

Artículo Original

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL SAN RAFAEL DE ALAJUELA.

Autores

Alejandra Ochoa Palominos⁽¹⁾, Pablo Coste Murillo⁽²⁾, José Moreno Araya⁽³⁾

¹ Servicio de Gastroenterología. Hospital Dr. Calderón Guardia. San José, Costa Rica.

² Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Dr. Calderón Guardia. San José, Costa Rica.

³ Servicio de Gastroenterología. Hospital San Rafael de Alajuela, Costa Rica.

Autor correspondiente:

Dra. Alejandra Ochoa Palominos.

Servicio de Gastroenterología. Hospital Dr. Calderón Guardia. San José, Costa Rica.

Teléfono: +506-8581-9358.

Correo electrónico: ale8ap@gmail.com.

Resumen

Introducción y objetivos: Las infecciones bacterianas en pacientes con hepatitis alcohólica (HA) tienen una alta incidencia y pueden contribuir al desarrollo de falla orgánica y muerte. El presente estudio tiene como objetivos: (1) determinar la prevalencia y epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con HA; (2) evaluar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes HA; (3) identificar factores predictivos de infección en pacientes con HA; (4) determinar la proporción de pacientes con aislamiento microbiológico positivo; y (5) conocer la mortalidad de pacientes con HA con y sin infección.

Material y métodos: estudio retrospectivo y observacional que incluyó pacientes ingresados en el Hospital San Rafael de Alajuela de Costa Rica, entre noviembre 2019 y febrero 2020. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Resultados: Se analizaron 41 pacientes (80% masculino, edad media: 50 años \pm 10). Se observó una alta prevalencia de sepsis concurrente (73%, 36% nosocomial), con una proporción de positividad de cultivos de 46%, y equivalencia entre gérmenes grampositivos y gramnegativos. Sólo la presencia de leucocitosis y neutrofilia se asoció a mayor riesgo de infección. El mejor modelo predictivo para la presencia de infección fue el que tomaba en cuenta sólo el valor de leucocitos. El área bajo la curva ROC (AUCROC) de la presencia de leucocitosis fue de 0,86 (IC 95%: 0,73-0,98) y el punto de corte de 9520/mm³ presentó la mejor precisión diagnóstica (S: 90%, E: 72,7%). El fallo hepático agudo sobre crónico (FHAC) y la HA grave se asociaron a mayor mortalidad.

Conclusiones: Los resultados confirman la alta prevalencia de infecciones bacterianas en pacientes con HA. El valor de leucocitos es un marcador relacionado con el desarrollo de infección y el FHAC se asoció a mayor mortalidad.

Palabras Clave: Hepatitis alcohólica, infección, mortalidad, leucocitos, fallo hepático agudo sobre crónico.

Abstract

Introduction and aims: Bacterial infections in patients with alcoholic hepatitis (AH) have a high incidence and can contribute to the development of organ failure and death. The aims of this study were: (1) to determine the prevalence and epidemiology of bacterial infections in patients with AH; (2) to evaluate the epidemiological and clinical characteristics in patients with AH; (3) to identify predictive factors associated with infections in patients with AH; (4) to determine the proportion of patients with positive microbiological cultures; and (5) to investigate the mortality in patients with AH with and without infection.

Material and methods: this is a retrospective and observational study that included patients admitted to the San Rafael de Alajuela Hospital, Costa Rica; between November 2019 and February 2020. All medical records of patients who met the selection criteria were reviewed.

Results: There were analyzed 41 patients (80% male, mean age: 50 years \pm 10) were analyzed. A high prevalence of concurrent sepsis was observed (73%, 36% nosocomial), with a proportion of culture positivity of 45%, and equivalence between gram-positive and gram-negative microorganisms. Only the presence of leukocytosis and neutrophilia was associated with an increased risk of infection. The model with leukocytes values alone was the best predictive model for the presence of infection. The area under the ROC curve of the presence of leukocytosis was 0.86 (95% CI: 0.73-0.98) and the cut-off was $9520/\text{mm}^3$ presented the best diagnostic accuracy (S: 90%, E: 72.7%). Acute on chronic liver failure (ACLF) and severe AH was associated with high mortality.

Conclusions: The results confirm the high prevalence of bacterial infections in patients with AH. Leukocytes value was a marker related with the development of infection and ACLF was associated with higher mortality.

Keywords: Alcoholic hepatitis, Infection, Mortality, leukocytosis, Acute on chronic liver failure.

Introducción

Las infecciones representan la principal y más grave complicación de la hepatitis alcohólica (HA), sobre todo si se trata de una HA grave. Es así como se ha visto que la presencia de un evento infeccioso en estos pacientes confiere un aumento del 30% de mortalidad a los dos meses⁽¹⁾. *Louvet et al*⁽¹⁾ encontraron que hasta el 25% de los pacientes con HA severa presentaron una infección activa en el momento de la admisión.

Se ha documentado que en el 24% de los pacientes fallecidos por HA grave presentaban infección⁽²⁾. Los reportes de mortalidad secundarias a infección probablemente están subestimados, porque se ha atribuido a otras causas como fallo hepático o eventos relacionados y a sangrado digestivo, los cuales pueden ser precipitados o concomitantes a un proceso infeccioso intercurrente⁽³⁾.

Una de las mayores controversias de los últimos años ha sido saber si el uso de corticoesteroides aumenta el riesgo de infección o si es propiamente la enfermedad hepática grave es la responsable⁽¹⁾. Desafortunadamente no hay evidencia científica sólida que responda a esta

interrogante. Una de las hipótesis es que la disfunción hepática severa puede causar falta de eficacia al tratamiento con corticoesteroides, y es en estos pacientes "no respondedores" donde existe un aumento del riesgo de infecciones. Sin embargo, es lógico pensar que los corticoesteroides pueden favorecer el desarrollo de infecciones, ya que es bien conocido que lo hace en otros escenarios clínicos diferentes a la HA, principalmente por defecto en la señalización de linfocitos⁽⁴⁾.

