

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**



Perfil microbiológico de enfermedades infecciosas más frecuentes en pacientes con cirrosis hepática fase descompensada ingresados al servicio de Gastroenterología del HECAM de enero 2014 a diciembre 2019.

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

**David Napoleón Armas Rivadeneira
MÉDICO CIRUJANO**

DIRECTOR DE TESIS: Dra. Estefhanie Elizabeth Villalba Leiva.

TUTOR METODOLÓGICO: Dr. Fausto Gady Torres Toala.

QUITO, 2021

DEDICATORIA

Dedico mi disertación de tesis a mi madre Dolorosa del Colegio, fiel y bondadosa protectora durante mi vida y formación académica en el sistema de educación Jesuita.

Dedico mi título de 4 to nivel como médico especialista, a las amorosas y legítimas propietarias de esta meta, mi mami Edicita y mi mami Bachita, el mérito es todo suyo.

Dedico este nuevo merito a toda mi familia, comprensiva con mis obligaciones científicas, apoyo incondicional durante toda mi vida profesional y personal.

Finalmente dedico esta investigación a mis pacientes, parte intangible de este documento de investigación, por ser una catedra de formación ética, humana y científica a lo largo de los años.

David

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y en su nombre al Doctor Galo Fernando Pazmiño Quiroz, por su altruista labor académica, así como su infinita paciencia con tantas generaciones de profesionales bajo su guía.

A la Dra Estefhanie Villalba, por su colaboración en la ejecución de este documento científico, asesoría profesional y amistad.

A la Dra Cristina Garcés, modelo personal de ejemplo a seguir, su calidad humana y amplio conocimiento científico de la especialidad, han resultado inspiradores durante mi formación de posgrado.

Al Dr Gady Torres, por amablemente ser puntal del presente estudio de investigación y brindarme sus conocimientos para la ejecución.

Para Andreita, por el apoyo constante a lo largo de las adversidades y los consejos brindados.

David

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	IV
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	VIII
LISTA DE TABLAS	X
LISTA DE GRÁFICOS	XI
RESUMEN	XIV
ABSTRACT	XV
CAPITULO I 	1
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO II	4
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1. GENERALIDADES DE BACTERIOLOGÍA	4
2.1.1. CLASIFICACIÓN Y REPRODUCCIÓN	5
2.1.2. PATOGENICIDAD BACTERIANA.....	6
2.2. CIRROSIS ETIMOLOGÍA Y DEFINICIÓN	7
2.2.1. ESTADOS DE LA CIRROSIS Y ESTRATIFICACIÓN DE SEVERIDAD	8
2.2.2. DEMOGRAFÍA DE HOSPITALIZACIÓN.....	13
2.2.3. INFECCIONES BACTERIANAS Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO.....	15
2.2.4. DISBIOSIS INTESTINAL EN LA CIRROSIS	20
2.2.5. CAMBIOS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA CIRROSIS	24
2.2.6. TRATAMIENTO DE LA DISBIOSIS INTESTINAL	26
2.3. PERFIL MICROBIOLÓGICO DEL PACIENTE CIRRÓTICO	28
2.3.1. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA – (PBE).....	29
2.3.2. EMPIEMA BACTERIANO PLEURAL ESPONTANEO	30
2.3.3. OTRAS ENFERMEDADES BACTERIANAS DEL PACIENTE CIRRÓTICO....	31
2.3.4. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO	31
2.3.5. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	32
2.3.6. INFECCIONES DE LA PIEL Y PARTES BLANDAS	32
2.3.7. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA E INFECCIONES BACTERIANAS.....	33
2.3.8. FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE – ACLF).....	33
2.3.9. IBP E INFECCIONES BACTERIANAS.....	37
2.3.10. TRATAMIENTO EMPÍRICO, EN QUE BASAMOS NUESTRA DECISIÓN ..	38

CAPITULO III.....	46
3. METODOLOGÍA.....	46
3.1. JUSTIFICACIÓN.....	46
3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	50
3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	53
3.3. HIPÓTESIS:.....	53
3.4. OBJETIVOS.....	54
3.4.1. OBJETIVO GENERAL.....	54
3.4.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	54
3.5. TIPO DE ESTUDIO.....	55
3.6. POBLACIÓN.....	55
3.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	56
3.8. CRITERIO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	57
3.8.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	57
3.8.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	57
CAPITULO IV.....	59
4. RESULTADOS.....	59
4.1. ANÁLISIS UNIVARIAL.....	59
4.1.1. ANÁLISIS SOCIODEMOGRÁFICO.....	59
4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD.....	59
4.1.2.1. ETIOLOGÍA.....	59
4.1.2.2. CLASIFICACIÓN DE CHILD TURCOTTE PUGH.....	61
4.1.2.3. CLASIFICACIÓN DE MELD-NA.....	62
4.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL MANEJO.....	63
4.1.3.1. ESTANCIA HOSPITALARIA.....	63
4.1.3.2. CONDICIÓN AL ALTA.....	63
4.1.4. PERFIL MICROBIOLÓGICO.....	64
4.1.4.1. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL PERFIL MICROBIOLÓGICO POR MICROORGANISMO.....	64
4.1.4.2. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL PERFIL MICROBIOLÓGICO POR CEPAS RESISTENTES.....	66
4.1.4.3. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL PERFIL MICROBIOLÓGICO POR PHYLUM DE LA MICROBIOTA.....	68
4.1.4.4. INFECCIONES MÁS FRECUENTES DEL PACIENTE CIRRÓTICO.....	69
4.1.4.5. TRATAMIENTO EMPÍRICO MÁS UTILIZADO.....	70

4.1.4.6. ANTIBIOGRAMA DEL CULTIVO ESTUDIADO	71
4.2. ANÁLISIS MULTIVARIAL.....	73
4.2.1. CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DEL REPORTE DE ANTIBIOGRAMA VERSUS LA EDAD DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS.....	73
4.2.1.1.1. CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LA SENSIBILIDAD AL ANTIBIOGRAMA VERSUS LA EDAD DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS.....	73
4.2.1.2. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA SENSIBILIDAD MICROBIOLÓGICA POR CEPAS Y LA PRESENCIA DE ANTECEDENTES PATOLÓGICO PERSONALES.....	74
4.2.1.3. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO POR GÉNERO EN RELACIÓN A LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS.....	74
4.2.2. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO POR AÑO ..	76
4.2.2.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL REPORTE DE SENSIBILIDADES POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN.....	76
4.2.2.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS MÁS FRECUENTES POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN	77
4.2.2.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE CIRROSIS POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN.....	78
4.2.2.2. Análisis multivariado del antibiótico empírico más utilizado por año de ingreso a hospitalización.....	79
4.2.2.3. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LOS MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES.....	82
4.2.3. PERFIL MICROBIOLÓGICO SEGÚN VARIABLES RELACIONADAS A LA CIRROSIS.....	88
4.2.3.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y LOS MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES.....	88
4.2.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA CLASIFICACIÓN DEL SCORE DE CHILD TURCOTTE PUGH POR ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS.....	93
4.2.3.3. ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL SCORE DE MELD-NA Y LA ETIOLOGÍA DEL PACIENTE CON CIRROSIS.....	94
4.2.4. ANÁLISIS DE MORTALIDAD	94
4.2.4.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS EN RELACIÓN AL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.....	94
4.2.4.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL GRADO DEL SCORE CHILD TURCOTTE PUGH Y EL ESTADO AL ALTA DE LA HOSPITALIZACIÓN.....	96
4.2.4.1. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL SCORE B Y C DE CHILD TUCOTTE PUGH Y EL ESTADO AL ALTA DE LA HOSPITALIZACIÓN.....	97
4.2.4.1. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL PUNTAJE DE MELD-NA Y EL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.....	97
4.2.4.1. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL PUNTAJE DE MELD-NA Y EL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.....	98

4.2.4.1. ANÁLISIS DE MORTALIDAD POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN.....	98
CAPITULO V.....	100
5. DISCUSIÓN.....	100
CAPITULO VI.....	115
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	115
6.1. CONCLUSIONES.....	115
6.2. RECOMENDACIONES.....	116
CAPÍTULO VII.....	118
BIBLIOGRAFÍA.....	118

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ACLF: Acute on chronic liver failure

ADN: Acido desoxirribonucleico

AMPs: Antimicrobial proteins

BLEE: Beta lactamasas de espectro extendido

CANONIC: CLIF Acute on Chronic Liver Failure in Cirrhosis

CBP: Cirrosis biliar primaria

CEP: Colangitis esclerosante primaria

DAMPs: Damage associated molecular patterns.

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

FXR: Receptor farnesoide X

IBP: Inhibidor de bomba de protones.

IgA: Inmunoglobulina A

MDROs: multidrogo resistente

MELD Na: Model for End stage Liver Disease Sodio

MELD: Model for End stage Liver Disease

NAFLD: Nonalcoholic Fatty Liver Disease

NOD2: Nucleotide binding oligomerization domain containing protein 2

PAMPs: Microbial associated molecular patterns.

PaO₂/FiO₂: Índice entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.

PBE: Peritonitis bacteriana espontanea

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

Ph: Potencial de hidrogeniones

PMN: Polimorfonucleares

PO₂: Presión arterial de oxígeno

SAMR: Staphylococcus aureus meticilino resistente

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

TAM: Tension arterial media

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TLR2: Toll Like Receptor 2

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

XDR: Microorganismos de Resistencia extendida

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS	4
Tabla 3 QUICK SOFA, SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE	19
Tabla 4 SOFA, SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE.....	19
Tabla 5 RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO EN PBE Y EMPIEMA BACTERIANO ESPONTANEO.	40
Tabla 6 RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO EN INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS	41
Tabla 7 RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO DE NEUMONÍA.....	43
Tabla 8 RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO EN INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO.....	43
Tabla 9 ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES PREVIOS Y SENSIBILIDAD DE LOS MICROORGANISMOS POR ANTIBIOGRAMA	74

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 COMBINACIÓN DE LAS COMPLICACIONES MAYORES DE LA CIRROSIS	11
Gráfico 2 ESTADOS CLÍNICOS DE LA CIRROSIS	12
Gráfico 3 PATOGENIA DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LA CIRROSIS.	16
Gráfico 4 DISBIOSIS INTESTINAL Y TRANSLOCACIÓN BACTERIANA	23
Gráfico 5 PATOGENIA DE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA INTESTINAL A LA CIRCULACIÓN SISTEMICA	24
Gráfico 6 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	25
Gráfico 7 ESQUEMA DE LOS DESORDENES METABÓLICOS ENERGÉTICOS DEL PACIENTE CON CIRROSIS DESCOMPENSADA	35
Gráfico 8 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS	60
Gráfico 9 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO SEGÚN EL SCORE DE CHILD TURCOTTE PUGH	61
Gráfico 10 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO ACORDE A LA PUNTUACIÓN DE MELD - NA	62
Gráfico 11 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL ESTADO DEL PACIENTE AL ALTA.....	64
Gráfico 12 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS POR CULTIVO.....	66
Gráfico 13 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS MICROORGANISMOS CON MECANISMO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.....	67
Gráfico 14 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS MICROORGANISMOS MAS FRECUENTES CON MECANISMO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.....	68
Gráfico 15 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO ACORDE AL TIPO DE INFECCIÓN REPORTADO	69
Gráfico 16 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS COMO TRATAMIENTO EMPÍRICO POR ANTIBIÓTICOS.....	70
Gráfico 17 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS COMO TRATAMIENTO EMPÍRICO POR FAMILIAS.....	71
Gráfico 18 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL ANTIBIOGRAMA ACORDE A LA SENSIBILIDAD PARA LOS CULTIVOS AISLADOS	72

Gráfico 19 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO POR GÉNERO EN RELACIÓN A LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS.....	75
Gráfico 20 ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL REPORTE DE SENSIBILIDADES POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN.	76
Gráfico 21 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS MÁS FRECUENTES POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN.	77
Gráfico 22 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE CIRROSIS POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN.....	78
Gráfico 23 ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL ANTIBIÓTICO EMPÍRICO MÁS UTILIZADO POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN.	80
Gráfico 24 ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL ANTIBIÓTICO EMPÍRICO POR FAMILIA MÁS UTILIZADO POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN.....	81
Gráfico 25 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LOS MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES.	83
Gráfico 26 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES MÁS PREVALENTES EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES.	85
Gráfico 27 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LAS FAMILIAS DE MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES.	87
Gráfico 28 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y LOS MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES.....	88
Gráfico 29 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y LOS MICROORGANISMOS CON MECANISMO DE RESISTENCIA AISLADOS.....	90
Gráfico 30 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y LA FAMILIA DE CEPAS AISLADAS POR CULTIVO.	91
Gráfico 31 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA CLASIFICACION DEL SCORE DE CHILD TURCOTTE PUGH POR ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS.....	93
Gráfico 32 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS EN RELACIÓN AL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.....	95

Gráfico 33 ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL GRADO DE CHILD TURCOTTE PUGH Y EL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.....	96
Gráfico 34 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN .	99

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con cirrosis son un grupo poblacional inmunodeprimido, en consecuencia, susceptible a infecciones bacterianas. La antibioticoterapia es en ellos un pilar fundamental para el tratamiento como para la profilaxis de complicaciones, sin embargo, el uso indiscriminado de fármacos antibióticos ha llevado la resistencia bacteriana a nivel de problema de salud pública.

Objetivo: Caracterizar el perfil microbiológico en las enfermedades infecciosas más frecuentes que afecta a los pacientes cirróticos, con criterios de hospitalización y fase descompensada de la enfermedad. Se analizó variables con relación al perfil microbiológico, patológico y demográfico del paciente.

Metodología: Se estudiaron 300 pacientes, con criterio de hospitalización en el servicio de Gastroenterología del HECAM, comprendidos entre el 2014 y 2019, reportando una microbiota de 41 cepas diferentes, 11 de las cuales, con mecanismos de resistencia a los antibióticos, también se ha definido las enfermedades infecciosas más frecuentes, perfiles microbiológicos de sensibilidad y tratamiento.

Conclusión: Se ha concluido que, predomina el phylum Enterobacteriaceae en los pacientes con cirrosis a medida que la resistencia antimicrobiana aumenta durante los últimos seis años y concomitantemente el cambio del patrón de prescripción de antibiótico empírico.

Palabras Clave: Cirrosis, microbiología, infecciones bacterianas.

ABSTRACT

Introduction: Patients with cirrhosis are an immunosuppressed population group, consequently, susceptible to bacterial infections. Antibiotic therapy is in them a fundamental pillar for the treatment and for the prophylaxis of complications, however, the indiscriminate use of antibiotic drugs has brought bacterial resistance to the level of a public health problem.

Objective: To characterize the microbiological profile in the most frequent infectious diseases that affect cirrhotic patients, with criteria of hospitalization and decompensated phase of the disease. Variables were analyzed in relation to the microbiological, pathological and demographic profile of the patient.

Methodology: 300 patients were studied, with criteria of hospitalization in the Gastroenterology service of HECAM, between 2014 and 2019, reporting a microbiota of 41 different strains, 11 of which, with mechanisms of resistance to antibiotics, have also been defined the most frequent infectious diseases, microbiological profiles of sensitivity and treatment.

Conclusion: It has been concluded that the phylum Enterobacteriaceae predominates in patients with cirrhosis as antimicrobial resistance increases during the last six years and concomitantly the change in the empirical antibiotic prescription pattern.

Keywords: Cirrhosis, microbiology, bacterial infections.

CAPITULO II

1. INTRODUCCIÓN

La cirrosis es el resultado final de la afectación crónica al parénquima hepático, producto de múltiples etiologías que durante su injuria generan alteración a la citoarquitectura, caracterizada por fibrosis difusa y nódulos de regeneración (Kamath, 2018). La hipertensión portal es el signo cardinal del compromiso al sistema venoso esplácnico, interpretando daño en el sinusoides hepático. Esto genera de forma secundaria resistencia vascular, vasoconstricción compensatoria e hipoperfusión (Schiff et al., 2018)

La enfermedad es bifásica, la fase compensada tiene una duración promedio de 12 años y es asintomática generalmente. La segunda fase es clínicamente evidente y se caracteriza por la presencia de una o más de las complicaciones propias de la enfermedad (ascitis refractaria, sangrado variceal recurrente, hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática recurrente y/o ictericia) (Schiff et al., 2018) (Arroyo et al., 2020). Las más frecuentes complicaciones de la cirrosis son infecciones bacterianas, trastornos cardiopulmonares, digestivos, renales, metabólicos, neuropsiquiátricos, hematológicos y oncológicos respectivamente (Kamath, 2018).

Las infecciones son consecuencia tardía de la disfunción hepática que genera disbiosis intestinal, disfunción inmune e incremento de la translocación bacteriana de base. Esto predispone un riesgo elevado para desarrollar múltiples infecciones, una de las más representativas, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (Angeli, 2018).

La microbiota intestinal posee un papel fundamental en la patogenia de enfermedades intestinales y extraintestinales (Hill, 2018). Existe interacción entre el eje microbiano-inmunitario y el huésped, al influir sobre la cascada inflamatoria y metabólica, en función de los procesos infecciosos que el paciente desarrolle (Hill, 2018).

Uno de los fármacos más usados para tratar los procesos infecciosos son las cefalosporinas, por el amplio espectro antibiótico contra microorganismos gram positivos y negativos (Do, 2019). Según el reporte de resistencias antimicrobianas, generado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, la *Escherichia coli*, de forma general, presenta resistencia hasta el 50% a las cefalosporinas, la *Klebsiella pneumoniae* es resistente a carbapenémicos en el 20 al 35% y la *Pseudomona aeruginosa* presenta una resistencia del 30% a carbapenémicos (Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, 2018).

Ecuador como parte del Plan Nacional para la Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana 2019 -2023, realiza la vigilancia microbiológica en múltiples hospitales (Ministerio de Salud Pública, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social y hospitales privados). El plan está dirigido a vigilar la resistencia antimicrobiana y mejorar los programas de control con el objetivo de reducir las resistencias (Plan Nacional Para La Prevención y Control de La Resistencia Antimicrobiana 2019 - 2023, 2019).

Conocer el perfil microbiológico es fundamental e indispensable ante la fluctuante y dinámica resistencia antibiótica en toda la población, más aún en el subgrupo poblacional de los pacientes cirróticos. Se enfatiza la importancia de realizar este estudio de investigación, que permita contribuir con datos locales a la toma de decisiones terapéuticas basadas en la evidencia.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. GENERALIDADES DE BACTERIOLOGÍA

Las bacterias son organismos procariotas de tamaño variable, la mayoría observadas por microscopía óptica, cuya resolución de visualización es de máximo 0.2 micras. Estas elaboradas estructuras orgánicas carecen de núcleo y organelos a diferencia de las eucariotas, presentes en animales, plantas y hongos, como se puede caracterizar en la Tabla N. 1 (Murray et al., 2012).

Cuentan con una capacidad de supervivencia en temperaturas extremas, ambientes secos y con escasa fuente de energía, lo cual ha sido clave a lo largo de miles de años pues toleran ambientes hostiles, incluso desde antes que el hombre poblara la tierra, y por lo tanto se han adaptado a las condiciones para evolucionar y perpetuarse en el planeta (Murray et al., 2012).

Tabla 1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS

DESCRIPCIÓN	REINO PROCARIOTA	REINO EUCARIOTA
NÚCLEO	Sin membrana	Con membrana
CROMOSOMAS	ADN único circular, genoma haploide	Cadenas de ADN, genoma diploide
MITOCONDRIA	Ausente	Presente

APARATO DE GOLGI	Ausente	Presente
RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO	Ausente	Presente
RIBOSOMAS	70 s	80 s
MEMBRANA CITOPLASMÁTICA	No contiene esteroles	Si contiene esteroles
PARED CELULAR	Proteínas, lípidos y peptidoglucanos.	Presente en hongos, ausente en el resto de eucariotas.
REPRODUCCIÓN	Asexual por fisión binaria	Sexual y asexual
MOVIMIENTO	Flagelos simples en caso de tener.	Flagelos complejos en caso de tener.
RESPIRACIÓN	Mediante membrana citoplasmática	Mediante vía mitocondrial
EJEMPLOS	Bacterias	Algas, hongos, protozoos, plantas y animales.

Modificada de: "Patrick R. Murray & Ken S. Rosenthal & Michael A. Pfaller. Microbiología Médica, 8th edition"

2.1.1. CLASIFICACIÓN Y REPRODUCCIÓN

La reproducción del reino procariota se da por fisión binaria, propiedad que les confiere la capacidad de replicarse simultáneamente conservando el material genético entre generaciones (Tatiana & Alvin, 2014).

Las bacterias pueden ser clasificadas por su forma, dimensiones, crecimiento, capacidades propias del metabolismo y otros. Se puede evaluar a la unidad formadora de colonias y su capacidad de hemolizar el medio de cultivo donde fue sembrado, así como la morfología (bacilos, cocos, espirales) y la tinción que toma su pared a la coloración de Gram. También pueden ser clasificados por el serotipo particular de cada cepa, ejemplo de ello la *Escherichia Coli* O157:H7 que es responsable de la colitis

hemorrágica, sin embargo el método más sensible para realizar la categorización taxonómica es por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Murray et al., 2012).

2.1.2. PATOGENICIDAD BACTERIANA

En condiciones normales, la patogenicidad depende del estímulo que genera el microorganismo en el sistema inmunológico del huésped, y del daño que su presencia como tal determine, pero aun así no todas son cepas patógenas. Algunos son microorganismos oportunistas y la capacidad de ser patógenas, dependerá de la presencia de una infección concomitante o aprovechando un sistema inmune comprometido, como es el caso de los pacientes cirróticos. Por otra parte, también se cuenta con microorganismos saprofitos, considerada como flora normal, pues habita el tracto gastrointestinal en equilibrio inmunológico con el huésped (Murray et al., 2012).

La microbiota intestinal saprofita, cumple múltiples funciones para la homeostasis del huésped, como ayudar en la descomposición y absorción de hidratos de carbono, síntesis de vitamina K, integridad de la barrera intestinal, producción de ácidos grasos de cadena corta como fuente energética, maduración del sistema inmune y protección contra cepas patógenas de su colonización (Gómez-Hurtado et al., 2016) (Maynard & Weinkove, 2018).

Por otra parte, en condiciones patológicas como la cirrosis, la flora no patógena puede comportarse como tal y con ello tiene la capacidad de colonizar áreas del organismo que en situaciones fisiológicas son estériles. Ejemplo de ello son el líquido ascítico y ganglios mesentéricos infectados, propio de la peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes con cirrosis y ascitis (Murray et al., 2012).

2.2. CIRROSIS ETIMOLOGÍA Y DEFINICIÓN

Al referirnos a esta patología como cirrosis hepática, redundamos en la descripción de cirrosis que, como neologismo se refiere al hígado únicamente. El término cirrosis a su vez hace referencia a un hallazgo histopatológico caracterizado por fibrosis amplia del parénquima hepático, equivalente en el score francés de METAVIR - F4, a la más alta y severa calificación de la enfermedad valorada por histología. (Bedossa & Poynard, 1996). Por lo tanto, hablar de cirrosis es, exclusivo del hígado y es el equivalente a un paciente con hepatopatía crónica en estado avanzado.

El término cirrosis deriva del latín *cirrhosis* y del griego *kirrós* que significa amarillo, anaranjado o duro y *osis* de enfermedad. Según la real academia de la lengua española hace referencia a una “enfermedad del hígado dado por induración y atrofia del órgano” (ASALE & RAE, s. f.), acuñada de esta

forma por el médico francés Rene Theophile Hyacinthe Laennec. Esta descripción no se aleja de la descrita en el siglo II por Areteo de Capadocia como la “enfermedad de ictericia e hígados duros en pacientes hinchados alrededor de los lomos y los pies” (Barnett, 2018).

Un trascendental fisiólogo francés como Claude Bernar le atribuyó al hígado las propiedades de regular los niveles de glucosa y grasa en el torrente sanguíneo, siguiendo así la hipótesis de Xavier Bichat, anatomista francés, quien argumentó que un órgano tan grande como el hígado “debería hacer más que solo secretar bilis”. No fue sino hasta 1911, en la escuela de medicina de Harvard, donde el profesor Frank Burr Mallory dio la descripción de anatomía patológica que, hasta nuestros tiempos describiría de forma más exacta a la cirrosis como, una lesión hepática crónica, progresiva combinada con actividad reparadora y contracción del tejido conectivo (Barnett, 2018).

2.2.1. ESTADOS DE LA CIRROSIS Y ESTRATIFICACIÓN DE SEVERIDAD

La cirrosis es la causa más frecuente de hipertensión portal sinusoidal, producto de la injuria hepática crónica que desencadena una reacción inflamatoria persistente, generando así resistencia al flujo sanguíneo esplácnico, elevando la resistencia vascular y desarrollando vasodilatación

compensatoria a medida que la presión portal se eleva (Colombato et al., 2015) (D'Amico et al., 2018) (Gatta et al., 1999).

La inflamación sistémica que porta el paciente con cirrosis genera la activación de los receptores Toll generando el incremento de agentes vasoconstrictores circulantes como endotelina, norepinefrina, angiotensina II, leucotrienos y tromboxano A₂, eso genera a nivel del parénquima hepático una activación celular que genera resistencia vascular debido a la contractibilidad del tejido. También las células de Kupffer reciben esta señal química como un indicativo que obliga su activación y liberando citoquinas proinflamatorias, perpetuando así la cascada inflamatoria sistémica en el paciente (Arroyo et al., 2020).

La evolución natural de la enfermedad de la hepatopatía crónica es bifásica, la fase de compensación, donde la presión portal es menor a 10 mm Hg, el paciente está asintomático y el diagnóstico puede darse de forma incidental, con una supervivencia de 12 años en promedio (D'Amico et al., 2018). Fisiopatológicamente la fase compensada carece de retención de sodio, hiperamonemia y valores de presión portal clínicamente significativos, por lo tanto, las consecuencias respectivamente derivadas de ellas (ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva de etiología variceal) no son manifiesta como signo clínico, sin embargo, en esta fase se gesta un estado

de inflamación sistémica que será el gatillante común para cualquiera de las tres complicaciones mayores antes descritas (Arroyo et al., 2020).

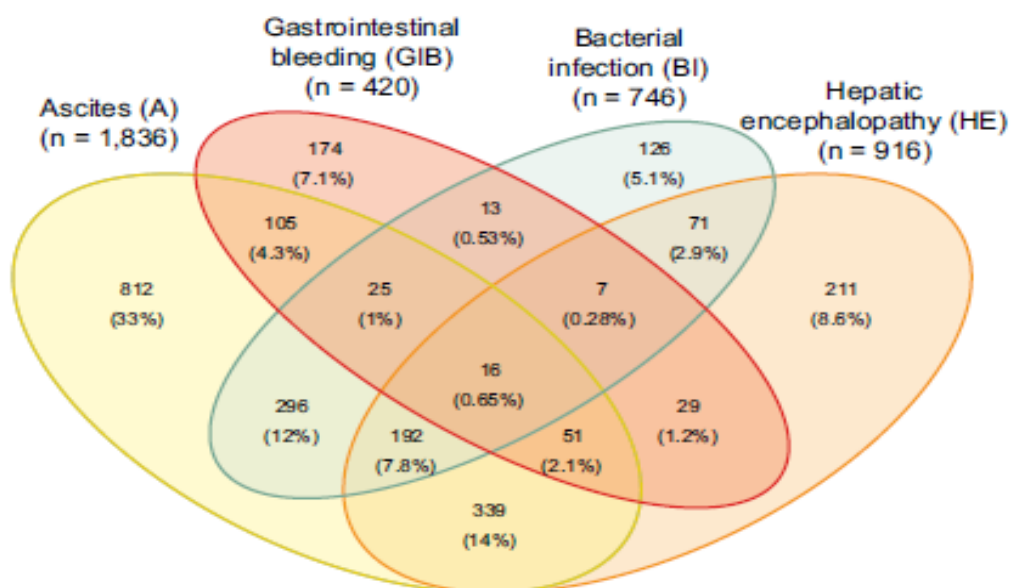
No es sino hasta superar el umbral de 10 mm Hg, que la presión portal es clínicamente significativa, los cambios derivados de la hipertensión portal se manifiestan como complicaciones, mismas que anuncian el inicio de la segunda fase. La inflamación sistémica es un estado obligatorio del paciente con descompensación aguda de la cirrosis (Arroyo et al., 2020). La fase de descompensación se caracteriza por ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal variceal y con ello acortan la expectativa de vida, pudiendo ser menor a 6 meses si las anteriores complicaciones profundizan su severidad hacia la ascitis refractaria, encefalopatía hepática recurrente, sangrado variceal recidivante, peritonitis bacteriana espontánea o síndrome hepatorenal (Colombato et al., 2015) (D'Amico et al., 2018).

Arroyo y colaboradores han planteado la hipótesis de la inflamación sistémica, donde las infecciones bacterianas cumplen un rol como posiblemente la cuarta complicación mayor del paciente cirrótico, misma que pueda marcar al igual que las otras tres mencionadas el inicio de la fase de descompensación (Arroyo et al., 2020).

En el estudio de Arroyo y colaboradores, se plantea de forma detallada la hipótesis respecto a la descompensación del paciente cirrótico, postulando

que posiblemente no son las descompensaciones mayores (ascitis, hemorragia gastrointestinal variceal y encefalopatía hepática) con sus mecanismos fisiopatológicos separados los que llevan al debut de la segunda fase, sino que la inflamación sistémica de la cual son portadores es el gatillante inicial para que se manifieste una o varias de estas complicaciones mayores (Arroyo et al., 2020).

