio), para crear la base de datos sobre la cual se realizó el análisis posterior.

La información recolectada fue anonimizada mediante la asignación de un código y almacenada en los equipos institucionales de LaCardio. El acceso a estos equipos fue restringido mediante contraseñas conocidas únicamente por el personal autorizado del servicio, incluyendo al investigador principal.

6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No aplica.

6.9 Plan análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva para generar reporte univariado de las variables cualitativas y cuantitativas. Para las variables cualitativas se reportaron frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas se resumieron con medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se calculó la diferencia de la severidad de la cirrosis entre eventos infecciosos a partir de la variable MELD y se reportó con gráfico de cajas.

Se graficó la coocurrencia de infecciones por número de eventos a partir de los diagramas de intersecciones (Upset plot).

Se calcularon las tasas de incidencias de los desenlaces (mortalidad, requerimiento de unidad de cuidados intensivos o trasplante) como el número de pacientes que desarrollaron el evento dividido entre el total del tiempo de seguimiento de cada sujeto de estudio expresada en unidades de persona-tiempo (40).

Se calculó la probabilidad de que sucediera el evento y se presentó gráficamente a partir de las curvas de Kaplan-Meier. Este método ajustó la estimación de cada observación individual si fue censurada o no (41). Se exploraron visualmente las diferencias en las probabilidades de dos subgrupos a partir de la presencia de multiresistencia bacteriana.

Se estimó el riesgo acumulado de ingreso a UCI asociado a cada hospitalización por infección utilizando el estimador de Nelson–Aalen, considerando el carácter repetido de los episodios dentro de cada paciente. Este método permitió describir cómo se incrementa el riesgo de requerir UCI a lo largo de hospitalizaciones sucesivas y comparar visualmente la trayectoria del riesgo entre hospitalizaciones con presencia de microorganismos multirresistentes (MDR) y aquellas sin MDR. La comparación entre grupos se realizó de manera gráfica, como análisis exploratorio.

Se estimaron las probabilidades para cada uno de los eventos a continuación:

Evento	Inicio del seguimiento	Fin del seguimiento	Censuras
Mortalidad	Fecha de diagnóstico de la infección	Fecha de muerte	Pérdida del paciente Periodo del estudio enero 2018- diciembre 2024 Finalizó el tiempo de seguimiento y no desarrolló el evento
Hospitalización en UCI	Fecha de ingreso a UCI	Fecha de egreso de UCI	Pérdida del paciente Periodo del estudio enero 2018- diciembre 2024

			Finalizó el tiempo de seguimiento y no desarrolló el evento Mortalidad
Trasplante	Fecha de diagnóstico de la infección	Fecha de trasplante	Pérdida del paciente Periodo del estudio enero 2018- diciembre 2024 Finalizó el tiempo de seguimiento y no desarrolló el evento Mortalidad

Dado que el estudio incluyó la totalidad de los pacientes hospitalizados durante el periodo de observación, el análisis se realizó sobre la población completa y no sobre una muestra.

6.10 Alcances y límites de la investigación

El presente estudio describió los desenlaces en pacientes cirróticos en lista de espera con infecciones bacterianas atendidos en LaCardio. Si bien la institución es un centro de referencia de trasplante hepático en Colombia, no se pensó en que estos resultados representaron a pacientes atendidos en otras instituciones. Las conclusiones derivadas de este estudio solo representaron a los pacientes incluidos (28)

Uno de los fines del presente estudio fue dar a conocer los resultados del mismo mediante artículos de investigación publicados en una revista médica, debido a la poca literatura disponible especialmente a nivel local.

Una de las mayores fortalezas de este estudio fue la realización en un centro de referencia nacional e internacional en el manejo integral del paciente con cirrosis, hipertensión portal y trasplante hepático. Dado que LaCardio es una institución con certificaciones de alta calidad, se esperó una mínima pérdida de datos y una alta fiabilidad en el registro de información y la atención de estos pacientes.

A pesar de que se incluyó el universo de pacientes que cumplió con criterios de inclusión en nuestra institución, no es posible generalizar a la población general. Los resultados de este estudio solo representan a la población incluida. Sin embargo, ha sido una de las descripciones con mayor número de pacientes disponibles en la literatura, y complementa hallazgos previos centrados exclusivamente en bacteriemias. El presente estudio incluyó la descripción de múltiples focos infecciosos diagnosticados, lo que fundamentará la toma de decisiones en investigaciones futuras y permitirá analizar la casuística de la institución para diseñar estudios analíticos posteriores. En adición, este estudio recolectó todos los eventos disponibles en los archivos de la institución para cada paciente permitiendo ver que no hubo cambios en el patrón de infección y resistencia entre eventos de un mismo paciente, así como se pudo describir un patrón de riesgo de hospitalización en UCI causada por infección por microorganismos resistentes.

Otra limitante fue que la información recolectada se limitó a los registros de LaCardio, sin incluir datos de hospitalizaciones en otras instituciones. No obstante, no se esperaron grandes pérdidas de información debido a que se trató de una población cautiva que generalmente mantiene su punto de atención en la institución. Además, el servicio de trasplante hepático cuenta con una enfermera jefe de enlace que realiza seguimiento a todos los pacientes en lista de espera pre-trasplante hepático, lo que ha permitido documentar una baja frecuencia de hospitalizaciones en otras instituciones.

6.11 Control de sesgos

Respecto a los posibles problemas que surgieron en la ejecución del proyecto se siguieron las recomendaciones y estrategias para mitigar los sesgos de acuerdo con la herramienta de evaluación de riesgos de sesgos en estudios observacionales ROBINS-E (43):

Sesgos producto en la medición de la exposición: Para garantizar que todos los pacientes incluidos realmente tienen una infección, se utilizaron los criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), manifestaciones clínicas y paraclínicas registrado en las historias clínicas. Se trató de parámetros de reflexión e identificación rutinaria.

Sesgo en la selección de los participantes: Se realizó una selección consecutiva de pacientes, los investigadores principales no limitaron el registro de los datos de los participantes bajo ninguna condición diferente al cumplimiento de los criterios de selección. Para garantizar el registro de los pacientes se contrastaron con los registros de estadística del servicio.

Sesgo de datos perdidos: Debido a que se trató de un estudio descriptivo que recuperó información de registros existentes se encontró que faltaban algunos datos. En consistencia con la naturaleza descriptiva de este estudio, se reportaron todos los hallazgos y se presentó la información existente de forma que se pudo observar variables en donde faltó información.

Sesgo de medición de resultados: Los desenlaces fueron medidos de acuerdo con los estándares de atención rutinaria. Para el desenlace de mortalidad se recolectó información intrahospitalaria además se usó el registro de la enfermera jefe de enlace de trasplante hepático sobre casos tratados fuera de la institución.

Sesgos relacionados con el reporte selectivo de resultados: Nos comprometimos a reportar todos los resultados y dejar evidencia clara de los análisis que se realizaron.

7. Aspectos éticos

El presente estudio se adhirió a las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, tal como se describen en la Resolución 8430 de 1993, preservando los principios básicos de la ética en la investigación en salud: respeto a las personas, beneficencia y justicia. Asimismo, se garantizó el cumplimiento de las normas internacionales de Buenas Prácticas Clínicas (1986) y las directivas internacionales para la investigación biomédica de la Organización Mundial de la Salud (1982). Por último, se cumplió con la Resolución 2378 de 2008 para asegurar la ética y la calidad en la investigación clínica, protegiendo a los participantes y garantizando la validez de los estudios.

7.1 Equipo de investigación

Los investigadores principales de este estudio fueron Oscar Beltrán, Gastroenterólogo, Profesor Titular de la Universidad del Rosario y funcionario de la Fundación Cardioinfantil/LaCardio; y David Ramírez Daza, Fellow de Gastroenterología de la Universidad del Rosario y funcionario de la Fundación Cardioinfantil/LaCardio. Los investigadores Beltrán y Ramírez fueron los únicos responsables del manejo y la custodia de los datos recolectados durante la ejecución de la investigación. Ana María Barragán González, Médico, Magíster en Salud Pública y candidata a doctorado en Ciencias Biomédicas de la Universidad del Rosario, también participó en este estudio

7.2 Categoría de la investigación

El presente estudio se clasificó como de riesgo mínimo, dado que la recolección de datos se realizó de forma indirecta a partir de historias clínicas y registros médicos preexistentes.

7.3 Población sujeta de investigación

Se garantizó la no discriminación dado que se tomaron todos los pacientes en la lista pre trasplante, población además que no cumplió con criterios de formar parte de la población catalogada como vulnerable.

7.4 Proceso de obtención de consentimiento informado

El presente estudio se consideró exento de consentimiento informado debido a que la institución cuenta con el aval de los pacientes a su ingreso a hospitalización. Los pacientes ya habían sido informados sobre el uso de su información clínica con fines de investigación y habían aceptado que se pudiera extraer información clínica de sus historias clínicas.

7.5 Uso de datos personales

Los investigadores principales (Dr. Óscar Beltrán y Dr. David Ramírez Daza) fueron los responsables de la recolección, el manejo y la custodia de los datos durante la ejecución del estudio. Una vez fue finalizada la investigación, la titularidad de los datos se cedieron a la

Fundación Cardioinfantil/LaCardio. Los investigadores principales fueron los únicos autorizados por la institución para el manejo de los datos recolectados.

La confidencialidad de los datos se garantizó mediante su almacenamiento en un computador de acceso restringido, ubicado en las instalaciones de la Fundación Cardioinfantil/LaCardio. El acceso a este computador fue protegido por contraseñas conocidas solo por el personal autorizado. Los datos se utilizaron exclusivamente para realizar análisis que permitieron alcanzar los objetivos del estudio, en estricto cumplimiento del protocolo institucional para el uso y tratamiento de datos. Los datos se conservarán durante cinco años después de la publicación de los resultados, en caso de ser necesarios para futuras ampliaciones del estudio. Transcurrido este período, los datos se eliminarán de forma segura mediante borrado informático completo. Este proceso cumple con las disposiciones generales para la protección de datos personales establecidas en la Ley 1581 de 2012.

7.6 Riesgos y Beneficios

Este estudio no representó ningún riesgo para los participantes. Los investigadores se comprometieron a seguir rigurosamente todos los protocolos institucionales, nacionales e internacionales que rigen las buenas prácticas en la investigación, garantizando la conducción ética del estudio.

7.7 Titularidad de la información

Fue titular de la información el investigador principal y al finalizar el estudio se cedió la misma a LaCardio.

7.8 Criterios que se tuvieron en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación

Todos los autores realizaron contribuciones significativas al diseño de la investigación, la adquisición, el análisis y la interpretación de los datos. Además, revisaron críticamente el manuscrito, con el fin de garantizar la precisión, la validez y la relevancia del contenido. Todos los autores asumieron la responsabilidad colectiva de todos los aspectos del trabajo, asegurando que cualquier pregunta relacionada con la precisión o integridad de cualquier parte del estudio fuera investigada y resuelta de manera oportuna y adecuada.

7. Resultados

Características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas.

En este estudio se incluyeron 129 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión durante el período analizado, lo que resultó en el análisis de 156 eventos infecciosos. La mediana de edad de la cohorte fue de 59 años (Q1:52 y Q:66 años), con una mayoría de pacientes de sexo femenino (59,7%). Destacó la etiología autoinmune, presente en el 42,6% de los pacientes, seguida por la esteatohepatitis relacionada con disfunción metabólica en un 20,9%, y por consumo de alcohol en un 13,2%. Otras causas menos frecuentes incluyeron etiologías virales, criptogénica, colangitis biliar secundaria, hemocromatosis y causas vasculares. Solo un paciente tenía como etiología la enfermedad de Wilson (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada

Características de los pacientes	n (Total eventos 129)	%
Sexo		
Mujer	77	59,7
Hombre	52	40,3
Etiología Cirrosis		
Autoinmune	55	42,6
Metabólica	27	20,9
Alcohol	17	13,2
Viral	9	7,0
Criptogénica	9	7,0
Colangitis Biliar Secundaria	7	5,4
Hemocromatosis	2	1,6
Vascular	2	1,6
Enfermedad de Wilson	1	0,8
Antecedente Personales		
Diabetes Mellitus	38	29,5
Hipertensión arterial	21	16,3
Dislipidemia	7	5,4
Enfermedad Renal Crónica en TRR	6	4,7
Descompensaciones Previas		
Ascitis	106	82,2
Encefalopatía	72	55,8
Sangrado Variceal	51	39,5
Peritonitis Bacteriana Espontánea	21	16,3
Hidrotórax Hepático	8	6,2
Empiema Bacteriano Espontáneo	-	-

TTR: Terapia de reemplazo renal.

En cuanto a las comorbilidades, se evidenció que cerca del 30% de los pacientes con cirrosis y documentación de infección activa presentaban diabetes mellitus. En menor proporción, se encontraron antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia o enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal para el momento de la hospitalización (Tabla 1). El antecedente de descompensación de la cirrosis más frecuente en los pacientes analizados fue la ascitis, presente en el 82,2% de los casos. Le siguieron la encefalopatía hepática, con un 55,8%, y el sangrado de origen variceal en un 39,5%. Además, se observó que la complicación de hidrotórax hepático fue infrecuente en nuestra población (Tabla 1).

Los tipos más comunes de infecciones documentadas fueron las infecciones de origen nosocomial (50.3%), aunque con una prevalencia ligeramente superior a las infecciones adquiridas en la comunidad (49,7%). De estas infecciones, casi la mitad (49%) correspondían a bacteriemias primarias o secundarias, seguidas por infecciones del tracto urinario (22,3%) y peritonitis bacteriana espontánea (17,2%). Se observaron en menor proporción casos de infecciones respiratorias, abscesos o infecciones intra-abdominales, infecciones de piel y tejidos blandos, así como colangitis. Por último, se documentó un único caso de infección por Clostridiodes (0,6%) (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de los eventos infecciosos en pacientes cirróticos en lista de espera.

Desenlaces documentados en la totalidad de eventos	n (Total eventos 156)	%
Infección Nosocomial	79	50,3
infección Adquirida en la Comunidad	78	49,7
infección Asociada a la Asistencia Sanitaria	0	0,0
infección con Aislamiento Microbiológico	154	98,1
Infección del Tracto Urinario	35	22,3
Peritonitis Bacteriana Espontánea	27	17,2
Infección Respiratoria	13	8,3
Infección o Absceso Intra-abdominal	12	7,6
Infección de Piel o Partes Blandas	6	3,8
Colangitis Bacteriana	2	1,3
Bacteriemia	77	49,0
Infección por Clostridiodes	1	0,6

En la población de pacientes, el 80.6% presentó un único episodio de infección que requirió hospitalización durante el seguimiento, mientras que un 16.3% tuvo dos episodios infecciosos documentados. Solo el 2.3% y 0.8% de los pacientes presentaron tres y cuatro procesos infecciosos, respectivamente (Tabla 3). En estos eventos infecciosos, la detección de un solo microorganismo bacteriano fue la más frecuente, con un 88.4%. La presencia de dos agentes etiológicos ocurrió en el 7.8% de los casos, mientras que la existencia de tres o cuatro microorganismos aislados se registró en el 0.8% de los eventos cada uno. Además, en el 2.3% de los casos no fue posible aislar un agente etiológico (Tabla 4).

Tabla 3. Número de Eventos Infecciosos por Paciente en Lista de Espera

Número de Eventos Infecciosos por Paciente	n (Total Eventos 129)	%
Un evento infeccioso documentado durante el seguimiento	104	80,6
Dos eventos infecciosos documentados durante el seguimiento	21	16,3
Tres Eventos Infecciosos Documentados durante el seguimiento	3	2,3
Cuatro Eventos Infecciosos Documentados durante el seguimiento	1	0,8

Tabla 4. Número de Microorganismos Aislados por Infección en Pacientes en Lista de Espera

Número de Microorganismos Aislados por Proceso Infeccioso	n (Total Eventos 129)	%
Ningún Microorganismo	3	2,3
Un Microorganismo	114	88,4
Dos Microorganismos	10	7,8
Tres Microorganismos	1	0,8
Cuatro Microorganismos	1	0,8

En los 156 eventos infecciosos analizados, los microorganismos identificados correspondieron principalmente a bacilos Gram negativos, seguidos de cocos Gram positivos y, en menor proporción, bacterias oportunistas o no fermentadoras. Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli*, presente en el 45% de los casos (58 pacientes), y *Klebsiella spp.*, detectada en el 31.8% (41 pacientes). Otros microorganismos relevantes incluyeron *Pseudomonas aeruginosa* (7.8%), *Enterobacter aerogenes* (7%), *Staphylococcus*

aureus (6.2%), así como *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus faecium* (cada uno en el 4.7%), y *Enterococcus faecalis* en un 3.9%. Además, se observaron otros microorganismos con menor frecuencia, como *Serratia spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii* y *Sphingomonas paucimobilis*, cada uno representando entre el 0.8% y el 1.6% de los casos (Tabla 5).

Tabla 5. Tipo de Microorganismo documentado durante la hospitalización en pacientes en lista de espera.

Tipo de Microorganismo Documentado	n (Total eventos 129)	%
Escherichia Coli	58	45,0
Klebsiella spp.	41	31,8
Pseudomonas aeruginosa	10	7,8
Enterobacter aerogenes	9	7,0
Staphylococcus aureus	8	6,2
Staphylococcus Coagulasa Negativo	6	4,7
Enterococcus faecium	6	4,7
Enterococcus faecalis	5	3,9
Streptococcus spp.	5	3,9
Serratia spp.	3	2,3
Acinetobacter baumannii	2	1,6
Proteus ssp.	2	1,6
Salmonella spp.	2	1,6
Stenotrophomonas maltophilia	2	1,6
Citrobacter spp.	1	0,8
Morganella morganii	1	0,8
Sphingomonas paucimobilis	1	0,8

El análisis de las coinfecciones se realizó mediante diagramas UpSet (Figuras 1 a 3). En estos gráficos, las barras superiores muestran cuántos pacientes presentaron una combinación específica de gérmenes. Por ejemplo, la combinación de *Escherichia coli* con *Enterococcus faecium* estuvo presente en 2 pacientes en la Figura 1. Dicha combinación se visualiza en la parte inferior mediante puntos conectados entre las filas, donde cada fila representa un germen distinto. Finalmente, el panel izquierdo indica el número total de pacientes infectados por cada germen de manera individual.

Por lo tanto, al estratificar el análisis de las coinfecciones según el número de hospitalizaciones, se observaron comportamientos diferenciados. En pacientes con solo un evento infeccioso se encontraron múltiples aislamientos polimicrobianos, destacando la combinación de *Escherichia coli* con *Enterococcus faecium* como la más frecuente. Por el contrario, la detección de *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* en combinaciones mostró una frecuencia relativamente baja (Figura 1). En el grupo de pacientes con dos eventos infecciosos, la coinfección *E. coli* - *Klebsiella* predominó, superando incluso a los aislamientos monomicrobianos de *E. coli*. Asimismo, en este mismo grupo de pacientes se detectaron asociaciones recurrentes de *E. coli* con otros organismos como *Streptococcus* y *S. aureus*, destacándose un caso con la presencia concomitante de cinco gérmenes distintos (Figura 2). Por su parte, el análisis de co-ocurrencia en el subgrupo de pacientes con tres eventos infecciosos reveló una casuística limitada. En este grupo, *Klebsiella* figuró como el germen más frecuente presentándose tanto de forma aislada como en coinfección con *Enterobacter*; mientras que *E. coli* y *Salmonella* se documentaron exclusivamente asociados en un evento de coinfección (Figura 3). El único paciente con cuatro eventos de hospitalización presentó en la totalidad de los casos una coinfección por *E. coli* y *Streptococcus*.

Figura 1. Combinación de aislamientos en pacientes con registro de un evento infeccioso durante el seguimiento: visualización de intersecciones (Upset plot).

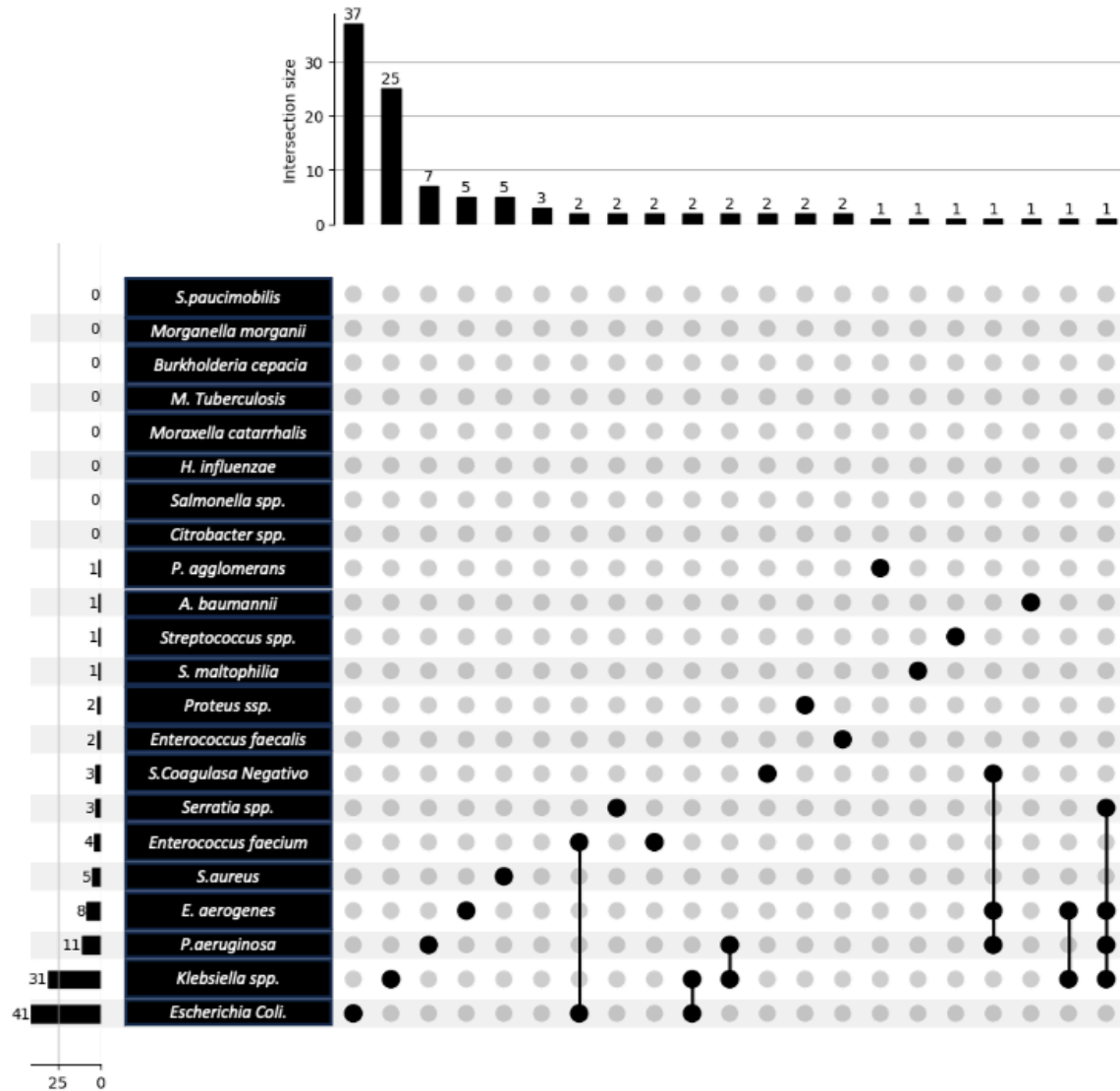


Figura 2. Combinación de aislamientos en pacientes con registro de dos eventos infecciosos durante el seguimiento: visualización de intersecciones (Upset plot).

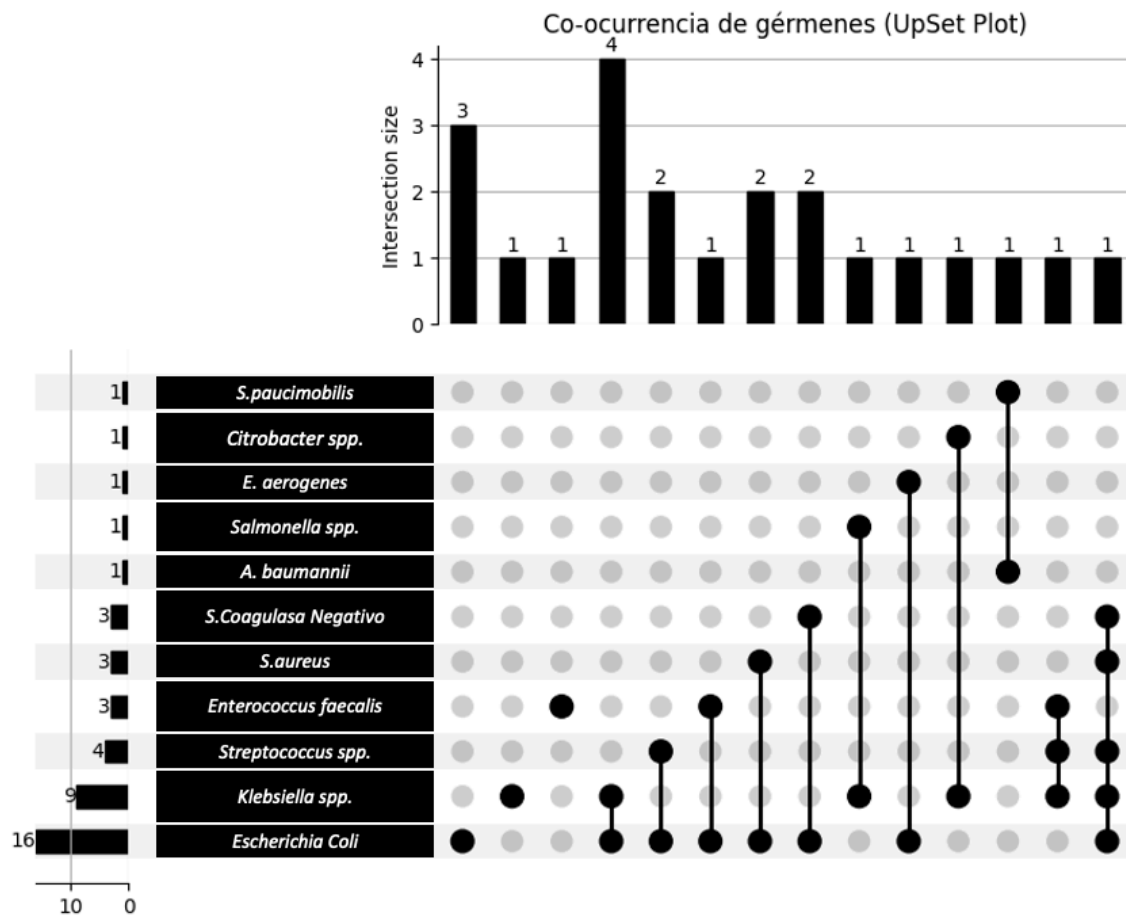
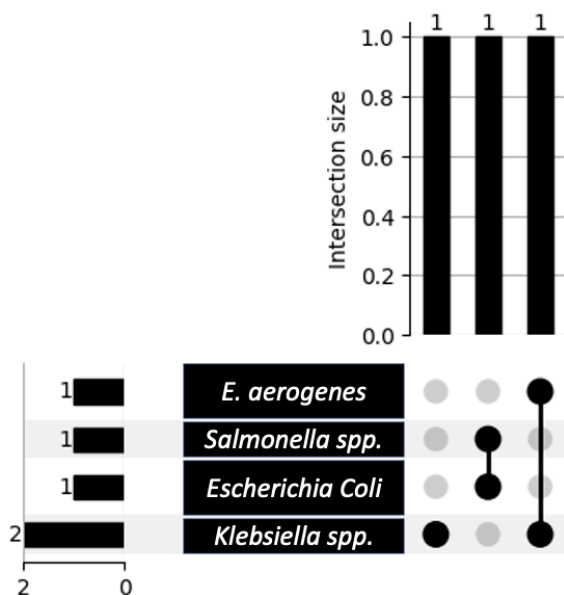
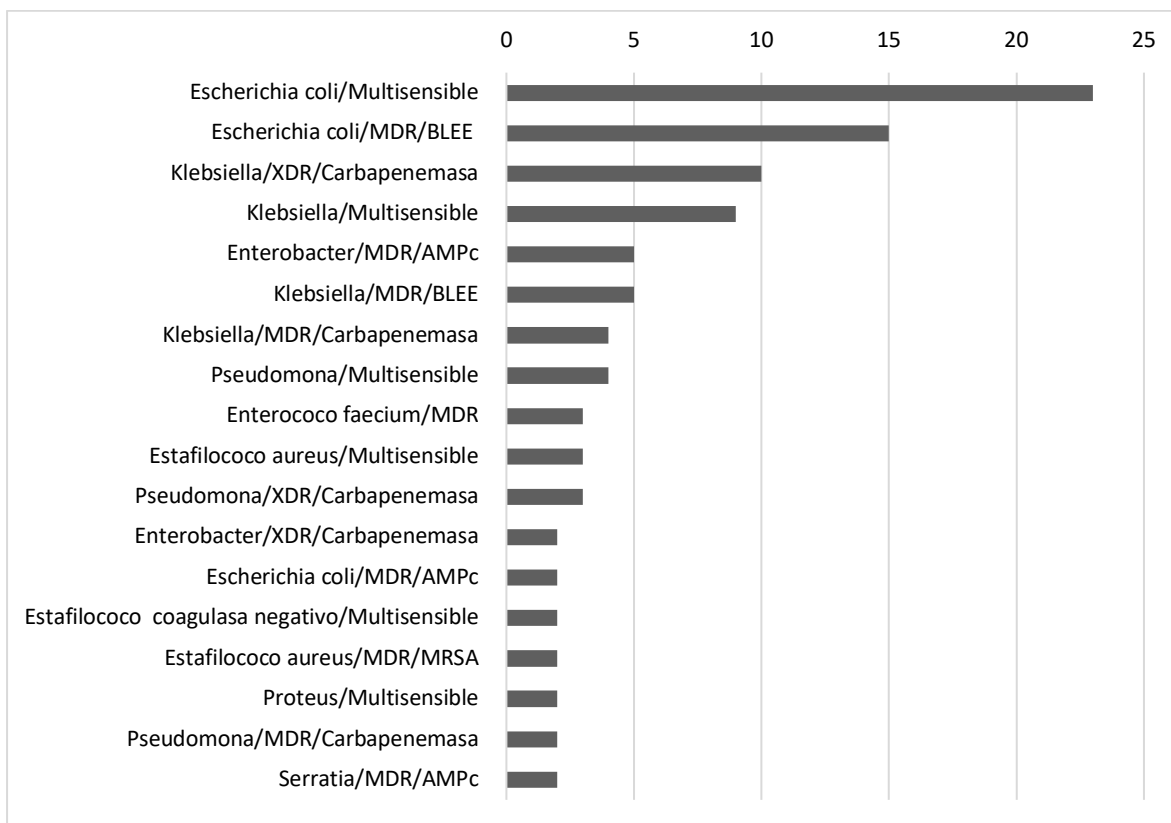


Figura 3. Combinación de aislamientos en pacientes con registro de tres eventos infecciosos durante el seguimiento: visualización de intersecciones (Upset plot).



En cuanto a la ocurrencia de microorganismos y su patrón de resistencia en los eventos infecciosos únicos se documentó la presencia de *Escherichia coli* Multisensible en mayor proporción seguida de *Escherichia coli* con patrón de resistencia MDR por BLEE. Mientras que al momento de documentarse *Klebsiella spp.* se encontraba en mayor proporción con algún patrón de resistencia, siendo más frecuente resistencia XDR por carbapenemasas. Asimismo, se documentaron otros microorganismos como *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia spp.* con patrones de resistencia variables. Algunos gérmenes, como *Staphylococcus aureus* MDR/MRSA y *Serratia* MDR/AMPc, fueron menos prevalentes en este estudio (Figura 4). Los siguientes microorganismos se aislaron en una sola ocasión: *Acinetobacter baumannii* (XDR, carbapenemasa), *Enterococcus faecalis* (MDR y multisensible), *Enterococcus faecium* (multisensible), *Escherichia coli* (PDR, carbapenemasa), *Staphylococcus coagulasa negativo* (MDR), *Streptococcus* (multisensible), *Klebsiella* (MDR, AMP), *Klebsiella* (XDR, BLEE), *Pantoea agglomerans* (multisensible), *Pseudomonas* (MDR, BLEE), *Serratia* (XDR, carbapenemasa), y *Stenotrophomonas maltophilia* (MDR).

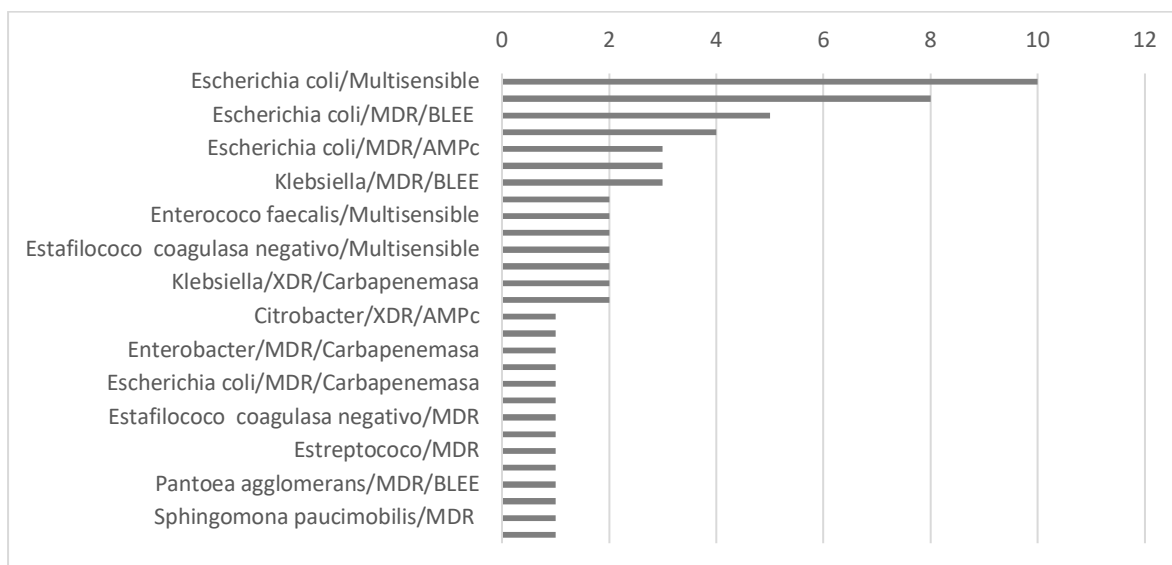
Figura 4. Detalle de ocurrencia de tipo de microorganismo según patrón de resistencia. Evento infeccioso único.



Al detallar la distribución de los microorganismos aislados en pacientes con dos o más eventos infecciosos, clasificados según su perfil de resistencia. El patógeno predominante fue *Escherichia coli*, observándose una dualidad en su comportamiento: si bien el fenotipo multisensible representó el hallazgo individual más frecuente, la suma de sus variantes resistentes constituye un número importante en la población estudiada. Específicamente, se documentaron 8 casos de *E. coli* con patrón BLEE y 5 casos asociado a producción de AmpC. Por su parte, el género *Klebsiella* exhibió perfiles de alta complejidad, identificándose cepas MDR productoras de BLEE y cepas XDR productoras de carbapenemasas. En cuanto a los cocos Gram positivos (*Enterococcus faecalis* y *Estafilococos coagulasa negativos*), predominaron los perfiles multisensibles. Además, se registraron casos únicos de

aislamientos como *Enterobacter* y *E. coli* productores de carbapenemasas, así como *Citrobacter* con perfil XDR/AmpC (Figura 5).

Figura 5. Detalle de ocurrencia de tipo de microorganismo según patrón de resistencia en pacientes con dos o más eventos de infecciosos registrados



La mediana de tiempo de hospitalización de todos los pacientes con infección fue de 19 días (Q1:10 ; Q3:30) (Tabla 6). Mientras que la mediana de tiempo de hospitalización en los pacientes con dos eventos fue de 68 días (Q1:30 ; Q3:134) y la mediana de hospitalización de pacientes con tres eventos fue de 32 (Q1:24, Q3:34).

El puntaje MELD en los pacientes estudiados presentó una mediana de 20, con una gravedad variable reflejada en el percentil 25 (p25) de 14 puntos y percentil 75 (p75) de 25 puntos. Además, no se observaron grandes cambios en la gravedad del MELD en la mayoría de los pacientes al comparar el valor con la hospitalización previa por evento infeccioso bacteriano presentado, ya que la mediana del cambio en el puntaje rondó cerca de cero (-2 a 0), p25 y p75 de -2 y 6 puntos respectivamente. Por último, el puntaje MELD-Na tuvo una mediana de 22, siendo ligeramente mayor que el MELD, con percentil 25 de 17 y p75 de 27 puntos (Tabla 6).

