

Infecciones en la cirrosis hepática

INFECCIONES BACTERIANAS

 FISIOPATOLOGÍA *pág. 1*

 ESPECTRO CLÍNICO *pág. 7*

 ALTERNATIVAS *pág. 14*
JAVIER FERNÁNDEZ-GÓMEZ

 Servicio de Hepatología.
 IMDM. Hospital Clínic.
 Barcelona. España.

Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. Cambios en el espectro microbiológico y consecuencias terapéuticas

Puntos clave

Las infecciones bacterianas más frecuentes en el paciente cirrótico son extrahospitalarias y causadas por bacilos gramnegativos de origen entérico. Sin embargo, las infecciones nosocomiales causadas por cocos grampositivos están aumentando su incidencia.

La recurrencia de la peritonitis bacteriana espontánea, causada por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes cirróticos descontaminados a largo plazo con norfloxacina, es un problema clínico real que probablemente se acentuará en un futuro próximo.

Las quinolonas y el trimetoprim-sulfametoxazol no deben emplearse en el tratamiento de las infecciones bacterianas producidas en pacientes descontaminados a largo plazo con norfloxacina, debido a la alta tasa de resistencia a estos antibióticos observada en esta población.

Las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo el tratamiento empírico de elección de una gran parte de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática.

Los bacilos gramnegativos (BGN) de origen entérico son la causa principal de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. Sin embargo, en trabajos recientes se muestra un aumento en la incidencia de las infecciones nosocomiales causadas principalmente por cocos grampositivos (CGP). El desarrollo de episodios de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), causados por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes en tratamiento profiláctico a largo plazo con norfloxacina, es otro de los cambios microbiológicos recientes más reseñables. Pese a ello, las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo el tratamiento empírico de elección de una gran parte de las infecciones bacterianas en el paciente cirrótico.

Cambios en el espectro microbiológico general

En los estudios realizados en la década de los años ochenta del siglo XX en pacientes cirróticos, se muestra que las infecciones más frecuentes eran las infecciones urinarias, las neumonías y la PBE, que la mayor parte eran de origen comunitario y que básicamente eran causadas por BGN, y representaban entre el 70 y el 80% de los microorganismos causantes¹⁻⁸. Sin embargo, en los últimos años se han producido cambios en el control clínico del paciente cirrótico que han condicionado modificaciones epidemiológicas importantes. Pese a que las infecciones más frecuentes continúan siendo las citadas anteriormente, el mayor grado de instrumentalización más frecuente de los pacientes, consecuencia de su admisión en uni-

dades de cuidados intensivos y de la aparición de nuevas técnicas terapéuticas invasivas, ha condicionado un aumento en la incidencia de infecciones bacterianas nosocomiales que fundamentalmente son causadas por CGP⁹. Así, mientras que los BGN, fundamentalmente *Escherichia coli*, continúan siendo los principales causantes de las infecciones adquiridas en la comunidad, provocando entre el 60 y el 70% de las infecciones con cultivo positivo, los CGP son la causa de entre el 60 y el 70% de las infecciones con cultivo positivo adquiridas en el ámbito hospitalario (tabla 1). *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus faecalis* son los principales gérmenes implicados en las bacteriemias secundarias, sepsis por catéter e infecciones de tracto urinario adquiridas en el ámbito hospitalario, respectivamente. *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* resistente a la meticilina son los gérmenes que causan una gran parte de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica⁹.

Aunque los pacientes cirróticos, a los que se les aplican procedimientos invasivos, desarrollan con más frecuencia infecciones nosocomiales, la baja incidencia de complicaciones infecciosas en relación con las técnicas terapéuticas, como la esclerosis variceal, la ligadura endoscópica, la embolización arterial transcáteter y la alcoholización percutánea de hepatocarcinomas, hace que la profilaxis antibiótica no se recomiende en estos procedimientos¹⁰⁻¹². En la actualidad, únicamente se realiza profilaxis antibiótica en dos procedimientos: la inserción de derivaciones portosistémicas percutáneas intrahepáticas y en intervenciones quirúrgicas. En dicha profilaxis, generalmente, se emplean cefalosporinas de primera o segunda generación¹³. Sin embargo, si la incidencia de infecciones por *S. aureus* re-

sistente a meticilina, *S. epidermidis* o *P. aeruginosa* es elevada en el ambiente hospitalario en el que se trabaja, se recomienda el empleo de antibióticos con el espectro adecuado, como un glucopéptido combinado con una cefalosporina antipseudomónica.