GRÁFICO 1 COMBINACIÓN DE LAS COMPLICACIONES MAYORES DE LA CIRROSIS

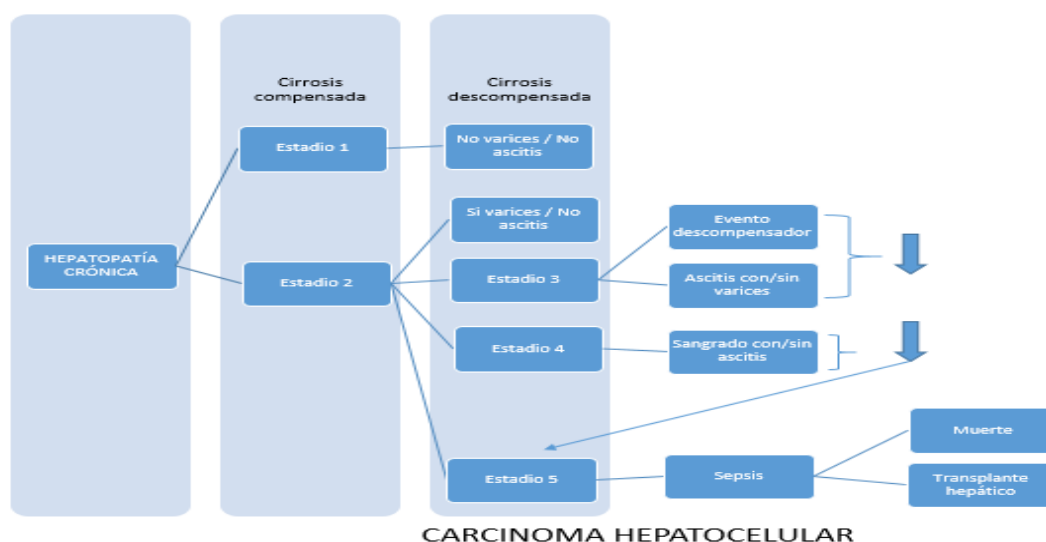


Tomada de: "Arroyo Vicenta et al. The systemic inflammation hypothesis; Towards a new paradigm of acute decompensation an multiorgan Failure in cirrhosis. Journal of Hepatology 2020"

Según la clasificación de D'Amico, la cirrosis cursa por cuatro estados que componen el espectro de la hepatopatía crónica, los dos primeros en fase compensada y los últimos para la fase descompensada (Schiff et al., 2018).

Sin embargo, el estudio de Arvaniti y colaboradores postula un quinto estado, que se desarrolla cuando el paciente en fase descompensada llega a la sepsis, etapa de suma gravedad que puede tener como desenlace la muerte, Figura N. 1 (Arvaniti et al., 2010).

Gráfico 2 ESTADOS CLÍNICOS DE LA CIRROSIS



Modificada de: "Arvaniti Vasiliki. Infections in Patients with Cirrhosis Increase Mortality Four – Fold and Should Be Used in Determining Prognosis

El principal score de valoración pronóstica es el Child Turcotte Pugh, que evalúa cinco parámetros y estratifica en tres grados la severidad, permitiendo estimar la supervivencia al primer y segundo año, sin embargo, los puntos de corte impiden la valoración objetiva al momento de evaluar pacientes en estado avanzado. El score de MELD (Model for End Stage Liver Disease) es una ecuación de regresión multivariada que predice la mortalidad al

incorporar más variables que como factor de riesgo independiente modifican la sobrevida del paciente (Peng et al., 2016) (Colombato et al., 2015).

Desde el año 2016, se ha modificado esta ecuación, agregando a sus variables el nivel de sodio (Meld-Na), mejorando así los tiempos de espera de transplante, brindando un beneficio de selección a pacientes con hiponatremia dilucional y ascitis, aunque aún hay discrepancia si esto ha modificado la sobrevida posterior al transplante (Nagai et al., 2018).

2.2.2. DEMOGRAFÍA DE HOSPITALIZACIÓN

Acorde a bibliografía no local, las principales causas de hospitalización del paciente con cirrosis descompensada, son los procesos infecciosos un 40%, precedido de otros como el síndrome ascítico edematoso, la hemorragia digestiva variceal y la encefalopatía hepática (Vorobioff et al., 2020) (Rajiv Jalan, 2014).

En un amplio estudio demográfico que involucro a 64 hospitales en 13 países, llama la atención que a pesar de compartir las 5 principales causas de admisión hospitalaria (ascitis, hemorragia gastrointestinal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y otras infecciones) solo en el 71% de los casos se realiza paracentesis diagnostica en pacientes con ascitis

detectable (Vorobioff et al., 2020), aunque esto es una recomendación al ingreso (Villalba Leiva, 2018).

Uno de los estudios retrospectivos más largos en nuestro país sobre complicaciones, mortalidad y sobrevida, analiza 770 pacientes entre los años de 1989 al 2003, encontrando que las principales causas de muerte en los pacientes con hepatopatía crónica son el sangrado variceal con 37.7 % y el síndrome hepatorenal con 24.6 %, ambas asociadas a procesos infecciosos de base (Jaysoom Abarca et al., 2006).

La infección más frecuente del paciente con cirrosis que no sea la peritonitis bacteriana espontánea, es la infección del tracto urinario con un 56%, seguida de infecciones respiratorias en un 41% y de infecciones de la piel y partes blandas un 3%. En el 75% de los casos los microorganismos fueron de origen hospitalario, lo cual lleva la imperiosa necesidad de conocer el perfil microbiológico local de este grupo poblacional (Vorobioff et al., 2020) (Rajiv Jalan, 2014).

2.2.3. INFECCIONES BACTERIANAS Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Acorde a la información demográfica local (Villalba Leiva, 2018), tras el análisis retrospectivo de 203 pacientes entre los años 2009 y 2017, se concluye que la peritonitis bacteriana espontánea, seguida de la infección del tracto urinario y la neumonía comunitaria, son las tres primeras causas de infección para el paciente con cirrosis en fase descompensada.

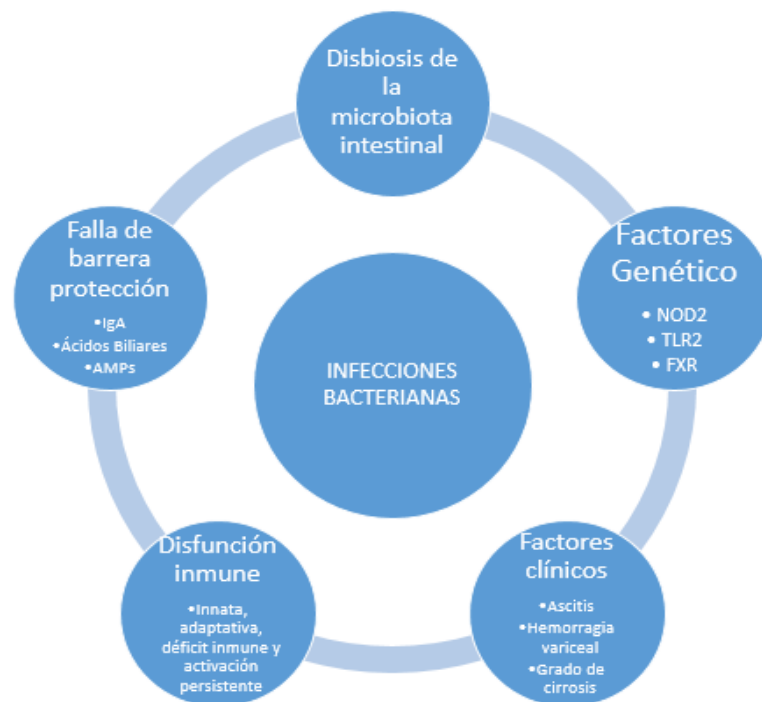
La patogénesis de las infecciones bacterianas es multifactorial, se presentan de manera repetitiva y como consecuencia de lo extremadamente propensos que los pacientes con cirrosis llegan a ser durante la fase de descompensación como se puede ver en la Figura N. 2 (Rajiv Jalan, 2014).

La inmunoparesia es el mecanismo propuesto como desencadenante de la sepsis en los pacientes cirróticos y que los predispone a tener repetitivamente este tipo específico de descompensación (Arroyo et al., 2020).

Arroyo y colaboradores proponen respecto a las infecciones bacterianas, una serie de definiciones hipotéticas que pueden estar en relación a la descompensación aguda, característica de la segunda fase de la hepatopatía crónica. En primer lugar, incluyen ya a la infección bacteriana sola o en combinación como uno de las cuatro complicaciones mayores del paciente.

Segundo plantea que la infección puede ser un precipitante si ocurre 48 horas antes o se diagnostica al mismo momento de la descompensación. Tercero, plantea que la infección es una descompensación como tal si debuta posterior a una descompensación de otro tipo. También plantea que la infección bacteriana puede ser un evento aislado no relacionado con descompensación, si esta llega a cursar en un paciente que se encuentra en la primera fase (compensado) (Arroyo et al., 2020).

Gráfico 3 PATOGENIA DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LA CIRROSIS.



Modificada de: "Rajiv Jalan. Infecciones bacterianas en cirrosis"

El paciente con cirrosis tiene 30% más probabilidades de muerte dentro del primer mes si cursa una PBE, para las infecciones del tracto urinario, respiratorias y de partes blandas, el riesgo de muerte es 30% al primer año. Dado que la cirrosis en fase descompensada tiene una sobrevida relativamente corta, las infecciones bacterianas condicionan la supervivencia de sobremanera (Tsochatzis et al., 2014) (Rajiv Jalan, 2014).

El metaanálisis de Arvaniti y colaboradores determinó que la infección en pacientes cirróticos aumenta la mortalidad 4 veces, 30% el primer mes del debut infeccioso y otro 30% al primer año. La mortalidad asociada al uso de antibióticos profilácticos fue del 37% en comparación al 43% del grupo que no recibió profilaxis, este efecto benéfico es mayor los primeros tres meses, pero al término de un año de seguimiento no hay relación de superioridad estadísticamente significativa (Arvaniti et al., 2010).

La severidad de una infección en los pacientes cirróticos hacia el año 1991, era dado por los clásicos conceptos de sepsis (foco infeccioso más respuesta inflamatoria sistémica), sepsis severa y shock séptico. Sin embargo, por las limitaciones diagnósticas ameritaba revisión.

La mortalidad de las infecciones bacterianas es alta pues aquellos pacientes sépticos, al cursar un cuadro de inflamación sistémica, generan de forma secundaria un agravamiento de su falla hepática crónica, compromiso de la

contractibilidad ventricular y disminución de la resistencia vascular en el territorio vascular portal y circulación sistémica (Arroyo et al., 2020).

En el año 2015, el Tercer Consenso Internacional de Sepsis y Shock Séptico, redefine a la sepsis como disfunción orgánica potencialmente mortal, producto de la reacción del huésped a la inflamación sistémica. La califica con el score de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score), mayor o igual a 2 puntos, brindando al diagnóstico 10% de mortalidad, Tabla N. 3. La nueva definición de shock séptico será, la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media (TAM) igual o mayor a 65 mm Hg y Lactato mayor a 18 mg/dl, a pesar del tratamiento proporcionado (Singer et al., 2016).

Basados en el score SOFA que evalúa 7 parámetros (PaO₂/FiO₂, Glasgow, TAM, Creatinina o volumen urinario, Bilirrubina, Recuento plaquetario), surge el Quick SOFA score (Tabla N. 2), una herramienta de valoración simplificada al pie de la cama del paciente, sin necesidad de laboratorio y que evalúa 3 parámetros del paciente como la frecuencia respiratoria mayor a 22 por minuto, alteración del estado de conciencia con puntaje de Glasgow menor a 13 puntos y presión arterial sistólica menor a 100 mmHg.

De contar con dos de tres parámetros antes mencionados, se deberá evaluar disfunción orgánica con el score de SOFA completo y si este llega a tener

más de 2 puntos, se confirmará el diagnóstico de sepsis. Si el mismo paciente tiene requerimiento de vasopresores o cuenta con un lactato de 18 mg/dl, la entidad se denomina shock séptico (Singer et al., 2016).

Tabla 2 QUICK SOFA, SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE

Quick SOFA SCORE - Sequential Organ Failure Assessment Score	
Score de Coma de Glasgow	Menor o igual a 13 / 15 p.
Presión arterial sistólica	Menor o igual a 100 mm Hg
Frecuencia Respiratoria	Mayor o igual a 22 por minuto
Mayor o igual 2 puntos / riesgo de mal pronostico	

Modificada de: “Singer Mervyn, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”

Tabla 3 SOFA, SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE

SOFA SCORE - Sequential Organ Failure Assessment Score					
SISTEMA	0	1	2	3	4
RESPIRATORIO: PaO2/FIO2 mmHg	Mayor o igual a 400	Menor a 400	Menor a 300	Menor a 200 con soporte ventilatorio	Menor a 100 con soporte ventilatorio
COAGULACIÓN: Plaquetas, x10 ³ /ul	Mayor o igual a 150	Menor a 150	Menor 100	Menor a 50	Menor a 20
HÍGADO Bilirrubina, mg/dl	Menor a 1.2	De 1.2 a 1.9	De 2.0 a 5.9	De 6 a 11.9	Mas de 12
CARDIOVASCULAR	Presión arterial media mayor o igual a 70 mmHg	Presión arterial media menor a 70 mmHg	Dopamina menos de 5 ug/kg/min o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5.1 a 15 ug/kg/min o Epinefrina menor o igual a 0,1 o Norepinefrina menor o igual a 0,1	Dopamina a mas de 15 ug/kg/min o Epinefrina mas de 0,1 o Norepinefrina mas de 0,1
NEUROLÓGICO Score de Glasgow	15/15	13-14/15	10-12/15	6-9/15	Menos de 6/15
RENAL Creatinina mg/dl Flujo urinario ml/24 h	Menos de 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5-4,9 Menos de 500	Mas de 5 Menos de 200

Modificada de: “Singer Mervyn, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”

El score SOFA y Quick SOFA son buenos predictores de mortalidad durante los primeros 28 días, según el estudio de Piano y colaboradores, no así para los criterios de SIRS. De la misma manera se determinó en 259 pacientes con infecciones bacterianas, que el 32% eran de origen comunitario, 34% eran asociadas a los cuidados de la salud y un restante 34% se dieron intrahospitalariamente. La incidencia de microorganismos fue similar tanto en bacilos gram positivos como gram negativos, con 47% y 46% respectivamente, hongos en un 7% y bacterias multiresistentes en un representativo 30% de las cepas aisladas (Piano et al., 2017).

2.2.4. DISBIOSIS INTESTINAL EN LA CIRROSIS

El eje intestino – hígado es una compleja interacción orgánica que, en condiciones fisiológicas, tiene como fin brindar homeostasis entre el hígado, la circulación esplácnica y el epitelio intestinal, la última como barrera de defensa altamente especializada. Dado que el hígado procesa el 75% de la circulación esplácnica, su papel es fundamental al momento de procesar derivados de la dieta y otros, mediante la neutralización de agentes patógenos por el sistema retículo endotelial como segunda barrera de defensa, evitando así que estos puedan llegar a la circulación sistémica (Ascione et al., 2017) (Arab et al., 2018).

El ser humano es portador de aproximadamente cien trillones de bacterias, componiendo así la microbiota intestinal en condiciones fisiológicas, con una

variedad de al menos mil especies diferentes y un genoma compuesto por sesenta mil genes, cien veces más que el genoma humano. La distribución topográfica de la flora es variable a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, siendo estómago y duodeno los reservorios mínimos, mientras que el yeyuno, íleon y colon son los principales reservorios naturales de flora saprofita (Gómez-Hurtado et al., 2016).

Los microorganismos anaerobios son cien veces más frecuentes que los aerobios en la microbiota intestinal, se encargan de controlar la colonización por microorganismos patógenos, evitando así complicaciones derivadas de este trastorno (Gómez-Hurtado et al., 2016).

La cirrosis implica una disbiosis de la barrera intestinal e inmunosupresión, producto de ello, los lipopolisacáridos bacterianos (PAMPs) migran por el sistema vascular portal hacia el hígado, un órgano ya enfermo y cuyas moléculas patógenas (DAMPs), en conjunto, conducirán a la generación de una respuesta inflamatoria sistémica. De esta manera la vasodilatación inducida, busca ser contrarrestada por la activación del sistema renina angiotensina aldosterona, generando de forma secundaria el estado vascular hiperdinámico del paciente con cirrosis, y perpetuando su ciclo pues a mayor estado de vasodilatación, se genera mayor respuesta vasoconstrictora e inflamación por el huésped, como se puede ver en la Figura N. 3 (Arab et al., 2018) (Pandya et al., 2019) (Arroyo et al., 2020).

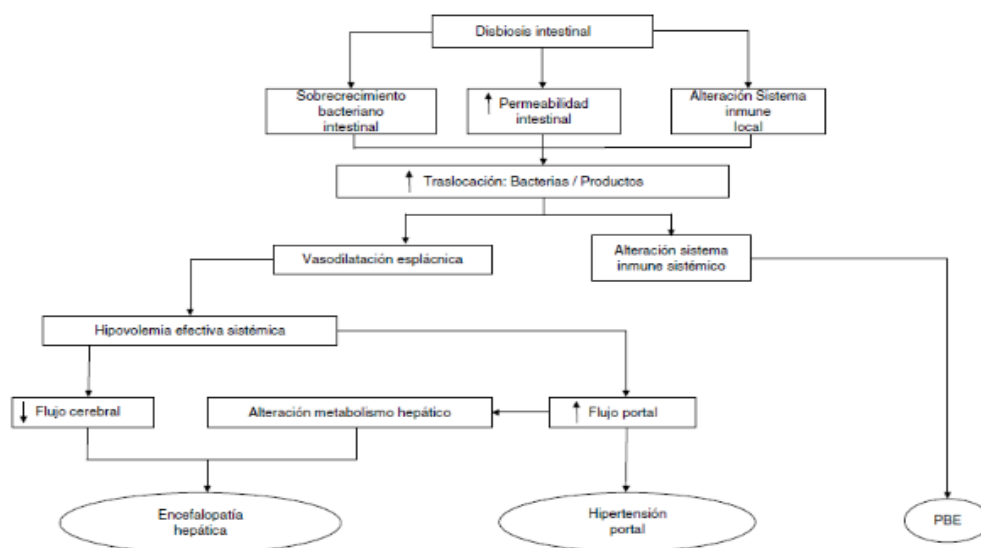
La barrera intestinal consiste en un revestimiento mucoso y una capa de células especializadas con estrechas uniones celulares para control del tráfico y transporte de nutrientes, al tiempo que impide el paso de patógenos y moléculas de gran tamaño desde el intestino (Ascione et al., 2017).

Una pequeña fracción de compuestos, capaz de superar este filtro y translocar al flujo esplácnico, llegará a los ganglios linfáticos mesentéricos donde será neutralizado. También el sistema reticuloendotelial cumple su función inmunológica, de llegar al hígado estos compuestos, logrando así un flujo vascular en perfecta homeostasis y libre de patógenos. Situación que se ve sobrepasada en los pacientes con cirrosis por el acetaldehído, un oxidativo de la membrana derivado del consumo de alcohol y que conlleva aumento de la permeabilidad intestinal (Arab et al., 2018).

La cirrosis y el sobrecrecimiento bacteriano tienen una relación estrecha, por una parte, la disminución de cepas saprofitas de la familia *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, se ven mermadas y reemplazadas por otras patógenas como *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Micrococos* spp, *Neisseria* spp, *Veillonella* spp, *Corynebacterium* spp, *Actinomyces* spp, *Fusobacterium* spp, y *Enterobacterias*. Hallazgo evidenciado de muestras por aspirado yeyunal, así como la disminución de ácidos biliares, lo cual conlleva un enlentecimiento del tránsito intestinal (Arab et al., 2018) (Dong et al., 2019). Los ácidos biliares son producidos a nivel del hígado principalmente y

de forma secundaria por la microbiota intestinal, por ello son parte fundamental en la regulación y homeostasis del tracto gastrointestinal (Zhan et al., 2020). A su vez los ácidos biliares en la cirrosis tiene un efecto antibacteriano directo por la producción del receptor farnesoide, que interviene en la prevención del sobrecrecimiento bacteriano (Chiang & Ferrell, 2018).

Gráfico 4 DISBIOSIS INTESTINAL Y TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

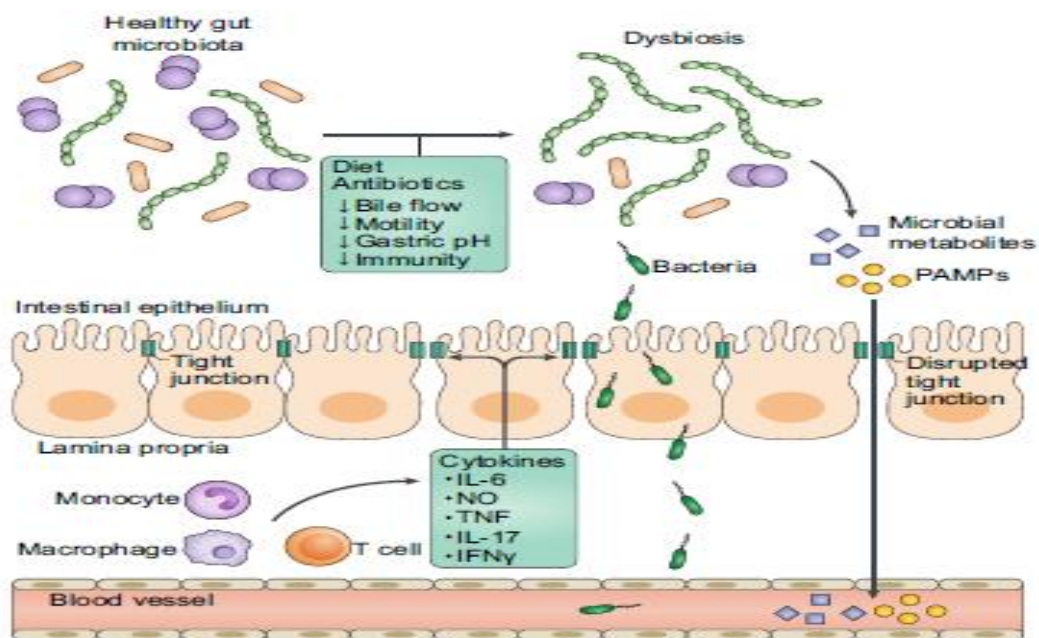


Tomada de: "Gómez-Hurtado I, et al. Microbioma y translocación bacteriana en la cirrosis. Gastroenterol Hepatol. 2015"

La disbiosis facilita y promueve la translocación bacteriana de flora intestinal patógena hacia la cavidad peritoneal y circulación sistémica, por lo tanto es responsable del desarrollo de encefalopatía hepática, PBE y hemorragia gastrointestinal variceal por múltiples mecanismo(Gómez-Hurtado et al., 2016) (Nagpal & Yadav, 2017). También se han descrito otros posibles

efectos en síndromes de deterioro cognitivo y hasta en la regulación de la presión arterial sistémica, pero se requiere más estudios que lo corroboren (Yang et al., 2015).

Gráfico 5 PATOGENIA DE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA INTESTINAL A LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA



Tomada de: "Arroyo Vicenta et al. The systemic inflammation hypothesis; Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan Failure in cirrhosis. Journal of Hepatology 2020"

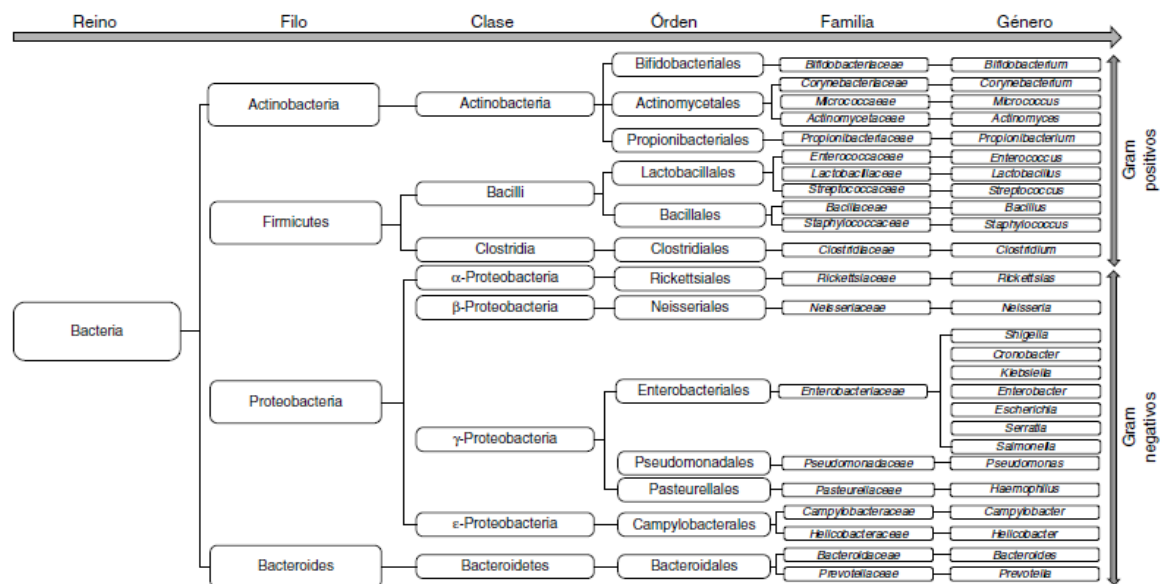
2.2.5. CAMBIOS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA CIRROSIS

La microbiota predominante del sistema digestivo se compone de dos phylum, las Actinobacterias de orden Bifidobacterium, Actinomycetales, Propionibacterias y del phylum Firmicutes, Clase Bacili, Orden Lactobacillales

y Vacillales con sus respectivas familias y géneros, Figura N. 4 (Gómez-Hurtado et al., 2016).

El paciente con cirrosis, sobre la base de la disbiosis intestinal, se compone del phylum Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias y Actinobacterias, sin embargo, las que principalmente translocan son la *Escherichia Coli*, *Kleibsella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, enterobacterias y otros enterococos.

Gráfico 6 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL



Tomada de: "Gómez-Hurtado I, et al. Microbioma y translocación bacteriana en la cirrosis. Gastroenterol Hepatol. 2015"

La disbiosis es parte fundamental de un amplio espectro de enfermedades gastrointestinales, por ejemplo se ha reportado en el caso del Síndrome de intestino irritable modalidad diarrea, que las familias Firmicutes es 26.1%,

menor en comparación a la población general, también un aumento de Fusobacterias con 5.18% vs el 1.39% de la población general, presenta un 2% menos de Proteobacterias con 3.73% (Zhan et al., 2020).

2.2.6. TRATAMIENTO DE LA DISBIOSIS INTESTINAL

El uso de probióticos y antibióticos, buscando modificar la disbiosis ha tenido relativo éxito en estudios preliminares, se ha propuesto también al trasplante de microbiota fecal, pero se requiere profundizar la investigación (Arab et al., 2018). La rifaximina, un antibiótico de amplio espectro y con baja absorción a la circulación sistémica, menor al 0.45%, tiene efecto bactericida contra gram positivos, negativos, aerobios y anaerobios (Elfert et al., 2016). Se ha reportado también la relación de los inhibidores de bomba de protones, ampliamente utilizados en nuestra práctica clínica, como promotores de sobrecrecimiento bacteriano y con ello de enfermedades por microorganismos oportunistas así como el riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea (Dong et al., 2019).

Actualmente se dispone de claras indicaciones para el uso de albumina endovenosa en pacientes con cirrosis, como el tratamiento del síndrome hepatorenal, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) entre otros. Sin embargo, últimamente se ha propuesto su uso concomitante para el tratamiento de las infecciones bacterianas diferentes a la PBE, el grado de

evidencia es aún bajo y el principal beneficio se ha visto al momento de prevenir el desarrollo de la falla renal (Brusoni, 2017) (Caraceni et al., 2013). Otro uso de la albúmina es optimizar el manejo de la ascitis, reduciendo la mortalidad de una paracentesis de gran volumen (Sotomayor, 2020).

Las múltiples propiedades de la albumina (antioxidante, inmunomodulador, opsonización y protectora de endotelio), tiene potenciales objetivos de uso terapéutico a futuro en el paciente con cirrosis en fase descompensada, requiere de estudios más detallados para corroborar estos resultados e identificar los potenciales pacientes que se puedan beneficiar (Bernardi et al., 2020) (Brusoni, 2017).

Desde el punto de la teoría de la inflamación sistémica planteada por Arroyo y colaboradores, el uso de albumina es útil para la regulación de la respuesta infamatoria a las 14 semanas de observación en aquellos pacientes que se les administró dosis elevadas de albumina pues reduce de manera significativa los niveles plasmáticos de proteína C reactiva y citoquinas (Arroyo et al., 2020).

Los betabloqueantes no selectivos, tienen principal efecto reduciendo la presión portal, también se les atribuye un efecto protector contra la PBE y el sobrecrecimiento bacteriano, al mejorar el tránsito intestinal (Arab et al., 2018). Este último efecto también lo comparte la lactulosa, como laxante

osmótico pues incrementa el volumen fecal, acidifica el pH colónico y promueve la colonización por bacterias saprofitas como Lactobacilos y Bifidobacterias (Uribe-Esquivel et al., 1997) (Arab et al., 2018).

2.3. PERFIL MICROBIOLÓGICO DEL PACIENTE CIRRÓTICO

El microorganismo más comúnmente aislado fue la *Escherichia coli* seguido de los cocos gram positivos, sin embargo, los pacientes con hepatopatía crónica infectados con cepas de *Staphylococci spp*, *Enterococci spp* y *Streptococci no viridans* tenían una tasa de muerte más alta que el grupo anterior. La principal causa de muerte fue la falla hepática en el 34% de los casos, seguido de la sepsis 33%, hemorragia digestiva 16%, síndrome hepatorenal 9.6% y otros de origen neoplásico, cardiovascular y causa desconocida que oscilan entre el 0.6 y el 4% (Arvaniti et al., 2010).

En un estudio realizado en Chile, con el fin de caracterizar microbiológicamente los agentes responsables de las infecciones, se reportó que el 43% de cultivos correspondía a microorganismos Gram positivos y el 47% a Gram negativos. Menos del 9% son hongos y hasta un tercio del universo estudiado tiene bacterias BLEE y SAMR, sin relación alguna de esta

resistencia antibiótica y el antecedente de hospitalización reciente o hasta 6 meses previo a la toma de este cultivo (Mac-Vicar, 2015).

2.3.1. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA – (PBE)

La PBE es la infección de líquido ascítico estéril, si al estudio citoquímico obtenido por paracentesis, se reporta 250 polimorfonucleares (PMN) o más de la fórmula diferencial. La bacterioascitis hace referencia a un cultivo positivo con menos de 250 PMN en la fórmula (Angeli, 2018). Su sensibilidad es cercana al 100 % en caso de reportar más de 500 PMN. Esta complicación de la cirrosis se presenta en estados avanzados de la enfermedad (Gómez-Hurtado et al., 2016). La mortalidad de la PBE gracias al uso de antibioticoterapia se ha reducido al 20%, sin embargo el riesgo de muerte es 2.7 veces más si hay una demora en el diagnóstico mayor a 12 horas (Angeli, 2018).