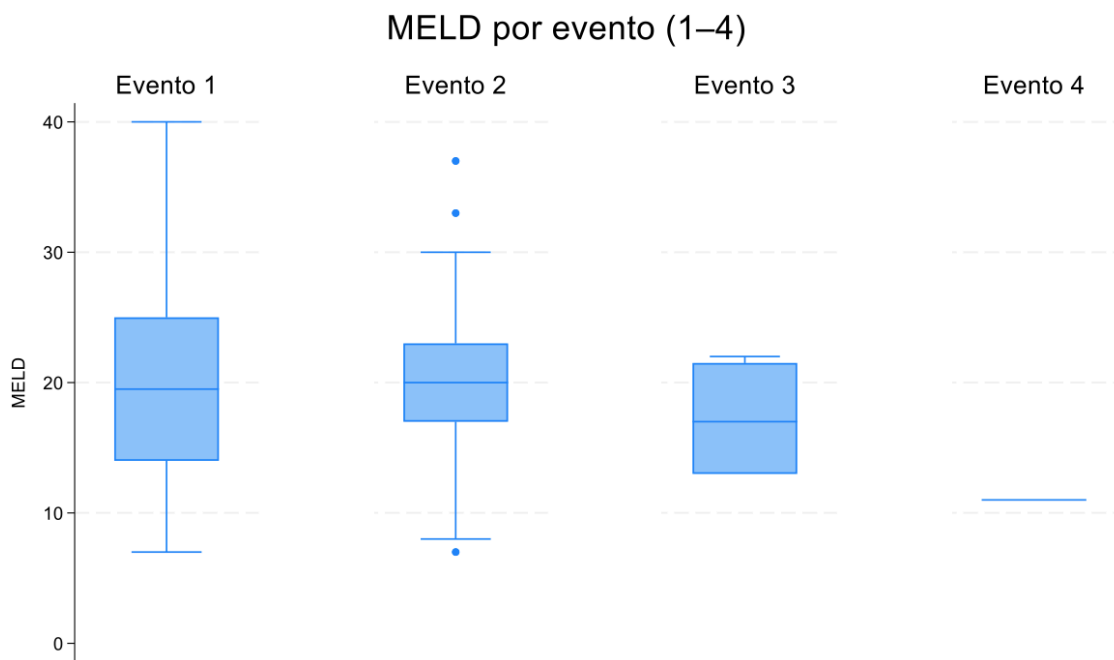
Tabla 6. Resumen de variables cuantitativas

Variable	N	p25	Mediana	p75
Días de Hospitalización	159	10,0	19	30
Días en UCI	90	3,0	5	14
Meld	158	14,0	20	25
Diferencia en Meld*	31	-2,0	0	6
Meld Na	158	17,0	22	27

*d_meld= diferencia de MELD con el evento de hospitalización anterior

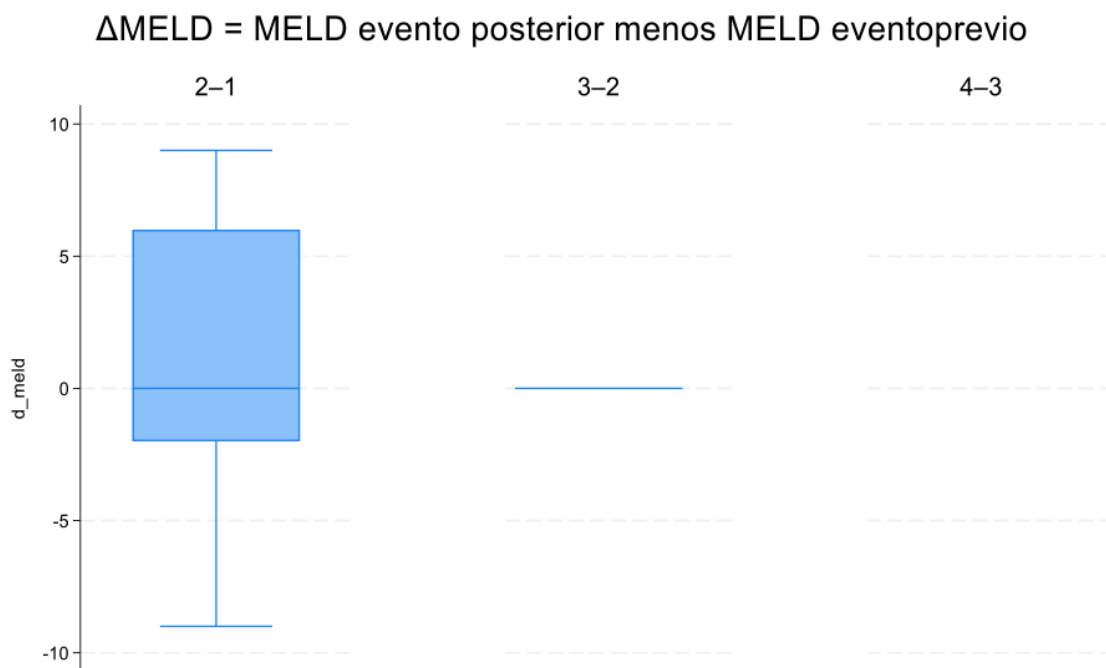
En los pacientes que presentaron únicamente un evento infeccioso, la mediana del puntaje MELD fue aproximadamente 25, con p25 de 15 y p75 de 30 puntos. Los valores mínimos y máximos se situaron en torno a 5 y 40, respectivamente (Figura 6). En aquellos que experimentaron dos eventos infecciosos, la mediana del MELD se mantuvo similar, pero con una dispersión mayor en la parte superior, alcanzando valores superiores a 35, los cuales se situaban fuera del rango intercuartil. Para los pacientes con tres hospitalizaciones por eventos infecciosos durante el seguimiento, la mediana del MELD fue comparable, aunque la dispersión fue menor, con menos valores extremos y una mayor concentración de puntos entre el p25 de 10 y p75 de 25 puntos. Por último, en el caso del único paciente que presentó cuatro hospitalizaciones por procesos infecciosos, se registró un puntaje MELD de 12, sin que se observaran variaciones adicionales en los datos obtenidos para ese evento (Figura 6)

Figura 6. Puntaje MELD según el número de eventos infecciosos en pacientes cirróticos en lista de espera (Boxplot)



Por otra parte, no se evidenciaron cambios significativos en los valores del puntaje MELD al comparar pacientes con uno y dos eventos infecciosos, lo que se observa en la mediana de 0. Sin embargo, algunos casos mostraron cambios en la gravedad de la enfermedad hepática, evidenciados por valores extremos que oscilan entre 10 y -10. La variabilidad del puntaje fue aún menor al comparar pacientes con dos y tres eventos infecciosos, así como aquellos con tres o cuatro infecciones, donde tanto la mediana como el rango intercuartil permanecieron en cero, sin dispersión significativa (Figura 7).

Figura 7. Diferencia del Puntaje MELD entre las hospitalizaciones por eventos infecciosos en pacientes cirróticos en lista de espera (Boxplot)



Desenlaces de pacientes cirróticos en lista de espera con infecciones documentadas (Supervivencia, trasplante, ingreso a UCI, mortalidad) .

Días de estancia hospitalaria y Requerimiento de UCI

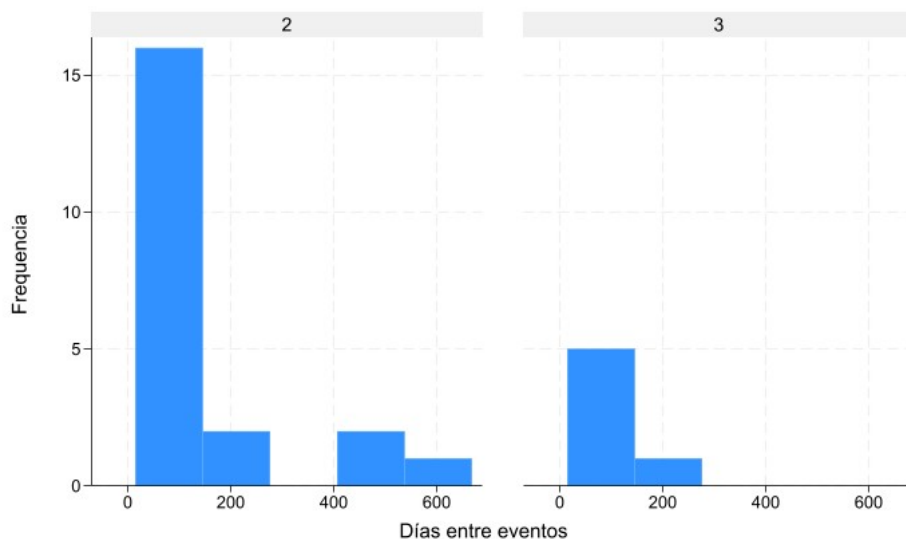
El análisis de las variables mostró que la duración media de la hospitalización fue de 19 días, con p25 de 10 días y p75 de 30 días. La estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con una mediana de 5 días y percentil 25 y 75 de 3 y 14 días respectivamente (Tabla 6).

Respecto al tiempo transcurrido entre reingresos hospitalarios, los pacientes con dos eventos infecciosos presentaron una mediana de 68 días (p25:30 - p75:134). Se observó un acortamiento de este intervalo en el grupo con tres eventos, cuya mediana descendió a 32 días (p1:24 – p3:35). Por el contrario, el paciente que cursó con cuatro infecciones mostró periodos de latencia significativamente más extensos, registrando una mediana de 386 días (p25:383 – p75:911). La Figura 10 muestra la distribución temporal de los intervalos transcurridos entre episodios infecciosos sucesivos. En el Panel A, correspondiente a los

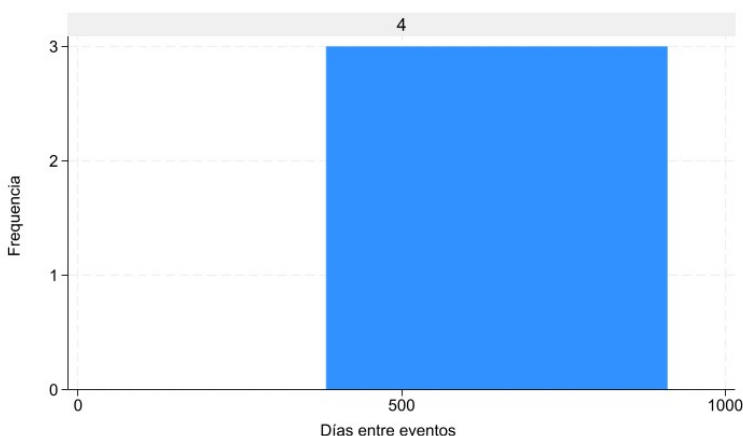
pacientes que presentaron dos y tres eventos infecciosos, se observa un patrón predominante de recurrencia temprana. Específicamente, en el subgrupo con dos eventos (gráfico izquierdo), la mayor frecuencia de reinfecciones se agrupa en un intervalo corto (0 a 200 días), con una caída drástica de la frecuencia a medida que aumenta el tiempo, registrándose muy pocos casos de reinfección a tiempo prolongado. Un comportamiento similar se aprecia en el subgrupo con tres eventos (gráfico derecho), donde la totalidad de las reinfecciones se concentran en los primeros 200 a 300 días. Por el contrario, el Panel B ilustra el comportamiento del paciente que sufrió cuatro procesos infecciosos. Este caso exhibe un perfil temporal distinto, caracterizado por intervalos prolongados entre eventos. Como se evidencia en el histograma, los tres periodos de latencia registrados se sitúan en un rango superior a los 400 días, extendiéndose casi hasta los 900 días (Figura 8).

Figura 8. Distribución de los días entre eventos infecciosos en pacientes cirróticos en lista de espera. A. Paciente con dos y tres procesos infecciosos. B. Paciente con 4 procesos infecciosos.

A.



B.



En los 156 eventos infecciosos, predominaron los casos que requirieron traslado y monitorización continua en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con un 54,5% (85 eventos). Entre estas complicaciones, la progresión a ACLF fue la más frecuente, ocurriendo en un 46,8%, mientras que la necesidad de ventilación mecánica invasiva se presentó en un 30,1%. Además, en un 42,3% de los casos se requirió soporte vasoactivo, y en un menor porcentaje, terapia de reemplazo renal (23,1%, 36 eventos). Tras el aislamiento

microbiológico, el tratamiento antibiótico fue ajustado en el 68,2% de los eventos (107) (Tabla 7).

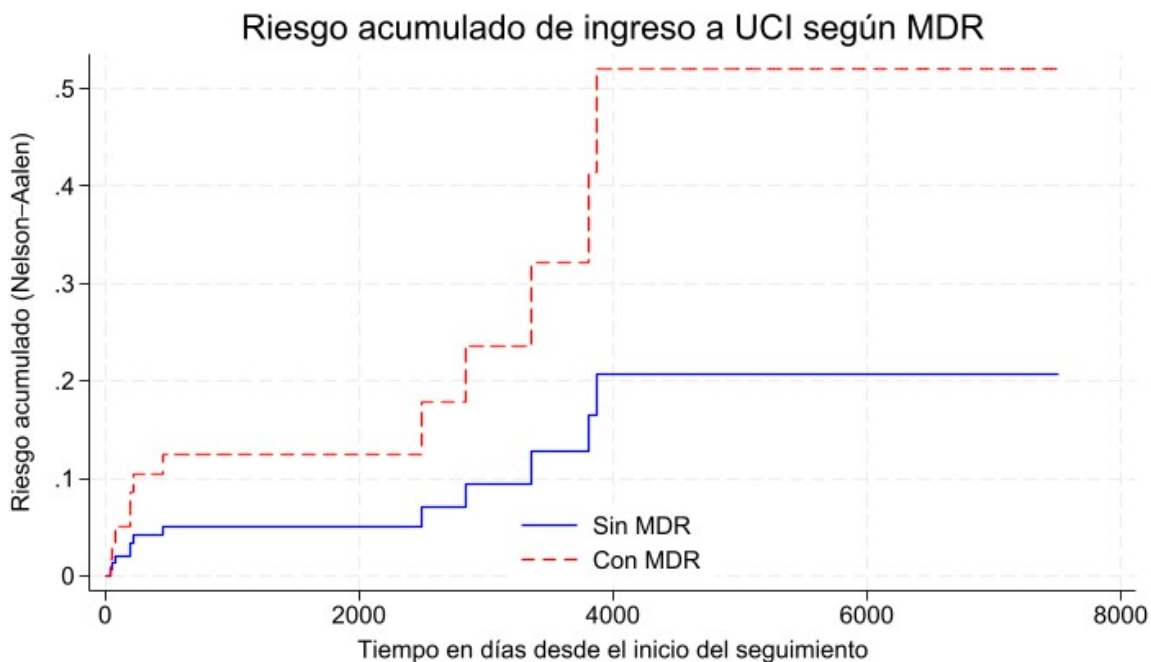
Tabla 7. Desenlaces de los eventos infecciosos en pacientes cirróticos en lista de espera.

Desenlaces documentados en la totalidad de eventos	n (Total eventos 156)	%
Ajuste al tratamiento antibiótico posterior al aislamiento microbiológico	107	68,2
Progresión a ACLF	73	46,8
Requerimiento de UCI	85	54,5
Requerimiento de Ventilación Mecánica invasiva	47	30,1
Requerimiento de Soporte Vasoactivo	66	42,3
Requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal	36	23,1

Las curvas de Nelson–Aalen mostraron que los pacientes con infecciones por microorganismos MDR presentaron un riesgo acumulado de ingreso a UCI aparentemente mayor en comparación gráfica con quienes no tenían MDR. La divergencia entre las curvas se marca desde los primeros días de seguimiento y se amplió con hospitalizaciones sucesivas. Al finalizar el periodo de observación, el riesgo acumulado de ingreso a UCI alcanzó aproximadamente 0.55 en el grupo con MDR, frente a 0.20 en el grupo sin MDR, lo que indica que las hospitalizaciones asociadas a MDR tienen una probabilidad mayor de requerir manejo en UCI. Al final del seguimiento, se puede decir que aproximadamente una de cada dos hospitalizaciones por infección MDR termina en UCI. En contraste, en las hospitalizaciones sin MDR alrededor de una de cada cinco hospitalizaciones sin MDR requirió manejo en UCI (Figura 9).

En la curva de riesgo acumulado los incrementos observados en forma de escalones reflejan los momentos en que ocurrieron eventos de ingreso a UCI. Los saltos más grandes hacia el final del seguimiento no reflejan un mayor riesgo clínico, sino que pocas personas quedaban en riesgo en ese momento. En el estimador de Nelson–Aalen, el tamaño del salto es inversamente proporcional al número de sujetos en riesgo, por lo que cuando esta cifra disminuye los incrementos parecen más pronunciados.

Figura 9. Riesgo acumulado de ingreso a UCI en función de la presencia o ausencia de microorganismos multidrogresistentes (MDR). Curvas de riesgo acumulado estimadas mediante el método de Nelson-Aalen.



Trasplante

En el transcurso del seguimiento, 37 de los 129 pacientes incluidos (28,7%) lograron ser trasplantados. Dentro de este grupo trasplantado, el 21,6% presentó una infección por gérmenes MDR en el plazo de 30 días post-trasplante. La tasa de trasplante calculada mediante análisis de tiempo-persona muestra que, considerando los 37 eventos observados, se presentan aproximadamente 2.53 trasplantes por cada 1,000 días-persona en riesgo. El cálculo se realizó inicialmente en días-persona; sin embargo, para facilitar la interpretación, la tasa puede expresarse en unidades de años-persona, lo que equivale a 0.92 trasplantes por cada año en riesgo. En otras palabras, ocurre aproximadamente 1 trasplante por cada año en seguimiento

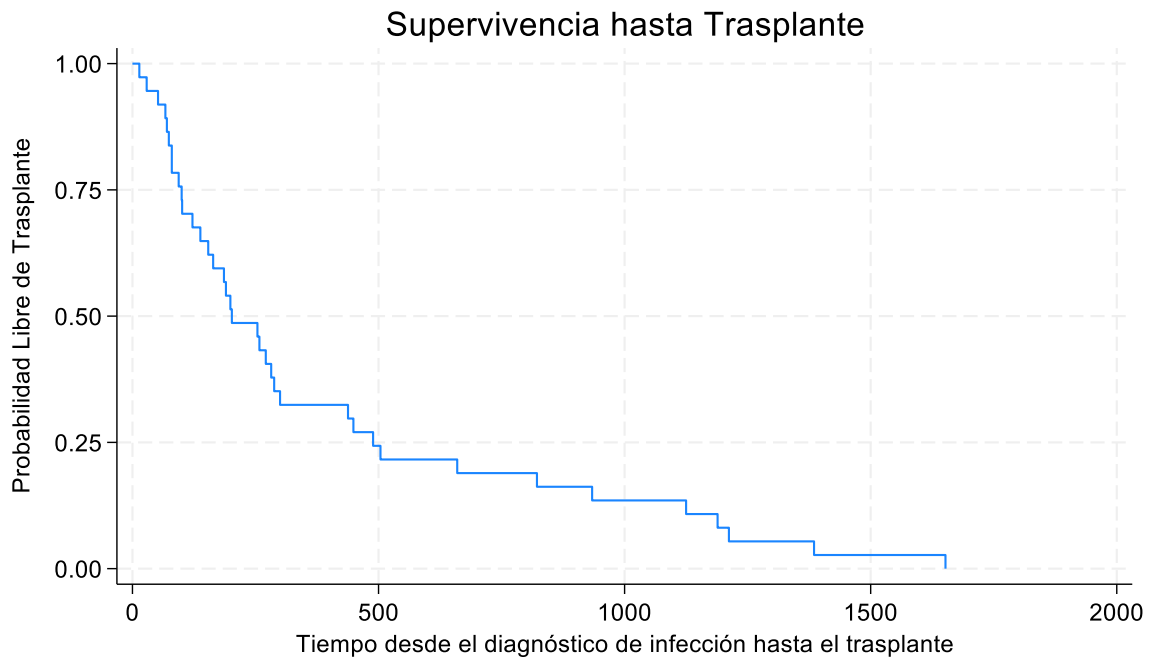
Tabla 8. Desenlaces de pacientes cirróticos en lista de espera con infecciones documentadas.

Paciente Llevado a Trasplante Hepático	n (Total eventos 129)	%
Si	37	28,7
No	92	71,3
Paciente Fallecido Posterior a Proceso Infeccioso Durante la Hospitalización	n (Total eventos 129)	%
Si	58	45,0
No	71	55,0
Infección por Bacterias MDR en Pacientes Trasplantados	n (Total eventos 37)	%
Si	8	21,6
No	29	78,4

*MDR= Multidrogoresistente

En la curva de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad libre de trasplante en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico del proceso infeccioso (Figura 10) se observa un descenso precipitado en la curva durante los primeros 300 días, lo que indica que la mayor incidencia de trasplantes se concentró en la fase temprana post-infección. La mediana del tiempo hasta el evento se sitúa visualmente entre los 200 y 250 días. Posteriormente, hacia el final del seguimiento (aproximadamente 1.600 días), la probabilidad libre de trasplante se aproxima a cero.

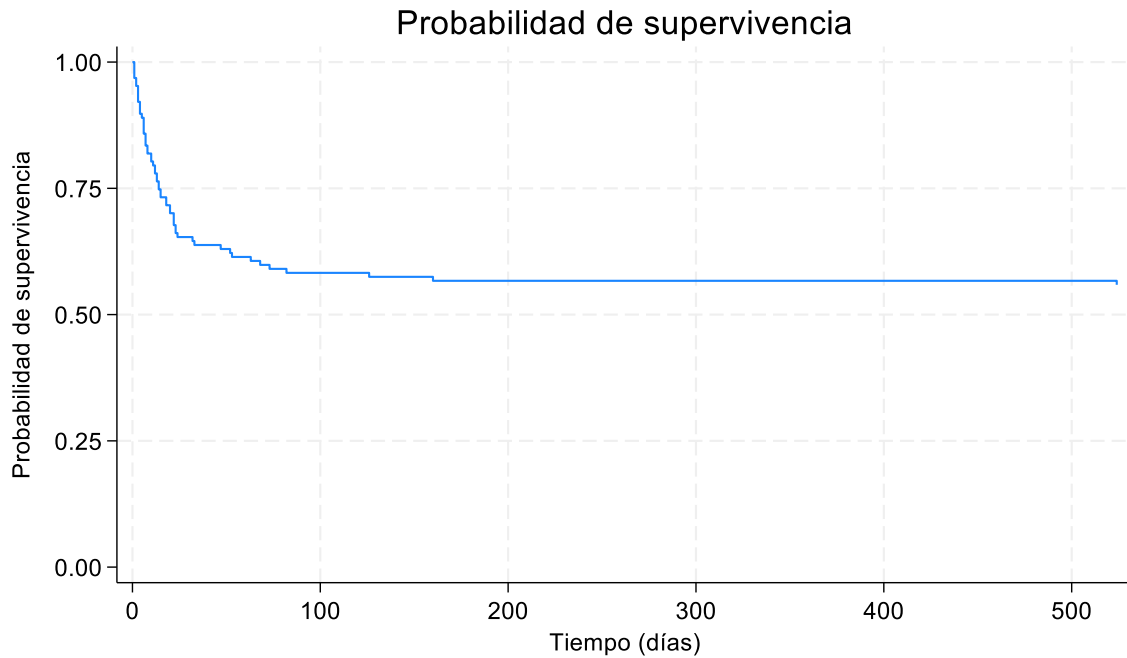
Figura 10. Probabilidad de trasplante en pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático con documentación de eventos infecciosos.



