

INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON CIRROSIS EN ARGENTINA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS

RESPONSABLES DEL PROYECTO

Dres. Sebastián Marciano y Adrián Gadano.

Hepatología y Departamento de Investigación

Hospital Italiano de Buenos Aires

Tel: +54-11-49590200-5370 Fax: +54-11-49590346

e-mail: sebastian.marciano@hospitalitaliano.org.ar

Dirección: Juan Domingo Perón 4190 - PC: 1181ACH

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ASESORAMIENTO INFECTOLOGÍA

Dra. Astrid Smud

Infectología

Hospital Italiano de Buenos Aires

COORDINADOR DEL PROYECTO

Dra. María Nelly Gutiérrez-Acevedo

Hepatología

Clínica Chapelco –Grupo Cmic

San Martín de los Andes, Neuquén.

FUNDAMENTO

En los últimos años se ha reportado una creciente prevalencia de infecciones bacterianas ocasionadas por organismos multiresistentes y extremadamente resistentes en pacientes con cirrosis [1–3]. Estas infecciones se asocian a peor pronóstico, generan dificultades en el manejo del paciente durante la internación e incrementan los costos en salud [4,5].

El diagnóstico precoz de las infecciones es fundamental para iniciar antibioticoterapia temprana[6]. Una vez diagnosticada la infección, la selección del antibiótico empírico a utilizar puede generar dificultades. Desde una mirada individual frente a un paciente con una infección bacteriana, elegir un esquema de amplio espectro probablemente sea la decisión más segura. Sin embargo, la selección del esquema antibiótico empírico debe regirse por las normas del uso racional de antibióticos, que no se enfoca únicamente en el paciente individual, sino que además intenta evitar el desarrollo de resistencia a estas drogas.

Entre septiembre del 2018 y diciembre del 2019 llevamos a cabo un estudio prospectivo y multicéntrico para evaluar las características clínicas y microbiológicas de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis en Argentina (clinicaltrials.gov NCT03919032). Este estudio fue difundido por la Asociación Argentina para el Estudio de la Enfermedades del Hígado (AAEEH) y está en línea con las prioridades planteadas por la Organización Mundial de Salud en el año 2015. Los resultados preliminares mostraron una alarmante prevalencia de infecciones por OMR del 37%, sobre las infecciones con cultivo positivo

Con el estudio mencionado previamente obtuvimos valiosa información sobre las características clínicas y microbiológicas de las infecciones bacterianas en nuestro país. Pero es aún más importante generar un **sistema de vigilancia** sobre el perfil de resistencia de los microorganismos implicados en las infecciones de los pacientes con cirrosis. El mismo debería ser sostenido en el tiempo, aportar información periódica (por ejemplo, cada 6 meses) y a distintos niveles (nacional, regional e incluso a las instituciones individuales) para guiar estrategias preventivas y terapéuticas en nuestro país.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

- 1) Implementar un sistema de vigilancia del perfil de resistencia de los microorganismos implicados en las infecciones de los pacientes con cirrosis.
- 2) Generar reportes periódicos sobre los cambios en perfil de resistencia de los microorganismos implicados en las infecciones de los pacientes con cirrosis

Objetivos específicos

Evaluar la tendencia en el tiempo de los siguientes indicadores de pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas:

- 1) Proporción de infecciones ocasionadas por OMR sobre el total de las infecciones
- 2) Proporción de infecciones ocasionadas por organismos pan-resistentes sobre el total de las infecciones
- 3) Proporción de infecciones ocasionadas por organismos extremadamente resistentes sobre el total de las infecciones
- 4) Proporción infecciones causadas por *Klebsiella* productora de β -lactamasas de espectro extendido sobre el total de infecciones con hemocultivos positivos

METODOLOGÍA

Ámbito

Estudio multicéntrico de pacientes con cirrosis internados en centros de Argentina

Versión 1 – 14/septiembre/2020

Diseño

Realizaremos un estudio de series temporales para evaluar la tendencia de los distintos indicadores propuestos.

La propuesta es implementa este proyecto por tiempo indefinido.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes con cirrosis (demostración histológica de la misma o por la suma de criterios bioquímicos, clínicos, endoscópicos y de métodos de imágenes).
- 2) Pacientes mayores a 17 años.
- 3) Pacientes que se internan por infecciones bacterianas, o que desarrollan infecciones bacterianas estando internados, en acuerdo con las definiciones propuestas por el Club Internacional de la Ascitis (ver definiciones en apartado específico).

Criterios de exclusión

- 1) Negativa a participar del proceso de consentimiento informado

Organización del estudio

La metodología para realizar este tipo de registros ha sido bien detallada por la Organización Mundial de Salud en el documento *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System - Manual for Early Implementation*[7]. Desde el punto de vista práctico, todos los centros que estén interesados en participar registrarían prospectivamente las características clínicas y microbiológicas de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis. La AAEEH difundirá y este proyecto, y se invitará a otras sociedades científicas a participar, como por ejemplo la Sociedad Argentina de Infectología.

Los investigadores serán entrenados mediante teleconferencias o telefónicamente sobre cómo identificar potenciales pacientes para incluir en el registro. Adicionalmente recibirán entrenamiento sobre recolección y carga de datos, la cual se realizará en REDCap.

Se identificarán durante los pacientes que cumplan con los criterios de selección. A todo paciente que cumpla con los criterios de selección, se lo invitará a participar del registro mediante consentimiento informado. Todos los pacientes potencialmente incluibles serán manejados de acuerdo a la sistemática habitual de manejo de las infecciones bacterianas en paciente con cirrosis, de acuerdo a protocolos institucionales individuales. La participación en este registro no debe alterar las prácticas usuales de cuidados de los pacientes con cirrosis, ni la posibilidad de derivar a al paciente a otro centro (de mayor complejidad, de trasplante, etc). De la misma manera, no se espera que la participación en este registro impacte sobre la decisión del equipo médico tratante de incluir en lista de espera y/o trasplantar a los pacientes.

Durante el seguimiento se recolectarán una serie de datos de manera de-identificada con el objetivo de recuperar la información descrita más abajo en la sección “variables a evaluar”. Dicha información será cargada en la base de datos REDcap por los investigadores. La calidad de los datos será verificada en menos de 7 días con el objetivo de resolver discrepancias e identificar datos faltantes y poder recuperarlos.

Definiciones:

- Organismo multirresistente: cuando existe resistencia a al menos 3 familias de antibióticos.
- Organismo extremadamente resistente: cuando existe resistencia a al menos un antibiótico en todas las familias salvo en 2 o menos familias; por ejemplo, el aislamiento bacteriano es susceptibles sólo a una o dos categorías)
- Organismo panrresistente: cuando existe resistencia a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas (es decir, no es sensible a ningún agente probado)
- Cirrosis: demostración histológica de la misma o por la suma de criterios bioquímicos, clínicos, endoscópicos y de métodos de imágenes.

-Infección bacteriana: según el Club Internacional de la Ascitis utilizando los siguientes criterios:

- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): Recuento de polimorfonucleares 250/mm³ en líquido ascítico, sin evidencia de fuente infecciosa intra-abdominal, quirúrgica o médica (con hemocultivos negativos o positivos)

- Infección urinaria: En cualquiera de las dos siguientes situaciones:

- o El paciente tiene al menos 1 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida: fiebre, urgencia, frecuencia, disuria o sensibilidad suprapúbica, y el paciente tiene un cultivo de orina positivo, es decir $\geq 10^5$ microorganismos por mililitro de orina sin desarrollo de más de 2 especies de microorganismos.

- o El paciente tiene al menos 2 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida: fiebre, urgencia, frecuencia, disuria o sensibilidad suprapúbica, y al menos 1 de los siguientes

- Tira reactiva positiva para esterasa de leucocitos y/o nitratos.
- Piuria (muestra de orina con > 10 leucocitos/ mm³).
- Organismos visibles en el Gram de la orina (antes del cultivo).
- Al menos 2 cultivos de orina con aislamiento del mismo uropatógeno (bacilo gram-negativo o *Staphylococcus saprophyticus*) con un recuento de colonias $> 10^2$ microorganismos por mililitro.

- Diagnóstico por el médico tratante de infección del tracto urinario

- Indicación por parte del médico tratante de un tratamiento apropiada para una infección del tracto urinario

- Neumonía: Examen radiográfico de tórax que ponga en evidencia un infiltrado nuevo o progresivo, consolidación, cavitación o derrame pleural y al menos uno de los siguientes: nueva aparición de esputo purulento, cambio en el carácter del esputo, organismos obtenidos a partir de hemocultivos o el aislamiento de un agente etiológico de una muestra obtenida por aspirado transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia

- Bacteriemia espontánea: (hemocultivos positivos con ninguna causa de bacteriemia, excluyendo gérmenes contaminantes)

- Otras infecciones como de piel y partes blandas se diagnosticarán de acuerdo a criterios usuales.

Variables a evaluar**1) Variables de Resultado:**

- Infección causada por organismos multirresistentes. Variable dicotómica (SÍ-NO).
- Infección causada por organismos extremadamente resistentes. Variable dicotómica (SÍ-NO).
- Infección causada por organismos panresistentes. Variable dicotómica (SÍ-NO).
- Infección causada por *Klebsiella* productora de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

2) Otras variables a evaluar:

- Sitio de infección actual: variable nominal (peritonitis bacteriana espontánea, Infección urinaria, neumonía, bacteriemia espontánea, empiema bacteriano espontáneo, celulitis, infección asociada a catéter, colangitis, colecistitis, peritonitis secundaria, colitis pseudomembranosa, otra infección).
- Edad, en años: variable continua. Será estimada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha del diagnóstico de la infección.
- Sexo: variable dicotómica definida según sexo biológico (MASCULINO-FEMENINO).
- Score Child-Pugh: variable discreta (de 5 a 15).
- Score MELD-sodio: variable discreta (de 6 a 40).
- Etiología de la cirrosis: variable nominal (viral; alcohol; NASH; criptogénica; hepatitis autoinmune; colangitis biliar primaria; Otra).

- Uso de profilaxis con norfloxacin: variable dicotómica (SÍ-NO).

Fecha de inicio de norfloxacin:

- Uso de profilaxis con ciprofloxacina: variable dicotómica (SÍ-NO).

Fecha de inicio de ciprofloxacina:

- Uso de rifaximina (por cualquier indicación): variable dicotómica (SÍ-NO).

Fecha de inicio de rifaximina:

- Uso de profilaxis con otro antibiótico (no contempla norfloxacin, ciprofloxacina ni rifaximina): variable dicotómica (SÍ-NO-ND).

Fecha de inicio de otra profilaxis antibiótica:

- Uso de betabloqueantes: variable dicotómica (SÍ-NO).
- Uso de inhibidores de la bomba de protones: variable dicotómica (SÍ-NO).
- Uso de rifaximina: variable dicotómica (SÍ-NO).
- Uso de antibióticos terapéuticos por más de 5 días consecutivos en los últimos 3 meses: variable dicotómica (SÍ-NO).
- Infección con cultivo positivo: variable dicotómica (SÍ-NO).

Para pacientes con infección con cultivo positivo:

Microorganismo aislado (ver anexo 2 para clasificación)

Antibiograma (ver anexo 2 para clasificación)

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentarán como frecuencias absolutas y relativas (en porcentaje). Las variables cuantitativas se presentarán como medianas y rango intercuartil (RIC: percentil 25 % - 75 %) o media y desvío estándar, según corresponda.

Estimación de prevalencias

Las prevalencias de infecciones causadas por organismos multirresistentes, extremadamente resistentes y panresistentes se estimarán utilizando como denominador el total de infecciones con cultivos positivos, y como numerador el total de infecciones causadas por organismos de cada categoría según

corresponda. Si bien esto no representa la totalidad de los pacientes con infecciones, es consistente con las estimaciones de prevalencia de infecciones reportadas en la literatura. Nuestro grupo de investigadores considera que adicionalmente dichas prevalencias deben también ser estimadas en el total de los infectados (y no sólo en el subgrupo de pacientes con cultivo positivo), ya que esto tiene relevancia clínica. Por lo tanto, todas las estimaciones también se realizarán usando como denominador la totalidad de pacientes con infecciones (tomando en conjunto los pacientes con cultivo positivo y cultivo negativo). Es la opinión del grupo de investigadores que la prevalencia estimadas con los distintos denominadores aportan información complementaria, y que corresponde temporalmente a distintos momentos en la evolución de los pacientes con infecciones bacterianas. Esto es porque al momento de evaluar al paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de infección bacteriana, no es posible saber si el paciente tendrá o no cultivo positivo.

La prevalencia de infecciones causadas por *Klebsiella* productora de β -lactamasas de espectro extendido será estimada para el sub-grupo de pacientes con hemocultivos positivos (independientemente de cual sea el sitio primario de la infección). Esto se realizará así dado que es una métrica reconocida internacionalmente para monitorizar infecciones por OMR.

Todas las prevalencias estimadas se expresarán con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % y se presentarán ordenadas en el tiempo en *control charts*.

Aplicaremos las reglas de Nelson para identificar cambios en la tendencia temporal de los indicadores potencialmente no explicadas por la variabilidad natural esperable del indicador.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La participación del registro será en todos los casos voluntaria y certificada por el proceso de consentimiento informado. Dado que se trata de un registro

observacional que no implica ningún riesgo para el paciente ya que no afectará el manejo y tratamiento usual de los pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas el consentimiento será oral. Los investigadores serán capacitados para la toma del consentimiento oral. En caso de que el paciente no se encuentre en condiciones de consentir, se tomará consentimiento a la/las persona/s a cargo del mismo.

El registro se llevará a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 6677/10 de ANMAT, y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Todos los datos del registro serán tratados con máxima confidencialidad, de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del registro de acuerdo con la normativa legal vigente (Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 Ley de Habeas data).

El responsable del proyecto no presenta conflictos de interés para declarar.

FINANCIACIÓN

El presente registro cuenta con una financiación de 50.000 pesos otorgada por la AAEEH.

POTENCIAL APOORTE DEL PROYECTO

Al implementar este sistema de vigilancia en nuestro país obtendríamos valiosa información que permitiría guiar estrategias preventivas y terapéuticas para el manejo de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis. Hasta el día de la fecha, la selección empírica de los antibióticos en pacientes con cirrosis no está basad en evidencia generada localmente, sino que se apoya en estudios de Europa o Estados Unidos, los cuales no reflejan nuestra realidad

Adicionalmente, al apoyar este proyecto, la Asociación Argentina para el Estudio

de la Enfermedades del Hígado estaría alineándose con una de las prioridades planteadas por la Organización Mundial de Salud, la cual tiene que ver con implementar sistemas de vigilancia de infecciones por OMR sostenidos en el tiempo

REFERENCIAS

- [1] Fernández J, Acevedo J, Castro M, García O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55:1551–1561.
- [2] Piroth L, Pechinot A, Di Martino V, Hansmann Y, Putot A, Patry I, et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infect. Dis.* 2014;14:287.
- [3] Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat. Med.* 2019;11:13–22.
- [4] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 2014;60:1310–1324.
- [5] Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:126–133.
- [6] Gustot T, Moreau R. Bacterial Infections in Patients with Cirrhosis [Internet]. *Complications of Cirrhosis*. 2015;229–241. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-13614-1_24
- [7] World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation. 2015.

Anexo 1

Factores Asociados a Infecciones por Organismos Multi-Resistentes en Pacientes con Cirrosis: Resultados Preliminares de un Estudio Multicéntrico

En los últimos años se ha reportado una creciente prevalencia de infecciones bacterianas ocasionadas por organismos multiresistentes (OMR) en pacientes con cirrosis (1). Estas infecciones se asocian a peor pronóstico, generan dificultades en el manejo de los pacientes durante la internación e incrementan los costos en salud (1).

Un reciente estudio multinacional conducido por el Club Internacional de la Ascitis, reportó una prevalencia global de infecciones por OMR del 34% en pacientes con cirrosis (2). Sin embargo, se identificó una gran variabilidad geográfica en la prevalencia de infecciones por estos microorganismos: 71% en India, 31% en América Latina y 18% en Estados Unidos (2). Como en este estudio sólo participaron 6 centros de Argentina, que en total incluyeron 127 pacientes, no fue posible realizar un sub-análisis que permita obtener datos suficientes para generar lineamientos preventivos o terapéuticos en nuestro país.

Por este motivo decidimos realizar el presente estudio, cuyos objetivos principales fueron evaluar la prevalencia y los factores asociados a infecciones por OMR en pacientes con cirrosis de Argentina, y cuyos resultados podrían ser de utilidad para desarrollar nuevas estrategias de prevención y tratamiento de las mismas. Presentamos aquí los resultados preliminares.

Materiales y Métodos

Estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, de pacientes mayores a 17 años con cirrosis, internados por infecciones bacterianas, o que desarrollan infecciones bacterianas estando internados. La definición de infección bacteriana fue en acuerdo con el Club Internacional de la Ascitis (2). Cada paciente se incluyó una única vez en este estudio. Se definió infección por OMR cuando el aislamiento evidenció resistencia a al menos 3 familias de antibióticos(3).

La prevalencia de infecciones causadas por OMR se estimó utilizando como denominador el total de infecciones con cultivos positivos, y como numerador el total de infecciones causadas por OMR. Para identificar factores asociados a infecciones causadas por OMR se realizó un modelo de regresión logística, incorporando variables que fueron significativas en el análisis bivariado ($p < 0,1$). Se consideraron estadísticamente significativos a los p valores menores al 5%. Se utilizó el software Stata versión 14. El estudio fue registrado en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03919032) (NCT03919032)

Resultados

Desde octubre de 2018 hasta el día del envío del resumen al congreso argentino de hepatología (abril de 2019) se incluyeron un total de 222 pacientes en el estudio. Los centros participantes fueron de las siguientes regiones: Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Buenos Aires, Santa Fe, Tucumán, Misiones, Chaco, Río Negro, Entre Ríos, Santa Cruz y Mendoza. Del total de los pacientes, 129 (58%) fueron incluidos en centros de la CABA, y 101 (45%) en centros de trasplante.

La mediana de edad de los pacientes fue de 58 (RIC 50-65) años, y 152 (68%) fueron hombres. La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad hepática avanzada, manifestada por una mediana de Child-Pugh de 10 (RIC 8-12) y de MELD de 18 (RIC 14-24). Solamente 30 (14%) pacientes recibían profilaxis con norfloxacin al momento de la inclusión en el estudio. Sin embargo, 65 (29%) recibían rifaximina como tratamiento de la encefalopatía. El uso de inhibidores de la bomba de protones se reportó en 89 (41%) pacientes.

En los tres meses previos al diagnóstico de la infección bacteriana, 81 (38%) pacientes reportaron haber sido sometido a al menos un procedimiento invasivo y 12 (6%) habían tenido aislamiento de un OMR. La mayoría de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad (50%), seguidas por las infecciones nosocomiales (28%) y las asociadas al sistema de salud (22%).

Un total de 74 (35%) pacientes habían recibido antibióticos terapéuticos en los últimos 3 meses a la inclusión en el estudio, de los cuales 21 (28%) había recibido al menos 2 tipos

distintos. Los betalactámicos (74%) y las quinolonas (18%) fueron los antibióticos terapéuticos más frecuentemente recibidos antes de la inclusión en el estudio.

Las infecciones más frecuentes al momento de la inclusión fueron peritonitis bacteriana espontánea (32%), infección urinaria (24%) y neumonía (13%). Del total de los pacientes incluidos, 128 (56%) presentaron aislamiento bacteriano: 67 (52%) fueron bacilos gram-negativos, y 61 (48%) cocos gram-positivos. Los organismos más frecuentemente aislados fueron: *Escherichia coli* 38 (30%), *Streptococcus* spp 22(17%), *Estafilococo aureus* 21 (16%), *Klebsiella pneumoniae* 17 (13%) y *Enterococcus* spp 11 (9%).

Se registraron 48 infecciones por OMR, arrojando una prevalencia del 37,5% (IC 95%: 29,4% - 46,3%) sobre el total de las infecciones con cultivo positivo. Los OMR más frecuentemente aislados fueron las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (58%) y el *Estafilococo* meticilino-resistente (21%).

En la tabla se muestra el análisis univariado y multivariado de los factores asociados a infección por OMR. El uso de antibióticos terapéuticos en los 3 meses previos a la infección fue el único factor independientemente asociado con infección por OMR (OR 3,61; IC 95%: 1,56 - 8,42; $p=0,003$)

Discusión

El principal resultado del presente estudio es que un tercio de las infecciones con cultivo positivo fueron ocasionadas por OMR y que el principal factor asociado a las mismas fue el uso de antibióticos en los 3 meses previos a la misma.

En el año 2015 la Organización Mundial de la Salud adoptó como una de sus prioridades abordar la problemática de las infecciones por OMR (4). Una de las estrategias iniciales a tal fin, es generar un sistema de reporte y vigilancia de las mismas. Por este motivo, y con el apoyo de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, se constituyó un grupo de investigación multidisciplinario conformado por hepatólogos, infectólogos y microbiólogos. El presente reporte preliminar es el primero en presentarse, y

es el único estudio de gran escala y alcance que evaluó esta temática en pacientes con cirrosis en Argentina.

En nuestro estudio, los pacientes que habían recibido antibióticos terapéuticos los tres meses previos a la infección, tenían 2,6 veces más chances de tener una infección por OMR que aquellos pacientes que no había tenido exposición a los mismos (OR=3,61). Por un lado, estos datos son preocupantes, ya que el 35% de los pacientes había recibido antibióticos terapéuticos en dicho período. Pero, por otro lado, al identificar este importante factor de riesgo, creemos que podemos intervenir con el objetivo de racionalizar el uso de antibióticos en esta población con estrategias educativas desde las sociedades científicas.

Tabla. Análisis univariado y multivariado de factores asociados a infección por organismos multiresistentes (OMR) en pacientes con aislamiento microbiológico (n=128)

Variable	Infección sin OMR (n=48)	Infección con OMR (n=80)	OR crudo (IC 95%)	p	OR Ajustado (IC 95%)	p
Edad - años, mediana (IQR)	59 (49-66)	54 (48-62)	0,97 (0,95 - 1,01)	0,109	-	-
Género masculino, n(%)	56 (66)	33 (69)	1,12 (0,52 - 2,4)	0,771	-	-
Hospital de CABA, n(%)	46 (57)	26 (54)	0,87 (0,42 - 1,79)	0,713	-	-
Centro de trasplante, n(%)	38 (47)	21 (44)	0,85 (0,31- 1,76)	0,680	-	-
MELD, mediana (IQR)	19 (15-25)	18 (14-24)	0,98 (0,94 - 1,03)	0,671	-	-
Profilaxis con quinolonas, n(%) ^a	11 (14)	7 (15)	1,05 (0,3 - 2,93)	0,918	-	-
Uso de IBP, n(%) ^a	26 (32)	17 (36)	1,17 (0,55-2,50)	0,673	-	-
Uso de rifaximina, n(%) ^a	23 (29)	17 (35)	1,33 (0,62 - 2,86)	0,459	-	-
Uso de ATB en últimos 3 meses, n(%) ^b	17 (22)	26 (55)	4,36 (1,98 - 9,60)	<0,001	3,61 (1,56 - 8,42)	0,003
Procedimientos invasivos, n(%) ^c	29 (39)	20 (43)	1,14 (0,54 - 2,41)	0,713	-	-
OMR aislado en < 3 meses, n(%) ^d	4 (5)	5 (11)	2,11 (1,47 - 8,30)	0,284	-	-
Infección nosocomial o ASS, n(%)	35 (44)	32 (67)	2,57 (1,22 -5,41)	0,013	1,64 (0,69- 3,76)	0,251

SHR: sub-hazard ratio; OMR: Organismo multiresistente; IBP: inhibidores de la bomba de protones; ATB: antibióticos; FHAC: falla hepática aguda sobre crónica; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; ASS: asociada al sistema de salud; PBE: peritonitis bacteriana espontánea

a) Sólo sobre los pacientes con rescate de microorganismos y con este dato disponible (n=127). b) Disponible en 209 pacientes c) Disponible en 219 pacientes c) Disponible en 121 pacientes d) Disponible en 220 pacientes.

Referencias

1. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 2014;60:1310–1324.
2. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology.* 2019;156:1368–1380.e10.
3. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18:268–281.
4. WHO | National action plans. 2019 [cited 2019 Jun 4];Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/national-action-plans/en/>

Anexo 2

Ficha de recolección de datos

A - Datos administrativos

1. Número de paciente:
2. Número de infección
3. Número de centro:
4. Sexo: Masculino ☐ Femenino ☐
5. Fecha de nacimiento: ____/____/____ (DD/MM/AAAA)
6. Fecha de diagnóstico de la infección: ____/____/____ (DD/MM/AAAA)

B - Antecedentes hasta el día de diagnóstico de la infección actual

1. Etiología de la cirrosis: Viral ☐ Alcohólica ☐ NASH ☐ Criptogénica ☐
HAI ☐ CBP ☐ Otra ☐
2. Score de Child-Pugh (de 5 a 15): _____ No disp ☐
3. Score de MELD-Na (de 6 a 40): _____ No disp ☐
4. Uso de profilaxis con norfloxacin o ciprofloxacina:
Si ☐ No ☐ No disp ☐
5. Uso de profilaxis con otro antibiótico (*distinto de norfloxacin, ciprofloxacina o rifaximina*): Si ☐ No ☐ No disp ☐
6. Uso de betabloqueantes: Si ☐ No ☐ No disp ☐
7. Uso de inhibidores de la bomba de protones: Si ☐ No ☐ No disp ☐
8. Uso de rifaximina: Si ☐ No ☐ No disp ☐
9. Uso de antibióticos terapéuticos por más de 5 días consecutivos en los últimos 3 meses (*no tener en cuenta las PROFILAXIS arriba mencionadas*): Si ☐ No ☐ No disp ☐
10. Internación en el último año: Si ☐ No ☐ No disp ☐

C - Características al momento de la infección actual

1. Tipo de infección actual: Ambulatoria ☐ RSS ☐ Nosocomial ☐ No disp ☐

Ambulatoria: Infección diagnosticada en el momento de la admisión o en las primeras 48 hs en pacientes que no cumplen criterio de Infección relacionada al sistema de salud. Relacionada al sistema de salud (RSS): Infección diagnosticada en el momento de la admisión o en las primeras 48 hs, en pacientes que en los 90 días previos tuvieron contacto con el hospital (diálisis, paracentesis evacuadoras) o que viven en una residencia, etc. Nosocomial: Infección diagnosticada en pacientes hospitalizados luego de 48 hs)

2. Sitio de infección actual:

PBE ☐ Infección urinaria ☐ Neumonía ☐ Bacteremia espontánea ☐
 Empiema bacteriano espontáneo ☐ Piel y partes blandas ☐
 Infección asociada a catéter ☐ Colangitis ☐ Colecistitis ☐ Peritonitis
 secundaria ☐ Colitis pseudomembranosa ☐ Otra infección ☐

D - Microbiología de la infección actual

1. **Infección con cultivo positivo:** Si ☐ No ☐ No disponible ☐
(Sólo responder las siguientes preguntas si la respuesta anterior fue "Si". La ficha concluye aquí si las respuesta anteriores fueran "No" o "No disponible")
2. **Cantidad de gérmenes aislados:** 1 ☐ 2 ☐ Polimicrobiano ☐
3. **Germen aislado:** *(En caso de ser por un germen único, complete con una X. En caso de ser por 2 gérmenes, complete de esta forma:*

Otros Streptococcus ☐ 1 Escherichia Coli ☐ 2

<u>Gram (+)</u>	<u>Gram (-)</u>
Staphylococcus coagulasa-negativa ☐	Neisseria gonorrhoeae ☐
Staphylococcus aureus ☐	Neisseria meningitidis ☐
Streptococcus pneumoniae ☐	Moraxella catarrhalis ☐
Streptococcus viridans ☐	Escherichia Coli ☐
Streptococcus pyogenes ☐	Klebsiella Pneumoniae ☐
Streptococcus agalactiae ☐	Klebsiella oxytoca ☐
Otros Streptococcus ☐	Salmonella spp. ☐
Enterococcus faecalis ☐	Shigella spp. ☐
Enterococcus faecium ☐	Enterobacter aerogenes ☐
Otros Enterococcus ☐	Enterobacter cloacae ☐
Bacillus spp. ☐	Otros Enterobacter ☐
Listeria monocytogenes ☐	Citrobacter spp. ☐
Clostridium difficile ☐	Serratia marcescens ☐
Clostridium perfringens ☐	Proteus mirabilis ☐
Otras bacterias ☐	Proteus vulgaris ☐
	Yersinia spp. ☐
	Vibrio spp. ☐
	Pseudomonas aeruginosa ☐
	Otras Pseudomonas ☐
	Stenotrophomonas maltophilia ☐
	Aeromonas spp. ☐
	Bordetella spp. ☐
	Campylobacter spp. ☐

	Morganella morganii ☐ Pasteurella multocida ☐ Acinetobacter baumannii ☐ Otros Acinetobacter ☐ Providencia spp ☐ Burkholderia spp ☐ Haemophilus influenzae ☐ Otros Haemophilus ☐ Otras bacterias ☐
<u>ADJUNTAR CULTIVO/S Y ANTIBIOGRAMA/S EN CASO DE QUE SE TRATE DE UNA INFECCIÓN CON CULTIVO POSITIVO</u>	