Los pacientes portadores de PBE en el contexto de la teoría de inflamación sistémica planteado por Arroyo y colaboradores, se pudo documentar que aquellos con niveles séricos más altos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF)- α son los mismos que presentan valores de presión portal más elevados (Arroyo et al., 2020).

Se conoce hoy en día que las cepas bacterianas multiresistentes, de ambientes hospitalarios en su mayoría, colonizan principalmente el tracto gastrointestinal, ejemplo de ellas son las cepas productoras de betalactamasas intrínsecas, enterobacterias, bacilos gram negativos no fermentables como la *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Staphylococcus aureus* resistente a metilcilina y *Enterococos* resistentes a vancomicina (Rajiv Jalan, 2014).

Por otra parte la peritonitis bacteriana secundaria, responde a una etiología traumática que comprometa la integridad de la pared intestinal, clínicamente se manifiesta por signos de peritonismo y un cultivo polimicrobiano, su abordaje diagnóstico se complementa con estudios de imagen y el tratamiento es quirúrgico (Angeli, 2018).

2.3.2. EMPIEMA BACTERIANO PLEURAL ESPONTANEO

Esta patología se presenta con un hidrotórax de base, complicación poco común, con una mortalidad cercana al 40% y su diagnóstico se da tras el análisis del líquido obtenido mediante toracocentesis. Se da en pacientes portadores de ascitis moderada a severa, debido al aumento de la presión intrabdominal y mediante pequeños defectos del diafragma, que permite la migración del líquido abdominal a la cavidad torácica, favorecido por la presión negativa de esta última. Para ello se requiere al menos 250 PMN más

cultivo positivo o cultivo negativo con más de 500 PMN por centímetro cúbico en ausencia de patología pulmonar (Angeli, 2018).

2.3.3. OTRAS ENFERMEDADES BACTERIANAS DEL PACIENTE CIRRÓTICO

Otras infecciones comunes son del tracto urinario, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de la piel, tejidos blandos y bacteremias. Todas ellas condicionan una mortalidad que puede llegar al 63% dentro del primer año, y que a su vez se reconoce como una de las principales causas desencadenantes de la falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) (Angeli, 2018).

2.3.4. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

En el caso de la infección del tracto urinario, los pacientes con cirrosis pueden tener un curso asintomático y son más proclives a tener recurrencias (Villalba Leiva, 2018). Los microorganismos más prevalentes reportados son la *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *faecium*. Dado que hay pacientes con profilaxis secundaria antibiótica, a base de quinolonas, se recomienda valorar el perfil microbiológico pues la alta resistencia a este grupo, invalida su uso como terapéutica empírica y a su vez la resistencia

cruzada al trimetoprima/sulfametoxazol, limita el uso de este antibiótico (Fernández & Gustot, 2012).

2.3.5. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Las infecciones respiratorias de tipo neumonía comunitaria son más frecuentes en pacientes con hepatopatía crónica de origen enólico (Villalba Leiva, 2018). Los microorganismos más prevalentes reportados son el *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. El tratamiento de la infección comunitaria no difiere de aquella asociada a los cuidados de la salud, microorganismos típicos y atípicos deben ser cubiertos (Fernández & Gustot, 2012).

2.3.6. INFECCIONES DE LA PIEL Y PARTES BLANDAS

Las características clínicas, abordaje diagnóstico y terapéutica no cambian en relación a pacientes con una función hepática preservada, los microorganismos más prevalentes reportados son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*. El tratamiento empírico recomendado es similar al de la

población general, a base de penicilinas antiestafilocócicas (Fernández & Gustot, 2012).

2.3.7. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA E INFECCIONES BACTERIANAS

La encefalopatía hepática es una enfermedad neuropsiquiátrica grave, presente en la fase descompensada de la cirrosis, asociada a una menor tasa de supervivencia. Se valora por la escala de West Haven y su tratamiento engloba medidas antiencefalopáticas, así como tratar el gatillante de esta condición. Su relación con la microbiota se ha descrito como un cambio cuantitativo en la relación de cepas tipo Bacteroides/Firmicutes y la presencia de bacterias potencialmente patógenas Enterobacteriaceae, Streptococcaceae, Alcaligenaceae, Porphyromonadaceae (Gómez-Hurtado et al., 2016).

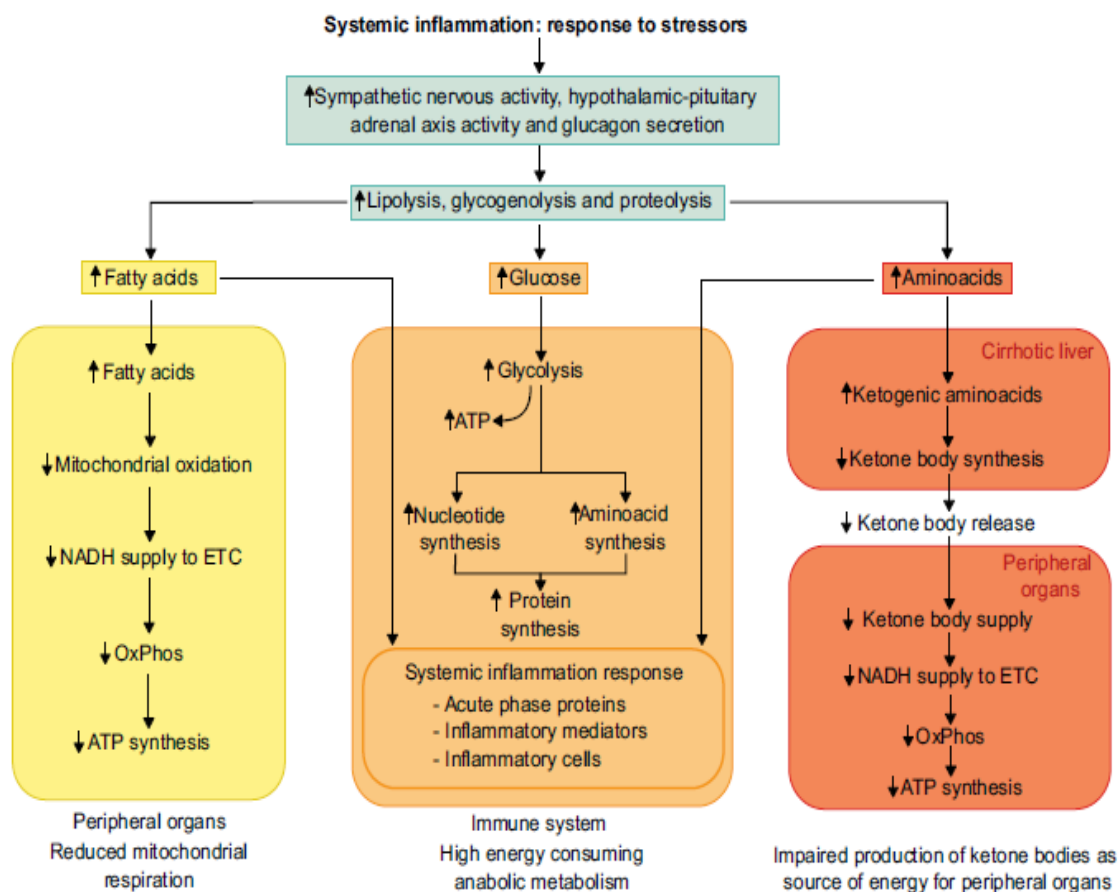
2.3.8. FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE – ACLF)

La falla hepática aguda sobre crónica es una entidad relativamente nueva en el mundo de la hepatología, definida como el síndrome que se desarrolla en pacientes con cirrosis y que se caracteriza por una descompensación aguda, fallas orgánicas y alta mortalidad a los 28 días de más del 15% según el

estudio CANONIC (Clif Acute of Chronic Liver Failure in Cirrhosis). Además esta representa la manifestación máxima de la severidad respecto a la inflamación sistémica que Arroyo y colaboradores postulan, pues una vez que el ACLF debuta, su pronóstico y evolución dependerá de la severidad de este estafo inflamatorio persistente (Arroyo et al., 2020).

Todos los pacientes con cirrosis portadores de una descompensación aguda cursan un estado de inflamación sistémica que condiciona un aumentado consumo energético del metabolismo de órganos relacionados al sistema inmunológico. Esto lleva de forma secundaria a una redistribución del consumo de nutrientes para mantener esta respuesta inflamatoria (Arroyo et al., 2020).

Gráfico 7 ESQUEMA DE LOS DESORDENES METABÓLICOS ENERGÉTICOS DEL PACIENTE CON CIRROSIS DESCOMPENSADA



Tomada de: "Arroyo Vicenta et al. The systemic inflammation hypothesis; Towards a new paradigm of acute decompensation an multiorgan Failure in cirrhosis. Journal of Hepatology 2020"

Los principales factores de riesgo que condicionan la mortalidad, están dados por la presencia de dos o más fallas orgánicas, otra posibilidad la presencia de falla renal de forma aislada, o la presencia de una falla orgánica no renal que se acompañe de una falla renal y/o encefalopatía hepática. Es así que se ha podido estratificar los grados de severidad acorde al número de fallos y su mortalidad, siendo del 23 % para el grado I, del 31 % para el grado II y del 73% para el grado III (Moreau et al., 2013).

El repunte de la respuesta leucocitaria es un factor independiente de severidad y mortalidad, aquellos pacientes que han cursado con alguna descompensación antes del ACLF, tienen menor probabilidad de fallecer a 28 días desde el diagnóstico, en comparación con el grupo que si ha presentado descompensaciones previas, postulando así la posibilidad de un estado de tolerancia humoral a la tormenta de citoquinas suscitada (Moreau et al., 2013). Hay evidencia respecto a la inflamación sistémica como desencadenante de la ascitis como complicación mayor y de la falla renal como consecuencia de la misma (Arroyo et al., 2020).

Los principales desencadenantes de un ACLF acorde al estudio CANONIC son las infecciones bacterianas con 39%, la hemorragia digestiva con 18%, el consumo de alcohol con 23%, otras causas 19% y hasta el 43 % de los casos no se ha logrado filiar el evento precipitante del ACLF (Moreau et al., 2013). Es por ello que se puede realizar el cálculo dinámico de la severidad de esta patología mediante el CLIF-C ACLF Score, al ingreso y cada 48 a 72 horas (R. Jalan et al., 2014).

Fisiopatológicamente el ACLF se suscita en un paciente con cirrosis, mismo que vive un estado proinflamatorio que conlleva deterioro multiorgánico lento, como parte de la evolución natural de la enfermedad (Bernardi et al., 2015). El principal desencadenante del ACLF son las infecciones, las cuales en condiciones normales estimulan una respuesta inflamatoria, acompañado de

respuesta antiinflamatoria compensadora. Sin embargo, el ACLF a diferencia se presenta con parálisis inmune del hospedador (Rajiv Jalan et al., 2012).

El debut del ACLF, genera vasodilatación esplacnica importante por el estado de inflamación aguda, sumado a la disfunción cardíaca ya existente, condicionan de forma secundaria el fracaso circulatorio manifiesto como falla hemodinámica. Sobre esta base fisiopatológica se presentarán la falla renal, respiratoria, adrenal y neurológica como preámbulo del colapso multiorgánico que precede a la muerte del paciente (Bernardi et al., 2015) (Arroyo et al., 2020).

2.3.9. IBP E INFECCIONES BACTERIANAS

Los inhibidores de bomba de protones son medicamentos de uso común, sobre todo en la especialidad de Gastroenterología, hay reporte de alteraciones significativas en la microbiota, pudiendo promover las infecciones al alterar este microambiente intestinal (Wellhöner et al., 2019). La aclorhidria es común en los pacientes con cirrosis, incluso en aquellos sin uso prolongado de IBP, producto de ello, hay una alcalinización del pH. Esto sumado a la reducción de ácidos biliares favorecen el sobrecrecimiento bacteriano (Gómez-Hurtado et al., 2016).

El estudio de Lázaro – Pacheco y colaboradores evaluó, retrospectivamente en un periodo de 3 años, pacientes con cirrosis expuestos a IBP y se concluyó que existe prescripción no justificada clínicamente. Además el uso crónico, lleva al desarrollo de infecciones bacterianas (Lázaro-Pacheco et al., 2018). Hallazgos que fueron confirmados por Anastasia y colaboradores al determinar que el uso de IBP por más de 90 días incrementa la mortalidad y la incidencia de hospitalización prolongada con resultados estadísticamente significativos (De Roza et al., 2019). Solo un estudio sugirió que puede usar esomeprazol en pacientes con Child Turcotte Pugh C y el resto de fármacos de la misma familia para grado A y B, en una muestra bastante pequeña y sin reportar efectos adversos (Weersink et al., 2018).

2.3.10. TRATAMIENTO EMPÍRICO, EN QUE BASAMOS NUESTRA DECISIÓN

Al momento de tratar infecciones bacterianas de forma empírica, debemos orientarnos en el perfil microbiológico local en el que deseamos instaurar el mismo, sin embargo hay reportes con resultados controversiales (Mac-Vicar, 2015).

La instauración de antibioticoterapia empírica se sustenta en 4 consideraciones fundamentales, primero valorar el tipo de infección, segundo el riesgo del paciente de portar una bacteria multirresistentes, considerando

que es de 16 % para las infecciones comunitarias, 23% a 39% para infecciones asociadas a los cuidados de la salud, y hasta el 41% en aquellas patologías que se dan intrahospitalarias. El tercer punto, es el antecedente de profilaxis antibiótica o de infección por germen resistente a betalactámicos los últimos 3 meses, la mortalidad varía del 21% al 48% para las bacterias de origen comunitario versus las de origen hospitalario, usualmente multirresistentes. Finalmente, el cuarto punto es conocer la epidemiología local. Es útil para el abordaje diagnóstico contar con reactantes de fase aguda como la medición de proteína C reactiva (mayor a 10 mg/dl) y procalcitonina (mayor a 0.89) (Angeli, 2018).

La ceftriaxona es el medicamento de primera elección para pacientes con cirrosis en estado avanzado, por su amplio espectro contra microorganismos gram negativo y positivo, las quinolonas pueden ser utilizadas para pacientes con score de Child Turcotte Pugh A sin sangrado activo y aún hay evidencia no concluyente para el uso de carbapenémicos en paciente con infecciones recientes por microorganismos multiresistentes (Augustin et al., 2017).

Tabla 4 RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO EN PBE Y EMPIEMA BACTERIANO ESPONTANEO.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA O EMPIEMA BACTERIANO ESPONTANEO		
COMUNITARIO	ASOCIADO A CUIDADOS DE LA SALUD	NOSOCOMIAL
Cefalosporinas de tercera generación	*CONSIDERAR*	Carbapenemicos como monoterapia
O Piperacilina - Tazobactam	Igual tratamiento que las nosocomiales si hay alta prevalencia de bacterias multiresistentes o sepsis.	Agregar daptomicina, vancomicina o linezolid en caso de alta prevalencia de bacterias multiresistentes o sepsis.

Modificada de: "Angeli Paolo. 2018, EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis"

La instauración de antibioticoterapia tras el diagnóstico es inmediata y con el propósito de alcanzar altas concentraciones en líquido ascítico, siendo las cefalosporinas de tercera generación el grupo de antimicrobianos que ha logrado resolución de la patología entre el 77% al 98% de los casos, con una duración de tratamiento de 5 días. Otra alternativa puede ser la amoxicilina/ácido clavulánico con similares resultados tanto en mortalidad como en resolución del cuadro. La ciprofloxacina por siete días presenta tasas de eficacia equivalentes en cuanto a resolución, con miras a descalar la antibioticoterapia endovenosa a vía oral cuando sea factible. La causalidad que estos fármacos tienen en relación a una posible hepatotoxicidad debe ser considerada (Angeli, 2018).

Tabla 5 RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO EN INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

INFECCIONES DE LA PIEL Y PARTES BLANDAS		
COMUNITARIO	ASOCIADO A CUIDADOS DE LA SALUD	NOSOCOMIAL
Piperacilina – Tazobactam	*CONSIDERAR*	Cefalosporinas de tercera generación o Carbapenémicos (Meropenem)
o	Igual tratamiento que las nosocomiales si hay alta prevalencia de bacterias multiresistentes o sepsis.	+ Penicilina <i>antiestafilocócicas</i> (Oxacilina)
Cefalosporinas de tercera generación + Penicilina <i>antiestafilocócicas</i> (Oxacilina)		o Glicopéptidos
		o Daptomicina
		o Linezolid

Modificada de: “Angeli Paolo. 2018, EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis”

En las últimas décadas se ha generado en los hospitales microorganismos multidrogo resistentes (MDROs), aquellos que carecen de susceptibilidad a un agente antimicrobiano en tres categorías diferentes de fármacos. Los pacientes con cirrosis son susceptibles a este tipo de bacterias debido a su estado de inmunosupresión, hospitalizaciones frecuentes, procedimientos invasivos y el uso de antibióticos frecuente (Angeli, 2018).

La epidemiología comunitaria, en especial la hospitalaria está en constante cambio, por ello la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (EASL), sugiere distinguir si la peritonitis bacteriana espontánea es de origen comunitario u hospitalario para instaurar antibioticoterapia empírica. El uso de Piperacilina/Tazobactam para infecciones de origen hospitalario, es la recomendación siempre que la prevalencia de infecciones MDROs sea baja, caso contrario los carbapenémicos solos o combinados es la elección. Por

otra parte en las infecciones comunitarias las cefalosporinas de tercera generación o la Piperacilina/Tazobactam son los agentes a usarse (Angeli, 2018).

La respuesta al tratamiento se valora tras 48 horas de tratamiento antibiótico, se espera al menos un 25 % menos de PMN en líquido ascítico en comparación al previo, caso contrario se considera falla terapéutica y es imperativo rotar el antibiótico, claro si hasta entonces no contamos con resultado de cultivo y antibiograma para dirigir la terapia antimicrobiana (Angeli, 2018).

El uso indiscriminado de antibióticos ha facilitado que bacterias MDROs ganen propiedades de resistencia extensa (XDR), definidos como microorganismos no susceptibles al menos a un fármaco de todos los grupos de antibióticos o bien una resistencia completa a todos los fármacos de 2 familias de antibióticos. Otra variante de esta mutación son los microorganismos panresistentes, definidos como aquellos sin susceptibilidad alguna en todas las categorías probadas del antibiograma (Angeli, 2018).

Tabla 6 RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO DE NEUMONÍA

NEUMONÍA		
COMUNITARIO	ASOCIADO A CUIDADOS DE LA SALUD	NOSOCOMIAL
Piperacilina – Tazobactam	*CONSIDERAR*	Cefalosporinas de tercera generación (Ceftazidima) o Carbapenemicos (Meropenem)
○	Igual tratamiento que las nosocomiales si hay alta prevalencia de bacterias multiresistentes o sepsis.	+ Levofloxacina con/sin Glicopéptidos,
Cefalosporinas de tercera generación + Macrolido o Levofloxacina o Moxifloxacina		○
		Linezolid

Modificada de: “Angeli Paolo. 2018, EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis”

Las cepas de bacterias productoras de carbapenemasas como las Enterobacterias, pueden ser tratadas con Tigeciclina sola, o en combinación con altas dosis de carbapenemicos, para cepas como Pseudomona aeruginosa con este espectro de resistencia pueden ser tratados con aminoglucósidos, colistina, carbapenemicos o cefalosporinas. El propósito de estas combinaciones es proporcionar un efecto sinérgico entre antibióticos para combatir cepas resistentes (Angeli, 2018).

Tabla 7 RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO EN INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		
COMUNITARIO	ASOCIADO A CUIDADOS DE LA SALUD	NOSOCOMIAL
NO COMPLICADAS	*CONSIDERAR*	NO COMPLICADAS
Ciprofloxacina o Cotrimoxazol	Igual tratamiento que las nosocomiales si hay alta prevalencia de bacterias multiresistentes o sepsis.	Fosfomicina o Nitrofurantoina
EN CASO DE SEPSIS		EN CASO DE SEPSIS
Cefalosporinas de tercera generación o Piperacilina – Tazobactam.		Carbapenemicos (Meropenem) + Glicopéptidos o Vancomicina.

Modificada de: "Angeli Paolo. 2018, EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis"

Según (Rajiv Jalan, 2014) hay una distribución epidemiológica de las bacterias multiresistentes, mientras en el sur de Europa predominan las Enterobacterias, el Estafilococo aureus meticilino resistente y Enterococos resistente a vancomicina son más frecuentemente aislados en los Estados Unidos y América del Sur.

El uso de albumina en el tratamiento de la peritonitis bacteriana a 1.5 gr/kg al inicio del diagnóstico continuando con 1 gr/kg hasta el tercer día es la terapéutica de elección, el grupo poblacional objetivo es aquel con bilirrubina mayor a 4 mg/dl y/o creatinina 1 mg/dl, de esta forma también se previene el desarrollo del síndrome hepatorenal (Angeli, 2018).

La profilaxis secundaria de la PBE involucra el uso de quinolonas siempre y cuando la tasa de resistencia local no sea alta (mayor al 20%) y en tres circunstancias bien establecidas, pacientes con cirrosis que ingresan con hemorragia gastrointestinal (Augustin et al., 2017), pacientes con albumina baja en liquido ascítico (menos de 1.5 gr/dl), creatinina mayor o igual a 1.2 o sodio menor a 130 mEq sin historial previo de PBE y aquellos que han cursado ya una PBE.

La efectividad de la terapéutica es mayor los primeros 3 meses, al cabo de los 12 meses no presenta diferencia clínicamente significativa (Angeli, 2018) (Ginès et al., 1991) (Fernández et al., 2007) (Terg et al., 2008). Ni la norfloxacinina o la rifaximina, fármacos hasta ahora más estudiados para la profilaxis antibiótica en paciente con cirrosis, son parte del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, acorde a la última edición, lo cual limita la terapéutica (Andramuño, 2019).

CAPITULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

El descubrimiento y modernización de los antibióticos conocidos al día de hoy han aportado enormemente a prolongar la expectativa de vida en la población general, durante el curso de esta guerra contra las infecciones bacterianas, patologías de manejo común y por decir lo menos universales en la práctica médica diaria, sin embargo, “hasta el momento no hemos ganado la misma y es probable que nunca lo hagamos” (Plan Nacional Para La Prevención y Control de La Resistencia Antimicrobiana 2019 - 2023, 2019).

Conocer al enemigo y el uso proporcional de la fuerza es la clave para ganar una guerra, igualmente lo es para el manejo de infecciones, lamentablemente hoy día hablar del uso y abuso de los antibióticos puede considerarse algo de moda. Este fenómeno de uso indiscriminado y muchas veces injustificado se da sobre todo en países en vías de desarrollo, por lo que realizar vigilancia epidemiológica de la resistencia bacteriana resulta una tarea fundamental (Remes Troche, 2016).

Vigilancia que puede hacerse mediante programas de vigilancia para el uso racional de antibióticos, dada la creciente resistencia de estafilococos a metilcilina, enterococos a vancomicina y clostridium difficile (Walger, 2016).

Los pacientes con hepatopatía crónica, cursan un estado de disfunción inmunológica de causa multifactorial que va paralelo a uno de inflamación activa mediado por citoquinas, lo cual predispone a este grupo a ser susceptible de infecciones en comparación a la población sana (Bunchorntavakul et al., 2016). El riesgo de bacteremia en este grupo poblacional es 14 veces más en comparación a la población general (Vargas & Gavilanes, 2010). La infección bacteriana en este grupo puede llevar a la falla orgánica y de forma secundaria a la injuria hepática aguda sobre crónica, misma que tiene un mal pronóstico a corto tiempo. Por esta razón el diagnóstico oportuno de estas enfermedades, sumado al racional de antibióticos y el descalamiento progresivo precoz de los mismos resulta fundamental (Piano et al., 2017) (Fernández et al., 2016).

La selección apropiada del antibiótico así como la individualización de la dosis contribuye a mejorar el pronóstico al alta y reducción de la hepatotoxicidad (Halilovic & Heintz, 2014). En las últimas décadas si bien han existido muchos avances respecto la terapéutica de los pacientes con cirrosis, desde el manejo adecuado de la hipertensión portal y sus complicaciones como son las infecciones bacterianas, hasta el transplante

hepático, la mortalidad no ha cambiado sustancialmente (Bunchorntavakul et al., 2016).

En infecciones bacterianas lo ideal sería orientar el antibiótico de elección sustentados en el aislamiento de germen responsable in vitro (50% de los casos), el tipo de infección (comunitaria vs hospitalaria) y el reporte epidemiológico local de resistencia bacteriana como la forma más correcta de proceder, sin embargo, en la práctica diaria esto se condiciona por todo lo antes dicho y la elección del antibiótico inicialmente es empírica.- La resistencia antibiótica, manifiesta como falta de respuesta al tratamiento es secundaria principalmente a la inadecuada elección inicial del medicamento y la demora al uso del mismo, sin embargo tras identificar el germen responsable, el régimen antibiótico debe reorientarse según sensibilidad para así reducir la probabilidad de aparición de resistencia antibiótica (Rajiv Jalan, 2014). La resistencia antibiótica es y debe ser tratado como un problema de salud pública (Povolo & Ackermann, 2019).

El impacto sanitario de la resistencia antibiótica es alarmante, las cifras indican que según un estudio guiado por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), en un solo hospital de los Estados Unidos de Norteamérica tras análisis de una cohorte, el costo económico por paciente secundario al manejo de las resistencias antibióticas es cercano a los \$ 20 000, la estancia hospitalaria fue de 6 a 12 días más de los previstos,

el costo social fue de \$ 10 a \$ 15 millones de dólares y el alcance de esta infección anual es de 2 millones de personas, de las cuales 23 000 fallecieron como consecuencia directa de este tipo de infecciones (Barriere, 2015). Nuestro país no cuenta con datos de consumo de antibióticos para enfermedades infecciosas en salud humana y animal, por lo que el incremento de la morbi – mortalidad, frecuencia de eventos adversos y el costo de la atención sanitaria son una incógnita (Plan Nacional Para La Prevención y Control de La Resistencia Antimicrobiana 2019 - 2023, 2019).

La Sociedad Europea para el estudio del hígado, dentro de su guía de práctica clínica para el manejo de infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis descompensada, hace énfasis en la selección del antibiótico adecuado basado en el origen del mismo (comunitario vs hospitalario) y el reporte epidemiológico local de resistencia bacteriana. En vista del progresivo incremento del uso de carbapenémicos debido a la pandemia mundial de bacterias productoras de betalactamasas, mismas que han favorecido la emergente cepa de enterobacterias resistente a carbapenémicos y el escalamiento de organismos multidrogo resistentes a bacterias con resistencia de espectro ampliado (Angeli, 2018).

En los últimos años y tras el surgimiento de bacterias resistentes a los antibióticos se está evidenciando un cambio del perfil microbiológico de las bacterias responsables de infecciones en pacientes cirróticos (Casado-

Martín et al., 2010). Por lo que este trabajo propone un esfuerzo por recabar información local sobre el perfil epidemiológico más frecuente que afecta a este grupo poblacional y fomentar la realización de estudios y guías de práctica clínica adaptadas a nuestro medio.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia antimicrobiana adquirida, entendido como aquel producto de la exposición de los microorganismos mediante procesos bioquímicos (uso de antibioticoterapia) es un problema de salud pública a nivel mundial, una prioridad que llevo a la Organización Mundial de la Salud a establecer el Plan de Acción Global contra la Resistencia a los Antimicrobianos y del cual Ecuador es miembro participe (Plan Nacional Para La Prevención y Control de La Resistencia Antimicrobiana 2019 - 2023, 2019). La preocupación radica en el hecho que en los últimos 15 años no tenemos grandes avances o nuevos antibióticos para enfrentar el escenario microbiológico actual y que existe la posibilidad baja pero no irreal de llegar a la era pre antibiótica, donde morbilidad y mortalidad era alta debido a que los procedimientos quirúrgicos no son realizados por el temor a tener infecciones post operatorias (Barriere, 2015).

El perfil microbiológico local y su susceptibilidad es una herramienta fundamental para el uso de la antibioticoterapia, pues la principal condición para comprender un problema de salud pública es reconocer que tenemos uno y conocerlo a detalle (Campion & Scully, 2018).

La disbiosis de los pacientes con hepatopatía crónica y su implicación en la evolución natural de la enfermedad es un fenómeno poco conocido, la información disponible al momento sugieren que aquellos cirróticos en fase compensada manejan un perfil microbiológico similar a los pacientes controles sin esta comorbilidad, pero la disbiosis se altera en aquellos pacientes que cursan la fase descompensada de la enfermedad, tornan más vulnerables a los pacientes en el contexto de las descompensaciones y hasta se postula que influye en la mortalidad dentro de los 30 días de observación de los grupos antes mencionados (Bajaj et al., 2014). Hallazgos que se sustenta pues en pacientes post transplante hepático la disbiosis de la microbiota intestinal, la diversidad y los parámetros metabólicos mejoran funcionalmente (Bajaj et al., 2018).

La Sociedad Europea para el estudio de hígado destaca la prevalencia e impacto de las infecciones bacterianas por gérmenes multiresistentes en países de Europa, Asia y Norteamérica así como el patrón difiere según áreas geográfica e incluso entre hospitales: Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado, los *Staphylococcus* meticilino

resistentes y la *Pseudomona aeruginosa* son los principales microorganismos involucrados, el impacto clínico es variado pues influyen en fallas al tratamiento empírico inicial, son predictores de mortalidad a 30 días, prolongan la estancia hospitalaria y son un factor de riesgo para choque séptico (Rajiv Jalan, 2014).

Un estudio pequeño realizado en Brasil sobre el perfil microbiológico del líquido ascítico en la peritonitis bacteriana espontánea concluye que el reporte de cultivos de ese hospital fue similar al de otros estudios relacionados y que no hubo alteración de la prevalencia entre pacientes cirróticos y no cirróticos (Ferreira, 2013). Sin embargo otro estudio indica que en esta patología los principales microorganismos involucrados son *Escherichia coli* 43%, *Streptococcus spp* 23%, *Klebsella pneumoniae* 11%, y que desde el uso de profilaxis antibiótica intestinal, gram positivos han ganado terreno, siendo ahora el 50 % de los agentes causales y los anaerobios el 1 % (Do, 2019).