Supervivencia

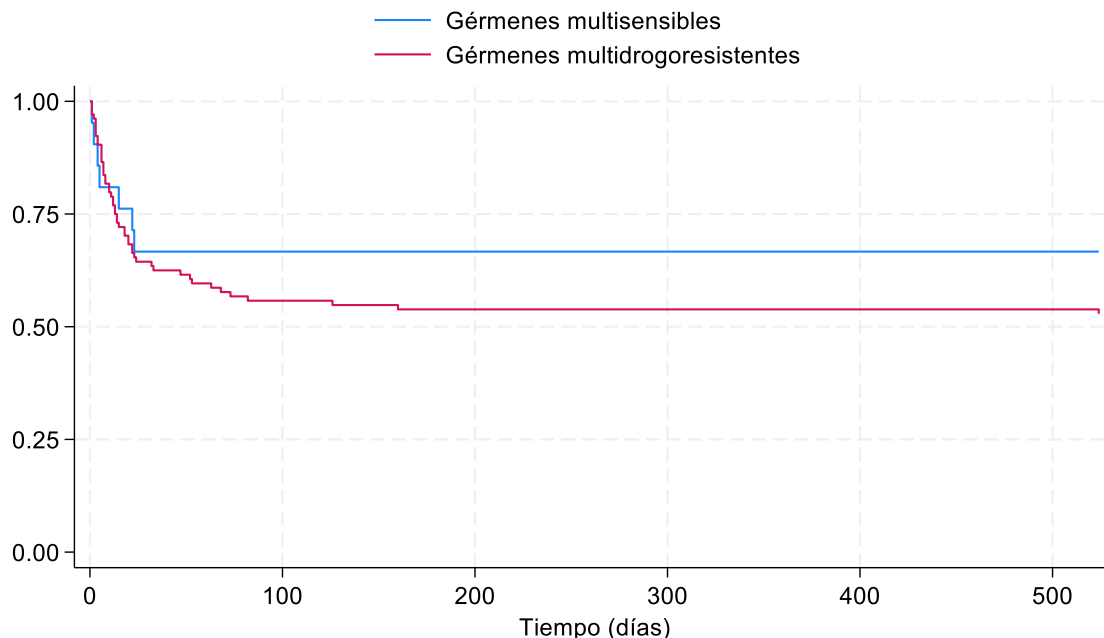
La mortalidad intrahospitalaria general se registró en el 45% de los casos (Tabla 8). La proporción de mortalidad para la cohorte completa de 129 pacientes fue de aproximadamente 0.52. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes cirróticos en lista de espera que desarrollaron infecciones bacterianas reveló hallazgos importantes. Notablemente, la mediana de supervivencia no fue alcanzada durante el período de seguimiento, lo que indica que más del 50% de los pacientes permanecieron vivos al finalizar el estudio (Figura 11). Sin embargo, la curva de supervivencia mostró una caída pronunciada en los primeros días, con un 25% de los eventos (fallecimientos) ocurriendo antes del día 14. Esto señala una mortalidad temprana en esta población vulnerable.

Figura 11. Supervivencia en pacientes cirróticos en lista de espera que desarrollaron infecciones bacterianas (Kaplan-Meier).



El análisis de supervivencia estratificado por la presencia de gérmenes MDR reveló que ambos grupos de pacientes exhiben una disminución inicial en la probabilidad de supervivencia, indicando una mayor mortalidad temprana. No obstante, el grupo con infecciones por gérmenes MDR muestra una tendencia a una menor probabilidad de supervivencia en comparación con el grupo sin MDR a lo largo del tiempo. Teniendo en cuenta el diseño descriptivo y unicéntrico del estudio las diferencias en la supervivencia deben interpretarse con cautela exploratoria (Figura 12).

Figura 12. Supervivencia en pacientes cirróticos en lista de espera que desarrollaron infecciones bacterianas estratificado por la presencia de gérmenes multidrogoresistentes (MDR) (Kaplan-Meier).



8. Discusión

Este estudio observacional descriptivo de cohorte se centró en la supervivencia de pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante hepático con infecciones bacterianas, atendidos en la Fundación Cardioinfantil/LaCardio. Se analizaron 127 pacientes, abarcando un total de 154 eventos ya que se consideraron todos los procesos infecciosos registrados por cada paciente. El número de eventos incluidos en este estudio es similar en tamaño a los encontrados en estudios unicéntricos en Latinoamérica y Europa (7, 44, 45). Observamos una predominancia del sexo femenino, lo cual es consistente con la cohorte de Medellín, Colombia, donde el 66,7% de los pacientes con cirrosis y bacteriemia eran mujeres (7). Sin embargo, este hallazgo contrasta con la mayoría de las grandes cohortes internacionales, que suelen reportar una mayoría masculina (68,3% en estudios europeos (46), 71% en estudios estadounidenses (47) y 64,0% en otros informes (48)). La mediana de edad de 59 años de

nuestra población es consistente con las edades reportadas para pacientes cirróticos hospitalizados por infecciones en centros de alta complejidad a nivel mundial (44, 45, 48).

Características de la Cohorte y Severidad de la Enfermedad

El marcado predominio de la cirrosis autoinmune (42,6%) en nuestra cohorte representa una característica distintiva, contrastando con la literatura global donde la cirrosis alcohólica y la hepatitis viral (B o C) han sido históricamente las causas dominantes. Por ejemplo, estudios realizados en Hungría (45) y Alemania (48) reportan una etiología alcohólica en el 66,8% y 62,3% de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, nuestro porcentaje de enfermedad metabólica (20,9%) es similar al 19,2% reportado en la cohorte de Medellín (7), la cual, a su vez, mostró como principales etiologías la criptogénica (30,8%), la enfermedad por hígado graso (19,2%) y el alcohol (19,2%). Esta variabilidad etiológica subraya las diferencias epidemiológicas regionales y la especificidad de las poblaciones atendidas en distintos centros de referencia.

En cuanto a las comorbilidades, la prevalencia de Diabetes Mellitus (29,5%) en nuestros pacientes es consistente con los hallazgos de la literatura. Estudios previos han documentado una prevalencia de diabetes mellitus del 39% en pacientes con bacteriemia en una cohorte de EE.UU. (44) y del 37,2% en la cohorte de Medellín (7). Incluso en pacientes con choque séptico ingresados en UCI (22%) (47).

La población de este estudio, al estar conformada por pacientes en lista de espera para trasplante hepático, exhibe lógicamente una alta prevalencia de descompensaciones previas, lo que indica un estadio avanzado de la cirrosis. La ascitis fue el antecedente más común, presente en el 82,2% de los casos, lo cual es consistente con las características típicas de pacientes hospitalizados con cirrosis avanzada (45, 48). Adicionalmente, otras descompensaciones como la encefalopatía hepática (55,8%) y el sangrado variceal (39,5%) también fueron frecuentes. Esta elevada prevalencia de complicaciones subraya la gravedad clínica de nuestra cohorte y justifica la necesidad de hospitalizaciones repetidas para diversos

procedimientos diagnósticos y terapéuticos, lo que a su vez incrementa el riesgo de infecciones.

Las características paraclínicas y los valores de las escalas de severidad sugieren que el presente estudio analizó una población altamente comprometida con enfermedad hepática avanzada, lo cual es inherente al criterio de inclusión de pacientes en lista de espera para trasplante. La mediana del puntaje MELD fue de 20 (Q1:14– Q3:25), superior a la mediana de MELD reportada en cohortes generales de cirróticos hospitalizados e infectados, que suele oscilar entre 14 y 18 (7,48, 49). Un MELD elevado es un reconocido predictor independiente de mortalidad en pacientes cirróticos infectados (47,48,50), situando a los pacientes en un riesgo basal de mortalidad extremadamente elevado, incluso antes de considerar la resistencia bacteriana (7). Adicionalmente, la mediana de MELD-Na de 22 (Q1:7– Q3:27), al ser ligeramente superior al MELD, sugiere la presencia de disfunción renal o hiponatremia. Estos indicadores son de peor pronóstico y se asocian a un mayor riesgo de progresión a ACLF (51). Aunque nuestro estudio no detalló parámetros específicos de laboratorio, la literatura establece su relación directa con la infección y la mortalidad (45, 48, 49), abriendo líneas para futuras investigaciones.

Focos Infecciosos y Perfil Microbiológico

En cuanto a los focos infecciosos documentados, nuestro estudio reveló una prevalencia inusualmente alta de bacteriemia (49,0%), convirtiéndola en el foco más frecuente. Este hallazgo contrasta marcadamente con la literatura global, que tradicionalmente sitúa a la PBE como la infección más común (20–30%), seguida por la ITU, 20–25% y la neumonía (10–19%) (7,52). De manera similar, la gran cohorte europea CANONIC reportó PBE (25,0%) e ITU (21,4%) como las más frecuentes, con la bacteriemia espontánea/secundaria en un 5,4% de los casos (53). La elevada proporción de bacteriemia en nuestra cohorte podría explicarse por la severidad de los pacientes en lista de espera para trasplante y por la alta tasa de infecciones nosocomiales (50,3%), ya que estas últimas frecuentemente evolucionan a infecciones del torrente sanguíneo. La distribución equitativa entre infecciones nosocomiales

(50,3%) y adquiridas en la comunidad (49,7%) se alinea con centros de alta complejidad (53), con implicaciones directas para la terapia empírica.

Nuestra cohorte también refleja la propensión de los pacientes cirróticos, particularmente aquellos hospitalizados y con mayor gravedad, a experimentar múltiples episodios infecciosos durante el seguimiento. La tasa de pacientes que sufrieron múltiples infecciones (19,4%) es consistente con la literatura (50, 52, 54). Es crucial destacar que se ha demostrado que cada episodio infeccioso consecutivo tiene un impacto perjudicial significativo en la supervivencia: aumentando el riesgo de muerte en una tercera infección hasta un HR de 24,95 (54). En cuanto al número de microorganismos aislados por evento, la frecuencia de infecciones polimicrobianas en nuestro estudio (aproximadamente 9,4%) es ligeramente superior a la reportada en algunos estudios centrados exclusivamente en bacteriemia, pero comparable a otras series más amplias (44, 55).

El perfil microbiológico de nuestra cohorte subraya un dominio persistente de bacilos Gram negativos (BGN). Específicamente, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, combinados, superan el 76% de los aislamientos individuales. Esta marcada prevalencia de BGN se asemeja a la de otros centros latinoamericanos y estudios recientes a nivel mundial (7,50,56,57,58). Sin embargo, esta tendencia difiere de algunas cohortes europeas que han documentado un aumento en las infecciones causadas por organismos Gram positivos, llegando a igualar o incluso superar la prevalencia de Gram negativos (44, 58).

El análisis de intersecciones identificó la coinfección por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecium* como la combinación más frecuente en pacientes con eventos únicos registrados. Dado el origen entérico de ambos patógenos, este hallazgo respalda la hipótesis de la translocación bacteriana como mecanismo fisiopatológico central en la cirrosis (47, 59), exacerbado por la disfunción inmunológica subyacente (1). A su vez, la detección de *E. faecium* (4,7%), microorganismo frecuentemente asociado a resistencia a la vancomicina (VRE), plantea una preocupación clínica relevante, sugiriendo la necesidad de valorar la inclusión de glucopéptidos o alternativas como linezolid/daptomicina en los esquemas empíricos (59). En el subgrupo de pacientes con recurrencia infecciosa (dos o más eventos),

E. coli se consolidó como el patógeno predominante (45,0%), seguido por *Klebsiella spp.* (31,8%). Asimismo, se documentaron asociaciones recurrentes de *E. coli* con *Streptococcus* y *S. aureus*, un patrón que parece reflejar una epidemiología dinámica influenciada por la alta exposición nosocomial de nuestra cohorte. Cabe destacar el hallazgo de un evento con presencia concomitante de cinco gérmenes distintos, lo cual sugiere un estado de inmunoparesia profunda y una falla severa de la barrera intestinal en el paciente afectado. Es importante resaltar que aunque *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* mostraron una baja frecuencia de co-aislamientos, su asociación documentada con perfiles de resistencia extrema (XDR/carbapenemasas) en nuestro centro constituye un factor pronóstico adverso que justifica mantener una alerta epidemiológica y terapéutica inmediata (60).

Resistencia Antimicrobiana y Terapia Empírica

Los resultados expuestos en las Figuras 4 y 5 evidencian una alta carga de resistencia antimicrobiana, un hallazgo congruente con las tendencias globales actuales que reportan un incremento sustancial particularmente en Europa (53) y EE. UU. (44) de infecciones en pacientes cirróticos causadas por organismos Multidrogorresistentes (MDR), las cuales representan hasta un tercio de los aislamientos (54). Este perfil de resistencia constituye un determinante pronóstico crítico, dado que las infecciones por gérmenes MDR se asocian sistemáticamente a una menor tasa de resolución, una mayor probabilidad de progresión a sepsis y un incremento en la mortalidad (53, 58).

Si bien *Escherichia coli* con fenotipo multisensible se mantuvo como el aislamiento más frecuente (45,0%); dato que respalda el uso de cefalosporinas de tercera generación como estándar empírico en infecciones comunitarias (59), nuestro estudio alerta sobre una prevalencia significativa de *E. coli* productora de BLEE y con patrón AmpC. La presencia de estos mecanismos compromete la utilidad de las cefalosporinas, aumentando el riesgo de fracaso terapéutico y muerte, especialmente en el contexto de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) (53). El hallazgo de mayor alarma clínica reside en el perfil de *Klebsiella spp.*, donde predominó la Resistencia XDR mediada por carbapenemasas además de la

detección de Bacilos Gram Negativos (BGN) resistentes a carbapenémicos, incluyendo *Acinetobacter baumannii* XDR que representa un desafío global de extrema gravedad (53, 60), asociándose a un pronóstico reservado debido a la ineficacia de los esquemas antibióticos empíricos convencionales (60). A su vez, aunque los Cocos Gram Positivos (CGP) mostraron una menor incidencia en comparación con los BGN, sus patrones de resistencia resultan clínicamente relevantes. Se documentó la presencia de MRSA, un patógeno MDR frecuente en cirrosis (7, 44, 52) y estafilococos coagulasa negativos MDR, hallazgos que fundamentan la adición de glucopéptidos al tratamiento empírico en infecciones nosocomiales o asociadas a cuidados de la salud. Por su parte, *Enterococcus* (*E. faecium* y *E. faecalis*) se posicionó como el segundo grupo de CGP más común en pacientes con dos eventos infecciosos, convirtiéndose en el más frecuente en aquellos con múltiples recurrencias. Su resistencia intrínseca a las cefalosporinas, sumada a la potencial resistencia a la vancomicina, añade un nivel superior de complejidad al manejo infeccioso del paciente cirrótico con múltiples procesos infecciosos (53).