Los objetivos del presente estudio son: (1) determinar la prevalencia y epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con HA hospitalizados en el Hospital San Rafael de Alajuela (HSRA) de Costa Rica entre enero de 2010 y junio de 2019, (2) evaluar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con HA, (3) identificar factores de riesgo que pueden influir en la aparición de infecciones en pacientes con HA, (4) determinar la proporción de pacientes que tuvieron aislamiento microbiológico en muestras biológicas, y (5) conocer la mortalidad de pacientes con HA con y sin infección.

Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HSRA con el número de protocolo P-01 CEC en la sesión 0264 con fecha del 13/11/2019. Se revisaron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes que fueron ingresados en el HSRA con diagnóstico clínico de HA durante el período comprendido entre enero 2010 y junio 2019.

Para la selección de los expedientes que se revisaron, se utilizaron los códigos de enfermedades de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10): "K-701: hepatitis alcohólica", "K-702: fibrosis y esclerosis del hígado, alcohólica", "K-704: Insuficiencia hepática alcohólica", "K-709: enfermedad hepática alcohólica no especificada". No se tomó en cuenta el Servicio en el cual ingresó el paciente, es decir, no se tomó como requisito fundamental el haber ingresado en el Departamento de Gastroenterología.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que cumplieron con los criterios clínicos de HA, definidos según la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD por sus siglas en inglés)⁽⁵⁾: ictericia de reciente aparición o empeoramiento de la previa en las últimas 8 semanas, consumo excesivo de alcohol definido como más de 3 bebidas al día (40gr) en mujeres y más de 4 bebidas al día (50-60gr) en hombres, o lo que se considere consumo excesivo según lo expuesto en el expediente clínico, por un período mayor a 5 años, no más de 60 días de abstinencia antes de la aparición de la ictericia, elevación de bilirrubina total > 3 mg/dl, AST > 50 IU/ml, relación AST/ALT > 1.5. Valor total de ALT y AST < 400 IU/ml y ausencia de otras causas de enfermedad hepática. El diagnóstico de HA se hizo con base en criterios clínicos y no se tomó como referencia el estudio histológico mediante biopsia hepática. Se excluyeron del estudio a los pacientes menores de 18 años, embarazadas, que no cumplieran con los criterios de HA previamente expuestos, presencia de injuria hepática inducida por drogas, hepatitis isquémica, obstrucción de la vía biliar, hepatitis viral aguda, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, neoplasia extrahepática; infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), medicamentos inmunosupresores.

Se definió como infección cuando los pacientes presentaron alguno de los siguientes criterios:

1. SRIS: (definida como 2 de los 4 siguientes criterios: temperatura > 38°C o < 36°C, frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ < 32 mmHg, y recuento de leucocitos > 12000 células/mm³ o < 4000 células /mm³ en sangre periférica) junto a algún aislamiento microbiológico positivo en cultivos de muestras biológicas.
2. SRIS y signos clínicos sugestivos de infección definidos como:
 - a. Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): polimorfonucleares en líquido ascítico mayor de 250/ml con o sin cultivo positivo.
 - b. Infección del tracto respiratorio inferior: infiltrado pulmonar nuevo en una radiografía de tórax.
 - c. Infección del tracto urinario: sedimento urinario con leucocitos o nitritos positivos, o leucocitos en orina mayor a 15/HPF con cultivo de orina positivo en un paciente sintomático.
 - d. Gastroenteritis bacteriana: diarrea o disentería con cultivo de heces positivo por bacterias enteropatógenas.
 - e. Diarrea con toxina positiva para *Clostridioides difficile*.
 - f. Bacteriemia oculta: cultivo en sangre positivo sin una fuente primaria de infección.
3. Requerimiento de antibioterapia durante internamiento por sospecha de infección, aunque no cumpla con los dos puntos anteriores, con base en el juicio clínico del médico tratante.

Para definir la gravedad de la HA se tomó como referencia la puntuación del Model of End-stage Liver Disease (MELD) (9,57 Ln(Creat) + 3,78 Ln(Bili) + 11,2 Ln(INR) + 6,43). No se empleó la Función Discriminativa de Maddrey (FDM) como modelo pronóstico de referencia, dado que el laboratorio del centro donde se hizo el estudio no reporta los valores de PT en segundos, sino en porcentaje, requisito fundamental para su cálculo.

La HA se clasificó como moderada o grave según la puntuación MELD: moderada: MELD < 20 puntos, grave: MELD ≥ 20 puntos.

Se revisó si los pacientes, durante su estancia hospitalaria, desarrollaron algún tipo de infección bacteriana, el foco de la infección según el órgano afectado, si existió aislamiento microbiológico y el origen

de la infección (adquirida en la comunidad o nosocomial, esta última definida como aquella que ocurre después de las 48 horas de estancia hospitalaria). También se recogieron datos sobre el tipo de antibiótico empleado.

Se determinó las características epidemiológicas, clínicas y evolución de los pacientes con HA. Dentro de la evolución de la HA, se investigó sobre la proporción de pacientes que fallecieron en el primer año posterior al diagnóstico. Finalmente, se revisó el tratamiento empleado para la HA como: abstinencia alcohólica, soporte nutricional, corticoesteroides y pentoxifilina.

Análisis estadístico:

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las variables numéricas como media y desviación estándar. Las comparaciones entre variables categóricas se hicieron mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson y las comparaciones entre variables numéricas mediante la prueba *t* de Student para muestras independientes.

Las comparaciones entre variables categóricas se hicieron mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson y las comparaciones entre variables numéricas mediante la prueba *t* de Student para muestras independientes.

Para determinar los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de infecciones se realizó un modelo de regresión logística uni y multivariado, en los cuales se consideró como variable dependiente la presencia de infección y como variables cuantitativas independientes las que resultaron estadísticamente significativas tras aplicar la *t* de Student.

En los análisis se consideró estadísticamente significativo todo valor $p < 0.05$. Se utilizaron intervalos de confianza del 95%. El análisis estadístico de los datos se realizó con los programas estadísticos: STATA 12.1 (STATA Corp., College Station, TX).