Un estudio prospectivo del Hospital Clinic en Barcelona con una muestra de 572 pacientes a lo largo de 2 años reporta que el 53% de los microorganismos causales de la peritonitis bacteriana espontánea fue por cocos gram positivos (Fernandez & Navasa, 2002), por otra parte cuando de información nacional se trata, los reportes de resistencia bacteriana entre el 2014 y 2018 emitidos por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública no reporta al

Enterococcus spp dentro los microorganismos más frecuentes y sujetos a vigilancia por los hospitales centinela (Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, 2018).

Tomando en cuenta esto, la caracterización del perfil microbiológico involucrado en las infecciones bacterianas más frecuentes en los pacientes con hepatopatía crónica es una pregunta que este estudio pretende solventar y además sugerir recomendaciones en función de sus resultados.

3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil microbiológico de enfermedades infecciosas más frecuentes en pacientes con cirrosis hepática fase descompensada ingresados al servicio de Gastroenterología del HECAM de enero 2014 a diciembre 2019?

3.3. HIPÓTESIS:

1.- El perfil microbiológico de las enfermedades infecciosas bacterianas en los pacientes cirróticos es dinámico y fluctuante en el tiempo.

3.4. OBJETIVOS

3.4.1. OBJETIVO GENERAL

1.- Caracterizar el perfil microbiológico de enfermedades infecciosas más frecuentes en pacientes con cirrosis fase descompensada ingresados al servicio de Gastroenterología del HECAM de enero 2014 a diciembre 2019.

3.4.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS

1.- Caracterizar las enfermedades infecciosas bacterianas más frecuentes en el paciente cirrótico de fase descompensada.

2.- Determinar las bacterias más prevalentes en las enfermedades infecciosas de este origen.

3.- Describir la frecuencia de las sensibilidades y resistencias antibiótica de las infecciones más prevalentes en los pacientes con hepatopatía crónica descompensada.

4.- Identificar la presencia de comorbilidad previa del paciente cirrótico en relación a las enfermedades infecciosas más prevalentes que presenta.

5.- Identificar los esquemas antibióticos utilizados.

6.- Caracterizar la variabilidad en el uso de antibióticos: perfil de tipos de pacientes.

3.5. TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio observacional, transversal y descriptivo.

3.6. POBLACIÓN

La población tomada son todos los pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica, fase descompensada que cuenten con una hospitalización por enfermedades infecciosas en el periodo comprendido de enero 2014 al diciembre 2019.

La información ha sido tomada mediante el uso del sistema informático AS400 y los datos se han filtrado mediante la Clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (CIE – 10), utilizando los siguientes códigos:

K746: Otras cirrosis del hígado y las no especificadas

K743: Cirrosis Biliar Primaria

K744: Cirrosis Biliar Secundaria

R18: Ascitis

K702: Fibrosis y esclerosis del hígado, alcohólica

K745: Cirrosis biliar, no especificada

K717: Enfermedad toxica del hígado, con cirrosis y fibrosis del hígado

3.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El universo en estudio ha sido calculado en base a la prevalencia teórica con un intervalo de confianza del 95 % en búsqueda de resultados con significancia estadística.

Se calcula la muestra con la siguiente formula:

$$n = z^2 \cdot \{ [p (1-p)] / e^2 \}$$

De acuerdo a los siguientes parámetros:

z= 1.96 para un intervalo de confianza del 95%	1,96
p= prevalencia de la patología 50% ya que no existe estudios iguales hemos escogido este porcentaje	0,5
e= precisión	0,06

Se obtiene una muestra de: 267 cultivos, pero se ha analizará 300 pacientes distribuidos equitativamente por los últimos 6 años de investigación.

3.8. CRITERIO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico de tipo casual, para lo cual se tomó en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

3.8.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes con hepatopatía crónica en fase descompensada de cualquier etiología.
- 2.- Pacientes con cirrosis y criterio de hospitalización.
- 3.- Pacientes con cirrosis y diagnóstico de infección bacteriana como gatillante de su descompensación aguda.
- 4.- Pacientes que cuenten con estudios de microbiología y antibiograma dirigidos para el motivo de hospitalización.

3.8.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Pacientes con hepatopatía crónica que no hayan sido ingresados a hospitalización.

2.- Pacientes con hepatopatía crónica que no cuente con estudios de microbiología durante la hospitalización.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS UNIVARIAL

4.1.1. ANÁLISIS SOCIODEMOGRÁFICO

De la población estudiada, misma que cuenta con una amplia dispersión etárea desde adulto joven (29 años) hasta adulto mayor extremo (93 años), se destaca que 1 de cada 4 pacientes bordea la edad de 57 años, con una desviación de +/- 13.5 años, donde el 50% de los pacientes se encuentran en punto limítrofe del cambio generacional entre adultos maduros hacia adultos mayores (65 años), mientras que el 75% del universo analizado ha superado ya por 9 años este cambio generacional. Por lo que la mayoría de la población se agrupa entre adultos maduros y adultos mayores. Respecto del sexo de los pacientes, del universo estudiado, el 58% de la muestra corresponde al género masculino y el restante 42% al género femenino.

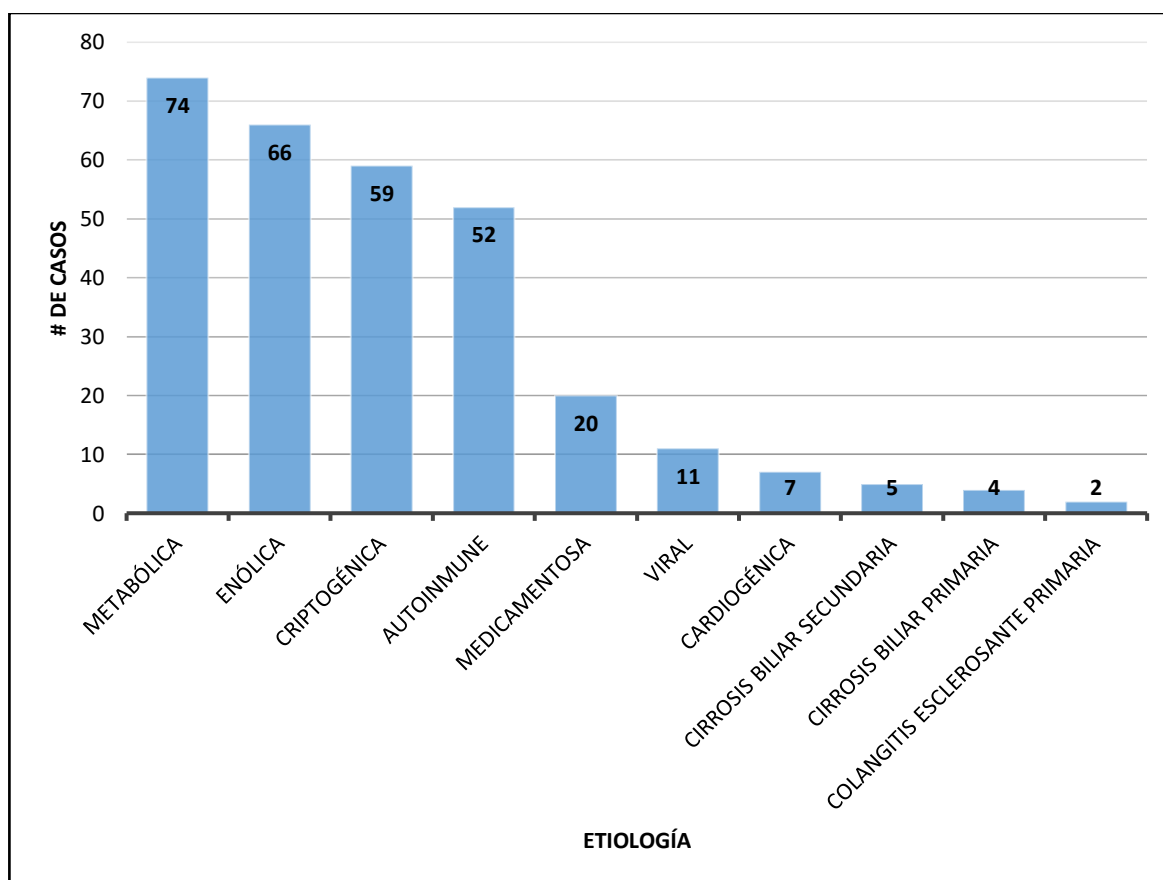
4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

4.1.2.1. ETIOLOGÍA

La población estudiada se compone de 10 etiologías diferentes como causa de cirrosis, donde el 86% de los casos se agrupan en las primeras cuatro causas, el 14% restante se componen de las 6 etiologías menos frecuentes,

que no superan cada una un porcentaje mayor al 7%. Casi 2 de cada 10 pacientes del estudio, no cuenta con una etiología documentada (criptogénica) y compone la tercera causa de hepatopatía crónica en el universo estudiado, al ser un porcentaje representativo, dilucidar la etiología de este grupo modificaría indiscutiblemente el orden presentado para las 5 primeras etiologías.

Gráfico 8 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS



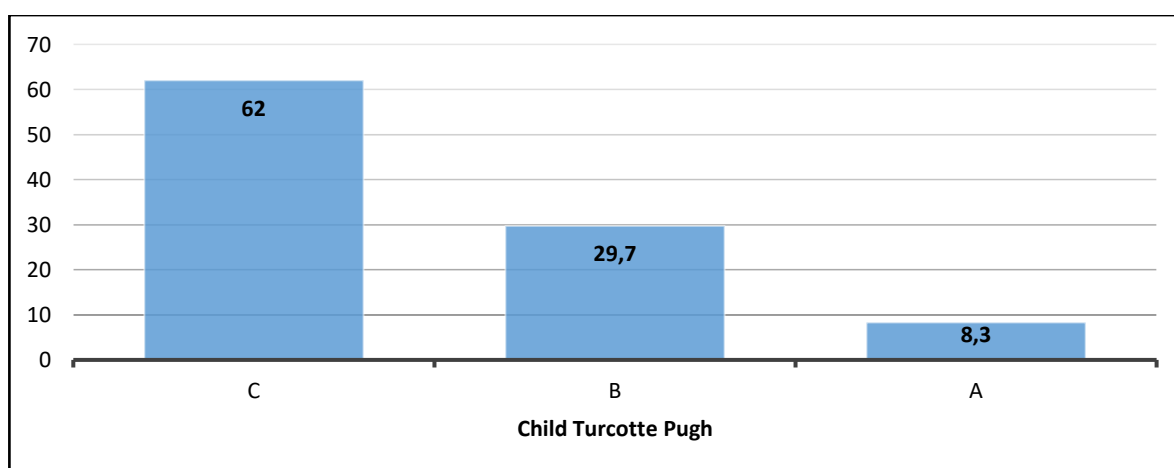
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.1.2.2. CLASIFICACIÓN DE CHILD TURCOTTE PUGH

Tras estratificar el universo de estudio acorde al score de Child Turcotte Pugh, se evidencia heterogeneidad en la distribución de severidad, donde el 91.7 % de los casos se agrupan en los grados B y C del score calculado, puntuación que traduce además pronóstico de sobrevida máximo del 60% y 35% a los siguientes 2 años para las dos categorías antes mencionadas respectivamente. Por otra parte, menos del 10 % de los casos se ubican en grado A, y serán pacientes con pronóstico de sobrevida de 100% al primer año y 85% a los 24 meses de seguimiento, considerablemente mejor que los grados B y C, mismos que pueden tener un requerimiento de transplante más precoz.

Gráfico 9 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO SEGÚN EL SCORE DE CHILD TURCOTTE PUGH



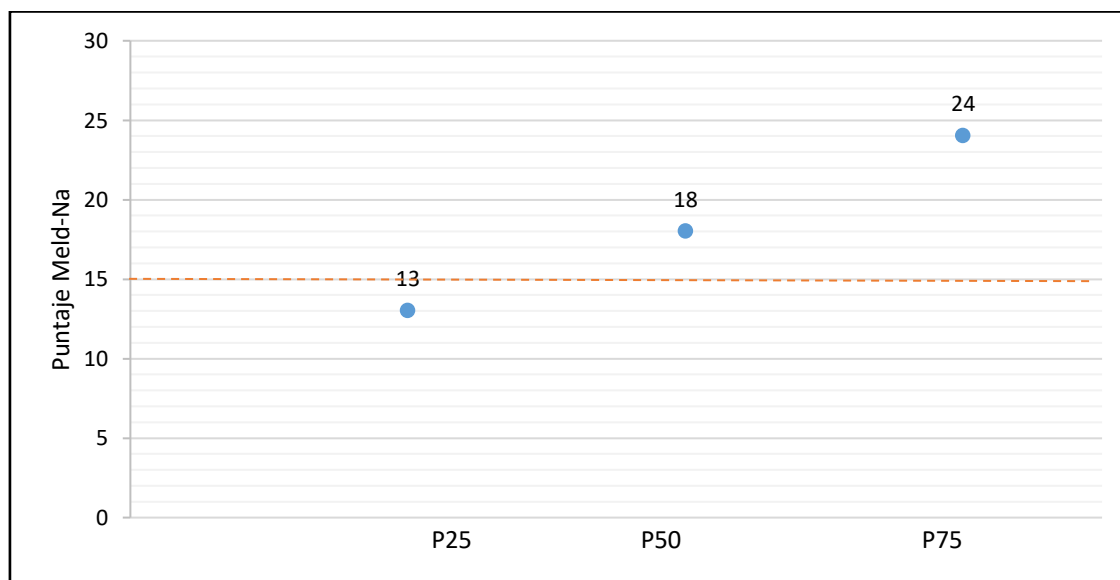
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.1.2.3. CLASIFICACIÓN DE MELD-NA

El score Meld-Na (Model for End Stage Liver Disease - Sodio) en el universo poblacional está ampliamente disperso desde los extremos de su capacidad de cálculo, independientemente de los pacientes que obtuvieron un puntaje mayor a 40 puntos. También se aprecia que al menos el 75 % de los casos han superado el umbral de 15 puntos, necesario para ingresar en la lista de trasplante hepático y solo el 25 % de los casos tiene una puntuación menor al punto de corte, tomando en cuenta que la desviación típica podría influir negativamente en este último dato, aumentando los pacientes con requerimiento de trasplante.

Gráfico 10 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO ACORDE A LA PUNTUACIÓN DE MELD - NA



Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

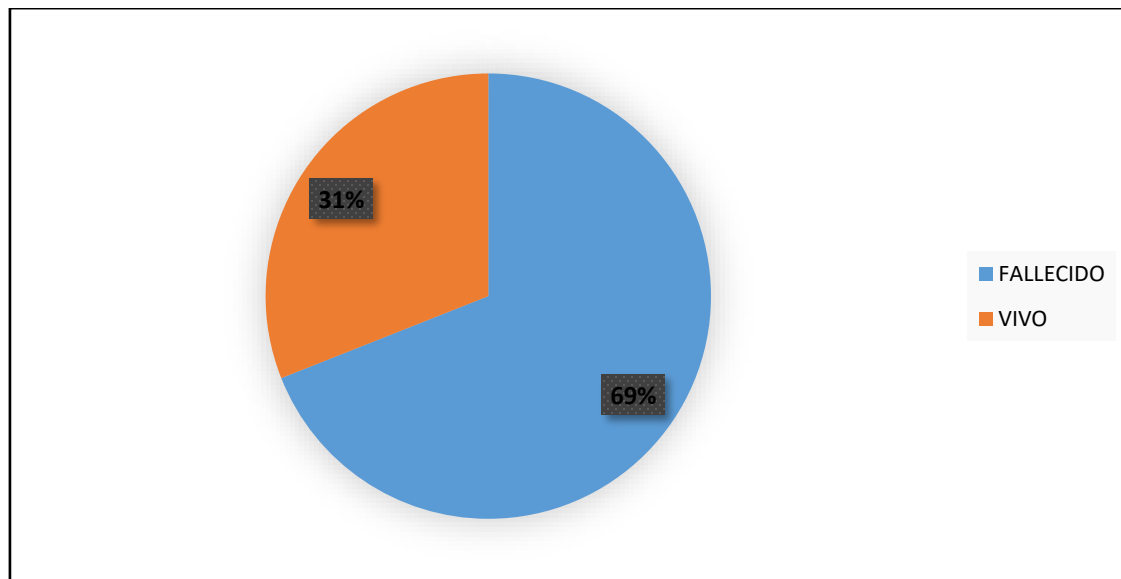
4.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL MANEJO

4.1.3.1. ESTANCIA HOSPITALARIA

En cuanto al análisis de internación hospitalaria la dispersión es amplia, casos aislados componen los extremos de la campana de Gauss dado por hospitalizaciones atípicas. Por un extremo hay 4 pacientes que cursaron 24 horas de hospitalización, dado por la gravedad de la infección al ingreso y su letalidad concomitante, así como también 1 paciente que curso una hospitalización prolongada de 89 días, debido a que fue sometido a transplante hepático durante esa internación. El promedio de hospitalización que una infección bacteriana incurre es de 8 días de forma general, en el 50% de los casos, pero con una moda de 2 dígitos (bimodal) si tomamos en cuenta la desviación típica calculada en 16.3 días. Sin embargo, el 75% del universo procesado cursa hospitalizaciones de 14 días, pudiendo llegar hasta los 22 días en función de la desviación típica.

4.1.3.2. CONDICIÓN AL ALTA

El estado al alta de la población estudiada evidencia la alta mortalidad que las infecciones bacterianas más frecuentes representa en los pacientes con hepatopatía crónica, casi 7 de cada 10 pacientes internados fallecieron durante su estancia hospitalaria.

Gráfico 11 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL ESTADO DEL PACIENTE AL ALTA

Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.1.4. PERFIL MICROBIOLÓGICO

4.1.4.1. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL PERFIL MICROBIOLÓGICO POR MICROORGANISMO

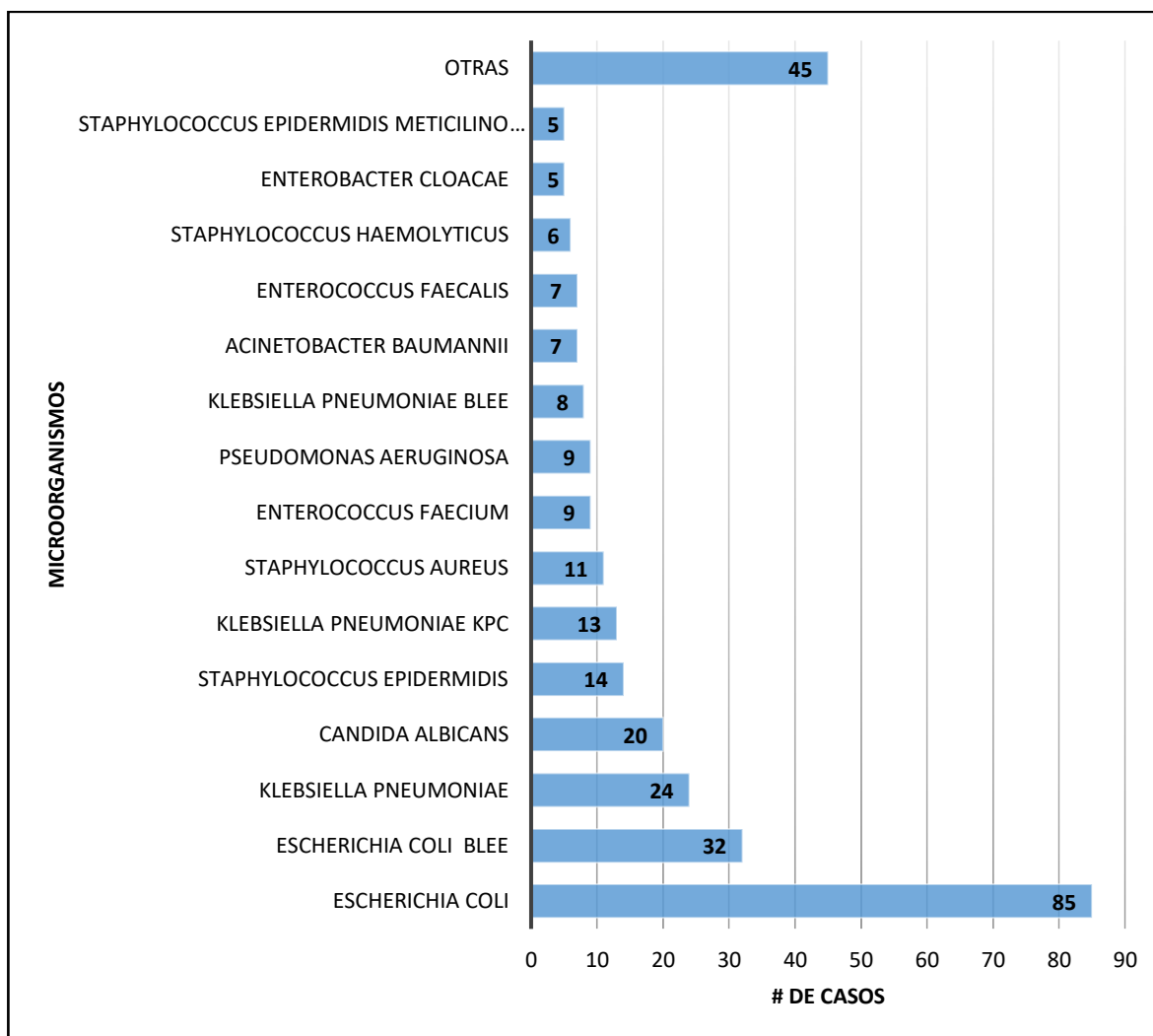
Se han analizado 300 cultivos de múltiples sistemas, el 70% representan gram negativos y el 30% restante son gram positivos, dentro de las primeras 5 especies más frecuentemente aisladas, hemos encontrado que las 3 primeras especies son gram negativos, mientras que la cuarta y quinta son microorganismos Gram positivos.

Los microbiota aislada está compuesta por 41 cepas diferentes, las 15 primeras especies representan más del 85% de todos los microorganismos aislados en el estudio, mientras que el 15% restante la componen otras 29 especies con un porcentaje menos representativo.

Los hongos representan una parte importante del perfil microbiológico encontrado, siendo la *Candida Albicans* responsable de la cuarta causa de cultivos positivos, con un 7% de todos los casos. También se aisló otras 5 especies micóticas menos frecuentes, con un porcentaje menos representativo del 1% o menos.

Llama la atención la presencia de especies multirresistentes dentro de las 15 primeras causas de microorganismos más frecuentemente aislados, las cepas productoras de betalactamasas (BLEE) en orden de presentación son más frecuentes que las cepas productoras de carbapenemasas (KPC), en segundo y décimo lugar de frecuencia la *Escherichia coli* BLEE y la *KleibSELLA pneumoniae* BLEE respectivamente, mientras que en sexto lugar la *KleibSELLA pneumoniae* KPC es más frecuente. La *Escherichia coli* BLEE ocupa el segundo lugar dentro de los 15 microorganismos más frecuentemente aislados, representando un 11% de todos los cultivos positivos.

Gráfico 12 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS POR CULTIVO



Fuente: Tomada de base de datos.

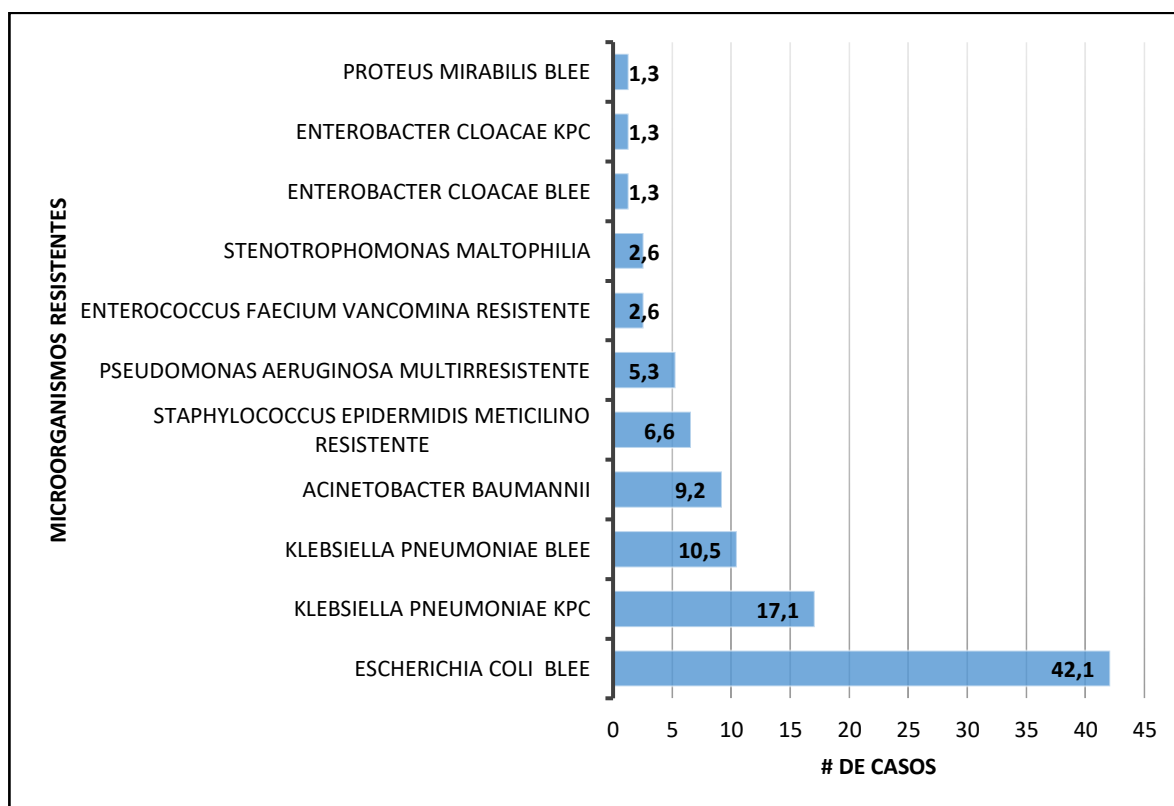
Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.1.4.2. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL PERFIL MICROBIOLÓGICO POR CEPAS RESISTENTES

Tras analizar las 41 cepas diferentes que componen la microbiota del estudio, se reporta que las cepas resistentes se distribuyen en 11 microorganismos

claramente identificados, cuyos mecanismos de resistencia predominantemente son la producción de betalactamasas (BLEE) y carbapenemasas (KPC) en los 3 primeros lugares, agrupando así el 69.7% de los casos analizados. Sin embargo, el cuarto y quinto lugar por frecuencia está representado por microorganismos que fundamentalmente se presentan en el contexto de un contagio adquirido a nivel hospitalario y por lo tanto su mecanismo de patogenicidad es la multirresistencia a los antibióticos, el porcentaje acumulado de ellos es del 15.8 %.

Gráfico 13 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS MICROORGANISMOS CON MECANISMO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA



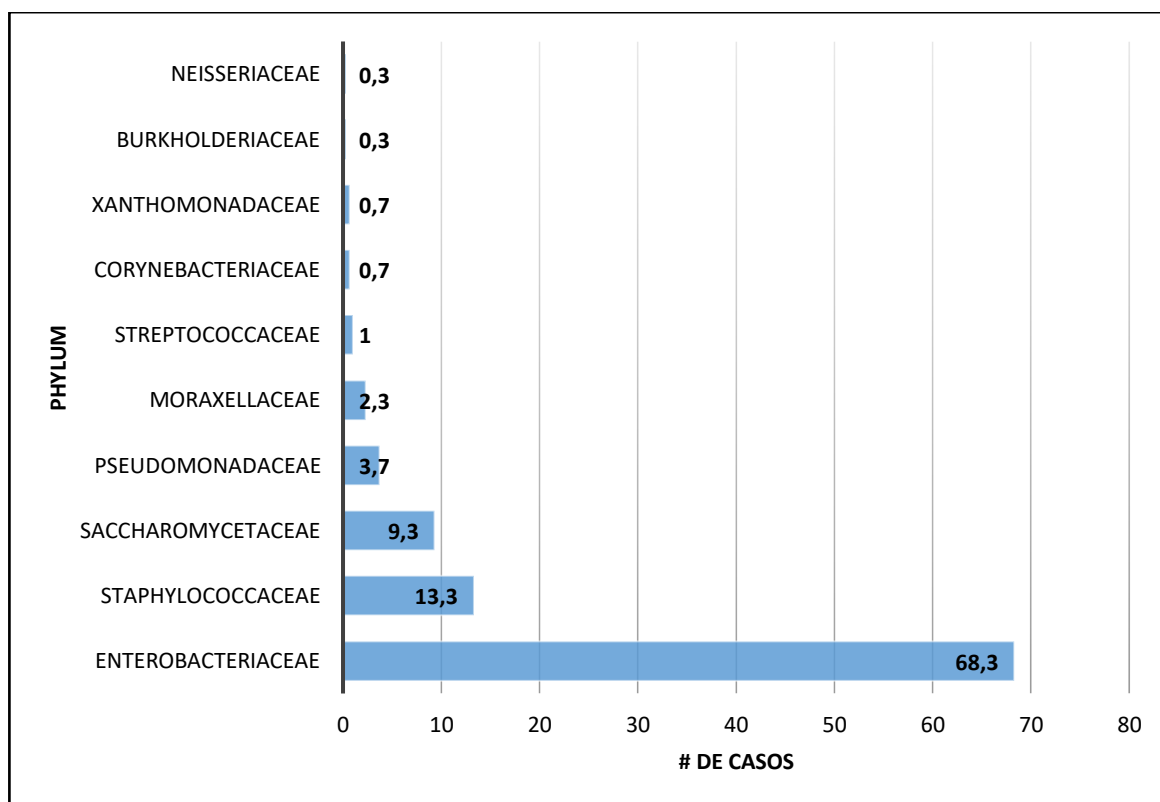
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.1.4.3. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL PERFIL MICROBIOLÓGICO POR PHYLUM DE LA MICROBIOTA

El perfil microbiológico está representado en el 70% de los casos por especies de la familia Enterobacteriaceae, bacterias gram negativas que colonizan y son patógenas en el tracto gastrointestinal, seguidas en segundo lugar de bacterias gram negativas de la familia Staphylococcaceae y llama la atención que el tercer lugar, con casi 10 % de los cultivos positivos, la familia Saccharomycetaceae representante de 5 especies diferentes de hongos.

Gráfico 14 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS MICROORGANISMOS MAS FRECUENTES CON MECANISMO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.



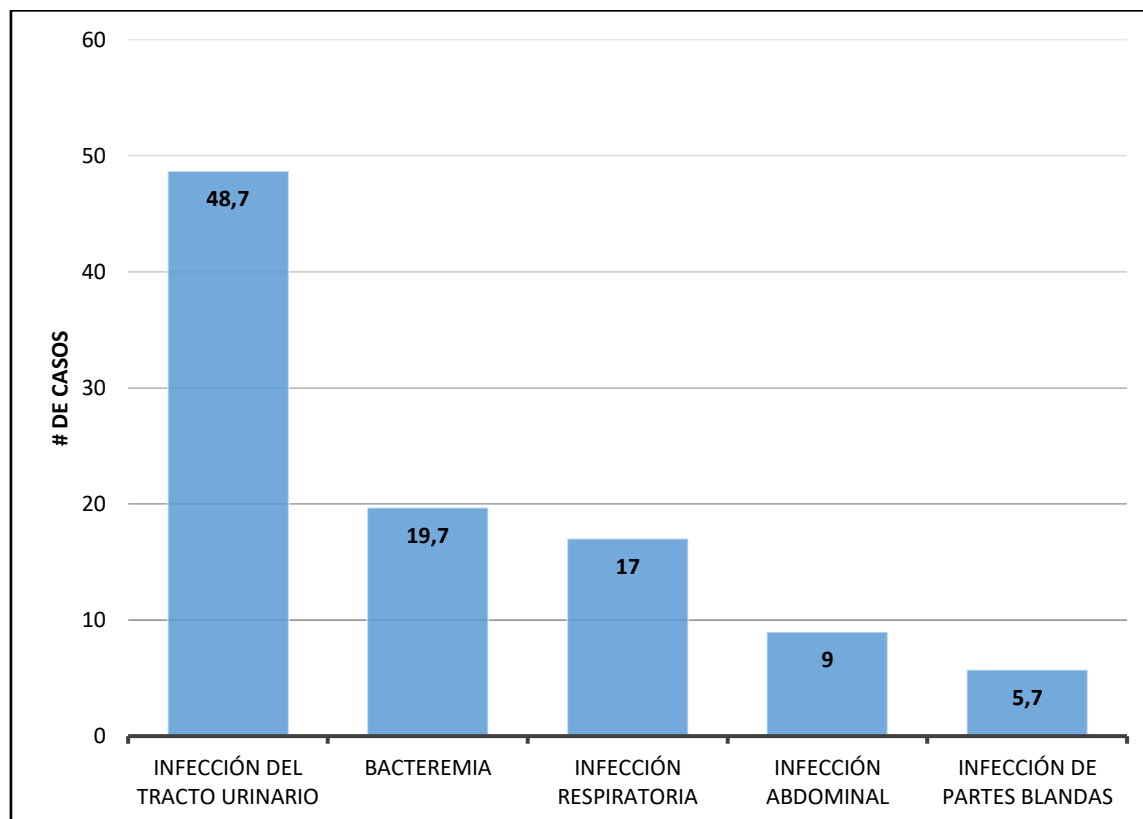
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.1.4.4. INFECCIONES MÁS FRECUENTES DEL PACIENTE CIRRÓTICO

Las 5 infecciones más frecuentes que comprometen al paciente cirrótico se distribuyen el 85% de los casos en las infecciones del tracto urinario, bacteremias e infecciones respiratorias. Las causas menos frecuentes no superan el 10% de los casos individualmente, considerando que la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los cultivos descritos es diferente para los sistemas investigados, lo cual puede influir en el orden de presentación a las enfermedades infecciosas más frecuentes.

Gráfico 15 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO ACORDE AL TIPO DE INFECCIÓN REPORTADO



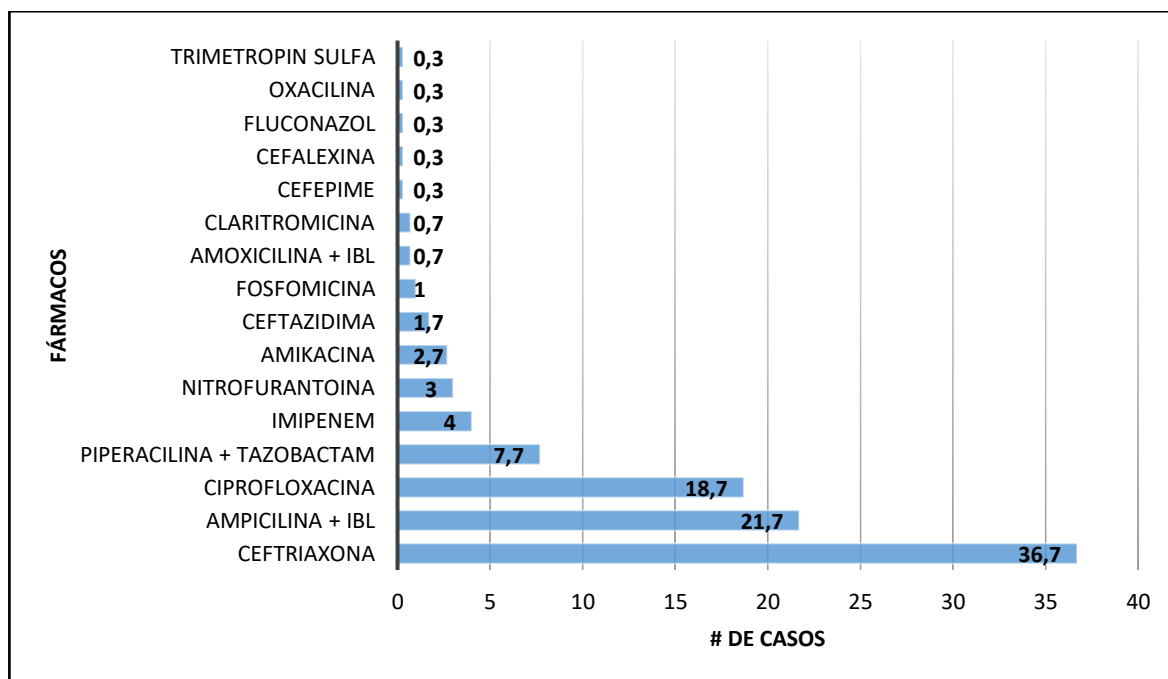
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.1.4.5. TRATAMIENTO EMPÍRICO MÁS UTILIZADO

Los medicamentos utilizados para el tratamiento empírico de las infecciones más frecuentes, se compone de nueve familias de antibióticos y un antifúngico, más del 90% de los medicamentos utilizados se concentra en cefalosporinas, penicilinas, quinolonas y carbapenémicos, la mayoría de amplio espectro antibiótico. Individualmente se reporta que, de los 5 principales antibióticos utilizados 4 de ellos son de espectro ampliado o dirigidos para microorganismos multirresistentes, es decir 7 de cada 10 pacientes son tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro hasta contar con cultivo y antibiograma.

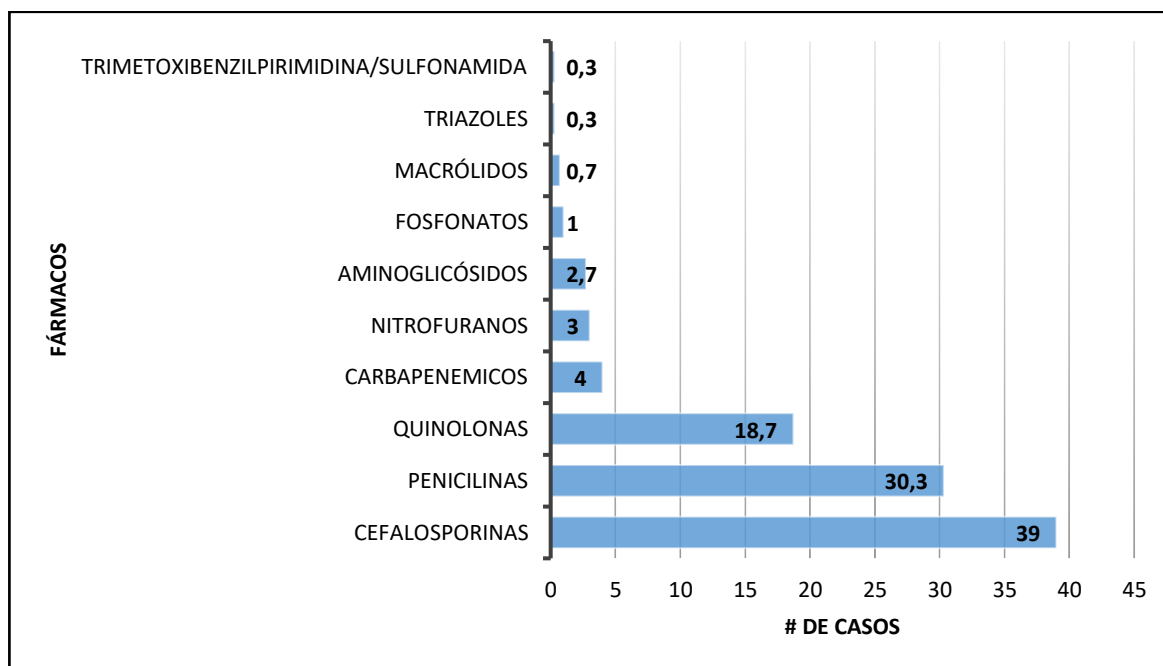
Gráfico 16 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS COMO TRATAMIENTO EMPÍRICO POR ANTIBIÓTICOS



Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

Gráfico 17 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS COMO TRATAMIENTO EMPÍRICO POR FAMILIAS



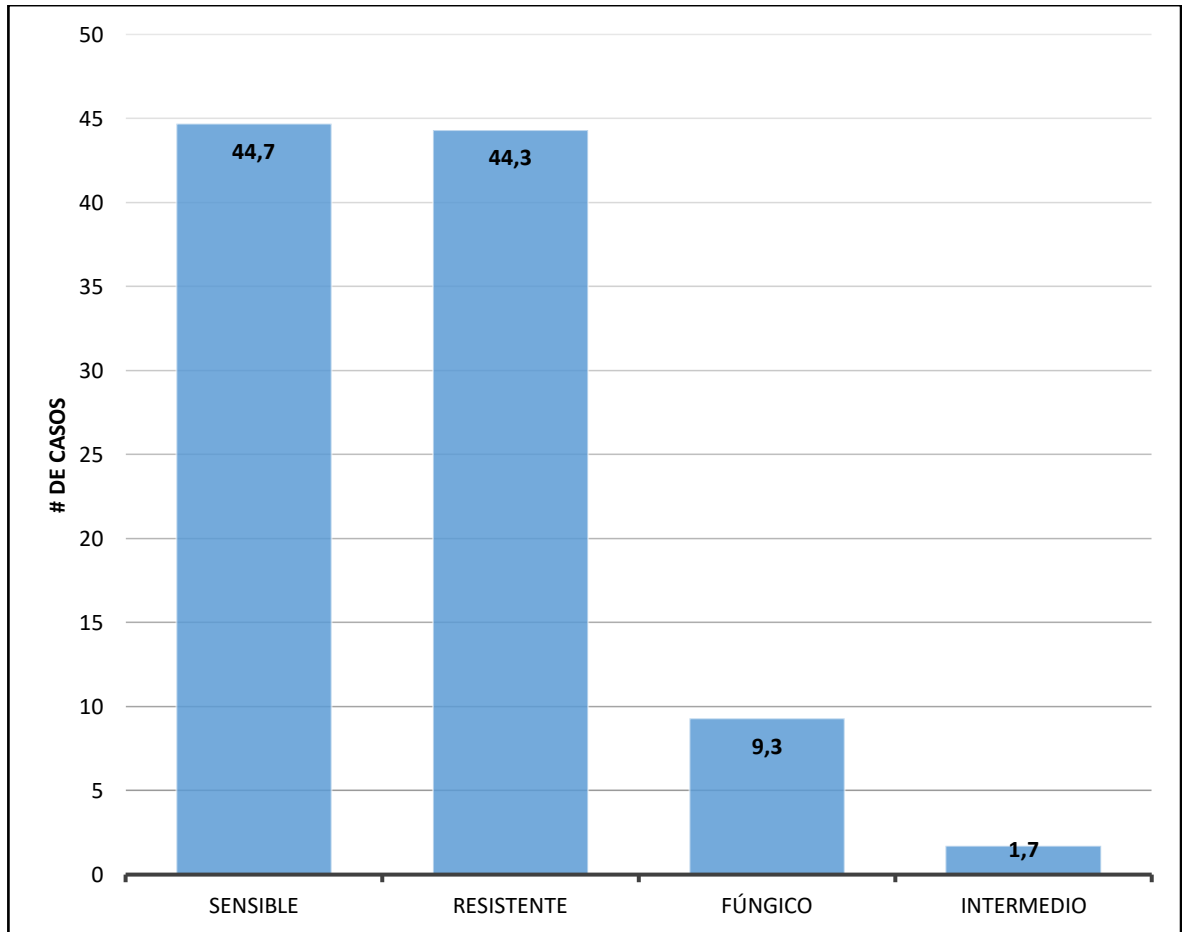
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.1.4.6. ANTIBIOGRAMA DEL CULTIVO ESTUDIADO

Los cultivos reportados tras el tratamiento antibiótico empírico reportan que más del 85% de los casos comparten en una proporción casi equitativa la sensibilidad y resistencia al medicamento instaurado. El 9% de los casos que fueron tratados con antibiótico empíricamente al ingreso hospitalario, debieron ser redirigidos tras el cultivo que reporto el desarrollo de una especie fúngica, por lo que no corresponde categorizarlos como sensibles o resistentes al tratamiento instaurado empíricamente.

Gráfico 18 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DEL ANTIBIOGRAMA ACORDE A LA SENSIBILIDAD PARA LOS CULTIVOS AISLADOS



Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.2. ANÁLISIS MULTIVARIAL

4.2.1. CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DEL REPORTE DE ANTIBIOGRAMA VERSUS LA EDAD DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS.

Se ha perfilado los pacientes que acorde al grupo etareo puedan tener una relación con el reporte de sensibilidad del antibiograma, en la cual evidenciamos que no hay una diferencia porcentual importante entre cultivos con cepas sensibles y resistentes, casi comparten un porcentaje equitativo. La sensibilidad intermedia al antibiograma solo fue discretamente mayor en los pacientes con promedio de 74 años edad sin embargo el valor de $p=0.21777$ no es estadísticamente significativo para esta asociación investigada.

4.2.1.1.1. CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LA SENSIBILIDAD AL ANTIBIOGRAMA VERSUS LA EDAD DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS.

La asociación de contar con un cultivo resistente o sensible en función del grupo etareo denota una relación prácticamente equitativa para esta variable del perfil microbiológico con un promedio de 64 a 65 años, además que el valor de $p = 0.45813$ es estadísticamente no significativo para la asociación en estudio.

4.2.1.2. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA SENSIBILIDAD MICROBIOLÓGICA POR CEPAS Y LA PRESENCIA DE ANTECEDENTES PATOLÓGICO PERSONALES.

Hemos asociado la presencia de antecedentes patológicos personales del paciente, independiente del tipo, con la predisposición de este para portar microorganismos sensibles o resistentes según el antibiograma, tomando en cuenta el valor muestra se ha calculado el Chi cuadrado, cuyo valor de $p = 0.3298$ no es estadísticamente significativo en la asociación investigada.

Tabla 8 ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES PREVIOS Y SENSIBILIDAD DE LOS MICROORGANISMOS POR ANTIBIOGRAMA

APP	TIPO DE CEPA		Total
	RESISTENTE	SENSIBLE	
SI	65	186	251
NO	16	33	49
TOTAL	81	219	300

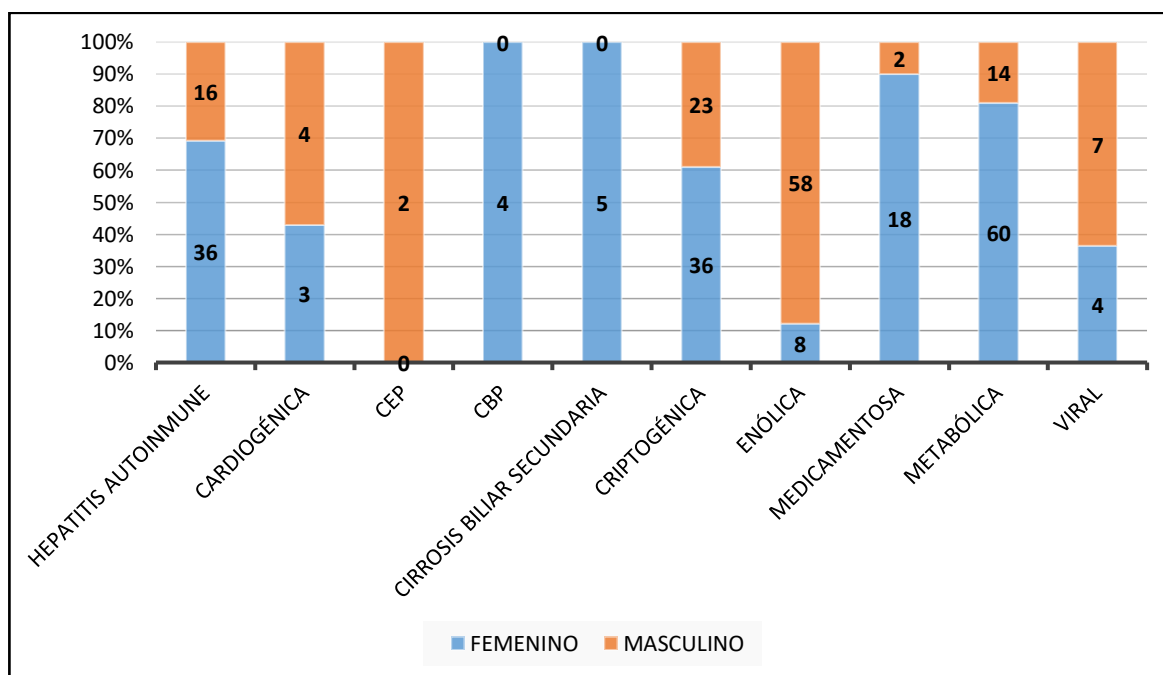
Single Table Odds Ratio (cross product)	0,7208	1,3952 (T)
Chi-square - uncorrected	0,9496	0,3298302321

4.2.1.3. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO POR GÉNERO EN RELACIÓN A LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS.

La asociación de las tres etiologías más comunes en el universo estudiado, presenta heterogeneidad cuando esta es dividida por géneros, por una parte,

las mujeres presentan un predominio de cirrosis metabólica, seguida muy cerca y a la par de la hepatitis autoinmune, así como criptogénica, si bien la cirrosis biliar primaria y secundaria fue exclusiva de este género, su valor porcentual no representa un volumen importante en esta asociación. Mientras que para el género masculino la cirrosis enólica está a la cabeza, seguida de la hepatitis autoinmune y en tercer lugar la de origen metabólico, también con la disyuntiva de este género que la colangitis esclerosante primaria se presentó solo en hombres, pero su valor porcentual no es representativo.

Gráfico 19 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO POR GÉNERO EN RELACIÓN A LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS.



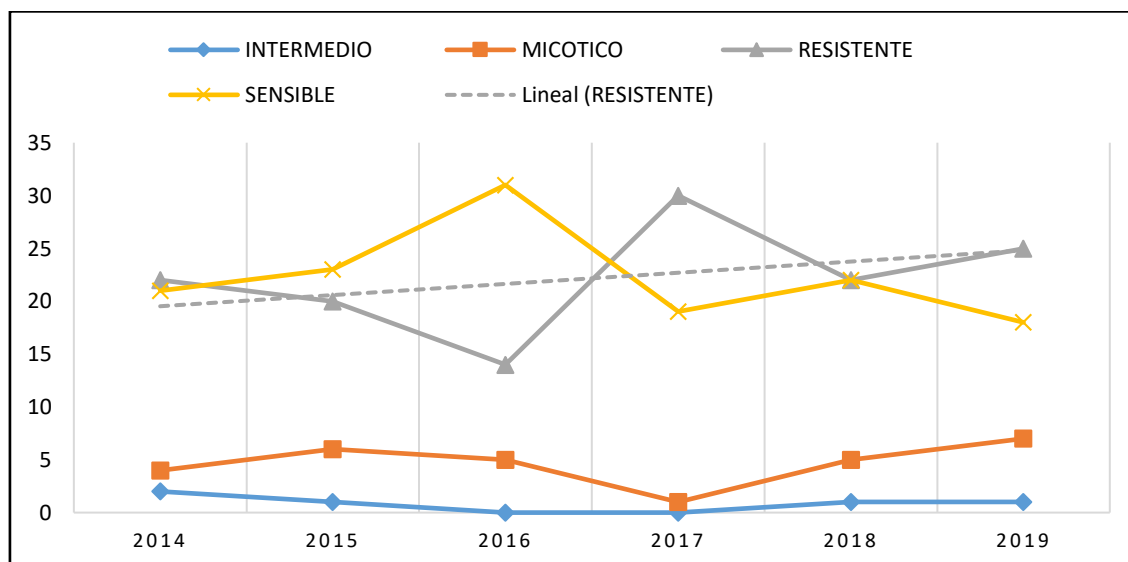
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.2.2. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO POR AÑO

4.2.2.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL REPORTE DE SENSIBILIDADES POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN.

Gráfico 20 ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL REPORTE DE SENSIBILIDADES POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN.



Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

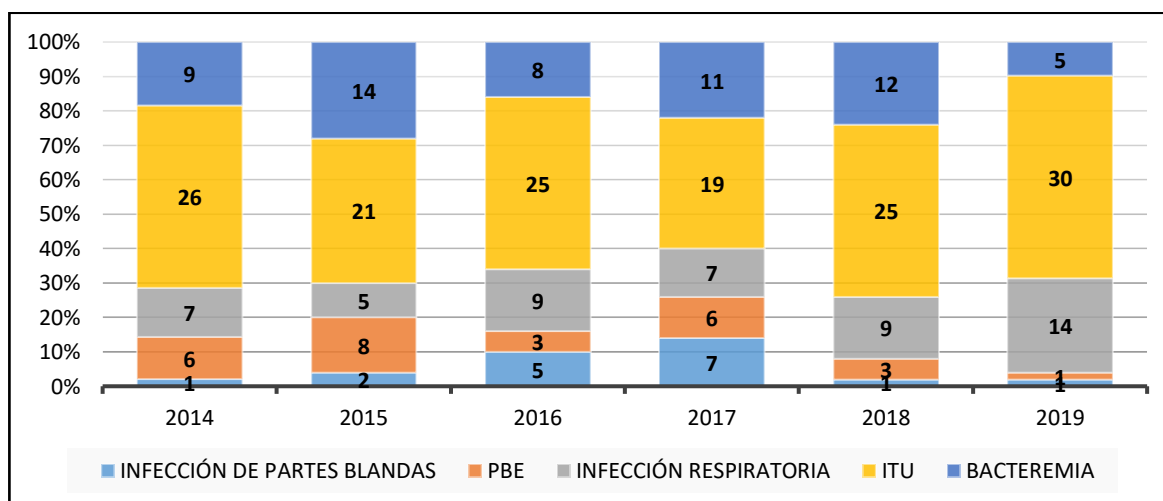
La evaluación retrospectiva por año, respecto al comportamiento del perfil microbiológico reporta que las cepas sensibles a los antibióticos administrados de forma empírica disminuyen gradualmente, a la vez que aquellos resistentes ganan espacio y muestra un ascenso lineal durante los últimos 6 años, mientras que la sensibilidad intermedia se separa de estas últimas dos tendencias de forma marcada, con un porcentaje mínimo que reporten este resultado. Por otra parte, es importante destacar que, aunque

discreto, el aumento de cultivos con reporte de cepas micóticas va en aumento paulatino.

4.2.2.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS MÁS FRECUENTES POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN

Durante los últimos seis años de análisis, la patología bacteriana más frecuente ha sido la infección del tracto urinario, también mantiene una tendencia progresiva en aumento, para el segundo y tercer lugar en función del año estudiado tiene una variabilidad la bacteremia y las infecciones respiratorias respectivamente, mientras que un porcentaje muy bajo es ocupado por las infecciones de piel y partes blandas, así como la peritonitis bacteriana espontánea.

Gráfico 21 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS MÁS FRECUENTES POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN.



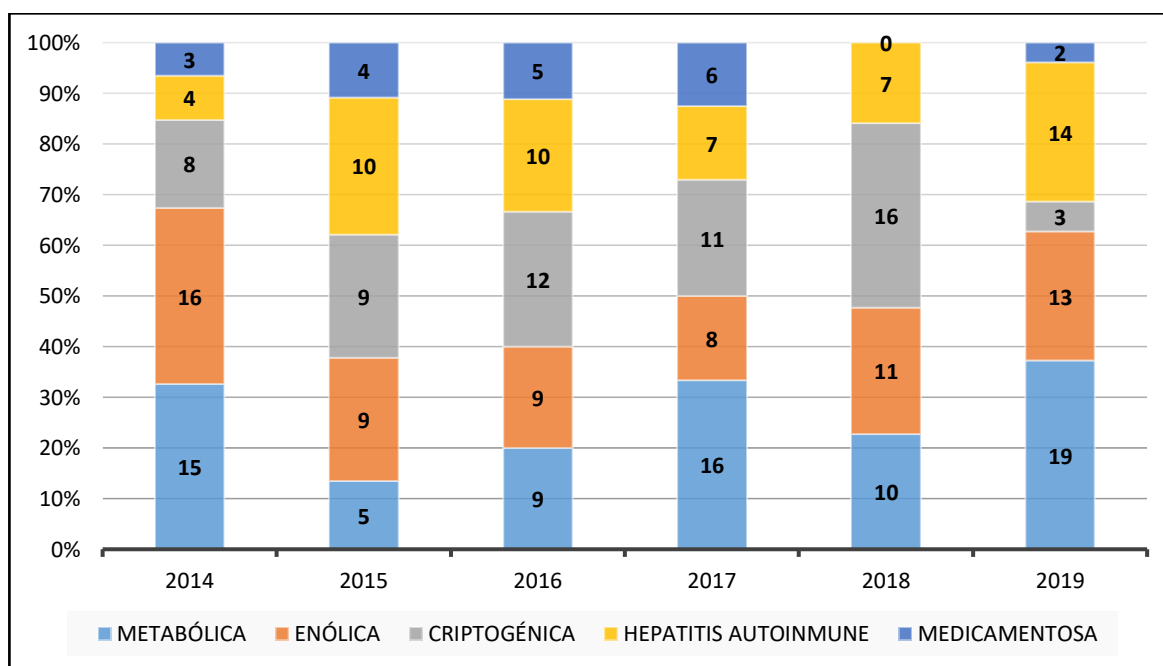
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.2.2.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE CIRROSIS POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN.

El análisis por año de las cinco primeras etiologías de cirrosis para la población en estudio, reporta una clara prevalencia de la etiología metabólica seguida por la de origen criptogénica durante los últimos seis años, esta heterogeneidad y dispersión de la muestra no comparte la cirrosis de origen medicamentosa que, a pesar de estar dentro de las cinco más frecuentes, mantiene un porcentaje y representación por casos muy baja. Las últimas cinco causas etiológicas reportadas no se han incluido en este análisis por el porcentaje representativamente bajo para el universo muestral. Cabe destacar que la cirrosis metabólica muestra desde el año 2014 una tendencia en aumento.

Gráfico 22 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE CIRROSIS POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN.



Fuente: Tomada de base de datos.

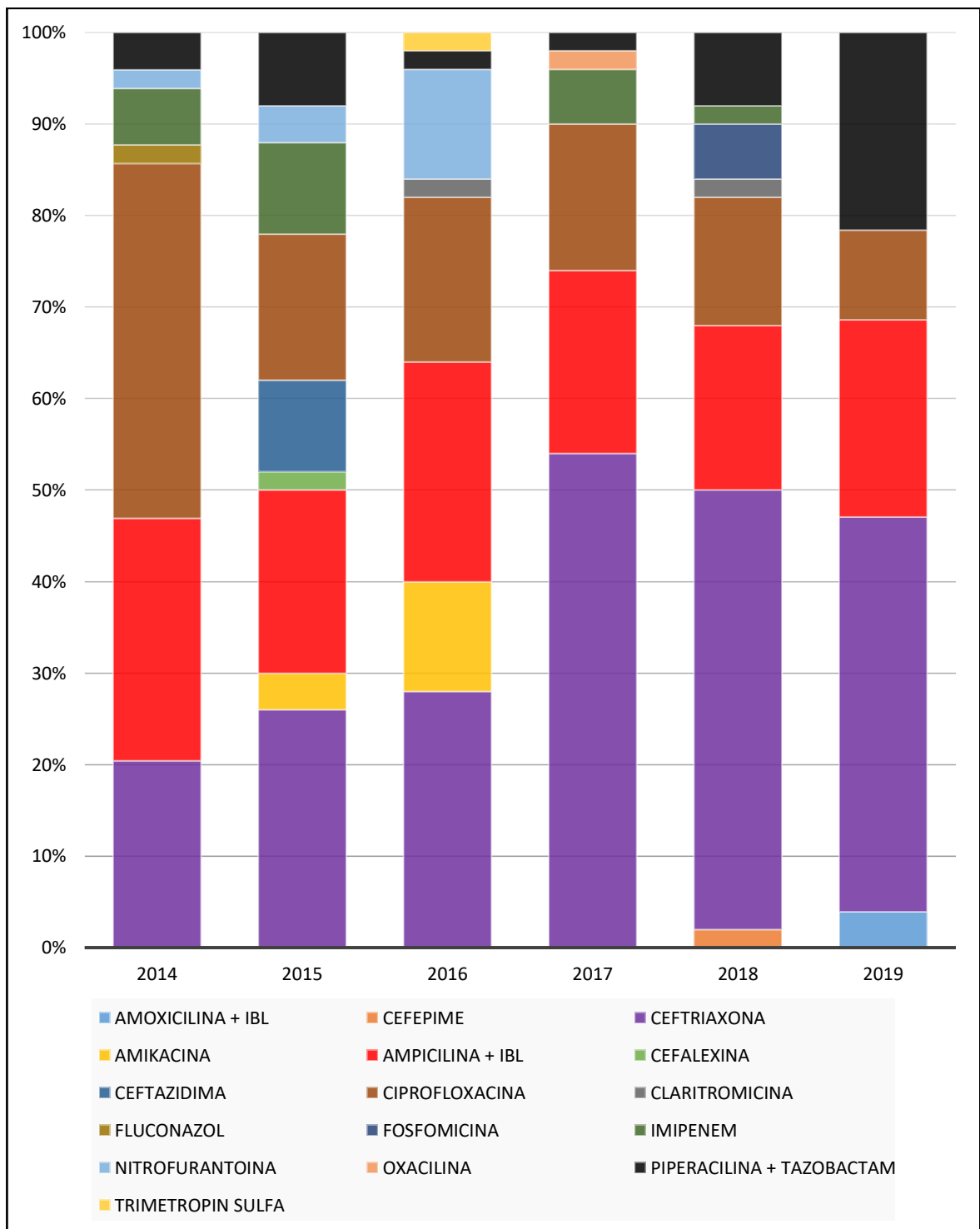
Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.2.2.2. Análisis multivarial del antibiótico empírico más utilizado por año de ingreso a hospitalización.