El 68,2% de los eventos infecciosos con aislamiento microbiológico requirieron un ajuste al tratamiento empírico inicial. Esta proporción, sumada a la prevalencia de infecciones nosocomiales y patrones de resistencia extrema, sugiere la necesidad de optimizar los regímenes empíricos iniciales. Ante la inadecuación de la terapia empírica y su asociación con peores desenlaces (53, 59), proponemos el uso de piperacilina/tazobactam o carbapenémicos (como meropenem) para infecciones asociadas al cuidado de la salud o nosocomiales, para garantizar una cobertura empírica más óptima hasta la obtención de cultivos.

Desenlaces Clínicos y Mortalidad

Las medianas globales de estancia hospitalaria (19 días; Q1:10– Q3:30) y de permanencia en UCI (5 días; Q1:3–Q3:14) objetivan la elevada complejidad clínica de los episodios infecciosos en nuestra cohorte. Estos tiempos, notablemente superiores a los reportados en series comparables (7), subrayan el impacto de la carga de resistencia bacteriana (MDR/XDR) y el estado crítico basal de la población estudiada. Al estratificar la estancia

hospitalaria por recurrencia, se observó que alcanzó su punto máximo en los pacientes con dos eventos (mediana de 68 días; Q1:30 – Q3:134). Este hallazgo es consistente con la evidencia que asocia las segundas infecciones con una mayor morbimortalidad y cursos clínicos más tórpidos, independientemente del estadio hepático (52). Por otro lado, la reducción de la estancia en el grupo con tres eventos (mediana de 32 días; Q1:24 – Q3:34), un dato aparentemente paradójico frente a la severidad esperada debe interpretarse considerando el sesgo de supervivencia. Es probable que la mortalidad intrahospitalaria precoz y la priorización para trasplante urgente actúen como 'eventos de censura' en los pacientes más frágiles (con mayor MELD), acortando el registro de hospitalización en este subgrupo y reflejando así una selección natural de la cohorte estudiada.

La marcada reducción en los intervalos de reingreso observada en los pacientes con dos y tres eventos infecciosos (medianas de 68 y 32 días, respectivamente; Figura 8, Panel A) pareciera constituir un indicador clínico de inmunosupresión persistente. La concentración de reinfecciones en esta ventana precoz (<200 días) sugiere que, tras el evento séptico inicial, estos pacientes ingresan en un estado de vulnerabilidad crítica. Fisiopatológicamente, esto coincide con el modelo de disfunción inmune asociada a la cirrosis, donde la respuesta inflamatoria sistémica aguda es seguida inmediatamente por una fase de agotamiento o parálisis inmunológica, lo que incapacita al huésped para contener nuevas agresiones bacterianas (54, 61). Por el contrario, el perfil temporal del paciente con cuatro eventos (Figura 8, Panel B), caracterizado por una latencia prolongada (mediana de 386 días), apunta hacia un fenotipo clínico distinto. La capacidad de mantener periodos de estabilidad extensos sugiere una reserva fisiológica superior. Lo que puede sugerir que aquellos pacientes con una función hepática basal mejor preservada logran sobrevivir el tiempo suficiente para desarrollar y superar múltiples episodios infecciosos a largo plazo. Desde una perspectiva práctica, estos resultados subrayan la imperiosa necesidad de intensificar la vigilancia clínica en el periodo inmediatamente posterior a la resolución de una infección, identificándolo como la fase de mayor fragilidad biológica y riesgo de reingreso (54).

La alta frecuencia de admisión a UCI (54,5% de los eventos) es un marcador de enfermedad crítica y pronóstico desfavorable (47, 58), superando el 28,2% en Medellín (7). Esto

evidencia que nuestra población experimenta infecciones más graves, reflejadas en la progresión a ACLF (46,8% de los eventos) y la necesidad de soportes avanzados como soporte vasoactivo (42,3%), ventilación mecánica (30,1%), y terapia de reemplazo renal (23,1%). Conociéndose que la insuficiencia renal aguda es un predictor independiente de mortalidad (50), y la necesidad de TRR en choque séptico tiene un pronóstico notoriamente adverso (47, 51). Como aspecto a destacar, y considerando que no se disponen de registros similares en la literatura, se observó que el riesgo acumulado de ingreso a UCI alcanzó 0,55 en el grupo con MDR, frente a 0,20 en el grupo sin MDR. Sugiriendo que las infecciones por gérmenes MDR conllevan una probabilidad mayor de requerir UCI. Al finalizar el seguimiento, aproximadamente una de cada dos hospitalizaciones por infección MDR terminó en UCI; por el contrario, solo una de cada cinco hospitalizaciones sin MDR requirió dicho manejo. La divergencia en las curvas de riesgo acumulado de la Figura 9, donde el grupo MDR muestra un ascenso más rápido, subraya que la infección por MDR impulsa la necesidad de UCI, creando un círculo vicioso de gravedad y resistencia en nuestra población. Este hallazgo es consistente con la literatura que establece que las infecciones causadas por organismos MDR son más difíciles de tratar, asociándose a un aumento en el riesgo de fracaso terapéutico, desarrollo de shock séptico y mortalidad hospitalaria (52). Dado que nuestro estudio reportó que el 50,3% de las infecciones fueron nosocomiales y que el grupo MDR mostró patrones de resistencia extrema (XDR) típicos de los entornos de UCI, el riesgo acumulado superior para el grupo MDR es la manifestación clínica de esta epidemiología de resistencia hospitalaria. Sin embargo, es fundamental interpretar estas diferencias con cautela, ya que el análisis tiene un carácter exploratorio; el número de eventos de ingreso a UCI fue bajo y no se realizó un cálculo previo del tamaño de muestra orientado a evaluar esta asociación. Por lo tanto, si bien los resultados no permiten establecer una relación causal definitiva, sí generan una hipótesis robusta que podría confirmarse en estudios posteriores con mayor potencia estadística.

La literatura confirma que las infecciones en cirróticos aumentan la mortalidad hasta cuatro veces (52, 61). Nuestra mortalidad intrahospitalaria del 45,0% posterior al proceso infeccioso es significativamente alta en comparación con el 20% a nivel mundial (2) y el 11,5% de Medellín (7), reflejando la mayor gravedad basal de nuestros pacientes (MELD 20 vs. 14 en

Medellín). No obstante, esta frecuencia es comparable o inferior a la de cohortes de pacientes críticos reportados (61). La progresión a ACLF (46,8% en nuestra cohorte) puede explicar directamente esta alta mortalidad.

MELD y Supervivencia

El análisis de la Diferencia en MELD (Δ MELD) entre hospitalizaciones mostró una mediana de cero, indicando una estabilidad MELD en promedio. Sin embargo, el rango intercuartil y valores extremos revelaron que las infecciones pueden desencadenar descompensaciones agudas (aumento del MELD). En pacientes con dos eventos (16,3% de la población), se observaron picos de MELD > 35, sugiriendo que un proceso infección adicional pudiera precipitar la progresión a ACLF, prediciendo peor desenlace (58). La observación de un MELD estable o bajo en pacientes con tres (2,3%) o cuatro (0,8%) eventos infecciosos puede deberse a un sesgo de supervivencia o selección, teniendo en cuenta el hecho que los pacientes con enfermedad hepática más frágil probablemente fallecieron o fueron trasplantados tempranamente. Es crucial entender que el número de infecciones actúa como un predictor de mortalidad más potente que los cambios agudos en el MELD, aumentando el riesgo exponencialmente con cada evento consecutivo (HR de 6.76 para el primer, 14.69 para el segundo y 24.95 para el tercero) (54). El simple hecho de sufrir una infección adicional categoriza a estos pacientes como críticamente enfermos, subrayando la necesidad de estrategias preventivas rigurosas (profilaxis antibiótica secundaria, control de la disfunción inmune) para romper el ciclo de infecciones recurrentes y mejorar la supervivencia.

Supervivencia y Desenlaces Competitivos

La supervivencia de nuestra cohorte se caracterizó por una caída pronunciada en la curva durante los primeros días (25% de fallecimientos antes del día 14), reflejando la alta mortalidad asociada a la sepsis en pacientes con reserva fisiológica disminuida (Figura 11). A pesar de esta mortalidad temprana, la mediana de supervivencia no se alcanzó, lo cual se puede explicar por el fenómeno de desenlaces competitivos previamente mencionado (48) ya que el 28,7% (37 pacientes) fueron trasplantados, interrumpiendo el evento de muerte por

enfermedad hepática/infección. La elevada tasa de trasplante encontrada en nuestra cohorte sugiere que la infección y ACLF pueden ocasionarle a los pacientes una emergencia médica que solo el trasplante hepático puede resolver, la literatura describe que la progresión a ACLF (46,8% en nuestra cohorte) es una indicación común de trasplante de alta urgencia. El estudio sugiere que sólo los pacientes con mejor reserva fisiológica o que respondieron al tratamiento sobreviven a la fase crítica de 14 días y continúan en el seguimiento, pudiendo explicar el aplanamiento de la curva de supervivencia.

El análisis de supervivencia estratificada por resistencia (Figura 12) en nuestro estudio reveló una tendencia hacia una menor probabilidad de supervivencia en el grupo con infecciones por MDR. Esta observación concuerda con la literatura, que consistentemente asocia las infecciones por MDR con peores desenlaces (7,59), reflejando su impacto negativo independientemente de la gravedad inicial (59). En esta población de pacientes críticamente enfermos, ambas categorías de infecciones ejercen un impacto devastador en la supervivencia, lo que podría haber atenuado la diferencia relativa entre los grupos. Todo esto resalta la necesidad imperiosa de un diagnóstico rápido y un tratamiento empírico agresivo.

La curva de Kaplan-Meier que estima la probabilidad libre de trasplante tras un evento infeccioso (Figura 10), ofrece una perspectiva crítica sobre el pronóstico de estos pacientes, situando al trasplante hepático como un desenlace competitivo y de rescate urgente frente a la mortalidad. El descenso precipitado de la curva durante los primeros 300 días, periodo en el que se concentró la gran mayoría de los procedimientos de trasplante, subraya el papel de la infección como un evento descompensante mayor. Por otro lado, la pendiente menos pronunciada de la curva a partir del día 500 denota un fenómeno de supervivencia selectiva. Esto parece indicar que aquellos pacientes que lograron superar la fase crítica inicial sin requerir un trasplante urgente, alcanzaron una estabilidad clínica suficiente para permanecer en lista de espera a largo plazo o fueron censurados al final del seguimiento, habiendo superado el riesgo inminente de muerte asociado al evento séptico inicial.

Finalmente, el 21,6% de los pacientes trasplantados después de un proceso infeccioso desarrolló una infección por germen MDR en los 30 días post-trasplante. Esto sugiere un alto riesgo de nuevas infecciones post-trasplante, particularmente por patógenos MDR, posiblemente por colonización persistente no erradicada o exposición nosocomial postoperatoria, un fenómeno bien documentado en pacientes trasplantados (51).

9. Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas del estudio destaca su realización en un centro de referencia nacional e internacional en el manejo integral de la patología hepática. Asimismo, constituye una de las cohortes más grandes descritas en la literatura, ampliando el conocimiento previo limitado a bacteriemias. En cuanto a las limitaciones, al ser un estudio unicéntrico, la generalización de los resultados es restringida. Adicionalmente, la recolección de datos se circunscribió exclusivamente a los registros institucionales (LaCardio), sin incluir eventos en otros centros de salud. A su vez, dado el diseño descriptivo y unicéntrico implica que las conclusiones sobre las diferencias en la supervivencia y la causalidad de los desenlaces deben interpretarse con cautela exploratoria.