Resultados:

Se revisaron un total de 203 expedientes clínicos. Se excluyeron 162 pacientes por diferentes motivos (figura 1). Para el análisis final se incluyeron 41 pacientes.

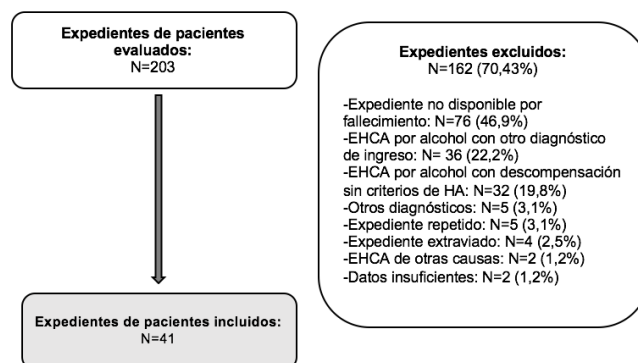


Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de los pacientes para el estudio

Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con HA:

Hubo 11 pacientes (27%) que no presentaron infección y 30 (73%) pacientes que si desarrollaron infección (tabla 1). La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino (N=33, 80%), con una edad media de 50 años (DE: ± 10). Los valores de leucocitos y neutrófilos fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con infección en comparación con aquellos que no desarrollaron infección. El resto de las variables fueron similares en ambos grupos.

En cuanto al patrón de consumo de alcohol, sólo se obtuvo el dato en el expediente clínico de un paciente y fue de 50 gramos por día. Los años de consumo de alcohol venían reflejados en 14 de los 41 pacientes (34%), con una media de 23 años (DE: 12). Hubo 49 episodios de complicaciones de la enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA) en los 41 pacientes, siendo por orden de frecuencia: la ascitis (55,1%), encefalopatía hepática (31%) y sangrado variceal (14%). Dieciséis pacientes presentaron fallo hepático agudo sobre crónico (FHAC), predominantemente estadio 2 (20%), con igualdad de proporciones entre el estadio 1 y 3 (10%).

Tabla 1: Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con hepatitis alcohólica según la presencia de infección.

Variable	Total N=41 (%)	Sin infección N=11 (%)	Con infección N=30 (%)	P
Sexo masculino	33 (80%)	11 (100%)	22 (73,3%)	0,056
Edad (años) (\pm DE)	50 (± 10)	50 ()	50 ()	0,959
Presencia de EHCA:				0,449
• Si	30 (73%)	9 (82%)	21 (70%)	

• No	11 (27%)	2 (18%)	9 (30%)	
Gravedad de la EHCA:				0,833
• Moderada	25 (61%)	7 (63,3%)	18 (60%)	
• Severa	16 (39%)	4 (36,4%)	12 (40%)	
Clasificación de Child-Pugh: ⁽¹⁾				0,996
• A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
• B	4 (9,8%)	1 (9,1%)	3 (10%)	
• C	26 (63,4%)	7 (63,7%)	19 (63,4%)	
• No clasificable (no EHCA)	11 (26,8%)	3 (29,3%)	8 (26,7%)	
MELD (±DE)	14 (±9,5)	17,4 (±8,3)	18,7 (±10)	0,701
MELD-Na (±DE)	20 (±8,8)	20,2 (±7,7)	21,8 (±9,3)	0,616
Terapia con corticoesteroides	3 (7,1%)	2 (18%)	1 (3,3%)	0,106
Complicaciones de la cirrosis:				0,095
• Ascitis	27/49 (55,1%)	5/13 (38,5%)	22/36 (61,1%)	0,316
• Sangrado digestivo o	7/49 (14,3%)	3/13 (27,3%)	4/36 (11,1%)	0,574
• Encefalopatía	15/49 (30,6%)	5/13 (38,5%)	10/36 (27,8%)	
FHAC: ⁽²⁾				0,270
• No	23 (56,1%)	9 (81,8%)	14 (46,7%)	
• Estadio 1	4 (9,8%)	0 (0%)	4 (13,3%)	
• Estadio 2	8 (19,5%)	1 (9,1%)	7 (23,3%)	
• Estadio 3	4 (9,8%)	1 (9,1%)	3 (10%)	
• Dato ausente	2 (4,9%)	0	2 (6,7%)	
Mortalidad: ⁽³⁾				0,922
• No	30 (73,2%)	7 (63,6%)	23 (76,7%)	
• < 30 días	6 (14,6%)	1 (9,1%)	5 (16,7%)	
• 30-180 días	1 (2,4%)	1 (9,1%)	0 (0%)	
• ≥ 180 días	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
• No se sabe tiempo de mortalidad	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (3,3%)	
• Dato ausente	3 (7,3%)	2 (18,2%)	1 (3,3%)	
Laboratorios				
Hemoglobina (gr/dl)	11,1 (±1,98)	11,3 (±1,5)	11 (±2,1)	0,704
Plaquetas (/mm³) (±DE)	203484 (±137130)	175545 (±121648,2)	213733 (±142932,3)	0,436
Leucocitos (/mm³) (±DE)	15091 (±7904)	9051 (±2705,6)	17305 (±8045,8)	0,002
Neutrófilos (%)	73,9 (±10,7)	65,6 (±11,6)	77 (±8,7)	0,010
BT (gr/dl) (±DE)	14,4 (±9,4)	12,42 (±9,3)	15,18 (±9,5)	0,411
ALT (IU/L) (±DE)	51,9 (±29,9)	60,8 (±32,1)	48,7 (±28,9)	0,254
AST (IU/L) (±DE)	165,3 (±88,1)	171,1 (±82,2)	163,2 (±91,5)	0,804
FA (IU/L) (±DE)	223 (±141,9)	152,5 (±72,7)	219,2 (±156,4)	0,212
GGT (IU/L) (±DE)	608 (±650,2)	497,8 (±453)	607,8 (±715,6)	0,636
Albumina (gr/dl) (±DE)	2,3 (±0,6)	2,0 (±0,6)	2,2 (±0,6)	0,806
PT (%) (±DE)	46,4 (±18,7)	53,0 (±25,5)	42,5 (±15,2)	0,130
INR (±DE)	1,8 (±0,7)	1,53 (±0,4)	1,87 (±0,8)	0,175
Sodio (mEq/L) (±DE)	132,3 (±4,8)	132,8 (±3,7)	132,2 (±5,1)	0,732
Cr (mg/dl) (±DE)	1,2 (±1,2)	1,32 (±1,6)	1,22 (±1)	0,642
BUN (mg/dl) (±DE)	16,1 (±18,9)	18,2 (±29,3)	15,3 (±14)	0,673
PCR (mg/L) (±DE)	6,4 (±4,2)	2,36 (±2)	5,57 (±5)	0,180

(1) La clasificación Child-Pugh sólo aplica para los pacientes con diagnóstico de EHCA, es decir, con prueba de imagen compatible (N=30).

(2) En 2 casos de los 41 pacientes, el dato de FHAC no se pudo calcular con los datos del expediente.

(3) En 3 casos de los 41 pacientes, el dato de mortalidad no se encontró en el expediente.

EHCA: Enfermedad hepática crónica avanzada. MELD: Model of End-stage Liver Disease. FHAC: fallo hepático agudo sobre crónico.

Hubo 49 episodios de complicaciones de la enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA) en los 41 pacientes, siendo por orden de frecuencia: la ascitis (55,1%), encefalopatía hepática (31%) y sangrado variceal (14%). Dieciséis pacientes presentaron fallo hepático agudo

sobre crónico (FHAC), predominantemente estadio 2 (20%), con igualdad de proporciones entre el estadio 1 y 3 (10%). Tanto la proporción de complicaciones como de FHAC no fue superior en pacientes infectados, en comparación con los no infectados (tabla 1). No se observó mayor mortalidad en el grupo de pacientes infectados contra los no infectados (21% vs. 22%, respectivamente, $p=0,922$). La función hepática basada en la clasificación de Child-Pugh no difirió significativamente entre ambos grupos de infectados y no infectados.

Manejo terapéutico de los pacientes con HA:

El manejo de los pacientes con HA se hizo mediante las siguientes medidas: abstinencia de bebidas alcohólicas, soporte nutricional, pentoxifilina y corticoesteroides (tabla 2).

Tabla 2: Manejo terapéutico de los pacientes con hepatitis alcohólica según gravedad.

Variable	Total (N=41)	HA moderada (N=25)	HA grave (N=16)	Valor p
Soporte nutricional	25/40 (62,5%)	12 (48%)	13 (81,3%)	0,014
Pentoxifilina	12 (29,2%)	3 (12%)	9 (56,2%)	0,002
Corticoesteroides	3 (7,3%)	1 (4%)	2 (12,5%)	0,308
Respuesta a Corticoesteroides:				
• -Si	0 (0%)			
• -No	3 (7,3%)			

El 62,5% de los pacientes (N=25/40) recibió soporte nutricional; 12 (48%) de ellos con HA moderada y 13 (81%) con HA grave, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,014$). Doce pacientes recibieron terapia con pentoxifilina (29,2%), la mayoría de ellos con HA grave (56,2%), siendo la diferencia con HA moderada estadísticamente significativa ($p=0,002$). Únicamente 3 pacientes (7,3%) recibieron terapia con corticoesteroides, de los cuales sólo 2 tenían HA grave.

Epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con HA:

Del total de 41 pacientes, hubo 30 pacientes infectados con base en los criterios de selección empleados, siendo la prevalencia de 73% (N=30), con un total de 37 infecciones. En cuanto al origen de la infección, en primer lugar, se encontró las infecciones respiratorias (28%), seguido de las infecciones del tracto urinario (25%) y PBE (19%). Los

diferentes focos de infección se detallan en la figura 2. Hubo 4 casos con sospecha de infección sin foco infeccioso. Hubo 17 aislamientos microbiológicos de las 37 infecciones, en 15 pacientes, y esto representa un 46% de positividad de los cultivos.

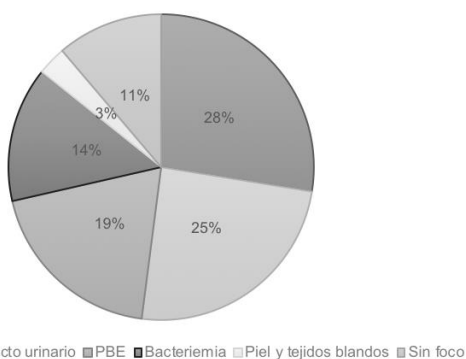


Figura 2 Representación gráfica de la distribución de las infecciones según el órgano afectado. Se puede observar que, por orden de frecuencia, el principal foco de infección fue el respiratorio (28%), seguido del foco urinario (25%) y PBE (19%). La presencia de bacteriemia se observó en el 14% de los casos. El 11% de los pacientes presentaron infección de piel y tejidos blandos y un 3% de los pacientes no tuvo foco de infección.

Las infecciones fueron adquiridas en la comunidad en el 57% de los casos y nosocomiales en el 36%. El 7% de los pacientes desarrolló infecciones comunitarias y nosocomiales.

Los focos de infección identificados fueron: (figura 3)

- **Infección respiratoria:** hubo 10 casos de infección respiratoria, 2 con cultivo de esputo/lavado broncoalveolar (LBA) negativo, 4 pacientes con cultivo positivo (40%) y los aislamientos fueron polimicrobianos, siendo los gérmenes aislados: *Klebsiella pneumoniae* (3), *Staphylococcus aureus* (1), *Staphylococcus epidermidis* (1), *Pseudomona aeruginosa* (1) y *Staphylococcus aureus metilino-resistente (SAMR)* (1). En 2 pacientes la calidad de la muestra fue inadecuada y en 2 no se realizó cultivo de esputo a pesar de la sospecha clínica.

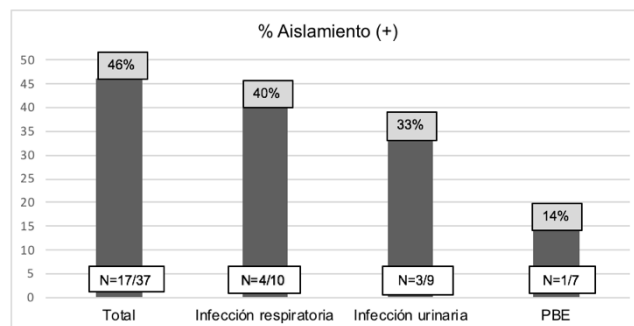


Figura 3 En la presente figura se representa el porcentaje de positividad de aislamientos microbiológicos en las diferentes muestras tomadas. Cabe destacar que hubo 7 casos de bacteriemia, de un total de 26 hemocultivos realizados, y un caso de diarrea infecciosa por *Clostridiodes difficile* sobre las 7 muestras de heces realizadas (dato que no sale representado en la figura).

- **Infección del tracto urinario:** se realizó cultivo de orina en 27 (67%) pacientes. Hubo 9 casos de infección del tracto urinario, y 3 tuvieron cultivo de orina positivo. Los gérmenes aislados fueron: *Escherichia coli* (2), *Enterococcus faecalis* (1), *Pseudomona aeruginosa* (1) y *Klebsiella pneumoniae* (1). En un paciente la calidad de la muestra fue inadecuada.
- **Peritonitis bacteriana espontánea:** de 27 pacientes con ascitis, se realizó paracentesis diagnóstica en 14 (52%). En 3 pacientes con ascitis no se realizó paracentesis dado que la cantidad era escasa y técnicamente no factible. De los 7 casos de PBE, sólo hubo un aislamiento microbiológico (14%), siendo el germen aislado *Escherichia coli*.
- **Bacteriemia:** hubo 5 casos de bacteriemia de los 26 pacientes a quienes se les realizó hemocultivo (19% de positividad). Los aislamientos microbiológicos fueron: *Staphylococcus aureus metilino-resistente (SAMR)* (2), *Escherichia coli* (1), *Staphylococcus haemolyticus* (2).
- **Diarrea infecciosa:** se realizaron en total 7 coprocultivos en pacientes que presentaron síndrome diarreico durante el internamiento, aislándose en un único caso *Clostridiodes difficile*.
- **Piel y tejidos blandos:** hubo un único aislamiento microbiológico de *Staphylococcus aureus*.

Los antimicrobianos más comúnmente utilizados fueron (figura 4): cefotaxime (48%), seguido de vancomicina (17,3%) y metronidazol (9,6%).

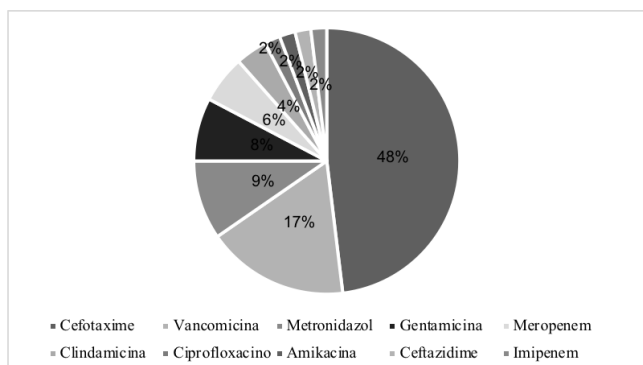


Figura 4: Antibióticos administrados durante el evento infeccioso de los pacientes con hepatitis alcohólica.

Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con HA:

Se analizaron diferentes variables que se consideraron clínicamente relevantes como: edad, sexo, Child-Pugh, MELD, MELD-Na, mortalidad, sangrado variceal, ascitis, encefalopatía, FHAC. Ninguna de ellas demostró tener una relación estadísticamente significativa con el evento estudiado, en este caso infección (tabla 3).

También se analizaron los datos de laboratorio para determinar si podrían tener alguna relación con la presencia de infección. De estas variables, las que alcanzaron la significancia estadística fueron los leucocitos y neutrófilos, como se puede ver en la tabla 1, a partir de las cuales se diseñaron dos modelos de regresión logística, el primero multivariado y el segundo univariado (tabla 3):

1) El primer modelo incluyó dos variables (leucocitos y neutrófilos).

2) El segundo modelo incluyó una variable (leucocitos).

Tabla 3: Modelos de análisis de regresión logística binaria uni- y multivariado para la predicción de infección en pacientes con hepatitis alcohólica. Nótese que el mejor modelo predictivo fue el número 2 que incluyó únicamente el valor de neutrófilos.

Variable	OR	IC 95% OR	Valor p
Modelo 1:			
Leucocitos	1,339	1,000-1,792	0,050
Neutrófilos	1,056	0,963-1,157	0,247
Modelo 2:			
Leucocitos	1,441	1,073-1,935	0,015

El modelo que tuvo una mejor capacidad predictiva con un porcentaje de acierto global de 80,5%, fue el que consideraba únicamente el valor de leucocitos (Modelo 2),

obteniéndose un OR: 1,4 (IC 95%: 1,073-1,935, error estándar: 0,150; $p=0,015$).

Se calculó la curva ROC con los valores de leucocitos para identificar el mejor punto de corte (mejor relación de sensibilidad y especificidad) (figura 5). El área bajo la curva (AUC) fue de 0,86 (error estándar: 0,062; IC 95%: 0,73-0,98) y el mejor punto de corte de leucocitos para predecir infección fue de 9520/mm³, con una sensibilidad de 90%, especificidad de 72,7%. Valor predictivo positivo (VPP) de 90% y valor predictivo negativo (VPN) de 72,73%, razón de verosimilitud positiva (LR +) de 3,3 y razón de verosimilitud negativa (LR-) de 0,14.

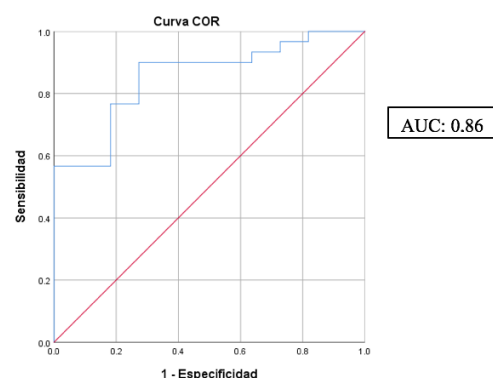


Figura 5: Curva ROC: Valor de leucocitos como predictor de infección en pacientes con hepatitis alcohólica. El mejor punto de corte de leucocitos para predecir infección fue de 9520/mm³, con una sensibilidad de 90%, especificidad de 72,7%, Valor predictivo positivo de 90% y valor predictivo negativo de 72,73%.

Mortalidad asociada a HA:

Hubo 8 de casos de mortalidad (21%). La mortalidad se estratificó en tres grupos: menor de 28 días, de 28-180 días y más de 180 días. En un solo caso de los pacientes fallecidos no se supo el tiempo del evento (tabla 4). El 86% de los pacientes fallecieron en los primeros 28 días, el 14% entre los 28 y 180 días, y no hubo ningún caso fallecido después de los 180 días.

Tabla 4: Mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica estratificada por tiempo.

Tiempo de aparición de mortalidad	Total (N=41)
< 28 días	6 (86%)
28-180 días	1 (14%)
> 180 días	0 (0%)

Los pacientes con HA grave fallecieron más que los pacientes con HA moderada (40% vs 9% respectivamente;

$p=0,021$). También se evidenció que los individuos que presentaron algún fallo orgánico (FHAC) fallecían más que aquellos que no desarrollaron esta complicación, es así como de los 8 pacientes que fallecieron, todos presentaron FHAC (25% Estadio 1, 38% Estadio 2 y 38% Estadio 3), mientras que de los pacientes que no fallecieron, la mayoría (75%) no presentaron FHAC (tabla 5).

Tabla 5: Mortalidad asociada a la presencia de fallo hepático agudo sobre crónico.

Fallo hepático agudo sobre crónico (FHAC)	Total (N=38)	Mortalidad		Valor p
		Si (N=8)	No (N=30) ⁽¹⁾	
• Estadio 0 (No FHAC)	21 (58,3%)	0 (0%)	21 (75%)	0,01
• Estadio 1	4 (11,1%)	2 (25%)	2 (7,1%)	
• Estadio 2	7 (19,4%)	3 (37,5%)	4 (14,3%)	
• Estadio 3	4 (11,1%)	3 (37,5%)	1 (3,6%)	
Total	36 (100%)	8 (100%)	28 (93,3%)	

Discusión:

Las infecciones bacterianas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con HA, y es una de las principales complicaciones de estos pacientes. En el estudio de *Louvet*⁽¹⁾ hasta el 25% de los pacientes con HA grave en el momento de la admisión, estaban infectados tras un tamizaje inicial sin haber recibido corticoesteroides.

En el presente estudio se observó una proporción de infecciones mucho más elevada que la reportada en la literatura, siendo del 73%, sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas en la población con HA moderada contra grave (72% vs. 75%, $p=0,833$). Las cifras de prevalencia de infección reportadas en la literatura varían entre 6 y 30%, y la incidencia varía entre 8 y 67%⁽⁶⁾. Se analizó la proporción de infecciones en función de su momento de adquisición con relación al ingreso hospitalario, encontrándose que el 57% de los infectados tuvieron infecciones adquiridas en la comunidad, el 36% intrahospitalarias y el 7% componente mixto (adquirida en la comunidad y nosocomiales). Si se toma en cuenta el total de la población (N=41), la prevalencia de infecciones al momento del ingreso (adquiridas en la comunidad) fue de 41% (17/41), y la prevalencia de infecciones nosocomiales, que podría extrapolarse al término de incidencia, fue de 23% (10/41). Estos porcentajes se acercan más a los datos previamente reportados en la literatura.

La proporción de pacientes infectados es alta (73%), lo cual puede ser explicado por el hecho de que precisamente el diagnóstico de infecciones en esta población es difícil en

muchas ocasiones, tanto así que no existen a fecha de hoy criterios bien definidos para su diagnóstico, máxime los pacientes con HA tienen datos de SRIS que puede confundir, lo que genera un sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento con antibioterapia en ciertas situaciones. Tampoco se dispone de indicadores de laboratorio lo suficientemente específicos para hacer el diagnóstico de infección en estos pacientes. Sí se ha evaluado el valor, por ejemplo, de PCR y leucocitos^(7, 8) encontrándose valores superiores de estos marcadores en los pacientes infectados, sin embargo, los estudios en su mayoría son retrospectivos con poco número de pacientes y los puntos de corte no han sido validados en series prospectivas.

En lo referente a la incidencia de infecciones en pacientes que recibieron corticoesteroides, los resultados no son claramente concluyentes, ya que únicamente 3 pacientes de los 41 fueron tratados con estos fármacos. Es así como se observó que sólo 1 (33%) paciente de los que recibieron corticoesteroides desarrollaron infección durante el internamiento.

Un meta-análisis de 12 estudios aleatorizados reportó una incidencia acumulada de infección del 20% en pacientes con HA grave, durante los 28 días del tratamiento con corticoesteroides⁽¹⁾. En otros estudios prospectivos, la tasa de infecciones en el momento de admisión de pacientes con HA grave fue del 12-26%, y un porcentaje similar se infecta durante el tratamiento con corticoesteroides^(1,2,3).

En el ensayo clínico aleatorizado STOPAH se reportó una alta incidencia de infecciones en pacientes que recibieron prednisolona (13 vs 7%) en comparación con los que no recibieron, a pesar de que el uso de prednisolona se asoció a menor mortalidad⁽²⁾.

En otro estudio que incluyó 162 pacientes con HA grave, se encontró que el síndrome de SRIS en el momento de la admisión y en el contexto de infección hospitalaria fueron factores independientes asociados a fallo orgánico múltiple y mortalidad, independientemente de las diferentes puntuaciones pronósticas de severidad⁽³⁾.

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio, es difícil obtener una conclusión al respecto dada la baja proporción de pacientes que recibieron corticoesteroides.

Con respecto a la epidemiología de las infecciones, se pudo observar que el 100% de los pacientes no infectados eran del sexo masculino, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con los infectados. Es posible que esta pequeña diferencia

encontrada sea debida a la poca cantidad de pacientes en el grupo de no infectados (N=11). En cuanto a la edad, no hubo diferencias en ambos grupos de infectados y no infectados.

En cuanto a las características clínicas, se puede observar que un 27% de los pacientes con HA no tenían datos sugestivos de EHCA en las pruebas de imagen lo que confirma el hecho de que esta complicación puede ocurrir sobre un hígado sano o sin fibrosis avanzada (F4). Por otro lado, los pacientes con hepatopatía crónica en su mayoría se encontraban descompensados clínicamente, es así, como se puede observar que no hubo pacientes con estadio de Child-Pugh A, y el 63% de eran Child-Pugh C.

En cuanto al tipo de complicaciones de la EHCA, la más frecuente fue la ascitis, seguida de la encefalopatía hepática y por último el sangrado variceal. Tanto el estadio Child-Pugh, como los tipos de complicaciones, incluyendo la presencia de FHAC, no difirieron en ambos grupos (infectados/no infectados), sin embargo, existe una clara tendencia a que los pacientes infectados tienen mayor riesgo de FHAC. Es posible que con una muestra de mayor tamaño esta diferencia si hubiera alcanzado la significancia estadística.

Respecto a los resultados de laboratorio, se puede apreciar cómo se replican los datos ya definidos reiteradas veces en la literatura, como: leve anemia, trombocitopenia (si bien hubo casos con trombocitosis que también es posible observar), moderado aumento de transaminasas (en el presente estudio no mayor a 381 IU/ml) con predominio de AST sobre ALT en todos los casos con una relación AST/ALT mayor o igual a 2. También se observó aumento de los valores de bilirrubina total, GGT y en menor medida de la FA. En la mayoría de los pacientes también se observó hipoalbuminemia, lo cual es esperable en esta población de pacientes por el grado de desnutrición que pueden tener, aunado a la hepatopatía de base. El valor mediano de creatinina fue normal, sin embargo, hubo casos de fallo renal agudo con elevaciones de creatinina hasta 6 mg/dl, pero en ninguno de los casos desarrolló un síndrome hepatorenal, o al menos en el expediente no existían los datos suficientes como para hacer el diagnóstico. Con respecto a prácticamente todas las variables de laboratorio descritas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de infectados contra los no infectados, únicamente el valor de leucocitos y neutrófilos fue superior en el grupo de infectados. Incluso el valor de proteínas C reactiva (PCR), fue estadísticamente similar en ambos grupos, si bien se puede observar que hay cierta tendencia a que la media de

PCR sea ligeramente superior (6,96 mg/dl) en el grupo de infectados en comparación con los no infectados (4,33 mg/dl), pero con un valor "p" que no alcanzó la significancia estadística.

El valor tanto de leucocitos totales como de neutrófilos fue significativamente superior en pacientes que desarrollaron infección en comparación con aquellos que no la desarrollaron (leucocitos: 17305 vs. 9051 /mm³; Neutrófilos: 77% vs 66%; $p=0,002$ y $0,10$ respectivamente). Un estudio antiguo publicado en 1992 de 97 pacientes, de los cuales 20 presentaron infección bacteriana, se observó que los valores de leucocitos en los infectados eran estadísticamente superiores en comparación con los no infectados (16400/mm³ vs 6400/mm³, $p < 0,005$), datos muy similares a los hallados en el presente estudio.⁽⁸⁾

En el análisis de regresión logística uni y multivariado, que contempló leucocitos y neutrófilos (modelo 1) y leucocitos (modelo 2); se observó que el mejor modelo explicativo para predecir la presencia o ausencia de infección fue el univariado (modelo 2). A partir de este hallazgo, se calculó el área bajo la curva ROC (AUCROC) que fue de 0,86 y el mejor punto de corte de leucocitos para predecir infección fue de 9520/mm³ (S: 90%, E: 72,7%, VPP: 90% y VPN: 72,73%). La sepsis es difícil de diagnosticar en los pacientes con HA, y aproximadamente un 40-50% de ellos van a presentar cultivos negativos⁽⁹⁾. Es por ello por lo que se recomienda una detección sistemática y temprana; incluso se han sugerido estrategias de "prevención anticipada". La elección del antibiótico va a depender del foco y el momento (extra o intrahospitalaria) de aparición de la infección.

En un trabajo publicado recientemente se evaluó la utilidad de la procalcitonina y PCR como marcadores inflamatorios predictores de infección en pacientes con HA y SRIS con y sin sepsis (definida como algún aislamiento microbiológico en el contexto de SRIS); observándose que valores de PCT de 0.57 mcg/L y PCR de 2.3 mg/dl tienen una alta sensibilidad y especificidad para predecir infecciones en estos pacientes; sin embargo la población de este estudio fue muy pequeña y se necesitan más datos que validen estos hallazgos⁽⁷⁾.

El porcentaje de positividad de los cultivos del presente estudio no difirió significativamente en relación con los estudios previamente publicados, siendo en el presente estudio del 46%. Las infecciones bacterianas ocurrieron en el 100% de los casos, y no se identificó ninguna infección fúngica. En la literatura, de igual forma, se ha reportado una preponderancia por infecciones bacterianas frente a

otros tipos⁽¹⁾. Las infecciones más frecuentes fueron de origen respiratorio (23%), seguidas de las del tracto urinario (21%) y PBE (19%). Si comparamos estos hallazgos con la literatura, en realidad hay cierta variabilidad, pero en la mayoría de los casos predominan las infecciones del tracto respiratorio y urinario^(10,11).

En lo que respecta a agentes etiológicos, hubo una distribución equitativa entre agentes grampositivos (N=10) y gramnegativos (N=10); en las infecciones respiratorias predominaron las bacterias gramnegativas (57%), en las infecciones del tracto urinario también las gramnegativas (80%), en la PBE hubo un único caso de bacteria gramnegativa, y en las bacteriemias e infecciones de piel y tejidos blandos predominaron los gérmenes grampositivos (100%). Se aislaron 4 SAMR, 2 *Pseudomona aeruginosa* sensibles a cefalosporinas de tercera generación y a carbapenems, 4 *Klebsiella pneumoniae*, de las cuales 3 de ellas fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, sensibles a carbapenems. Los tres aislamientos de *Escherichia coli* fueron sensibles a cefalosporinas de tercera generación. El *Enterococcus faecalis* fue sensible a vancomicina. Los *Staphylococcus aureus* no meticilino-resistentes fueron sensibles a clindamicina y a cefalosporinas.

En cuanto al abordaje diagnóstico de infecciones, enfocado a hacer un adecuado tamizaje, principalmente en pacientes con HA grave, se observó que, en los pacientes con HA grave, se tamizó adecuadamente el 80% para infecciones urinarias (sedimento de orina y urocultivo), el 80% para PBE en pacientes con ascitis (paracentesis diagnóstica y cultivo) y el 75% para bacteriemias (hemocultivos). Es de destacar que, a pesar de ser que se obtuvo una alta tasa de tamizaje, ésta debería ser del 100% en pacientes graves, tal y como lo recomiendan algunos autores⁽⁶⁾. Con respecto al tamizaje de infecciones respiratorias, si se realizó radiografía de tórax a todos los pacientes graves, así como cultivo y LBA en los que se sospechaba de infección respiratoria.

La mortalidad de pacientes con HA grave fue significativamente mayor (40%) que el grupo con HA moderada (9%). Estos resultados son esperables y de hecho se ha determinado que un MELD mayor a 20 puntos es un buen predictor de mortalidad, con un riesgo del 20% a los 90 días⁽¹²⁾, siendo la ésta la puntuación pronóstica empleada en este estudio para determinar la gravedad de la HA.

Los pacientes con FHAC fallecieron más que los que no lo desarrollaron (53% vs. 0%). Si estratificamos los grupos

según el Estadio de FHAC en pacientes graves tenemos que la mortalidad fue: Estadio 1: 50%, Estadio 2: 43% y Estadio 3: 75%. Resultados similares se vieron en el estudio CANONIC⁽¹³⁾, donde la mortalidad en el subgrupo de hepatopatías por alcohol aumentó en pacientes con FHAC, siendo mayor cuantos más órganos estuvieron afectados.

Hubo una tendencia a que los pacientes fallecidos en su mayoría estaban infectados (75%), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa, muy probablemente por el tamaño de muestra, sin embargo, existe una tendencia a mayor mortalidad en el grupo de infectados.

Como parte de los objetivos secundarios de este estudio, se analizó el abordaje terapéutico de los pacientes con HA, y se evidenció que la medida terapéutica de abstinencia alcohólica se aplicó a todos los pacientes, como es de esperar, si bien no se analizó la abstinencia a largo plazo una vez dados de alta.

Con respecto al soporte nutricional, el 38% de los pacientes no fue valorado por el Servicio de Nutrición durante su internamiento ni recibieron ningún tipo de soporte, aspecto que es fundamental corregir y mejorar, ya que se ha visto que el soporte nutricional con un aporte calórico ≥ 21 kcal/kg/día disminuye mortalidad en un 33%⁽¹⁴⁾. No se hizo análisis de mortalidad en los que recibieron soporte nutricional en vista de la muestra pequeña que recibió esta terapia (N=25).

Los pacientes con HA grave recibieron pentoxifilina en mayor medida que los pacientes con HA moderada (56% vs. 12%), si bien las guías actuales no recomiendan esta terapia como parte del manejo de HA. Finalmente, el uso de corticoesteroides fue muy limitado, únicamente 3 pacientes los recibieron, de los cuales 2 de ellos tenían una HA grave, no encontrando en los datos del expediente, el motivo por el cual se decidió iniciar terapia en el caso moderado.

Como conclusión, en esta cohorte retrospectiva de 41 pacientes con HA se determinó una alta prevalencia de infección concurrente, con una proporción de positividad de cultivos de 46%, con equivalencia entre gérmenes grampositivos y gramnegativos. Sólo la presencia de leucocitosis y neutrofilia se asociaron a mayor riesgo de infección. El punto de corte de 9520/mm³ presentó la mejor precisión diagnóstica para determinar la presencia de infección en pacientes con HA. El FHAC se asoció a mayor mortalidad.

Créditos

Ninguno a mencionar.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

Ninguna fuente de financiamiento a declarar.

Referencias

1. Louvet A, Wartel F, Castel H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):541-8
2. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. STOPAH Trial. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1619-28
3. Michelena J, Altamirano J, Abrales JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015;62(3):762-72
4. Dao A, Rangnekar AS. Steroids for Severe Alcoholic Hepatitis: More Risk Than Reward?. *Clin Liver Dis*. 2019;12(6):151-53.
5. Crabb D, Im G, Szabo G, et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Liver Diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases 2019.
6. Gustot T, Fernandez J, Szabo G, et al. Sepsis in alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2017;67(5):1031-50
7. Kumar K, Mohindra S, Raj M, Choudhuri G. Procalcitonin as a marker of sepsis in alcoholic hepatitis. *Hepatol Int*. 2014;8(3):436-42.
8. Minuk G, Cohen A, Thompson V. Differences between infected and noninfected patients with acute alcoholic hepatitis. *Can J Infect Dis*. 1992;3(5):240-2
9. Singal A and Shah V. Infection in severe alcoholic hepatitis: yet another piece in the puzzle. *Editorial Gastroenterology* 2017;152(5):930-940.
10. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 1995;346(8981):987-90
11. Mueller S, Nahon P, Rausch V, et al. Caspase-cleaved keratin-18 fragments increase during alcohol withdrawal and predict liver-related death in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2017;66(1):96-107.
12. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease*. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-181.
13. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426-1437.
14. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, et al. Intensive enteral nutrition is ineffective for patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. *Gastroenterology* 2016;150(6):903-910.