Por otra parte, la inserción de sondas urinarias y de catéteres venosos centrales es un importante factor de riesgo de desarrollo de infecciones nosocomiales en el paciente cirrótico, por lo que su colocación debe restringirse a situaciones concretas, y asimismo se recomienda que se retiren tan pronto como sea posible¹⁴.

Resistencia a las quinolonas

La administración prolongada de norfloxacina en la profilaxis secundaria de la PBE es coste-

efectiva y mejora la supervivencia, por lo que actualmente es ampliamente utilizada¹⁵⁻²⁰. Su empleo en profilaxis primaria en pacientes con proteínas bajas en líquido ascítico y valores de bilirrubina altos, o en los pacientes incluidos en una lista de trasplante hepático, es también habitual^{21,22}. El desarrollo de resistencias a las quinolonas en este contexto es un problema de máxima importancia.

La aparición de BGN resistentes a las quinolonas en el ámbito fecal en pacientes cirróticos descontaminados a largo plazo con norfloxacina se ha descrito de manera creciente^{23,24}. También se ha observado una alta incidencia de infecciones urinarias causadas por enterobacterias resistentes en esta población²⁵. Sin embargo, es interesante destacar que, pese al uso generalizado de las quinolonas en la población cirrótica, hasta mediados de la década pasada únicamente se

Tabla 1. Tipo de bacterias aisladas en infecciones extrahospitalarias y nosocomiales

	Extrahospitalaria (%)	Nosocomial (%)	Total (%)
Infecciones con cultivo positivo			
BGN	60	33	47
CGP	32	60	45
Ambos	8	7	8
Peritonitis bacteriana espontánea			
BGN	84	64	80
CGP	16	36	20
Infecciones urinarias			
BGN	76	54	68
CGP	20	37	27
Ambos	4	9	5
Neumonía			
BGN	25	33	30
CGP	75	28	47
Ambos	0	39	23
Bacteriemia secundaria y sepsis por catéter			
BGN	0	2	2
CGP	0	98	98
Ambos	0	0	0
Bacteriemia espontánea			
BGN	38	47	43
CGP	62	53	57
Ambos	0	0	0

BGN: bacilos gramnegativos; CGP: cocos grampositivos.

Lectura rápida



Las infecciones bacterianas más frecuentes en la cirrosis hepática son las urinarias, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y las neumonías.

La mayor parte de las infecciones bacterianas son extrahospitalarias y las causan bacilos gramnegativos (BGN) de origen entérico.

Las infecciones nosocomiales causadas por cocos grampositivos están aumentando su incidencia en pacientes cirróticos.

Las bacteriemias secundarias a procesos invasivos, la sepsis por catéter, las infecciones urinarias en pacientes portadores de sondas urinarias y las neumonías asociadas a la ventilación mecánica son las infecciones nosocomiales más relevantes.

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa* son los principales gérmenes implicados en las infecciones intrahospitalarias.

No se recomienda la realización de profilaxis antibiótica ante procedimientos como la esclerosis variceal, la ligadura endoscópica, la embolización arterial transcatéter y la alcoholización percutánea de hepatocarcinomas.

La inserción de derivaciones portosistémicas percutáneas intrahepáticas y las intervenciones quirúrgicas requieren la administración de cefalosporinas de primera o segunda generación de manera profiláctica.



Lectura rápida



Debe restringirse la inserción de sondas urinarias y de catéteres venosos centrales en el paciente cirrótico, a causa del riesgo asociado de desarrollar infecciones nosocomiales.

Los pacientes cirróticos descontaminados a largo plazo con norfloxacina presentan frecuentemente BGN resistentes a quinolonas en el ámbito fecal.

Las infecciones urinarias causadas por enterobacterias resistentes a quinolonas en pacientes descontaminados a largo plazo con norfloxacina son muy frecuentes.

En la actualidad el desarrollo de episodios de PBE, causados por enterobacterias resistentes a las quinolonas en pacientes descontaminados a largo plazo con norfloxacina, es un problema clínico emergente.

Las quinolonas no deben emplearse en el tratamiento de las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos que realicen profilaxis a largo plazo con norfloxacina.