10. Conclusiones

La cohorte estudiada exhibe un perfil epidemiológico distintivo, caracterizado por un predominio del sexo femenino y de la etiología autoinmune, contrastando notablemente con las tendencias globales clásicas. En esta población, la infección bacteriana actúa como un evento descompensante crítico y catastrófico, evidenciado por las elevadas frecuencias de progresión a ACLF (46,8%) y de requerimiento de ingreso a UCI (54,5%).

Al calcular la supervivencia, se identificó una mortalidad crítica temprana, concentrándose el 25% de los decesos en los primeros 14 días post-infección. Si bien la infección por gérmenes MDR mostró una tendencia clínica hacia una menor supervivencia hay que tener en cuenta el efecto enmascarador de la severidad hepática basal (MELD elevado y ACLF), que funge como el predictor de mortalidad dominante a corto plazo. No obstante, la presencia

de microorganismos MDR demostró un impacto innegable en la morbilidad severa, duplicando el riesgo acumulado de ingreso a cuidados intensivos.

Ante la alta prevalencia de resistencia en patógenos entéricos y el riesgo de fracaso terapéutico, se fundamenta la necesidad de ajustar las guías institucionales hacia el uso temprano de carbapenémicos como cobertura empírica en infecciones asociadas al cuidado de la salud. Finalmente, aunque el trasplante hepático se consolidó como una medida de rescate efectiva para el 28,7% de los pacientes, la incidencia de infecciones por gérmenes MDR en el 21,6% de los casos durante el postoperatorio temprano subraya la persistencia de la vulnerabilidad en este grupo, sentando las bases para futuros estudios analíticos que profundicen en la relación causal entre la resistencia bacteriana y los desenlaces adversos.

11. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Gastos en insumos	Personal	\$ 3.000.000
	\$ 0,00	\$ 0,00
	\$ 0,00	\$ 0,00
	\$ 0,00	\$ 0,00
TOTAL	\$ 0,00	\$ 3.000.000,00

8.2 Cronograma

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■										
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética															■	■	■							
Piloto de formatos de recolección de información																		■						
Recolección de información																			■					
Tabulación de los datos																				■	■			
Análisis de los datos																						■		
Redacción de informe final																						■		
Entrega de primer borrador de artículo																							■	
Entrega Artículo final																								■

12. Referencias

1. Martin-Mateos R, Martínez-Arenas L, Carvalho-Gomes Á, Aceituno L, Cadahía V, Salcedo M, et al. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: Prevalence, impact, and risk factors. *J Hepatol*;80(6):904-12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827824001284>
2. Piano S, Bunchorntavakul C, Marciano S, Rajender Reddy K. Infections in cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*;9(8):745-57. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125324000785>
3. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*.;156(5):1368-1380.e10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518354027>
4. Vazquez C, Gutierrez-Acevedo MN, Barbero S, Notari LDC, Agozino M, Fernandez JL, et al. Clinical and microbiological characteristics of bacterial infections in patients with cirrhosis. A prospective cohort study from Argentina and Uruguay. *Ann Hepatol*; 28(4):101097. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665268123002016>
5. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*; 35(1):140-8. Disponible en: <https://journals.lww.com/01515467-200201000-00020>
6. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*;144(7):1426-1437.e9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513002916>
7. Luján-Ramos MA, Díaz Ramírez GS, Martínez-Casas OY, Morales-Ortíz AF, Donado-Gómez JH, Restrepo-Gutiérrez JC, et al. Caracterización de pacientes con cirrosis hepática y bacteriemia de un hospital universitario en Medellín, Colombia. *Rev Colomb*

- Gastroenterol;35(4):455-64. Disponible en:
<https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/557>
8. Marciano S, Dirchwolf M, Bermudez CS, Sobenko N, Haddad L, Genre Bert F, et al. Spontaneous bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis share similar prognosis in patients with cirrhosis: a cohort study. *Hepatol Int*;12(2):181-90. Disponible en:
<http://link.springer.com/10.1007/s12072-017-9837-7>
 9. Munita S JM, Araos B R, Pérez G J, Álvarez V A, Canals C M, Conteras B J, et al. Bacteriemia en daño hepático crónico. *Rev Chil Infectol*;28(1):35-9. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 10. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, et al. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol*;9(30):1166-75. Disponible en:
<http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v9/i30/1166.htm>
 11. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*;70(3):398-411. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882781832511X>
 12. Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The Evolving Challenge of Infections in Cirrhosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*;384(24):2317-30. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2021808>
 13. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;9(9):727-38. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356511002370>
 14. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol*;8(6):307. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v8/i6/307.htm>

15. Albillos A, Martin-Mateos R, Van Der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;19(2):112-34. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41575-021-00520-7>
16. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*;60(5):940-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827813008878>
17. Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B, Li H, Stutz D, Noser Y, et al. FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis. *J Hepatol*;71(6):1126-40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827819303897>
18. Sturm L, Hirose M, Stolz L, Schultheiss M, Zoldan K, Reincke M, et al. Proton pump inhibitor treatment aggravates bacterial translocation in patients with advanced cirrhosis and portal hypertension. Blaser MJ, editor. *mBio*;14(5). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.00492-23>
19. Lo W, Chan WW. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;11(5):483-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154235651201511X>
20. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*;51(1):64-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15571>
21. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*;49(11):1974-82. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.00000000000005357>
22. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J*

- Hepatol;60(6):1310-24. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882781400097X>
23. Wong F, Piano S, Singh V, Bartoletti M, Maiwall R, Alessandria C, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*;74(2):330-9. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882782030533X>
24. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*;56(6):2305-15. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.25931>
25. Prado V, Hernández-Tejero M, Mücke MM, Marco F, Gu W, Amoros A, et al. Rectal colonization by resistant bacteria increases the risk of infection by the colonizing strain in critically ill patients with cirrhosis. *J Hepatol*;76(5):1079-89. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827822000137>
26. Kutmutia R, Tittanegro T, China L, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, et al. Evaluating the Role of Antibiotics in Patients Admitted to Hospital With Decompensated Cirrhosis: Lessons From the ATTIRE Trial. *Am J Gastroenterol*;118(1):105-13. Disponible en:
<https://journals.lww.com/10.14309/ajg.0000000000001937>
27. Reddy KR, O'Leary JG, Kamath PS, Fallon MB, Biggins SW, Wong F, et al. High risk of delisting or death in liver transplant candidates following infections: Results from the North American consortium for the study of end-stage liver disease. *Liver Transpl*;21(7):881-8. Disponible en: <https://journals.lww.com/01445473-201507000-00006>
28. Ferrarese A, Vitale A, Sgarabotto D, Russo FP, Germani G, Gambato M, et al. Outcome of a First Episode of Bacterial Infection in Candidates for Liver Transplantation. *Liver Transpl*;25(8):1187-97. Disponible en: <https://journals.lww.com/01445473-201908000-00012>

29. Incicco S, Tonon M, Zeni N, Gambino C, Gagliardi R, Calvino V, et al. Impact of bacterial infections prior to liver transplantation on post-transplant outcomes in patients with cirrhosis. *JHEP Rep*;5(9):100808. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555923001398>
30. Belli LS, Duvoux C, Artzner T, Bernal W, Conti S, Cortesi PA, et al. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). *J Hepatol*;75(3):610-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827821002610>
31. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG, et al. Liver Transplantation in Highest Acuity Recipients: Identifying Factors to Avoid Futility. *Ann Surg*;1186-94. Disponible en: <https://journals.lww.com/00000658-201406000-00024>
32. Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, Tedeschi S, Cristini F, Tumietto F, et al. Risk Factors for Infection With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Transplant*;15(6):1708-15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1600613522270804>
33. Logre E, Bert F, Khoy-Ear L, Janny S, Giabicani M, Grigoresco B, et al. Risk Factors and Impact of Perioperative Prophylaxis on the Risk of Extended-spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae-related Infection Among Carriers Following Liver Transplantation. *Transplantation*;105(2):338-45. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.00000000000003231>
34. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*;74(2):1014-48. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1002/hep.31884>
35. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP

- and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol*;58(5):911-21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827812009592>
36. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. β -Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int*;29(8):1189-93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2009.02038.x>
37. Cumming G. *The New Statistics: Why and How*. *Psychol Sci*;25(1):7-29. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956797613504966>
38. Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandembroucke JP. Distinguishing Case Series From Cohort Studies. *Ann Intern Med*;156(1_Part_1):37-40. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00006>
39. Schober P, Vetter TR. Repeated Measures Designs and Analysis of Longitudinal Data: If at First You Do Not Succeed—Try, Try Again. *Anesth Analg*;127(2):569-75. Disponible en: <https://journals.lww.com/00000539-201808000-00041>
40. Jabs DA. Improving the Reporting of Clinical Case Series. *Am J Ophthalmol*;139(5):900-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939404014904>.
41. Turkson AJ, Ayiah-Mensah F, Nimoh V. Handling Censoring and Censored Data in Survival Analysis: A Standalone Systematic Literature Review. Tang N, editor. *Int J Math Math Sci*;2021(1):9307475. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/9307475>
42. Columbia University School of Public Health. Time to event data analysis. Time to event data analysis. 2005. p. 2–5. Available from: <https://www.mailman.columbia.edu/research/population-health-methods/time-event-data-analysis>
43. Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA, Taylor KW, Thayer KA, Silva RA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-

- E). Environ Int;186:108602. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412024001880>
44. Addo Smith JN, Yau R, Russo HP, Putney K, Restrepo A, Garey KW, et al. Bacteremia in Patients With Liver Cirrhosis: Prevalence and Predictors of Multidrug Resistant Organisms. *J Clin Gastroenterol*;52(7):648-54. Disponible en: <https://journals.lww.com/00004836-201808000-00014>
45. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int*;32(4):603-11. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2011.02689.x>
46. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology*;139(4):1246-1256.e5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510008784>
47. Baudry T, Hernu R, Valleix B, Jahandiez V, Faucher E, Simon M, et al. Cirrhotic Patients Admitted to the ICU With Septic Shock: Factors Predicting Short and Long-Term Outcome. *Shock*;52(4):408-13. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/SHK.0000000000001282>
48. Kremer WM, Gairing SJ, Kaps L, Ismail E, Kalampoka V, Hilscher M, et al. Characteristics of bacterial infections and prevalence of multidrug-resistant bacteria in hospitalized patients with liver cirrhosis in Germany. *Ann Hepatol*;27(5):100719. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665268122000618>
49. Safi W, Elnegouly M, Schellnegger R, Umgelter K, Geisler F, Reindl W, et al. Infection and Predictors of Outcome of Cirrhotic Patients after Emergency Care Hospital Admission. *Ann Hepatol*;17(5):0-10. Disponible en: <https://annalsofhepatology.publisherspanel.com/gicid/01.3001.0012.2230>

50. Tandon P, DeLisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High Prevalence of Antibiotic-Resistant Bacterial Infections Among Patients With Cirrhosis at a US Liver Center. *Clin Gastroenterol Hepatol*;10(11):1291-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356512009378>
51. Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence*;7(3):309-19. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1141162>
52. Piano S, Tonon M, Angeli P. Changes in the epidemiology and management of bacterial infections in cirrhosis. *Clin Mol Hepatol*;27(3):437-45. Disponible en: <http://e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2020.0329>
53. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*;70(3):398-411. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882781832511X>
54. Schultalbers M, Tergast TL, Simon N, Kabbani A, Kimmann M, Zu Siederdisen CH, et al. Frequency, characteristics and impact of multiple consecutive nosocomial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. *United Eur Gastroenterol J*;8(5):567-76. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640620913732>
55. Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, et al. Improved Prognosis of Septic Shock in Patients With Cirrhosis: A Multicenter Study*. *Crit Care Med*;42(7):1666-75. Disponible en: <http://journals.lww.com/00003246-201407000-00010>
56. Kim A, Song BG, Kang W, Sinn DH, Gwak GY, Paik YH, et al. Prevalence and predictors of multidrug-resistant bacteremia in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*;39(3):448-57. Disponible en: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2023.354>

57. Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, et al. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect*;24(5):546.e1-546.e8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X17304263>
58. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver Int*;34(10):1496-503. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12520>
59. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, De Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*;55(5):1551-61. Disponible en: <https://journals.lww.com/01515467-201205000-00025>
60. Ferstl PG, Filmann N, Brandt C, Zeuzem S, Hogardt M, Kempf VAJ, et al. The impact of carbapenem resistance on clinical deterioration and mortality in patients with liver disease. *Liver Int*;37(10):1488-96. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13438>
61. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology*;139(4):1246-1256.e5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510008784>

Anexos

No aplica