El comportamiento de uso de antibiótico empíricamente para las infecciones bacterianas más frecuentes durante los últimos seis años, reporta que desde el año 2014 donde el uso primordial era la ciprofloxacina para cubrir un espectro de microorganismos gram negativos, ha sido reemplazada paulatinamente por las cefalosporinas de tercera generación que cuentan con un espectro amplio tanto para gram positivos y negativos, sin embargo, desde el año 2017 este patrón se evidencia con claridad.

La ampicilina + IBL ha ganado el segundo lugar de prescripción tras las cefalosporinas por la reducción del uso de ciprofloxacina, pero de la misma forma se aprecia un aumento exponencial del uso de Piperacilina + Tazobactam.

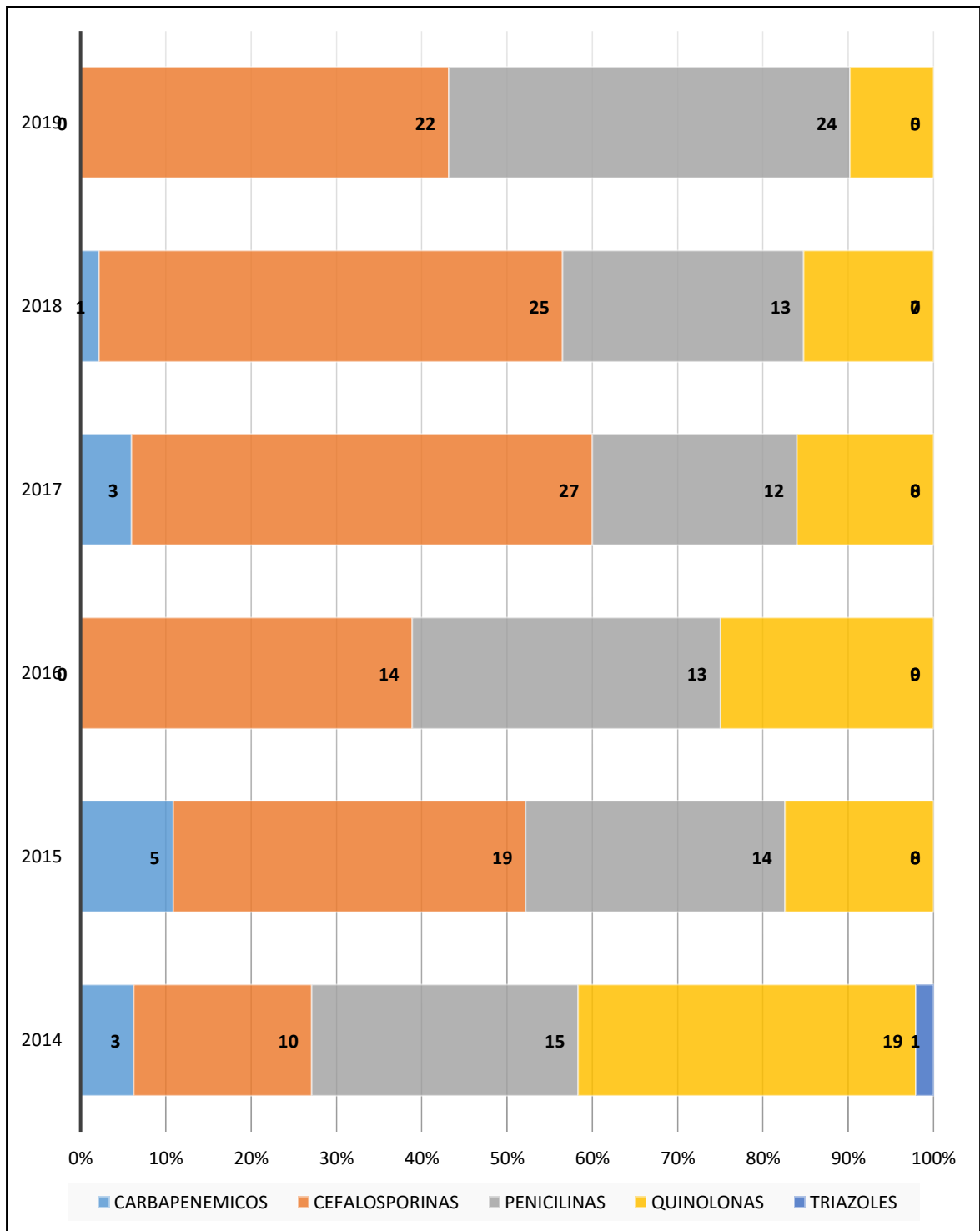
Gráfico 23 ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL ANTIBIÓTICO EMPÍRICO MÁS UTILIZADO POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN.



Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

Gráfico 24 ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL ANTIBIÓTICO EMPÍRICO POR FAMILIA MÁS UTILIZADO POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN.



Fuente: Tomada de base de datos.

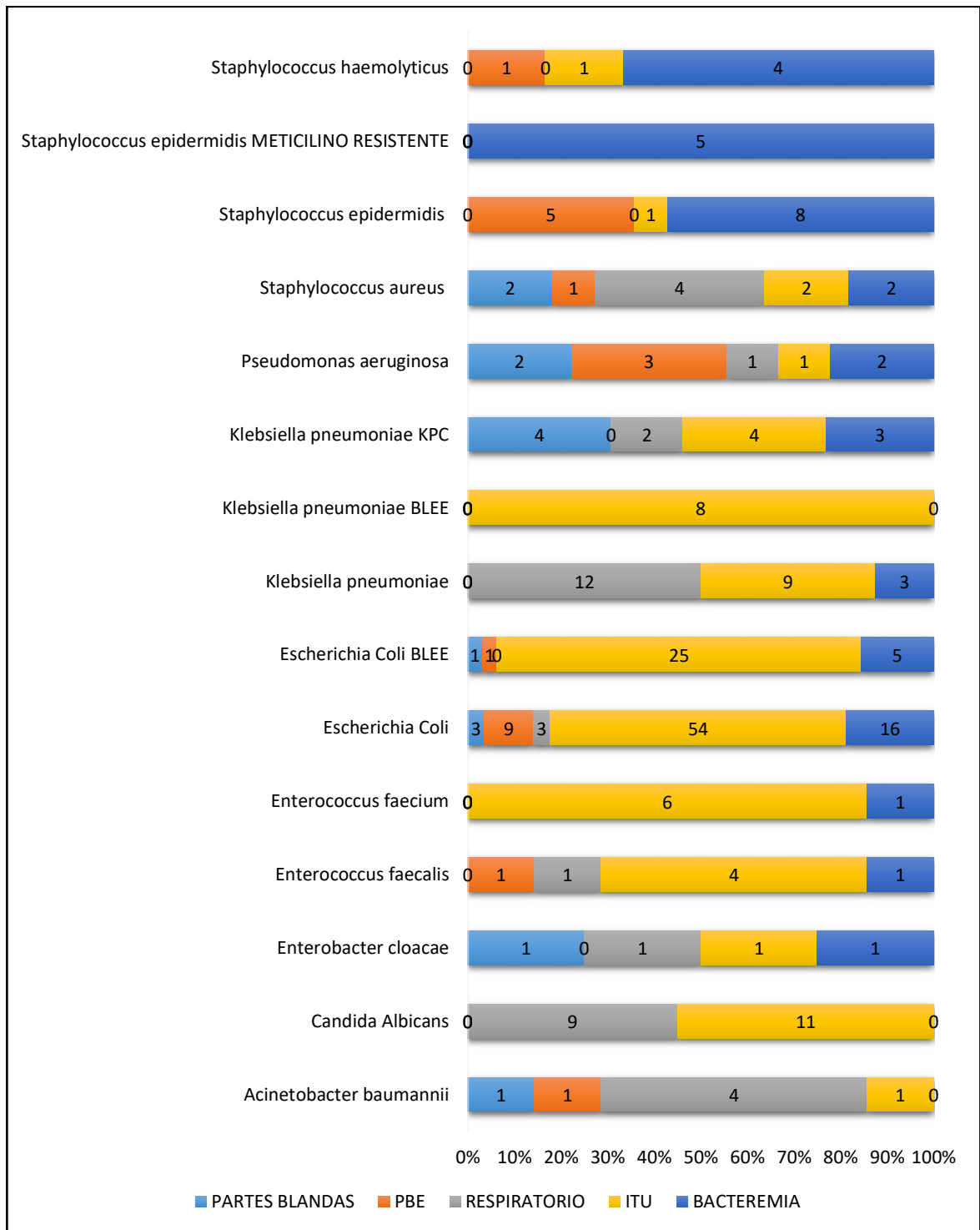
Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

Analizando las 5 familias más prevalentes de uso durante los último seis años de estudio, reporta que tanto las cefalosporinas y otras penicilinas son las más utilizadas, las quinolonas han perdido espacio desde el 2014 que fueron la familia antibiótica más utilizada y los carbapenemicos mantiene un perfil de uso bajo o no representativo en el universo muestral estudiado. No se ha incluido aquí las otras familias de antibióticos para su análisis por el bajo porcentaje que representan para este análisis de comportamiento por año.

4.2.2.3. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LOS MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES.

El reporte microbiológico de los 15 microorganismos más prevalentes y las infecciones frecuentes muestra un predominio de *Escherichia coli* para infecciones del tracto urinario, seguido de la misma bacteria, pero con resistencia a betalactamasas y, en tercer lugar, *Candida albicans*, hongo que predomino como agente patógeno en las infecciones del tracto urinario pero que acorde al estudio fue empíricamente tratado bajo la sospecha de bacteria y redirigido el tratamiento tras contar con el reporte de cultivo. Las bacteremias se reportan como segunda causa de infección, el agente aislado más frecuentemente es la *Escherichia coli* seguida del *Staphylococcus epidermidis* y en tercer lugar comparten con igual representación porcentual 2 bacterias multirresistentes, el SAMR y la *Escherichia coli* BLEE acordes a los reportes de cultivo.

Gráfico 25 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LOS MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES.

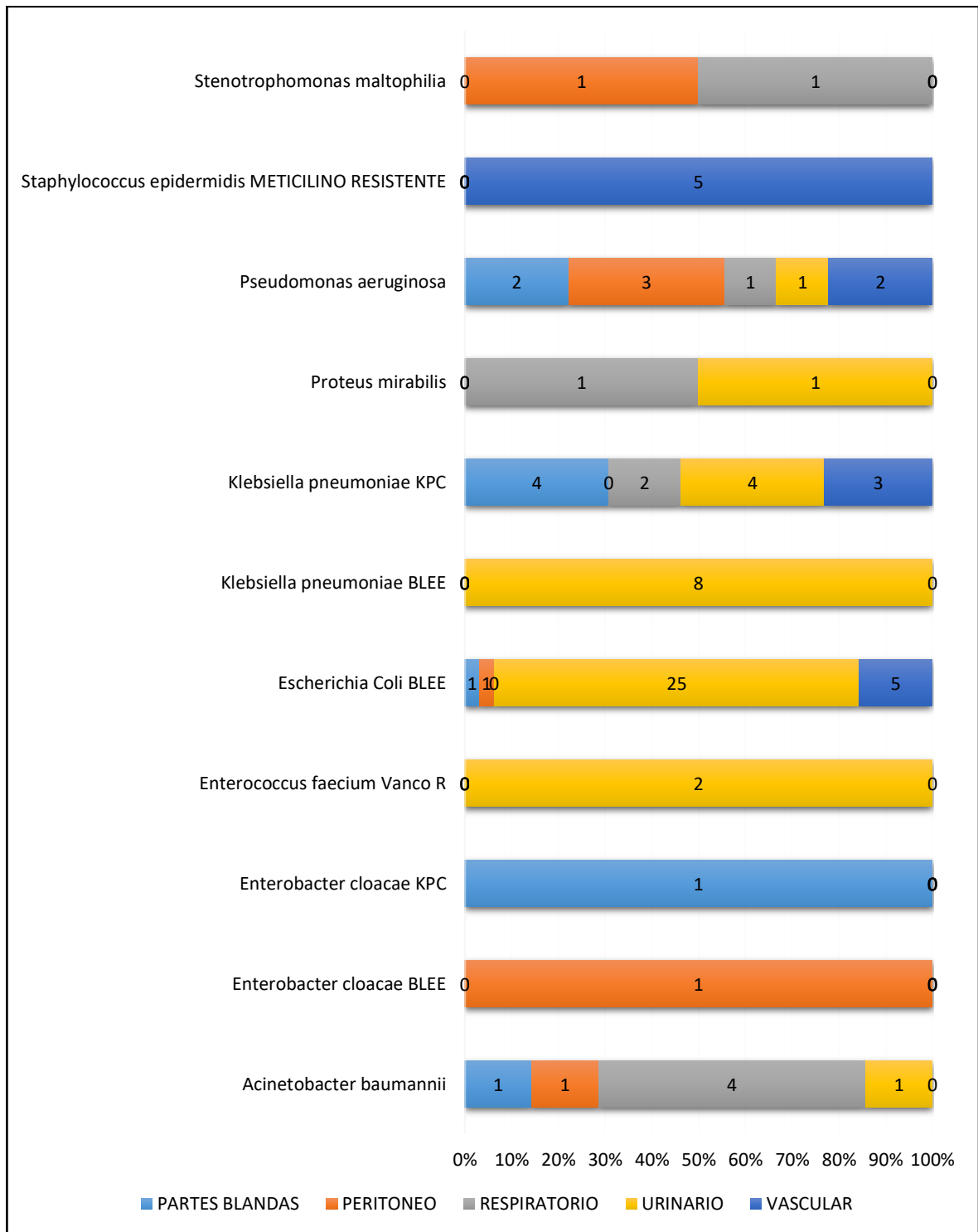


Fuente: Tomada de base de datos.
Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

La tercera infección más frecuente reportada son las infecciones del tracto respiratorio, el principal agente causal reportado es la *Klebsiella pneumoniae*, seguida de *Candida albicans* y en tercer lugar el *Acinetobacter baumannii*, es decir dos de cada tres pacientes presenten un microorganismo atípico y/o bacterias multirresistentes asociada a los cuidados de la salud como causa microbiológica de una infección del tracto urinario. La cuarta enfermedad más prevalente es la peritonitis bacteriana espontánea, para la cual el principal microorganismo aislado es la *Escherichia coli*, seguida del *Staphylococcus epidermidis* y en tercer lugar la *Pseudomonas aeruginosa*, el resto de bacterias presenta un valor porcentual bajo por lo que no han sido descritos. La quinta enfermedad reportada es infección de piel y partes blandas, las tres bacterias que más se reportan como agentes causales son la *Escherichia coli*, el *Staphylococcus epidermidis* y el SAMR. En este análisis no se ha tomado en cuenta las 26 cepas restantes, pues todas ellas se agrupaban en 45 casos aislados de las muestras y no representan un porcentaje relevante sobre las anteriormente expuestas.

Las bacterias con resistencia resistente se agrupan entre las infecciones del tracto urinario y las bacteremias, un tercer lugar, pero con cantidad de casos menos representativos están las infecciones del tracto respiratorio. Tanto la *Escherichia coli* como la *Klebsiella pneumoniae* con resistencia BLEE son las predominantes, seguido de también la *Klebsiella pneumoniae*, pero con capacidad de resistencia a los carbapenémicos (KPC).

Gráfico 26 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES MÁS PREVALENTES EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES.



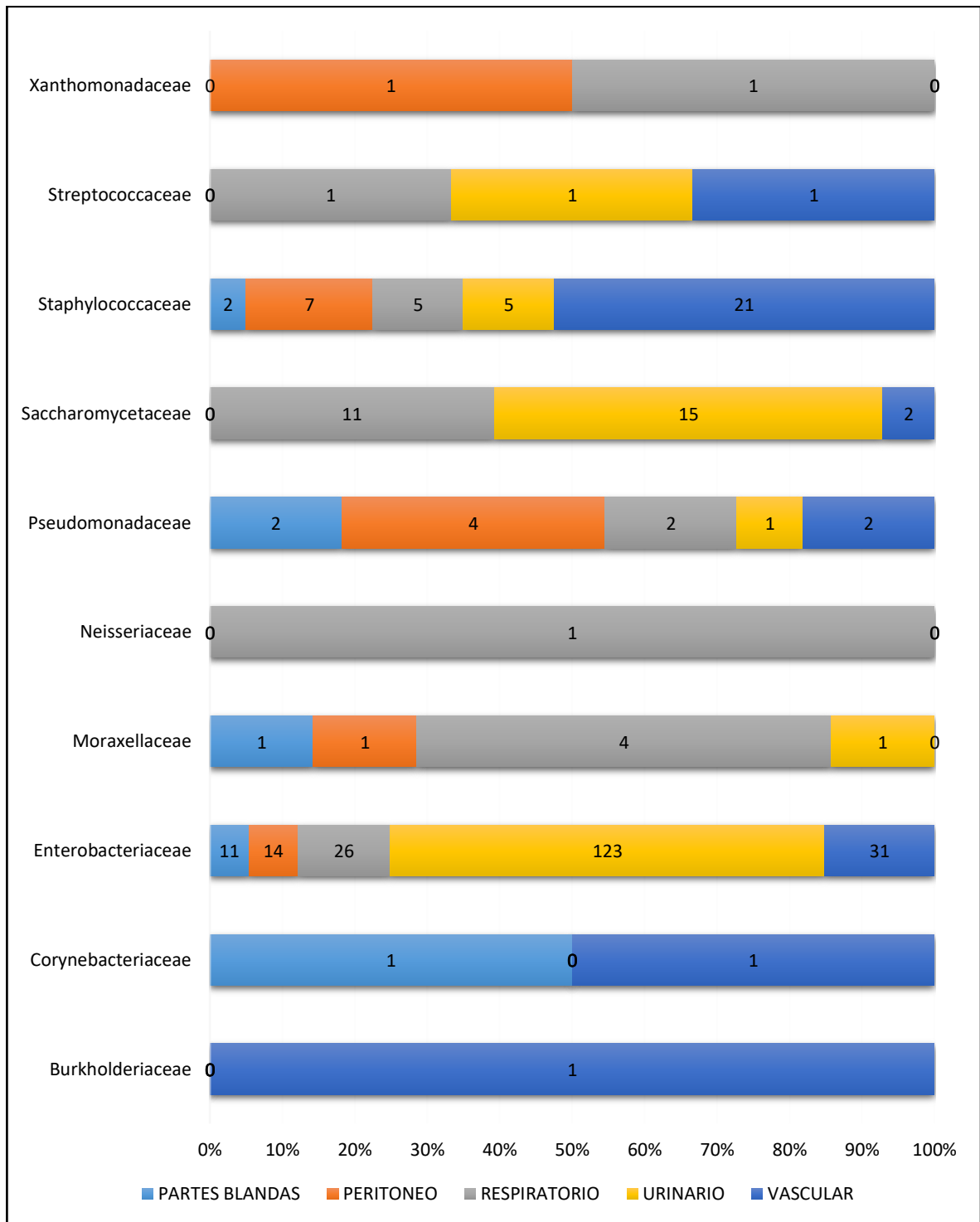
Fuente: Tomada de base de datos.
Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

La peritonitis bacteriana espontanea es portadora de pocas cepas resistentes a los antibióticos, entre ellas se destacan la *Pseudomona aeruginosa* como la más frecuente y casos aislados con porcentajes no representativos también están presentes. Un microorganismo predominantemente asociado a los cuidados de la salud es el *Acinetobacter baumannii*, que tiene una representación porcentual baja, pero predomina en las infecciones respiratorias.

El análisis microbiológico por familias reporta un claro y marcado predominio de las Enterobacterias para todo tipo de infección que cursa el paciente con cirrosis, seguido los gram positivos de la familia de Staphylococcaceae y en un tercer lugar el phylum Saccharomycetaceae que abarca varias cepas de hongos. Es importante resaltar que el phylum Staphylococcaceae predomina en las bacteremias y la peritonitis bacteriana espontanea mientras que el phylum Saccharomycetaceae son marcadamente representativas en las infecciones del tracto urinario y respiratorio respectivamente.

El caso más representativo son el phylum Enterobacteriaceae y las infecciones del tracto urinario, donde la asociación de estas variables se comprueba por un Odds ratio de 4.69 veces más riesgo de presentar esta asociación versus otro tipo de infección y con un valor $p=$ de 0.00000 lo cual indica que estos resultados son estadísticamente significativos.

Gráfico 27 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LAS FAMILIAS DE MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES MÁS FRECUENTES.



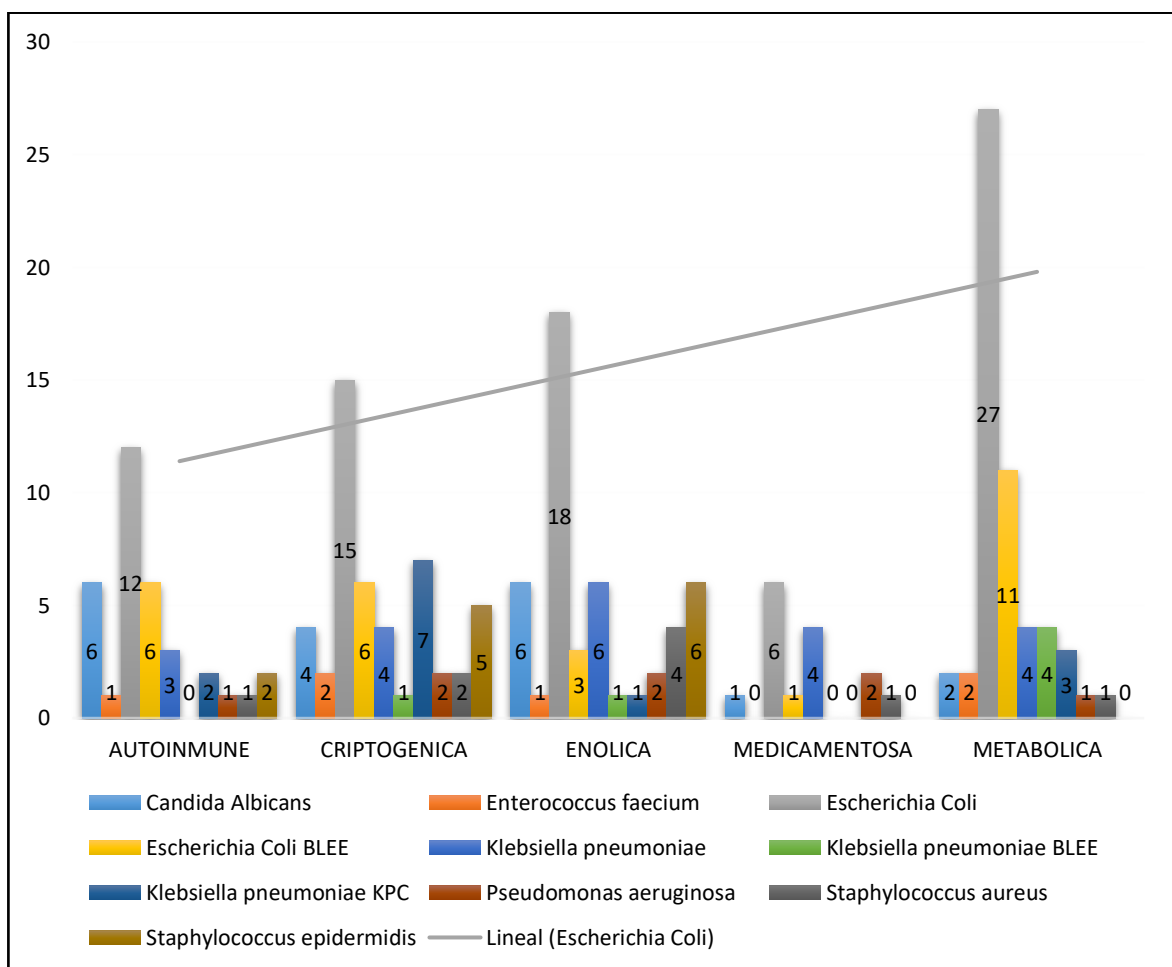
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.2.3. PERFIL MICROBIOLÓGICO SEGÚN VARIABLES RELACIONADAS A LA CIRROSIS

4.2.3.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y LOS MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES.

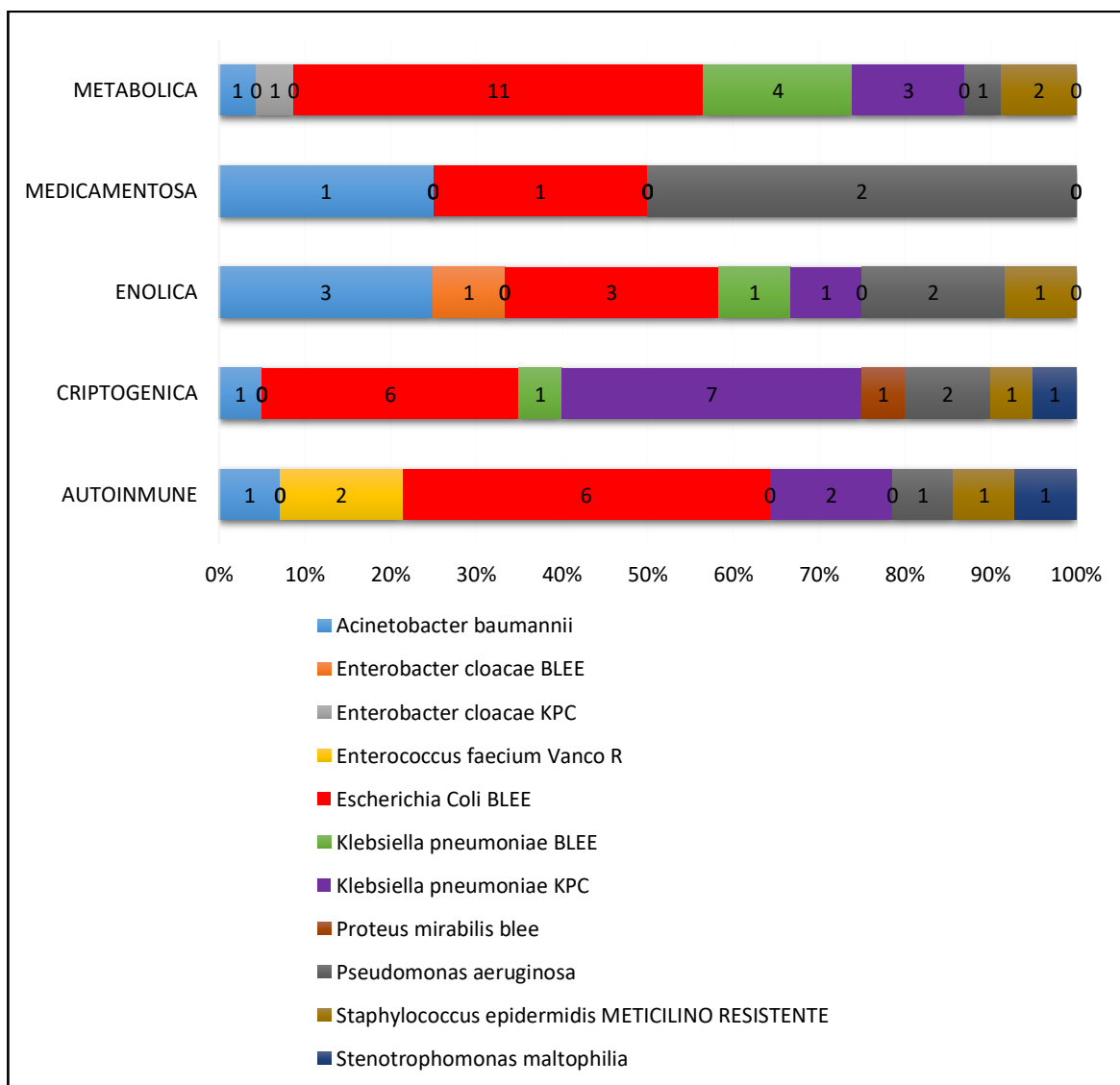
Gráfico 28 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y LOS MICROORGANISMOS MÁS PREVALENTES



Fuente: Tomada de base de datos.
Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

El estudio reporta que la etiología de la cirrosis muestra heterogeneidad en cuanto al perfil microbiológico de las cepas más frecuentes, hay dispersión de todos los microorganismos, pero claramente una especie predomina para todas las etiologías es la *Escherichia coli*, el segundo lugar para la etiología autoinmune y criptogénica si bien son pocos reportados, estos se representan por bacterias resistentes a los antibióticos, por ejemplo, *Escherichia coli* BLEE y *Klebsella pneumoniae* KPC.

Gráfico 29 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y LOS MICROORGANISMOS CON MECANISMO DE RESISTENCIA AISLADOS



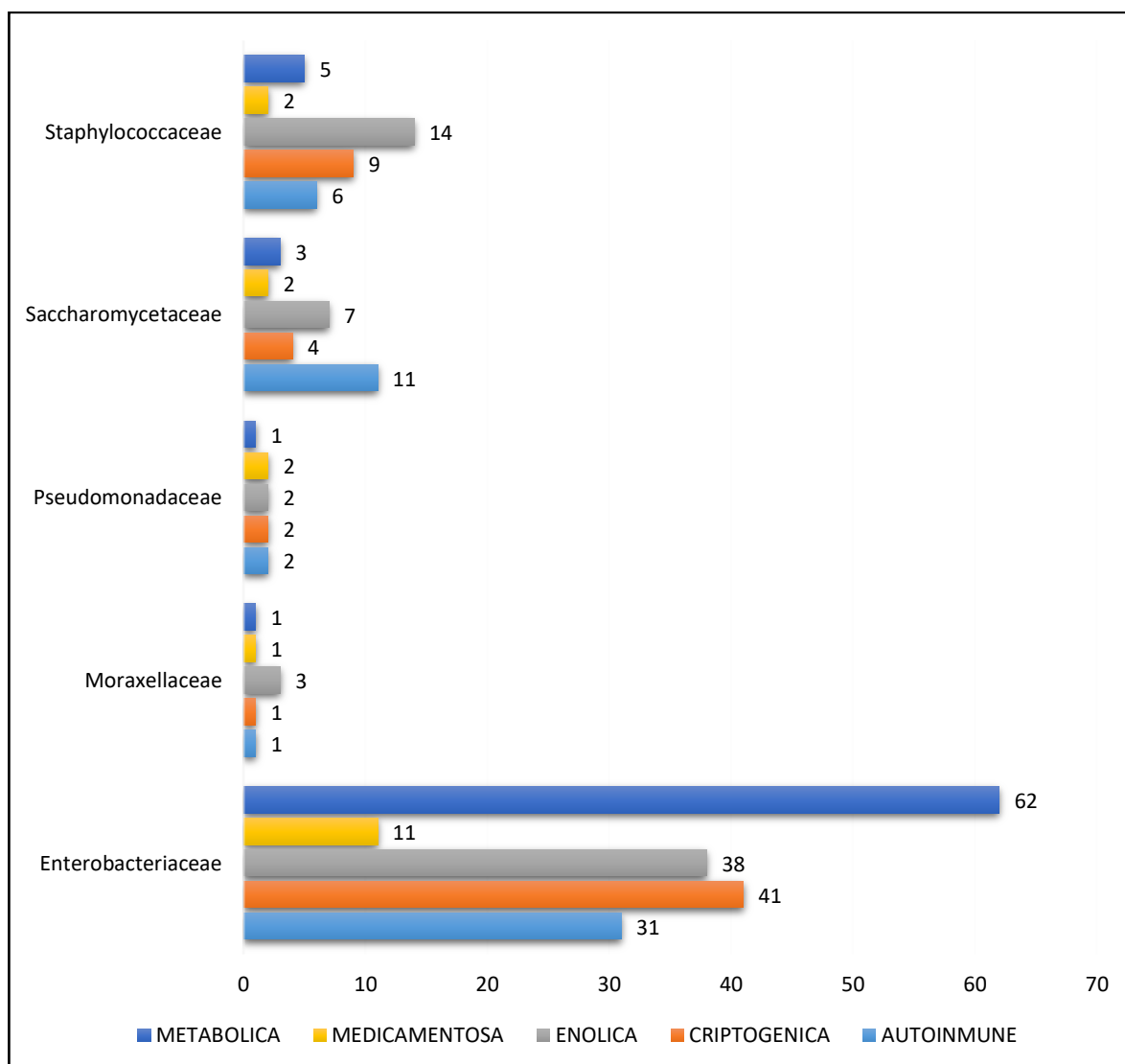
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

En el análisis de las cepas resistentes por etiología, la *Escherichia coli* BLEE es la cepa predominante en cuatro de las cinco principales etiologías de cirrosis, solo superado muy discretamente en la etiología medicamentosa por

la *Pseudomona aeruginosa* multirresistente. Aun así, los cambios son discretos entre todas las cepas analizadas y por lo tanto hay marcada heterogeneidad debido a la dispersión de datos.

Gráfico 30 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y LA FAMILIA DE CEPAS AISLADAS POR CULTIVO.



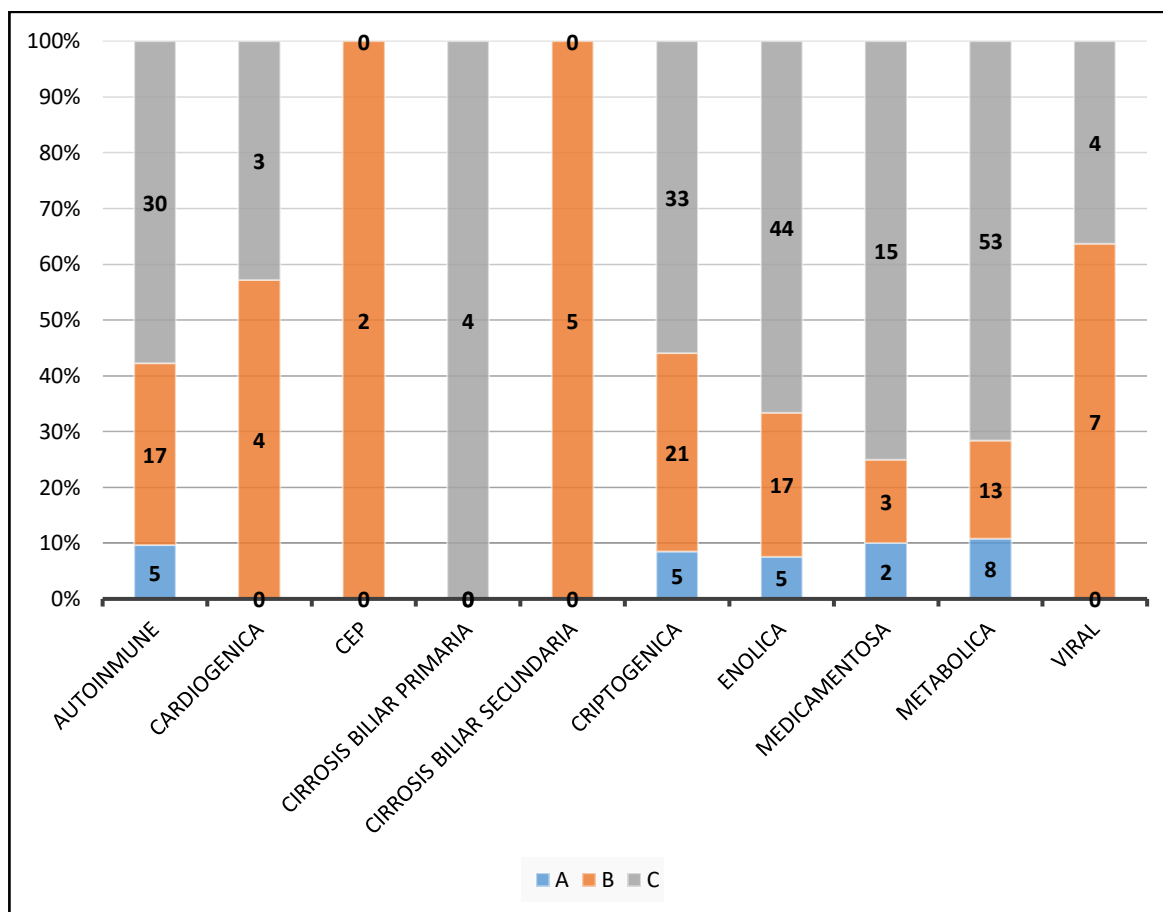
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

Este estudio reporta que el grupo más representativo de bacterias gram negativas del phylum Enterobacteriaceae son las predominantes en las etiologías metabólica, criptogénica y autoinmune. Solo superada de forma muy discreta por el phylum de gram positivos Staphylococcaceae para la cirrosis de origen enólica. El phylum Pseudomonadaceae y Moraxellaceae son las menos representativas para todas las etiologías. El phylum Saccharomycetaceae es el tercero más representativo.

4.2.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA CLASIFICACIÓN DEL SCORE DE CHILD TURCOTTE PUGH POR ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS.

Gráfico 31 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA CLASIFICACION DEL SCORE DE CHILD TURCOTTE PUGH POR ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS



Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

La asociación del score pronóstico y de severidad Child Pugh Turcotte con las etiologías de la cirrosis tiene una distribución bastante homogénea en pocas causas, reporta que los pacientes más enfermos, categorizados en el grado C de la escala, predominantemente son portadores de una hepatopatía

crónica de origen metabólico, enólico y criptogénica respectivamente, los pacientes catalogados en el grado B del score predominan en la cirrosis criptogénica y con similar representación en la cirrosis enólica y la causada por hepatitis autoinmune. Finalmente, aquellos con grado A no tienen un porcentaje representativo en el universo muestral.

4.2.3.3. ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL SCORE DE MELD-NA Y LA ETIOLOGÍA DEL PACIENTE CON CIRROSIS.

En cuanto al análisis del score del Meld-Na y la etiología de la cirrosis se ha encontrado que la media más baja con 12 puntos la atribuye la cirrosis biliar secundaria, mientras que la más alta de todas es la de origen medicamentoso con 21 puntos, sin embargo, la diferencia entre ellas no es muy amplia y por lo tanto no hay una amplia heterogeneidad, el análisis del valor de p es de 0.00768 por lo que tampoco representa este un valor que tenga significancia estadística para este análisis.

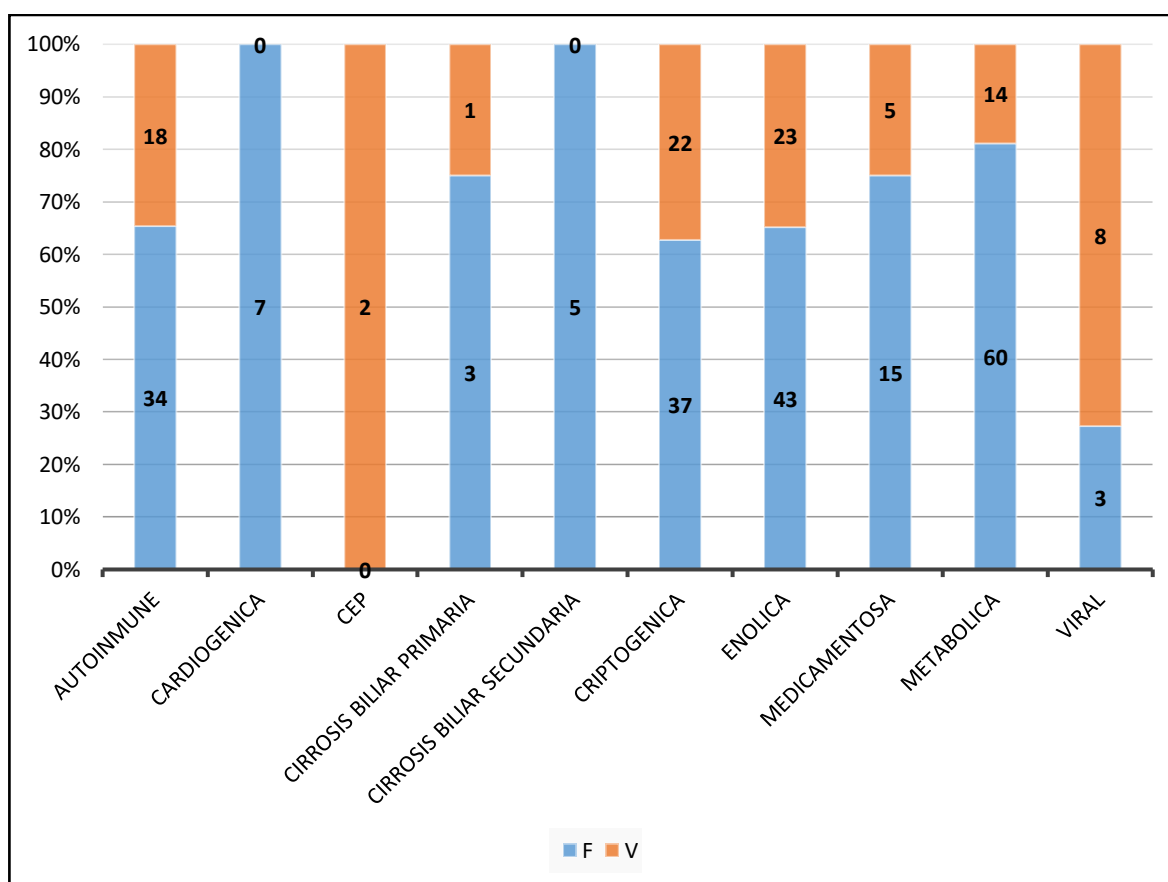
4.2.4. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

4.2.4.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS EN RELACIÓN AL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.

La mortalidad en relación a la etiología de la cirrosis es heterogénea para todas las causas, mostrando al momento del corte transversal del estudio únicamente una supervivencia superior al 50% para los pacientes portadores

de colangitis esclerosante primaria y la cirrosis de etiología viral, para el resto de causas los datos se encuentran dispersos, pero supera el número de fallecidos al de sobrevivientes en más del 50%. Sin embargo, al analizar individualmente la etiología metabólica por ser la más representativa del grupo, el Odds ratio sugiere asociación, pero su valor de $p = 0.0096$ no es estadísticamente significativo.

Gráfico 32 ANÁLISIS MULTIVARIAL DE LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS EN RELACIÓN AL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.



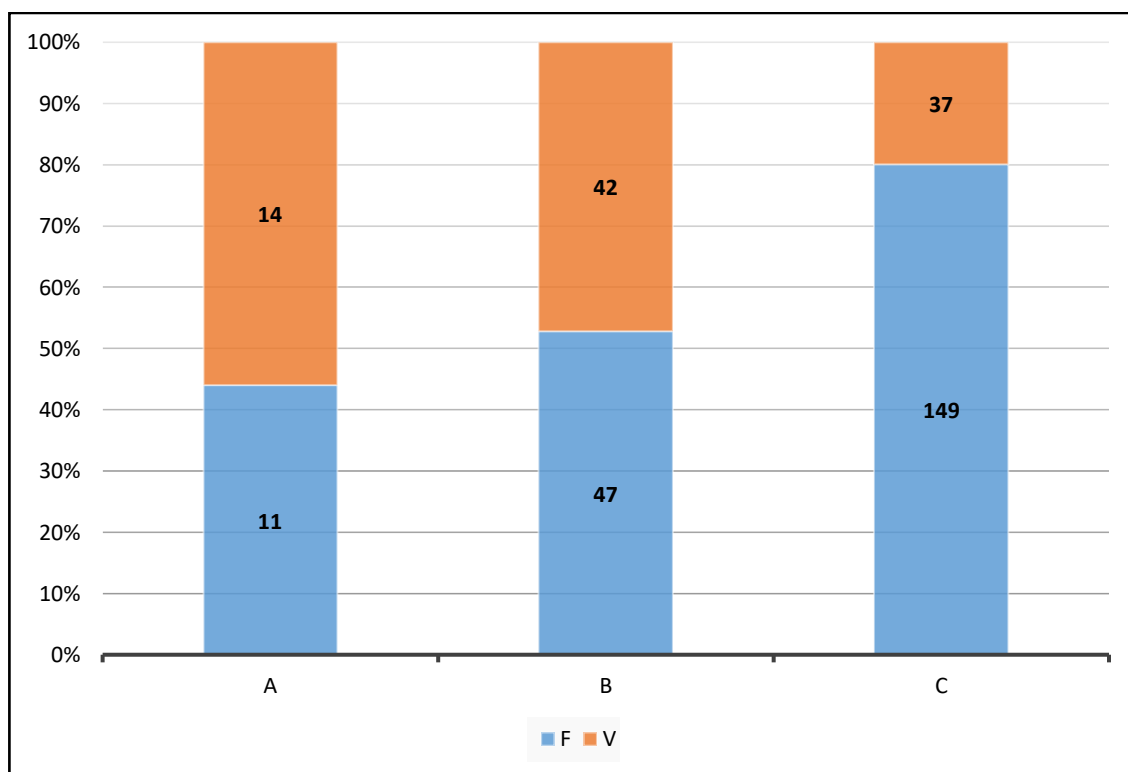
Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.2.4.1. ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL GRADO DEL SCORE CHILD TURCOTTE PUGH Y EL ESTADO AL ALTA DE LA HOSPITALIZACIÓN.

La mortalidad en relación al score de Child Turcotte Pugh, reporta en este estudio una relación proporcional y ascendente en cuanto a la severidad, mientras los pacientes son portadores de un grado más avanzado en el score la mortalidad se incrementa, desde el grado B y C se puede ver que esta relación es superior al 50% para los pacientes fallecidos, mientras que los pacientes con grado A esta es discretamente menor.

Gráfico 33 ANÁLISIS MULTIVARIAL DEL GRADO DE CHILD TURCOTTE PUGH Y EL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN



Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

4.2.4.1. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL SCORE B Y C DE CHILD TUCOTTE PUGH Y EL ESTADO AL ALTA DE LA HOSPITALIZACIÓN.

En una recategorización de los pacientes que cursan con mortalidad menor al 50% y superior al mismo, podemos reportar en este estudio que los pacientes agrupados en los grados de mayor severidad, tanto de mortalidad como de afectación hepática (Grado B y C) tienen 3.1 veces más posibilidades de fallecer durante la hospitalización en comparación de los catalogados en grado A, esto con un intervalo de confianza del 95% y cuyo resultado presenta un valor estadísticamente significativo en esta relación, dado por un valor de p de 0.0047.

4.2.4.1. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL PUNTAJE DE MELD-NA Y EL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.

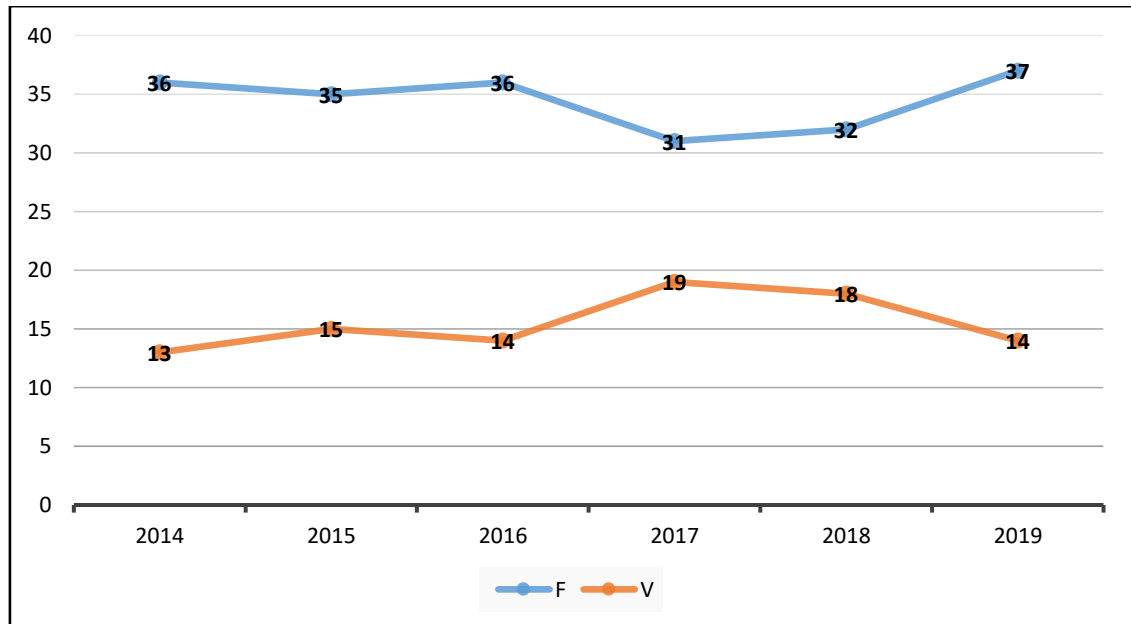
La valoración de mortalidad en base al puntaje del Meld-Na y el estado al alta del paciente reporta que los pacientes que fallecieron durante la hospitalización eran portadores de un puntaje en promedio de 20 puntos, mientras que aquellos pacientes que sobrevivieron a la hospitalización eran portadores de un puntaje 15 puntos en promedio, los dos grupos superando el punto de corte para ingresar en lista de espera para transplante hepático.

4.2.4.1. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL PUNTAJE DE MELD-NA Y EL ESTADO AL ALTA DE HOSPITALIZACIÓN.

Respecto al análisis de letalidad para las enfermedades infecciosas más prevalentes acorde a los días de hospitalización, este estudio reporta que el promedio de estancia hospitalaria de los pacientes que fallecieron fue de 10 días, mientras que los pacientes que sobrevivieron fue de 17 días, mediante esta medición de letalidad se encuentra una asociación estadísticamente significativa dado por un valor de $p = 0.00029$ para las asociaciones planteadas.

4.2.4.1. ANÁLISIS DE MORTALIDAD POR AÑO DE HOSPITALIZACIÓN.

El análisis de mortalidad por año de estudio, recaba que esta se ha mantenido con discretas oscilaciones que no son representativas entre sí pero que marcan la pauta sobre la alta mortalidad que representan las infecciones bacterianas más frecuentes en los pacientes con cirrosis.

Gráfico 34 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR AÑO DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN

Fuente: Tomada de base de datos.

Elaboración: Armas Rivadeneira (2020)

CAPITULO V

5. DISCUSIÓN

Este estudio que tuvo como objetivo principal, caracterizar el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas frecuentes en los pacientes con cirrosis y la variabilidad respecto al uso de fármacos antibióticos, ha permitido plantear la siguiente discusión.

En cuanto a la distribución de los grupos de edad, esta investigación arroja que el universo estudiado se compone de pacientes entre la segunda y novena década de la vida, sus resultados son reproducibles y validados si citamos el estudio de (Villalba Leiva, 2018), quien tras realizar un análisis comprendido entre los años 2009 hasta 2017, reporta en su muestra que los grupos etarios oscilan entre los 32 y 93 años de edad, considerando que los dos estudios científicos comparten el tipo de metodología estadística y se aplicaron a la misma población, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, servicio de Gastroenterología. Así mismo la distribución por género no presenta una variación porcentual significativa, manteniendo el predominio del género masculino en ambos estudios con una diferencia menor al 3%.

Pik Eu Chan reporta es un análisis demográfico de 564 pacientes con cirrosis, la media de edad se localizaba en los 60.9 años con una desviación típica de 12.5 años, muy similar al presente estudio y la distribución por género fue similar con predominio masculino en el 63% (Chang et al., 2015).

Estos datos con una pequeña variabilidad estadística entre ellos, puede estar condicionada por los criterios de inclusión y exclusión, mientras el estudio de Leiva y colaboradores consideró pacientes en fase compensada y descompensada para su estudio, en esta investigación solo se ha incluido pacientes que cursan la fase descompensada de la enfermedad y con criterio de hospitalización. De todas formas, la variación es mínima y reproduce claramente el grupo etareo afectado en la sexta década de vida como el más comprometido por esta patología.

En cuanto a la etiología causante de la cirrosis, este estudio reporta como primera causa al origen metabólico o denominada enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), seguida de la cirrosis enólica y en tercer lugar aquella catalogada de origen criptogénico. El estudio de (Thuluvath et al., 2018), realizó una caracterización de los pacientes con cirrosis criptogénica y postuló la posibilidad de tratarse realmente de pacientes con NAFLD subdiagnosticados, si bien no hay una relación lineal que lo pruebe es importante resaltar que desde el 2002 al 2016, en el universo poblacional estudiado por (Thuluvath et al., 2018), la frecuencia de pacientes con cirrosis NAFLD se incrementó del 1% al 16% a medida que los pacientes con cirrosis

criptogénica se redujo del 8% al 4%. Sugiriendo así la posibilidad que un grupo de pacientes estén erróneamente catalogados como sin etiología.

En cuanto al análisis multivarial por género y la etiología de la cirrosis, vemos claramente que NAFLD como causa de cirrosis predomina en las mujeres, esta asociación puede estar dado acorde a la explicación de (Lonardo et al., 2019), quien reporto en su artículo que la enfermedad hepática grasa es más severa y frecuentes en hombres, sin embargo las mujeres son las que más cirrosis desarrollan al llegar a la menopausia, postulando así la posibilidad de un efecto protector hormonal de las mujeres durante la edad fértil, si bien esta asociación es insuficiente según lo reporta, se requiere profundizar los estudios para dilucidar esto. Para el resto de etiologías reportadas, claramente el predominio independiente de la edad, se marca más en mujeres (Manns et al., 2015). Acorde al estudio de Leiva y colaboradores, la cirrosis enólica es más prevalente en hombres.

Tomemos en cuenta los hechos, primero la enfermedad del hígado graso es la patología más frecuente en el continente americano, el metaanálisis de Younossi y colaboradores en 22 países corrobora este dato (Younossi et al., 2016). Segundo, de ella deriva el espectro de inflamación hepática que potencialmente conduce a la cirrosis. Tercero, considerando que el aumento de esta prevalencia linealmente va de la mano de comorbilidades como la obesidad, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, podemos inferir que la cirrosis

de origen metabólica será la principal causa de cirrosis a corto y mediano plazo, desplazando a etiologías más popularmente conocidas como la alcohólica (Perumpail et al., 2017). Hoy en día la cirrosis por NAFLD es la segunda causa de trasplante en los Estados Unidos (Bellentani, 2017).

El estudio de Setiawan y colaboradores tomó 5783 pacientes, donde 2208 se encontraban ya en fase de cirrosis y los restantes 3575 pacientes presentaban algún grado de hepatopatía crónica. Reporto en relación a la etiología que NAFLD es la causa más común de hepatopatía en el 52% de los casos, seguida de la enólica en el 21%. Asimismo estratificó por etnias que la cirrosis metabólica es más común en Japonenes, Americanos y Latinos con el 32%, el origen enólico fue más común en etnia blanca 38.2% y la hepatitis viral tipo C es más común en afroamericanos (Setiawan et al., 2016).

Respecto al score de severidad y pronóstico, hemos encontrado en este estudio que casi la totalidad de la muestra se encuentra en los dos últimos grados (B y C) del score Child Turcotte Pugh, predominando esta última con el 62% de los casos, por otra parte el estudio de (Villalba Leiva, 2018) reporto que el 52% de su población ocupa el grado B, mientras el 45.8% el grado C. Este 10% de diferencia en el grado C a favor de este estudio puede estar justificado porque se estudió solo pacientes con fase descompensada,

criterio de hospitalización, y ello lógicamente condiciona un estado de severidad mayor que el comparado no refleja.

Respecto al Meld-Na score, el 75% de los pacientes de este estudio tienen 24 puntos, mientras que la investigación de (Villalba Leiva, 2018) obtiene de promedio un puntaje de 21 puntos utilizando el score de Meld, una cifra comparable en los dos estudios de investigación, tomando en cuenta que la población estudiada comparte características epidemiológicas. Sin embargo, es fundamental resaltar que el score de Meld-Na al incorporar el sodio a la ecuación, permite valorar de forma más real el pronóstico a los pacientes con hiponatremia dilucional y ascitis, mismos que representan un tercio de los cirróticos en fase descompensada (Biggins et al., 2006) y por lo tanto es la que hemos empleado para nuestro análisis, al proveernos una predicción de sobrevida más acertada.

El análisis de la estancia hospitalaria en este estudio arroja que la media hospitalización fue una semana en el 50% de pacientes ingresados por alguna patología de infecciosa. El estudio de (Zubieta-Rodríguez et al., 2017), quien comparte la metodología epidemiológica, reporta que la estancia media fue 9 días en los pacientes que sobrevivieron y 6 días para quienes fallecieron durante la hospitalización, destacando que el grupo más representativo lo componía los pacientes con choque séptico.

Esta investigación también ha reportado la alta mortalidad en el grupo, el 69 % de los pacientes analizados fallecieron durante la estancia hospitalaria, bastante alejado del análisis demográfico de (Zubieta-Rodríguez et al., 2017) que reportó el 23.4% de pacientes fallecidos. Esto puede estar dado por el hecho que las etiologías de ingreso a hospitalización que Zubieta y colaboradores expone son variadas, desde hemorragia digestiva hasta desequilibrio hidroelectrolítico, sin embargo, su análisis reconoce también que el riesgo relativo de muerte hospitalaria es 4 veces mayor para aquellos que ingresaron por algún proceso infeccioso versus cualquier otra causa. Lo cual reafirma los resultados de mortalidad en casi las tres cuartas partes del universo estudiado en nuestra investigación.

Otros estudios comparten valores de mortalidad similares o muy representativos para los pacientes cirróticos hospitalizados por procesos infecciosos, pues es un factor de riesgo de mortalidad independiente, por ejemplo, Valenzuela y colaboradores reporta 70%, Levesque y colaboradores 81.6%, Oliveira y colaboradores 63.9%, de esta forma se corrobora la alta mortalidad reportada en esta investigación (Zubieta-Rodríguez et al., 2017).

Cannon y colaboradores corrobora que hay pacientes que pueden cursar más de un proceso infeccioso concomitante, esta particularidad proporciona un riesgo relativo de 4.4 veces más probable de fallecer durante los próximos 30 días de seguimiento (Cannon et al., 2020). Naturalmente los pacientes con más alta mortalidad de nuestra investigación, se asocia a los grados B y C

del score de Child Tucothe Pugh, con significancia estadística comprobada. La letalidad respecto al score Meld-Na arroja que los pacientes con infecciones bacterianas fallecieron mucho antes que los pacientes que no lo hicieron pero que ameritaron más días de hospitalización, pudiendo inferir de esta manera que la letalidad de las infecciones bacterias en los pacientes con cirrosis es elevada.

El perfil microbiológico reportado en este estudio indica que el 70% de los cultivos analizados poseen microorganismos gram negativos, si consideramos que la translocación bacteriana es una de los mecanismos patógenos más comunes en pacientes cirróticos, justifica el hallazgo de Meroni y colaboradores respecto a la caracterización de la microbiota en la enfermedad hepática alcohólica, donde las bacterias gram negativas son predominantes (Meroni et al., 2019), igualmente (Ekpanyapong & Reddy, 2019) en una cohorte de 1302 pacientes reportó 58% de bacterias gram negativas, 38% gram positivos y un 4% de hongos.

En cuanto a las 41 cepas aisladas de este estudio considerando la disbiosis presente, (Thursby & Juge, 2017) reporta en su estudio firmas microbianas diferentes por países, lo que sugiere que factores ambientales, dieta y genética del huésped influye en su composición. Por lo tanto los datos obtenidos contrastan con el reporte microbiológico de la literatura como era esperado, por ejemplo, el estudio de (Thursby & Juge, 2017) que reporta una

microbiota de 2172 especies diferentes, compuesta por 12 familias de microorganismos, de las cuales el 93.5% son Proteobacterias, Firmicutes, Actinobacterias y Bacteroidetes, principalmente son anaeróbicos y colonizan los 400 metros cuadrados de superficie que el tracto gastrointestinal posee en condiciones fisiológicas. Sin embargo, la disbiosis como parte fundamental de la fisiopatología que modula la cirrosis, ha condicionado en esta investigación que las familias de Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae y Saccharomycetaceae predominen en al menos el 90% de todos los cultivos aislados, con un claro predominio superior al 60% de enterobacterias.

Llama la atención en este estudio que la tercera familia involucrada en las infecciones más frecuentes son micóticas con la especie *Candida Albicans* primero, todos ellos sensibles al fluconazol, sin embargo este reporte tiene buena relación con los resultados de (Koch & Tacke, 2018), donde caracterizo las infecciones micóticas en pacientes con cirrosis y de ello extrajo que la mayoría se asocian al contagio nosocomial y se gesta en los pacientes con un Meld sobre 25 puntos principalmente. En nuestro estudio el 75% de la población es portadora de un puntaje Meld de al menos 24 puntos en promedio. En el estudio prospectivo multicéntrico intercontinental de (Ekpanyapong & Reddy, 2019) el 4% de los cultivos aislados son por hongos, nuestro estudio reporto una infección del 6.7% por *Candida Albicans*, es decir, hay correlación con la bibliografía reportada.

En cuanto a las cepas que ofrecen mecanismos de resistencia antimicrobiana, 11 microorganismos son portadores de la capacidad de producción de betalactamasas (BLEE) y carbapenemasas (KPC) en casi el 60%, sin embargo, esta realidad no es ajena a reporte como el de (Ekpanyapong & Reddy, 2019) respecto al aumento de la prevalencia en bacterias multidrogo resistentes en pacientes cirróticos, si bien esto varia acorde las comunidades estudiadas, las tasas más altas se dan en medio ambientes hospitalarios. También al confrontar datos con esta investigación, reportamos que las Enterobacterias BLEE son predominantes en los cultivos aislados, situación que según Ekpanyapong y colaboradores se repite en el sur de Europa y Asia.

(Ekpanyapong & Reddy, 2019) reporta en su estudio que las cepas resistentes más frecuentes del paciente con cirrosis son las Enterobacterias BLEE, *Pseudomona aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophila*, *Acinetobacter baumannii*, SAMR y vancomicina resistentes. Si confrontamos esta información con la obtenida por esta investigación, encontramos que todas las cepas antes descritas fueron aisladas en cultivo, y más importante aún que nuestro estudio encontró a cuatro de las cinco especies antes mencionadas, ocupando en frecuencia los quince microorganismos más prevalentes. La *Stenotrophomona maltophila* fue la única cepa que se

encontró en los restantes 45 aislados casos, y cuyo porcentaje no es representativo.

Aun así, la prevalencia global de Ekpanyapong y colaboradores para bacterias multirresistentes fue del 34% vs el 26.8% que reporta nuestro estudio, considerablemente menor en la valoración global, pero en la cuantificación del grupo de bacterias resistentes vs multirresistentes, reportamos que 45.4% de las 11 cepas resistentes de nuestro estudio son MDROs. También es importante destacar que, tras excluir las cepas fúngicas aisladas, la distribución de sensibilidad y resistencia en los cultivos fue del 44.7% vs 44.3% respectivamente, bastante mayor a lo reportado. Esto puede ser debido a que el perfil microbiológico estudiado no está limitado, varios pacientes han tenido requerimiento de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos por periodos prolongados, han tenido estancia en emergencias por falta de espacio físico en piso de hospitalización y otros han sido referidos de otras instituciones de salud, elevando así el porcentaje de cepas resistentes.

La cohorte estudiada por (Zubieta-Rodríguez et al., 2017) reporta que la principal causa de hospitalización fue procesos infecciosos en general con un 68.4%. Por otra parte, en este estudio reportamos la infección del tracto urinario como el proceso infeccioso más prevalente en la población estudiada con 48.7%, seguido de las bacteremias 19.7%, en tercer lugar, infecciones

del tracto respiratorio 17%, cuarto lugar la peritonitis bacteriana espontanea 9% y finalmente infecciones de partes blandas 5.7%.

El estudio de (Cannon et al., 2020) reporta también la ITU como la infección más frecuente con un 52%, seguido de la peritonitis bacteriana espontanea 23%, discrepando en orden con esta investigación que la coloca a la PBE en cuarto lugar de frecuencia, esto puede estar dado pues se han excluido las peritonitis bacterianas espontaneas diagnosticadas por citoquímico únicamente y con cultivo negativo (Villalba Leiva, 2018), solo se ha incluido aquellas con cultivo positivo y por lo tanto considerando la sensibilidad del cultivo de líquido ascítico que no es alta (alrededor del 40%), se posiciona este proceso infeccioso abdominal como uno de los cinco más frecuentes pero no el segundo más prevalente (Runyon & Hoefs, 1984). Para (Ekpanyapong & Reddy, 2019) la peritonitis bacteriana espontánea fue la primera causa de infección bacteriana.

(Angeli, 2018) reporta en un estudio randomizado con 94 pacientes que la infección más prevalente fue la infección del tracto urinario con 46%, seguida de la peritonitis bacteriana espontanea con 22% y en tercer lugar la neumonía comunitaria con el 19%. Si contrastamos lo reportado por Angeli y colaboradores, coincidimos en el reporte microbiológico de este estudio sobre las cinco infecciones bacterianas más frecuentes que afectan a la población de pacientes con hepatopatía crónica, aunque no en la relación porcentual,

esto puede estar influenciado por la cantidad de pacientes estudiados, así como el ambiente geográfico en el cual se dio.

Los factores de riesgo independiente para esta población de portar bacterias multirresistentes depende también del tipo de infección, así la infección respiratoria presenta 3.2 veces más riesgo, la infección del tracto urinario presenta 2.4 veces más riesgo y la infección de partes blandas presenta 2.9 veces más riesgo de portar microorganismos multirresistentes, sobre todo si estos son adquiridos durante la hospitalización (Ekpanyapong & Reddy, 2019).

La mortalidad depende del perfil microbiológico a tratarse así como de la premura con la que se llega al diagnóstico (Rajiv Jalan, 2014), la letalidad de las infecciones en los pacientes con cirrosis de este estudio reporta una mortalidad cercana al 70%, y tomando en cuenta que el principal gatillante de un ACLF son las infecciones, la letalidad en este grupo de pacientes es alto (Fernández, 2018).

En nuestro estudio, en cuanto al uso de antibiótico empírico para el tratamiento de las infecciones bacterianas, el 90% se agrupa en cuatro fármacos diferentes, tres de los cuales tienen espectro ampliado de acción y por ello el 70% de la muestra estudiada fue expuesta a ellos a su arribo a hospitalización. Respecto a ello Cannon y colaboradores ya lo advertía en

su reporte, antes del año 2000, el porcentaje de bacterias multirresistentes era menor al 10%, sin embargo, al 2011 este panorama subió al 23%, justificando este hallazgo por el uso prolongado de quinolonas para profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea, esta situación también la evidenciamos en nuestro estudio donde se evidencia un aumento paulatino de las cepas resistentes durante los últimos seis años. Afortunadamente las bacterias gram negativas, además de ser las más frecuentes, mantienen la sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación que son usadas de forma empírica (Cannon et al., 2020).

(Rajiv Jalan, 2014) expone con claridad en su guía de práctica clínica que las cefalosporinas de tercera generación deben ser utilizadas como el gold standard de tratamiento empírico para las infecciones adquiridas en la comunidad, mientras que el tratamiento de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud se debe realizar en base a los perfiles microbiológicos locales, como es uno de los objetivos principales de este estudio de investigación. Siguiendo esa premisa se corrobora que el tratamiento de los últimos seis años en la población estudiada sigue las recomendaciones internacionales, al menos para las infecciones comunitarias.

Es fundamental conocer el perfil bacteriológico local, pues las bacterias multirresistentes presentan una tasa de respuesta al tratamiento empírico del 40%, es decir 20% menos que las cepas no portadoras de resistencia

antibiótica (Ekpanyapong & Reddy, 2019). Para el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales se recomienda como base el uso de carbapenémicos, monoterapia o combinado (Cannon et al., 2020), pero siempre debe ser basado en el perfil microbiológico local, como Angeli y colaboradores lo cita.

Las fortalezas del estudio principalmente son el tamaño de la muestra analizado, la duración del estudio (6 años), la información recabada respecto al perfil microbiológico encontrado (cultivos, sensibilidades y resistencias, antibiograma y otras características de los microorganismos aislados) así como variables patológicas y sociodemográficas de los pacientes en estudio. Una muy importante representa el levantamiento de información local que puede ser actualizado periódicamente en el servicio.

Las debilidades identificadas del estudio son la limitada cantidad de cultivos que son positivos en función de la sensibilidad y especificidad del método para diferentes enfermedades infecciosas, también hemos encontrado un incompleto reporte de microorganismos en el expediente clínico que podría sugerir contaminación, casos aislados y excluidos del estudio. También es importante considerar el tiempo de procesamiento de la muestra, es decir la fase pre analítica, pues desde la toma de la muestra hasta su análisis en el laboratorio es una información que no contamos y podría influir en la conservación de la muestra. Finalmente, no se cuenta con un estudio local

en esta población de sensibilidad antibiótica que permita comparar los resultados aquí obtenidos.

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- La cirrosis afecta predominantemente a los pacientes que componen la sexta década de vida en promedio, el género masculino es predominante.
- La etiología de cirrosis predominante en mujeres es de origen metabólico y en hombres el origen alcohólico.
- Sobre el noventa por ciento de pacientes con infecciones bacterianas y cirrosis en fase descompensada, son portadores de un puntaje Meld de 24 puntos y un Child Turcotte Pugh B o C.
- La mortalidad de las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos portadores de scores pronósticos avanzados en severidad es alta, siete de cada diez pacientes fallecen en este contexto.
- Los microorganismos gram negativos son predominantes en el paciente cirrótico en un setenta por ciento, así como en las tres primeras de las cinco cepas bacterias más frecuente aisladas.
- Casi el veinte y siete por ciento de las cuarenta cepas aisladas está conformado por microorganismo resistentes o multirresistentes.
- Las enterobacterias son el phylum predominante que compone en casi el setenta por ciento la microbiota del paciente cirrótico.
- La infección del tracto urinario es la infección bacteriana más frecuente que afecta los pacientes cirróticos y el principal microorganismo responsable es la Escherichia coli sensible y BLEE.
- Las cefalosporinas, quinolonas y carbapenemicos son tres antibióticos empíricamente usados con más frecuencia y se encuentran dentro de los cinco más prevalentes.

- El análisis retrospectivo de los últimos seis años denota una tendencia en aumento para los microorganismos resistentes a los antibióticos.
- Las cefalosporinas y otros tipos sintéticos de penicilinas y familias afines son los antibióticos que durante los últimos seis años tienen una prevalencia de uso mayor y sostenida a medida que se reduce porcentualmente el uso de quinolonas.
- Los mecanismos de resistencia antibiótica más frecuentemente aislados por cultivos son las bacterias productoras de betalactamasas y de carbapenemasas.
- La cirrosis de origen metabólico, criptogénico y autoinmune son las principales causas que concentran la mayor cantidad de microorganismos resistentes.
- Las infecciones del tracto urinario y las bacteremias son las enfermedades infecciosas que agrupan la mayor parte de bacterias resistentes a los antibióticos.
- La letalidad de las infecciones bacterianas es alta, los pacientes que fallecieron lo hacen en promedio los primeros diez días, mientras que aquellos sobrevivientes debieron cursar una hospitalización promedio de diez y siete días.

6.2. RECOMENDACIONES

- Es fundamental conocer la etiología causal de la cirrosis para orientar el tratamiento específico.
- Es necesario detectar precozmente y con un índice alto de sospecha la presencia de una infección bacteriana para brindar un tratamiento oportuno.
- El uso regularizado de scores pronósticos y de riesgo son de gran utilidad para predecir la mortalidad del paciente.
- Contar un perfil microbiológico local y actualizado es fundamental para tomar decisiones terapéuticas basados en la mejor evidencia disponible.

- Fomentar la elaboración dinámica de reportes epidemiológicos en el servicio, brindaran la pauta a seguir para el mejorar el manejo empírico antibiótico de las infecciones bacterianas.
- Recomiendo tomar este levantamiento local de información como el primero paso para realizar un esfuerzo mancomunado e interdisciplinario que permita actualizar periódicamente esta base de datos.

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA

- Andramuño, C. de L. (2019). *Cuadro Nacional de Medicamentos Básico Decima Revisión* (10 ma).
- Angeli, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, *69*, 55.
- Arab, J. P., Martin-Mateos, R. M., & Shah, V. H. (2018). Gut–liver axis, cirrhosis and portal hypertension: The chicken and the egg. *Hepatology International*, *12*(S1), 24-33.
<https://doi.org/10.1007/s12072-017-9798-x>
- Arroyo, V., Angeli, P., Moreau, R., Jalan, R., Claria, J., Trebicka, J., Fernández, J., Gustot, T., Caraceni, P., Bernardi, M., investigators from the EASL-CLIF Consortium, Grifols Chair, & European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EFClif). (2020). The Systemic Inflammation Hypothesis: Towards a New Paradigm of Acute Decompensation and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Journal of Hepatology*.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.048>
- Arvaniti, V., D’Amico, G., Fede, G., Manousou, P., Tsochatzis, E., Pleguezuelo, M., & Burroughs, A. K. (2010). Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology*, *139*(4), 1246-1256.e5.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019>
- ASALE, R.-, & RAE. (s. f.). *Cirrosis | Diccionario de la lengua española*. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. Recuperado 16 de julio de 2020, de
<https://dle.rae.es/cirrosis>
- Ascione, T., Di Flumeri, G., Boccia, G., & De Caro, F. (2017). Infections in patients affected by liver cirrhosis: An update. *Le Infezioni in Medicina*, *25*(2), 91-97.

- Augustin, S., Pons, M., & Genesca, J. (2017). Validating the Baveno VI recommendations for screening varices. *Journal of Hepatology*, *66*(2), 459-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.027>
- Bajaj, J. S., Heuman, D. M., Hylemon, P. B., Sanyal, A. J., White, M. B., Monteith, P., Noble, N. A., Unser, A. B., Daita, K., Fisher, A. R., Sikaroodi, M., & Gillevet, P. M. (2014). Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of Hepatology*, *60*(5), 940-947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.019>
- Bajaj, J. S., Kakiyama, G., Cox, I. J., Nittono, H., Takei, H., White, M., Fagan, A., Gavis, E. A., Heuman, D. M., Gilles, H. C., Hylemon, P., Taylor-Robinson, S. D., Legido-Quigley, C., Kim, M., Xu, J., Williams, R., Sikaroodi, M., Pandak, W. M., & Gillevet, P. M. (2018). Alterations in gut microbial function following liver transplant. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, *24*(6), 752-761. <https://doi.org/10.1002/lt.25046>
- Barnett, R. (2018). Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*, *392*(10144), 275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31659-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31659-3)
- Barriere, S. L. (2015). Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *16*(2), 151-153. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.983077>
- Bedossa, P., & Poynard, T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *24*(2), 289-293. <https://doi.org/10.1002/hep.510240201>

- Bellentani, S. (2017). The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37 Suppl 1, 81-84. <https://doi.org/10.1111/liv.13299>
- Bernardi, M., Angeli, P., Claria, J., Moreau, R., Gines, P., Jalan, R., Caraceni, P., Fernandez, J., Gerbes, A. L., O'Brien, A. J., Trebicka, J., Thevenot, T., & Arroyo, V. (2020). Albumin in decompensated cirrhosis: New concepts and perspectives. *Gut*, 69(6), 1127-1138. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318843>
- Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B., & Arroyo, V. (2015). Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology*, 63(5), 1272-1284. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>
- Biggins, S. W., Kim, W. R., Terrault, N. A., Saab, S., Balan, V., Schiano, T., Benson, J., Therneau, T., Kremers, W., Wiesner, R., Kamath, P., & Klintmalm, G. (2006). Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*, 130(6), 1652-1660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>
- Brusoni, S. (2017, mayo 3). *Efectos de la albúmina en pacientes cirróticos con infecciones distintas a peritonitis bacteriana espontánea*. *Gastroenterología Latinoamericana*. <https://gastrolat.org/efectos-de-la-albumina-en-pacientes-cirroticos-con-infecciones-distintas-a-peritonitis-bacteriana-espontanea/>
- Bunchorntavakul, C., Chamroonkul, N., & Chavalitdhamrong, D. (2016). *Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance*. 8(6), 16.
- Campion, M., & Scully, G. (2018). Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-escalation. *Journal of Intensive Care Medicine*, 33(12), 647-655. <https://doi.org/10.1177/0885066618762747>

- Cannon, M. D., Martin, P., & Carrion, A. F. (2020). Bacterial Infection in Patients with Cirrhosis: Don't Get Bugged to Death. *Digestive Diseases and Sciences*, *65*(1), 31-37. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05943-6>
- Caraceni, P., Domenicali, M., Tovoli, A., Napoli, L., Ricci, C. S., Tufoni, M., & Bernardi, M. (2013). Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *European Journal of Internal Medicine*, *24*(8), 721-728. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.015>
- Casado-Martín, M., González-García, J., Rodríguez-Manrique, M., Lázaro-Sáez, M., & Amat-Alcaraz, S. (2010). *INFECCIONES BACTERIANAS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA*. *33*, 6.
- Chang, P. E., Wong, G. W., Li, J. W., Lui, H. F., Chow, W. C., & Tan, C. K. (2015). Epidemiology and Clinical Evolution of Liver Cirrhosis in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, *44*(6), 218-225.
- Chiang, J. Y. L., & Ferrell, J. M. (2018). Bile Acid Metabolism in Liver Pathobiology. *Gene Expression*, *18*(2), 71-87. <https://doi.org/10.3727/105221618X15156018385515>
- Colombato, L., Bandi, J. C., Fernández, N., Mendizabal, M., Paz, S., Romero, G., Suárez, A., Villaverde, A., & Vorobioff, J. (2015). *Guías de Manejo de las Várices Esófago—Gástricas 2015*. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.
- D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology International*, *12*(1), 34-43. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9808-z>
- De Roza, M. A., Kai, L., Kam, J. W., Chan, Y. H., Kwek, A., Ang, T. L., & Hsiang, J. C. (2019). Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis.

World Journal of Gastroenterology, 25(33), 4933-4944.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i33.4933>

Do, K. R. P. (2019). *Chapter 13—Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis*.

Dong, T. S., Jacobs, J. P., & Hussain, S. K. (2019). Microbial Profiles of Cirrhosis in the Human Small Intestine. *Current Gastroenterology Reports*, 21(10), 50.

<https://doi.org/10.1007/s11894-019-0717-2>

Ekpanyapong, S., & Reddy, K. R. (2019). Infections in Cirrhosis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 17(2), 254-270. <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00229-2>

Elfert, A., Abo Ali, L., Soliman, S., Ibrahim, S., & Abd-Elsalam, S. (2016). Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(12), 1450-1454.

<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000724>

Fernández, J. (2018). *Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe*. 53.

Fernández, J., & Gustot, T. (2012). Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 56 Suppl 1, S1-12. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(12\)60002-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(12)60002-6)

Fernandez, J., & Navasa, M. (2002). *Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis*. 35(1), 9.

Fernández, J., Navasa, M., Planas, R., Montoliu, S., Monfort, D., Soriano, G., Vila, C., Pardo, A., Quintero, E., Vargas, V., Such, J., Ginès, P., & Arroyo, V. (2007). Primary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis Delays Hepatorenal Syndrome and Improves Survival in Cirrhosis. *Gastroenterology*, 133(3), 818-824.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.065>

- Fernández, J., Tandon, P., Mensa, J., & Garcia-Tsao, G. (2016). Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(6), 2019-2031. <https://doi.org/10.1002/hep.28330>
- Ferreira. (2013). *Microbiological profile of spontaneous bacterial peritonitis in a Southern Brazilian City*. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572013000300003&script=sci_arttext&lng=en
- Gatta, A., Sacerdoti, D., Bolognesi, M., & Merkel, C. (1999). Portal hypertension: State of the art. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(4), 326-345.
- Ginès, A., Escorsell, A., Ginès, P., Salmerón, J. M., Llach, J., Saló, J., Arroyo, V., & Rodés, J. (1991). A prognostic index (PI) for patient selection and timing of liver transplantation in cirrhosis with ascites. *Journal of Hepatology*, 13, S32. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(91\)91115-W](https://doi.org/10.1016/0168-8278(91)91115-W)
- Gómez-Hurtado, I., Such, J., & Francés, R. (2016). Microbiome and bacterial translocation in cirrhosis. *Gastroenterologia Y Hepatologia*, 39(10), 687-696. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.10.013>
- Halilovic, J., & Heintz, B. H. (2014). Antibiotic dosing in cirrhosis. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 71(19), 1621-1634. <https://doi.org/10.2146/ajhp140031>
- Hill, C. (2018). *Capítulo 3—Microbiota intestinal*.
- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. (2018). *REPORTE DE DATOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN ECUADOR 2014—2018*. Minsiterio de Salud Pública del Ecuador. http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
- Jalan, R., Pavesi, M., Saliba, F., Amoros, A., Levesque, E., Moreau, R., Gines, P., Durand, F., Angeli, P., Agarwal, B., Alessandria, C., Laleman, W., Trebicka, J., Samuel, D., Zeuzem, S., Gustot,

- T., Cordoba, J., Domenicali, M., Gerbes, A., ... Arroyo, V. (2014). P508 VALIDATION OF THE CLIF-CONSORTIUM (CLIF-C) SCORE TO PREDICT MORTALITY OF PATIENTS WITH ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF) IN AN EXTERNAL COHORT AND FOR SEQUENTIAL MEASUREMENTS. *Journal of Hepatology*, 60(1), S239. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(14\)60670-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(14)60670-X)
- Jalan, Rajiv. (2014). Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *JOURNAL OF HEPATOLOGY*, 60, 15.
- Jalan, Rajiv, Gines, P., Olson, J. C., Mookerjee, R. P., Moreau, R., Garcia-Tsao, G., Arroyo, V., & Kamath, P. S. (2012). Acute-on chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, 57(6), 1336-1348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026>
- Jaysoom Abarca, Peñaherrera, V., & Garcés, C. (2006). Etiología, sobrevida, complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador. Evaluación retrospectiva de 15 años (1989-2003).pdf. *Gastroenterologia Latinoamericana*, 17(1), 29-34.
- Kamath, P. S. (2018). *Capítulo 74—Perspectiva general de la cirrosis*.
- Koch, A., & Tacke, F. (2018). [Invasive Candida infections in liver cirrhosis]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 113(2), 139-140. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0328-3>
- Lázaro-Pacheco, I. B., Servín-Caamaño, A. I., Pérez-Hernández, J. L., Rojas-Loureiro, G., Servín-Abad, L., & Tijera, F. H.-D. L. (2018). PROTON PUMP INHIBITORS INCREASE THE OVERALL RISK OF DEVELOPING BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS. *Archivos De Gastroenterologia*, 55(1), 28-32. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-09>
- Lonardo, A., Nascimbeni, F., Ballestri, S., Fairweather, D., Win, S., Than, T. A., Abdelmalek, M. F., & Suzuki, A. (2019). Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art

- and Identification of Research Gaps. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 70(4), 1457-1469.
<https://doi.org/10.1002/hep.30626>
- Mac-Vicar. (2015, noviembre 27). *TL14 – HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS EN CULTIVOS DE PACIENTES CIRRÓTICOS*. Gastroenterología Latinoamericana. <https://gastrolat.org/tl14-hallazgos-microbiologicos-en-cultivos-de-pacientes-cirroticos/>
- Manns, M. P., Lohse, A. W., & Vergani, D. (2015). Autoimmune hepatitis – Update 2015. *Journal of Hepatology*, 62(1), S100-S111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.005>
- Maynard, C., & Weinkove, D. (2018). The Gut Microbiota and Ageing. *Sub-Cellular Biochemistry*, 90, 351-371. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_12
- Meroni, M., Longo, M., & Dongiovanni, P. (2019). Alcohol or Gut Microbiota: Who Is the Guilty? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18).
<https://doi.org/10.3390/ijms20184568>
- Plan Nacional para la Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana 2019—2023, 32 (2019). <http://salud.gob.ec/>
- Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., Durand, F., Gustot, T., Saliba, F., Domenicali, M., Gerbes, A., Wendon, J., Alessandria, C., Laleman, W., Zeuzem, S., Trebicka, J., Bernardi, M., & Arroyo, V. (2013). Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*, 144(7), 1426-1437.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2012). *Medical Microbiology—7th Edition* (7th ed., Vol. 4). Saunders. <https://www.elsevier.com/books/medical-microbiology/murray/978-0-323-08692-9>
- Nagai, S., Chau, L. C., Schilke, R. E., Safwan, M., Rizzari, M., Collins, K., Yoshida, A., Abouljoud, M. S., & Moonka, D. (2018). Effects of Allocating Livers for Transplantation Based on Model

- for End-Stage Liver Disease–Sodium Scores on Patient Outcomes. *Gastroenterology*, 155(5), 1451-1462.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.025>
- Nagpal, R., & Yadav, H. (2017). Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 71 Suppl 1, 11-16. <https://doi.org/10.1159/000479918>
- Pandya, U. M., Egbuta, C., Abdullah Norman, T. M., Chiang, C.-Y. E., Wiersma, V. R., Panchal, R. G., Bremer, E., Eggleton, P., & Gold, L. I. (2019). The Biophysical Interaction of the Danger-Associated Molecular Pattern (DAMP) Calreticulin with the Pattern-Associated Molecular Pattern (PAMP) Lipopolysaccharide. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2). <https://doi.org/10.3390/ijms20020408>
- Perumpail, B. J., Khan, M. A., Yoo, E. R., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(47), 8263-8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
- Piano, S., Chies, G., Tonon, M., Romano, A., Vettore, E., Stanco, M., Pilutti, C., Brocca, A., Fasolato, S., & Angeli, P. (2017). *Assessment of Sepsis-3 criteria in patients with cirrhosis and bacterial infections*. 1.
- Povolo, V. R., & Ackermann, M. (2019). Disseminating antibiotic resistance during treatment. *Science*, 364(6442), 737-738. <https://doi.org/10.1126/science.aax6620>
- Remes Troche, J. M. (2016). Reflexiones sobre la resistencia a antibióticos y qué hacer al respecto. *Revista de Gastroenterología de México*, 81(1), 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2016.01.001>
- Runyon, B. A., & Hoefs, J. C. (1984). Culture-Negative Neutrocytic Ascites: A Variant of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology*, 4(6), 1209-1211. <https://doi.org/10.1002/hep.1840040619>

- Schiff, E. R., Maddrey, W. C., & Reddy, K. R. (2018). *Management of Portal Hypertension*.
- Setiawan, V. W., Stram, D. O., Porcel, J., Lu, S. C., Le Marchand, L., & Nouredin, M. (2016). Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *64*(6), 1969-1977. <https://doi.org/10.1002/hep.28677>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubinfeld, G. D., Poll, T. van der, Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sotomayor, J. (2020, junio 8). *Administración de albúmina a largo plazo en cirrosis descompensada (ANSWER): Un estudio abierto aleatorizado*. Gastroenterología Latinoamericana. <https://gastrolat.org/gastrolat202001-11/>
- Tatiana, V. F., & Alvin, K. V. (2014). *MORFOLOGIA BACTERIANA*. 6.
- Terg, R., Fassio, E., Guevara, M., Cartier, M., Longo, C., Lucero, R., Landeira, C., Romero, G., Dominguez, N., Muñoz, A., Levi, D., Miguez, C., & Abecasis, R. (2008). Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized, placebo-controlled study. *Journal of Hepatology*, *48*(5), 774-779. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.024>
- Thuluvath, P. J., Kantsevov, S., Thuluvath, A. J., & Savva, Y. (2018). Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? *Journal of Hepatology*, *68*(3), 519-525. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.018>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, *474*(11), 1823. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

- Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(9930), 1749-1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- Uribe-Esquivel, M., Moran, S., Poo, J. L., & Muñoz, R. M. (1997). In vitro and in vivo lactose and lactulose effects on colonic fermentation and portal-systemic encephalopathy parameters. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, 222, 49-52. <https://doi.org/10.1080/00365521.1997.11720718>
- Vargas, M. A. A., & Gavilanes, D. A. G. (2010). *DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO - CIRUJANO*. 116.
- Villalba Leiva, E. E. (2018). *Caracterización de los factores asociados al riesgo de muerte en los pacientes cirróticos con ascitis en el Hospital Carlos Andrade Marín desde junio del 2009 a junio del 2017*. 65.
- Vorobioff, J. D., Contreras, F., Tanno, F., Hernández, L., Bessone, F., Colombato, L., Adi, J., Fassio, E., Felgueres, M., Fernández, G., Gaité, L., Gibelli, D., Darrichon, H. G., Lafage, M., Lombardo, D., López, S., Mateo, A., Mendizábal, M., Pecoraro, J., ... Garzón, M. (2020). A Latin American survey on demographic aspects of hospitalized, decompensated cirrhotic patients and the resources for their management. *Annals of Hepatology*, 19(4), 396-403. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.03.007>
- Walger, P. (2016). [Rational use of antibiotics]. *Der Internist*, 57(6), 551-568. <https://doi.org/10.1007/s00108-016-0071-5>
- Weersink, R. A., Bouma, M., Burger, D. M., Drenth, J. P. H., Harkes-Idzinga, S. F., Hunfeld, N. G. M., Metselaar, H. J., Monster-Simons, M. H., van Putten, S. A. W., Taxis, K., & Borgsteede, S. D. (2018). Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(8), 1806-1820. <https://doi.org/10.1111/bcp.13615>

- Wellhöner, F., Döscher, N., Tergast, T. L., Vital, M., Plumeier, I., Kahl, S., Potthoff, A., Manns, M. P., Maasoumy, B., Wedemeyer, H., Cornberg, M., Pieper, D. H., & Heidrich, B. (2019). The impact of proton pump inhibitors on the intestinal microbiota in chronic hepatitis C patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *54*(8), 1033-1041. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1647280>
- Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., Zadeh, M., Gong, M., Qi, Y., Zubcevic, J., Sahay, B., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Mohamadzadeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *65*(6), 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *64*(1), 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Zhan, K., Zheng, H., Li, J., Wu, H., Qin, S., Luo, L., & Huang, S. (2020, noviembre 12). *Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk in Diarrhea-Irritable Bowel Syndrome* [Review Article]. BioMed Research International; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2020/3828249>
- Zubieta-Rodríguez, R., Gómez-Correa, J., Rodríguez-Amaya, R., Ariza-Mejía, K. A., & Toloza-Cuta, N. A. (2017). Mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos en un hospital de tercer nivel. *Revista de Gastroenterología de México*, *82*(3), 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.10.002>