El cotrimoxazol no es una alternativa a la norfloxacina en la profilaxis de la PBE.

Las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento empírico de elección de una gran parte de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática.



habían descrito 3 casos de PBE por BGN resistentes a las quinolonas²⁶⁻²⁸.

Sin embargo, un estudio reciente de carácter prospectivo muestra que la epidemiología de las infecciones en pacientes cirróticos descontaminados a largo plazo con las quinolonas ha cambiado (tabla 2). Dicho trabajo describe 14 episodios de PBE causados por BGN resistentes a las quinolonas en pacientes cirróticos, 8 de los cuales se produjeron en pacientes que realizaban profilaxis con norfloxacina a largo plazo⁹. Así, las enterobacterias resistentes a las quinolonas causaron el 50% de los episodios de PBE con cultivo positivo en pacientes descontaminados, incidencia significativamente superior al 16% observado en pacientes no descontaminados. Los episodios de PBE causados por BGN resistentes a las quinolonas representaron el 26% de los casos con cultivo positivo, lo que indica que, aunque la recurrencia de la PBE causada por BGN resistentes a quinolonas no es aún un problema mayor en la cirrosis hepática, sí que es un problema real que probablemente se acentuará en un futuro próximo⁹.

Las consecuencias prácticas de estos hallazgos son claras. Las quinolonas, habitualmente empleadas en el tratamiento de las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos alérgicos a las cefalosporinas, no deben emplearse en pacientes descontaminados a largo plazo. Su empleo también es desaconsejable en el tratamiento de infecciones urinarias o de peritonitis bacterianas espontáneas en pacientes no descontaminados, debido al alto índice de BGN

resistentes en la población general (tabla 2). Por otra parte, es necesario restringir la profilaxis primaria con las quinolonas a los pacientes de alto riesgo, población que aún debe ser identificada en estudios clínicos prospectivos.

Resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol

El trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) es un antibiótico empleado en pacientes cirróticos alérgicos a las cefalosporinas de tercera generación, y también se ha utilizado en la profilaxis de la PBE²⁹. Sin embargo, estudios recientes en nuestra área muestran una tasa de BGN resistentes a este antibiótico muy elevada, que alcanza el 68% en pacientes descontaminados a largo plazo con norfloxacina y el 44% en pacientes no descontaminados (tabla 2)⁹. Por ello, trimetoprim-sulfametoxazol no constituye en nuestro medio una alternativa antibiótica válida, ni en el tratamiento, ni en la profilaxis de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática.

Cefalosporinas de tercera generación

Los datos actuales muestran una ausencia de resistencias cruzadas entre quinolonas y cotrimoxazol y los antibióticos más comúnmente

Tabla 2. Sensibilidad antibiótica de los BGN aislados en pacientes descontaminados o no descontaminados a largo plazo con quinolonas

	Norfloxacina a largo plazo (%)	No (%)
BGN aislados totales		
Resistentes a quinolonas	65	29
Resistentes a cotrimoxazol	68	44
Resistentes a cefalosporinas	19	16
BGN aislados en peritonitis bacterianas espontáneas		
Resistentes a quinolonas	57	21
Resistentes a cotrimoxazol	50	24
Resistentes a cefalosporinas	0	7
BGN aislados en infecciones urinarias		
Resistentes a quinolonas	92	33
Resistentes a cotrimoxazol	92	40
Resistentes a cefalosporinas	8	5

BGN: bacilos gramnegativos.

empleados en el tratamiento de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática, las cefalosporinas de tercera generación. La tasa de resolución de las infecciones causadas por BGN resistentes a las quinolonas es similar a la observada en las infecciones debidas a gérmenes sensibles: 92 frente a 91%. De hecho, los BGN muestran una alta sensibilidad a estos antibióticos, independientemente de si el paciente está recibiendo quinolonas a largo plazo o no, alcanzando el 93-100% en las infecciones como la PBE y el 92-95% en las infecciones urinarias (tabla 2)⁹. Estos datos refuerzan la idea de que las cefalosporinas de tercera generación, ceftriaxona o cefotaxima, son el tratamiento empírico de elección de una gran parte de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática²⁰. Hay que destacar, sin embargo, que en el ámbito hospitalario comienzan a producirse casos puntuales de infecciones urinarias e incluso bacteriemias o peritonitis bacterianas espontáneas causadas por BGN que poseen betalactamasas de espectro ampliado, es decir que son resistentes a los antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas³⁰. Aunque actualmente esta resistencia es poco habitual, su importancia podría aumentar en un futuro próximo. Por ello, debería instaurarse una política antibiótica que prevenga la diseminación intrahospitalaria de cepas resistentes y el uso indiscriminado de estos antibióticos.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis
- Epidemiología

1. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;18:353-8.
2. Rimola A, Bory F, Planas R, Xaubet A, Bruguera M, Rodés J. Infecciones bacterianas agudas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 1981;4:453-8.
3. Andreu M, Barrufet P, Force L, Solà R, Verdagué A, Panadés A, et al. Fiebre en el enfermo con cirrosis hepática: estudio prospectivo durante 6 meses. *Med Clin.* 1985;84:433-6.
4. Clemente G, Barajas JM, Serrano MI, Pérez de Ayala MV, Menchén P, Senent MC, et al. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 1986;9:285-90.
5. Suárez C, Pajares JM. Epidemiología de las infecciones en la cirrosis hepática. *Rev Clin Esp.* 1981;160:299-303.
6. Palazón JM, García A, Gómez A. Infecciones hospitalarias en pacientes con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 1984;7:120-2.
7. Levi D, Terg R, Podesta A, Abecasis R, De Gle G, Rafaelli C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico. *Gastroenterol Hepatol.* 1989;12:384-8.
8. Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2067-71.
9. ●● Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140-8.
10. Rimola A, Navasa M. Infections in liver disease. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodés J, editores. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology.* 2.ª ed. New York, Tokyo: Oxford University Press; 1999. p. 1861-76.
11. Castells A, Bruix J, Ayuso C, Bru C, Montaña X, Boix L, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol.* 1995;22:410-5.
12. Okuda K, Okuda H. Primary liver cell carcinoma. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodés J, editores. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology.* Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1679-721.
13. Krajina A, Lojik M. TIPS- technique. En: Hulek P, Krajina A, editores. *Current practice of TIPS.* Progresstisk Hradec Kralove; 2001. p. 56-119.
14. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2193-7.
15. ● Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1990;12:716-24.
16. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1997;113:1289-94.
17. Younossi ZM, McHutchinson JG, Ganiats TG. An economic analysis of norfloxacin prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 1997;27:295-8.
18. Das A. A cost analysis of long-term antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1895-900.
19. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poyard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis. *Digestion.* 1998;59:54-7.
20. ●● Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol.* 2000;32:142-53.
21. Guarnier C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology.* 1999;117:414-9.
22. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol.* 1998;29:430-6.
23. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:340-4.
24. Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol.* 1999;31:277-83.
25. ● Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology.* 1999;29:1064-9.
26. Llovet JM, Rodríguez-Iglesias P, Moitinho E, Planas R, Bataller R, Navasa M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. *J Hepatol.* 1997;26:88-95.
27. ● Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology.* 1997;25:532-6.
28. Castellote J, Xiol J, Rota Roca R, Fernández-Esparrach G. Spontaneous bacterial peritonitis and empyema by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in a patient on selective intestinal decontamination with norfloxacin. *J Hepatol.* 1994;20:436.
29. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1995;122:595-8.
30. Song HG, Lee HC, Joo YH, Jung S, Park YH, Ryu SH, et al. Clinical and microbiological characteristics of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in a recent five year period. *Taehan Kan Hakhoe Chi.* 2002;8:61-70.

Bibliografía recomendada

Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140-8.

Estudio epidemiológico prospectivo que analizó más de 500 infecciones bacterianas en pacientes cirróticos.

Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1990;12:716-24.

Ensayo clínico aleatorizado y controlado en el que se muestra por primera vez que la descontaminación intestinal selectiva con norfloxacin es eficaz en la profilaxis secundaria de la peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática.

Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology.* 1999;29:1064-9.

Estudio epidemiológico que analizó 106 infecciones causadas por Escherichia coli en pacientes cirróticos, en el que se observa una alta incidencia de infecciones urinarias causadas por E. coli resistentes a quinolonas en pacientes descontaminados a largo plazo con norfloxacin.

Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol.* 2000;32:142-53.

Documento de consenso. Recomendaciones de un panel de expertos sobre el diagnóstico, el tratamiento y la profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática.