

FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS
EN EL DESARROLLO DE
INFECCIONES NOSOCOMIALES EN
PACIENTES INGRESADOS POR
HEPATITIS ALCOHOLICA EN UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

Estefanía Daniela Tortonese

Trabajo final correspondiente a la carrera de especialización de Clínica Médica de la
Universidad Nacional de Rosario

2023

TRABAJO FINAL DE CARRERA DE POSGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA MÉDICA

Título: “Factores de riesgo implicados en el desarrollo de infecciones nosocomiales en pacientes ingresados por hepatitis alcohólica en un hospital de segunda complejidad”.

Autor: Estefanía Tortonese. Médica egresada de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (UNR). Residencia completa en el servicio de Clínica Médica del Hospital Roque Sáenz Peña (Rosario).

Tutor: Luis Agustín Ramírez Stieben. Médico egresado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (UNR). Especialista en Clínica Médica y Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Alumno del Doctorado de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR. Alumno de la Maestría en Salud Pública (Centro de Estudios Interdisciplinarios de la UNR).

Contacto: estefaniatortonese@hotmail.com. **Teléfono celular:** (02477)15625398.

Contenido

Abreviaturas.....	3
Introducción.....	4
Hipótesis de investigación	9
Objetivos	10
Objetivo general.....	10
Objetivos específicos	10
Materiales y métodos	10
Análisis estadístico	14
Consideraciones éticas.....	15
Resultados.....	16
Infecciones nosocomiales y consumo diario de alcohol.....	16
Infecciones nosocomiales y hepatitis aguda severa	17
Infecciones nosocomiales, elevación de transaminasas y cociente GOT/GPT	18
Infecciones nosocomiales y uso de esteroides	18
Análisis de regresión logística	19
Discusión	20
Conclusión.....	24
Anexo 1.....	25
Referencias.....	26

Abreviaturas

Hepatitis alcohólica: HA

Alanina aminotransferasa: ALAT (GPT)

Aspartato aminotransferasa: ASAT (GOT)

Función discriminante de Maddrey: FD

Bilirrubina: Bb

Tiempo de protrombina: TP

Alcoholic liver disease (ALD)

American Association for the Study of Liver Disease: AASLD

European Association for the Study of the Liver: EASL

Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis: STOPAH

Hemorragia digestiva alta: HAD

Disfunción orgánica múltiple: DOM

Insuficiencia renal aguda: IRA

Acute on chronic liver failure: ACLF

MELD: Model for End-stage Liver Disease

Atención Primaria de la Salud: APS

SHA: Hepatitis alcohólica severa

Introducción

Las bebidas alcohólicas son productos alimenticios con calorías vacías. El contenido de alcohol varía entre los diferentes tipos de bebidas, por ejemplo, 40–50 g/l en cerveza, aproximadamente 120 g/l en vino y cócteles pre-envasados, hasta 400–500 g/l en licores fuertes. El alcohol puro proporciona aproximadamente 7,1 kilocalorías por gramo (kcal/g).¹

Anteriormente, se pensaba que la cirrosis en consumidores crónicos de alcohol se debía a la desnutrición y no estaba directamente relacionada con los efectos tóxicos del alcohol. La cirrosis en tal situación se denominó cirrosis nutricional. El consumo crónico de alcohol conduce a una enfermedad hepática alcohólica (en inglés *alcoholic liver disease* [ALD]) que abarca tres afecciones principales: hígado graso alcohólico, hepatitis alcohólica y cirrosis. En pacientes con ALD con cirrosis, la continuación del consumo de alcohol puede conducir a la insuficiencia hepática aguda o crónica secundaria a hepatitis alcohólica (HA).² La importancia del desarrollo de HA en un paciente con ALD es que se asocia con una mortalidad del 40% a los 180 días y un riesgo nueve veces mayor de progresión a cirrosis en comparación con los pacientes con ALD con esteatosis.³

Hasta el 90-100% de los bebedores crónicos desarrollan hígado graso alcohólico, en quienes la ingesta continua puede conducir a esteatohepatitis alcohólica. La incidencia de AH entre aquellos que desarrollan esteatosis y esteatohepatitis sigue siendo desconocida. Sin embargo, entre el 8 y 20% de los pacientes con esteatohepatitis desarrolla cirrosis y el consumo excesivo continuo puede provocar HA grave en un 40%, incluso puede evolucionar hacia una insuficiencia hepática aguda o crónica. Por el contrario, el 70% de los pacientes con HA puede desarrollar cirrosis con el consumo continuo de alcohol. El 2% por ciento de los pacientes con cirrosis alcohólica desarrolla cáncer de hígado cada año. En los pacientes que sobreviven a un episodio agudo de HA grave, la recaída del consumo de alcohol podría alcanzar el 25% al año y hasta 35% a los cinco años.⁴ El desarrollo de HA depende de múltiples mecanismos, como género, predisposición genética, etnia, obesidad, enfermedades hepáticas subyacentes o asociadas, estado nutricional, tipo y la duración del consumo de alcohol o tabaquismo.

El consumo excesivo de alcohol conduce a la inflamación y muerte de los hepatocitos, lo que libera patrones moleculares asociados al daño, como el ADN mitocondrial y la proteína del grupo 1 de alta movilidad. En presencia de alcohol, el sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal, la fuga de la barrera de la mucosa intestinal y la diversificación de las comunidades microbianas patógenas (*disbiosis*) conducen a patrones moleculares elevados asociados a patógenos, como el lipopolisacárido (LPS) y el ADN bacteriano. Estos activan la inmunidad innata, inducen producción de citocinas pro-inflamatorias, activan a las células de Kupffer, macrófagos

y neutrófilos, conduciendo a una expansión del medio inflamatorio dentro del microambiente hepático. La activación simultánea de la inmunidad adaptativa por especies reactivas de oxígeno (ROS) conduce a un aumento en la translocación de antígenos bacterianos. La producción de quimiocinas por parte de hepatocitos se induce directamente en presencia de alcohol. Esto desencadena un incremento en la expresión de micro-ARN a través de la transcripción mediada por el factor nuclear κ B que termina estimulando la producción de factor de necrosis tumoral por parte de las células Kupffer lo que, finalmente, aumenta la inflamación y conduce al síndrome clinicopatológico de AH.

La hepatitis alcohólica se define como un síndrome caracterizado por una lesión hepática aguda en personas con enfermedad hepática alcohólica conocida o uso excesivo de alcohol durante más de 6 meses que se presentan con ictericia de reciente aparición o empeoramiento de los niveles de bilirrubina (bilirrubina sérica > 3 mg/dl) y hepatitis [aspartato aminotransferasa (ASAT) >50 UI/l pero <500 UI/l, relación ASAT:alanina aminotransferasa (ALAT) > 2] con menos de 2 meses de abstinencia antes del inicio de la ictericia y ausencia de otras causas conocidas de enfermedad hepática.⁵ Se ha establecido que el umbral mínimo de consumo promedio para diagnosticar HA es de ≥ 3 bebidas/día (aproximadamente 40 g/día) para las mujeres y ≥ 4 bebidas/día para los hombres (aproximadamente 60 g/día). Respecto al cociente ASAT/ALAT, también se han observado relaciones entre 1.5-2% en pacientes con HA histológicamente confirmadas. Los niveles séricos de AST son más altos que los niveles de ALT en la hepatitis alcohólica debido a la reducción de la actividad de ALT en los hepatocitos empobrecidos en piridoxina.

Alguna vez se consideró que la HA sucedía solamente en aquellas personas con consumo de alcohol durante décadas. Sin embargo, períodos cortos de consumo excesivo de alcohol también pueden causar HA. Esto se debe a que la mayoría de los pacientes con HA generalmente consumen más de 100 g/día de etanol. Se considera consumo excesivo de alcohol cuando el consumo supera las 15 bebidas/semana para hombres u 8 bebidas/semana para mujeres. Asimismo, el consumo excesivo asociado a una inadecuada ingesta de alimentos predice un riesgo de desarrollo temprano de HA. Se ha demostrado que el riesgo de HA severa es menor entre los bebedores de vino en comparación con los que consumen cerveza o licores destilados. La gravedad de la desnutrición está fuertemente correlacionada con el pronóstico de los pacientes con Ha. La desnutrición moderada calórico-proteica se asoció con una mortalidad a los 180 días del 29%, mientras que la desnutrición severa con una mortalidad del 45%.⁶

Según recomendaciones de expertos, la HA puede caracterizarse además como: a)

HA definida: se cumplen los criterios clínicos e histopatológicos;

b) *HA probable*: se cumplen criterios clínicos pero no se ha realizado biopsia hepática;

c) *HA posible*: definido en pacientes en quienes el diagnóstico clínico de AH es sospechoso, en presencia de otros eventos clínicos como hemorragia varicosa reciente, hepatitis isquémica, daño hepático inducido por fármacos, infecciones virales asociadas o en presencia de patrones atípicos de ASAT y ALAT. En este último caso, la biopsia hepática es mandataria para el diagnóstico de HA.

Un reciente estudio retrospectivo demostró que la combinación de un recuento elevado de glóbulos blancos y una superficie hepática nodular en ausencia de infección viral activa, presenta una elevada probabilidad de HA histológica, haciendo innecesaria la realización de biopsia hepática.⁷

En la HA, los hallazgos histopatológicos clásicos incluyen balonización hepatocelular, esteatosis perivenular, inflamación lobular neutrofílica junto con *satelitis neutrofílica* (grupos de células polimorfonucleares rodeando a los hepatocitos balonizados), presencia de cuerpos de Mallory-Denk y megamitocondria. La fibrosis asociada a HA severa se inicia en la zona 3 o en la región perivenular, extendiéndose para formar un patrón pericelularperisinusoidal. Esta fibrosis puede progresar y extenderse a la región portal, conduciendo a un patrón de puente portal-central o portal-portal. En estadios avanzados y con el consumo continuado de alcohol, pueden desarrollarse bandas fibrosas gruesas que recubren nódulos regenerativos de hepatocitos. La necrosis hialina esclerosante es patognomónica para HA y se caracteriza por una forma extrema de necrosis de hepatocitos perivenulares asociada con fibrosis concomitante, que da lugar a oclusión de vénulas hepáticas terminales e hipertensión portal en ausencia de cirrosis.⁸

La función discriminante de Maddrey (FD) identifica pacientes con HA con riesgo significativo de mortalidad temprana. Se considera que los pacientes con DF >32 padecen HA severa.⁹ Los pacientes con HA con encefalopatía hepática también se consideran con enfermedad grave, independientemente de la puntuación de FD. Debe remarcar que la FD tiene una baja especificidad (<40-62%) y sensibilidad (67 – 100%) para predecir mortalidad a los 30 días. Asimismo, los pacientes con FD <32 aún presentan una mortalidad relativamente alta, cercana al 17%.

Los primeros ensayos y un posterior ensayo aleatorizado multicéntrico indicaron que solo aquellos pacientes con manifestaciones más graves de HA y un FD > 32 se beneficiarían del tratamiento con glucocorticoides.¹⁰ Tanto las guías de práctica clínica de la *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)* y la *European Association for the Study of the Liver (EASL)* recomiendan el uso de corticosteroides (prednisolona 40 mg/día durante cuatro semanas) para

pacientes con HA severa. Sin embargo, el estudio *Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis (STOPAH)* no demostró una reducción en la mortalidad a los 30 días en los pacientes tratados con esteroides o pentoxifilina. Solo se demostró un beneficio con el uso de esteroides sobre la mortalidad a los 28 días, pero este beneficio no es sostenido más allá de ese tiempo. En este ensayo también se demostró que la mortalidad a corto plazo en el grupo placebo es menor a la observada en ensayos previos, probablemente, debido a mejoras en la atención integral del paciente.¹¹ Por otra parte, otros ensayos controlados aleatorizados demostraron que la mejoría en el estado nutricional se asocia con una mejoría en la gravedad de la enfermedad hepática y una mejor supervivencia a corto plazo en pacientes con HA.

Por otra parte, el puntaje de Lille identifica pacientes con AH severa que respondieron al tratamiento con esteroides a los 7 días. Los pacientes con un puntaje de Lille $>0,45$ se consideran no respondedores, como así también aquellos que deben suspender y no llegan a completar el tratamiento de 7 días, con una supervivencia prevista a los seis meses $<25\%$. La respuesta a los esteroides siguiendo el puntaje de Lille también se puede dividir en respondedores completos (puntaje $\leq 0,16$), respondedores parciales ($0,16-0,56$) y respondedores nulos ($\geq 0,56$), con tasas de supervivencia a un mes de 91%, 79% y 53%, respectivamente.¹² Esta información es importante, ya que el uso prolongado de glucocorticoides se asocia con un mayor riesgo de infección en pacientes con HA. Además, la combinación del puntaje de Lille y el MELD aportaría mejoras en la predicción.¹³

Hasta un 25% de los pacientes con HA severa presentan infecciones al momento del ingreso hospitalario, y una proporción similar desarrolla infecciones durante el tratamiento. Las infecciones pueden comportarse como eventos precipitantes que complican y conducen a un mal pronóstico. La proteína C reactiva y la edad se asocian a infección al momento de ingreso en pacientes con HA severa. Un estudio demostró que la incidencia acumulada de infecciones fue del 23.7% en pacientes con HA severa bajo tratamiento esteroideo y que 9 variables se asocian a infección tras el inicio de los esteroides: edad, tiempo de protrombina, razón internacional normatizada (RIN), bilirrubinemia, creatininemia, puntaje MELD, FD, puntaje de Lille y evolución de la bilirrubinemia durante la primera semana de tratamiento esteroideo. Sin embargo, solo el puntaje de Lille predeciría infección, de manera independiente, en pacientes bajo tratamiento esteroideo.¹⁴ Aunque los glucocorticoides pueden mejorar la supervivencia a corto plazo en la HA severa, el mayor riesgo de infección no produce cambios en la supervivencia. Además, las deficiencias nutricionales y la inmunosupresión incrementan la probabilidad de padecer intercurrentes infecciosas, como así también la mortalidad. Por otra parte, se ha reportado que el tratamiento con esteroides no incrementa el riesgo de infecciones.¹⁵ Por lo tanto, la evidencia

resulta controvertida y no se han publicado estudios locales que analicen los factores implicados en el desarrollo de infecciones nosocomiales en pacientes ingresados por HA severa.

Hipótesis de investigación

El incremento en el riesgo de infecciones nosocomiales en pacientes adultos internados por hepatitis alcohólica se explica por la severidad de la hepatitis alcohólica, el uso de esteroides, la ingesta diaria de alcohol, el grado de elevación de transaminasas, la edad y/o el sexo.

Objetivos

Objetivo general

1. Evaluar el efecto factores clínicos, analíticos y terapéuticos sobre el riesgo de infecciones nosocomiales en pacientes adultos internados por hepatitis alcohólica en un hospital de segundo nivel.

Objetivos específicos

1. Determinar el efecto de la edad sobre el riesgo de desarrollo infecciones nosocomiales en pacientes adultos internados por hepatitis alcohólica en un hospital de segundo nivel.
2. Determinar el efecto del sexo sobre el riesgo de desarrollo infecciones nosocomiales en pacientes adultos internados por hepatitis alcohólica en un hospital de segundo nivel.
3. Evaluar la asociación entre el consumo diario de alcohol, expresado en gramos/día, y el riesgo de desarrollo de infecciones nosocomiales en pacientes adultos internados por hepatitis alcohólica en un hospital de segundo nivel.
4. Evaluar la asociación entre severidad de la hepatitis alcohólica y el riesgo de desarrollo de infecciones nosocomiales en pacientes adultos internados por hepatitis alcohólica en un hospital de segundo nivel.
5. Evaluar la asociación entre los niveles de transaminasas y el cociente GOT/GPT al momento de admisión hospitalaria como marcador de riesgo de desarrollo de infecciones nosocomiales en pacientes adultos internados por hepatitis alcohólica en un hospital de segundo nivel.
6. Evaluar la asociación entre el uso, dosis y duración de tratamiento esteroideo y el desarrollo de infecciones nosocomiales en pacientes adultos internados por hepatitis alcohólica en un hospital de segundo nivel.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles (epidemiológico, observacional, analítico) a partir del análisis retrospectivo de historias clínicas de pacientes ingresados a sala de Clínica Médica del HRSP con diagnóstico de hepatitis alcohólica (HA) durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de Enero de 2010 hasta el 31 de Diciembre de 2016, inclusive. Se realizó una revisión de historias clínicas a partir de diagnósticos codificados y, posteriormente, fueron vertidos en una ficha de recolección (Anexo 1).

Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos mayores de 18 años ingresados a sala de Clínica Médica con diagnóstico de HA.

Criterios de exclusión: menores de 18 años, duración de internación menor a 48 horas, sospecha o diagnóstico de infección al momento de admisión o dentro de las primeras 48 horas de internación, diagnóstico de hepatitis virales y/o autoinmune.

Criterios diagnósticos de HA: enfermedad hepática alcohólica conocida o uso excesivo de alcohol durante más de 6 meses que se presentan con ictericia de reciente aparición o empeoramiento de los niveles de bilirrubina (bilirrubina sérica > 3 mg/dl) y hepatitis [aspartato aminotransferasa (ASAT) >50 UI/l pero <500 UI/l, relación ASAT:alanina aminotransferasa (ALAT) de > 2] con menos de 2 meses de abstinencia antes del inicio de la ictericia y ausencia de otras causas conocidas de enfermedad hepática.¹

Definimos *infección nosocomial* como aquella contraída durante la estadía hospitalaria, que no se manifestó o no estaba en período de incubación al momento de internación, que se presentó tras ≥ 48 horas de su admisión y que fue registrada como tal en la historia clínica según criterios de los/as médicos/as tratantes.^{2,c} En función de esta clasificación, clasificamos a nuestros pacientes según hayan complicado con infección nosocomial o no (grupo con infección [CI] y grupo no infección [NI]). Los pacientes del grupo CI fueron el grupo *Casos* mientras que el grupo NI fueron los *Controles*.

Se obtuvieron datos demográficos (lugar de residencia), sexo (hombre – mujer) y edad (años) e ingesta diaria de alcohol (gramos/día).

A partir de los registros de historias clínicas se determinó la presencia de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta (HDA) y shock al momento de admisión o durante el transcurso de la internación, días totales de internación, necesidad de derivación a hospital de tercer nivel y muerte:^{3,4}

- Ascitis: acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal. Constituye la complicación clínica más frecuente de la cirrosis, con una frecuencia del 50% a los diez años, y se encuentra asociada a una pobre calidad de vida, incremento del riesgo de

¹ Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016; 150(4):785–90.

² Garner JS et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988, 16:128–140. ^c

Prevención de infecciones nosocomiales. Guía práctica: segunda edición. Organización Mundial de la Salud. 2002.

³ Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol* 2020;26(2):83-127.

⁴ Vale aclararse que cada una de estas condiciones se definieron como presentes según los registros de historia clínica y que no se contrastaron con las definiciones presentadas.

infecciones y falla renal, con pronóstico malo a corto plazo. De acuerdo al Club Internacional de Ascitis, se clasifica en grado 1, 2 y 3.

- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): infección del líquido ascítico que ocurre en ausencia de fuentes intraabdominales de infección; primariamente ocurre en pacientes con cirrosis avanzada. La PBE no complicada se define como aquella que sucede en ausencia de shock, hemorragia, íleo, fallo renal severo o encefalopatía severa.
- Encefalopatía hepática: es un síndrome constituido por síntomas y signos neurológicos que aparecen asociados a un mal pronóstico en pacientes con hepatopatías agudas (insuficiencia hepática aguda grave) y, con más frecuencia, crónicas (cirrosis hepática).
- HDA: La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como toda extravasación de sangre en el tubo digestivo en el tramo localizado entre el esófago y el ángulo de Treitz. Se expresa clínicamente por la presencia de hematemesis, melena o hematoquecia.
- Shock: hipotensión persistente (definido como la necesidad de vasopresores para mantener la tensión arterial media ≥ 65 mm Hg, y un nivel de lactato sérico > 18 mg/dl a pesar de la reposición adecuada del volumen).

Se obtuvieron los siguientes datos de laboratorio: hemograma con recuento diferencial de glóbulos blancos, aspartato aminotransferasa (ASAT/TGO), alanina aminotransferasa (ALAT/TGP), bilirrubina directa e indirecta (mg/dl), tiempo de protrombina (TP, en segundos). Se registró la función discriminante (FD) modificada de Maddrey en caso de que haya sido calculada por los médicos tratantes, o bien, se calculó a partir de la siguiente fórmula:⁵

$$\text{Puntuación de Maddrey} = 4,6 \times [\text{TP} - \text{control (segundos)}] + \text{Bb total (mg/dl)}$$

Definimos *hepatitis alcohólica severa* ante la presencia de encefalopatía, ascitis y/o FD ≥ 32 .⁶

Se registró el uso de corticoides (como variable dicotómica SI – NO), corticoide utilizado, dosis diaria (mg) y duración del tratamiento (días). En caso de utilización de corticoides, se registró el puntaje de Lille calculado a los 7 días, considerando como no respondedores a

⁵ Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193–199.

⁶ O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51(1):307-28.

aquellos que debieron suspender antes (como variable dicotómica $> o < a 0.45$). Se registró el uso de pentoxifilina (como variable dicotómica SI – NO).

Análisis estadístico

La normalidad de las variables continuas se determinó mediante la prueba de ShapiroWilk. La homogeneidad de las varianzas se determinó mediante la prueba de Bartlett.

Las variables continuas se expresaron como $\text{media} \pm \text{desvío estándar (DE)}$ o como *medias (percentilos 25-75%)*, según hayan exhibido distribución normal o no normal. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje. Las variables continuas se compararon con la prueba t de Student o de *Mann-Whitney* según corresponda, mientras que las categóricas con *prueba de χ^2* o *test exacto de Fisher* cuando resultase apropiado.

Para analizar la asociación entre la variable dependiente *infecciones nosocomiales* y las *variables independientes* se realizó un análisis de regresión logística binaria. Se calcularon los cocientes de probabilidad (*odds ratio* e intervalo de confianza).

Las diferencias se consideraron significativas cuando el error α fue menor a <0.05 .

El análisis estadístico se realizó con el programa R versión 3.6.3.

Consideraciones éticas

Todos los datos fueron codificados para resguardar la privacidad de los mismos y la identidad de los pacientes, según la ley de derechos del paciente (Ley 26.529). El estudio fue realizado de acuerdo a la última revisión de la Declaración de Helsinki para la investigación humana y fue aprobado por el Comité de Ética/Docencia de nuestro hospital.

Resultados

Durante el período de estudio fueron ingresados al hospital 48 pacientes con diagnóstico de HA, de los cuales 43 se ajustaron a los criterios de inclusión y exclusión. La muestra de estudio estuvo conformada por 38 hombres (88,37%) y la media de edad fue de 47.97±9.96 años. El grupo CI estuvo conformado 13 pacientes por mientras que el grupo NI por 30 pacientes.

En la Tabla 1 se exponen las características de nuestros pacientes según la presencia o no de complicaciones infecciosas nosocomiales (grupos CI y NI).

Tabla 1. Características de la muestra			
	CI (n=13)	NI (n=30)	p- value
Edad	46.83±8.03	48.43±10.72	ns
Sexo masculino (%)	12 (92.3)	26 (86.7)	ns
Leucocitos neutrófilos	7899.9 (6960.7-10768.5)	7315.0 (4966.5-8422.5)	ns
GOT (UI/l)	125 (105.50-151.0)	151.5 (133.75-201.5)	ns
GPT (UI/l)	33.81 (27.81-56.49)	56.42 (36.61-74.18)	ns
Bilirrubina total (mg/dl)	9.5 (7.35-11.58)	7.3 (5.4-13.2)	ns
Ascitis (%)	13 (100)	26 (86.7)	ns
Encefalopatía (%)	0 (0)	2 (6.7)	ns
HDA (%)	2 (15.4)	4 (13.3)	ns
Derivación (%)	4 (30.8)	5 (16.7)	ns
Días de internación (días)	20.62±7.83	10.00±6.70	ns
Uso de pentoxifilina (%)	0 (0)	3 (10)	ns

Infecciones nosocomiales y consumo diario de alcohol

Al analizar el consumo diario de alcohol, expresado en gramos, en función del desarrollo o no de infecciones nosocomiales, no encontramos diferencias (Figura 1).

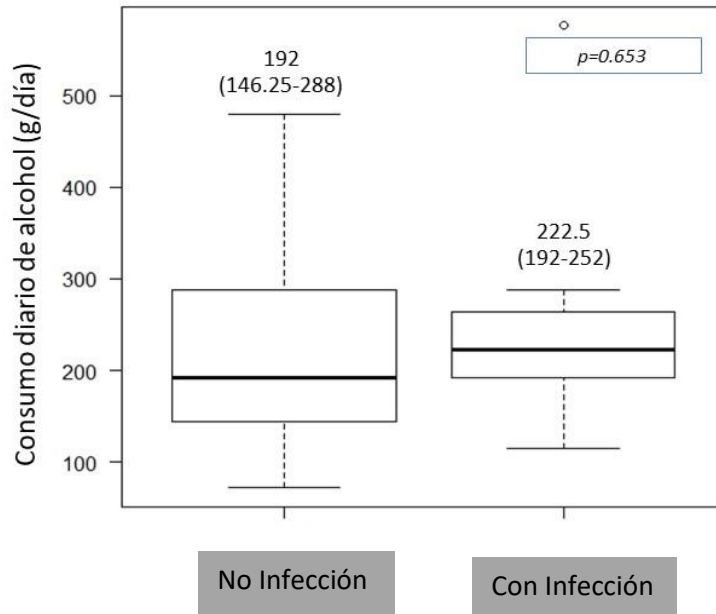


Figura 1. Consumo diario de alcohol e infecciones nosocomiales

Infecciones nosocomiales y hepatitis aguda severa

Criterios bioquímicos: FD

Al analizar la FD según presencia o no de infecciones nosocomiales, aunque encontramos una tendencia a una mayor FD en el grupo CI [CI 44.09 (37.05-62.25) vs NI 33.6 (22-49)], no se alcanzó significancia estadística (Figura 2).

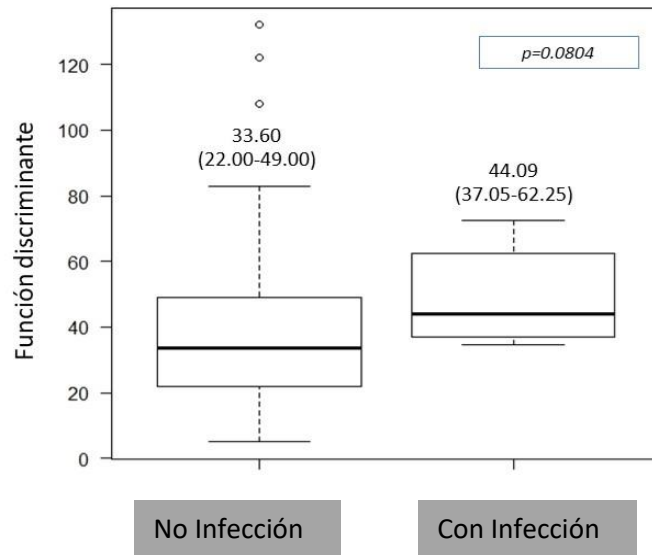


Figura 2. Función discriminante e infecciones nosocomiales

Criterios clínicos y bioquímicos

Al analizar la frecuencia de hepatitis alcohólica severa según criterios clínicos (desarrollo de ascitis y/o encefalopatía) según hayan desarrollado o no infecciones nosocomiales, no encontramos diferencias significativas (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de HA severa según desarrollo de infección nosocomial			
	Infecciones nosocomiales		n
	Sí	No	
HA severa – Sí	13	27	40
HA severa – No	0	3	3
	13	30	
Test exacto de Fisher, p-value = 0.5453.			

Infecciones nosocomiales, elevación de transaminasas y cociente GOT/GPT

Al igual que lo demostrado en el análisis por separado del nivel de transaminasas (ver Tabla 1), el cociente no arrojó diferencias entre los grupos CI y NI (Figura 3).

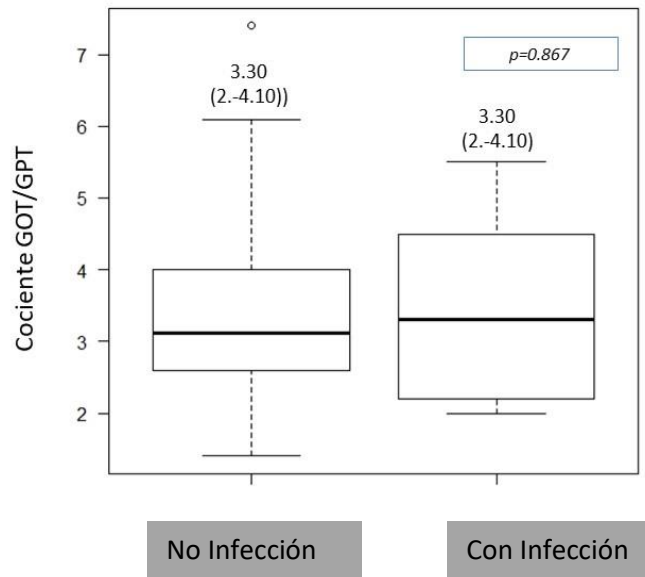


Figura 3. Cociente GOT/GPT e infecciones nosocomiales

Infecciones nosocomiales y uso de esteroides

El 48.84% de los pacientes recibió esteroides como parte del tratamiento de la HA. La dosis utilizada fue de 40 mg/día y la duración promedio fue de 5.95 ± 1.68 días, sin diferencias entre los grupos CI y NI. Al analizar el uso de esteroides en relación a las complicaciones infecciosas nosocomiales (Tabla 3), encontramos una frecuencia mayor de uso de esteroides en el grupo CI (CI 84.62% vs NI 33.33%, $p=0.003$).

Tabla 3. Uso de esteroides según presencia de infección nosocomial			
	Infecciones nosocomiales		
	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>n</i>
Esteroides – Sí	11	10	21
Esteroides - No	2	20	22
	13	30	
Test exacto de Fisher, p-value = 0.003			

Cuando evaluamos la respuesta al tratamiento esteroideo mediante la determinación del puntaje de Lille al séptimo día de iniciado el tratamiento, encontramos que 17 fueron no respondedores. No encontramos diferencias en la frecuencia de pacientes no respondedores entre los grupos CI y NI (Tabla 4).

Tabla 4. Puntaje de Lille e infecciones nosocomiales			
	Infecciones nosocomiales		
	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>n</i>
Lille >0.45	8	9	17
Lille <0.45	2	2	4
	10	11	
Test exacto de Fisher, p-value = 1			

Análisis de regresión logística

Debido a que la única variable de estudio que arrojó diferencias significativas entre los grupos CI y NI fue el uso de esteroides, se realizó un análisis de regresión logística binaria bivariada para la variable dependiente infecciones nosocomiales (Tabla 4).

Tabla 5. Análisis de regresión logística para infecciones nosocomiales			
	OR	IC95%	p
<i>Uso de esteroides</i>	11.00	2.04-59.4	0.00534

Discusión

La enfermedad hepática alcohólica (ALD) incluye un amplio espectro de entidades, desde esteatosis simple, hepatitis alcohólica (HA) aguda con o sin cirrosis subyacente, hasta carcinoma hepatocelular como complicación de la cirrosis.⁴

La HA se define como un síndrome de daño hepático inflamatorio progresivo asociado con décadas de consumo excesivo de alcohol (abuso crónico de alcohol activo 60–80 g en hombres y 20–40 g en mujeres). La HA es una afección inflamatoria que, a menudo, se acompaña de signos compatibles con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): taquicardia, taquipnea, fiebre y leucocitosis. La presencia de SIRS aumenta el riesgo de desarrollar disfunción orgánica múltiple (DOM), prediciendo mayor mortalidad.¹⁶ Otros factores asociados a mayor mortalidad son edad avanzada, consumo de alcohol >120 g/día, HDA, proporción de bilirrubina a gammaglutamil-transferasa >1, niveles elevados de interleucina 6 (IL-6) y sensibilidad *in vitro* a esteroides.^{17,18}

Los criterios clínicos para diagnóstico de HA son ictericia con una duración de <3 meses, ictericia como primer evento hepático, bilirrubina sérica >3 mg/dl, ASAT/ALAT >2:1, ASAT <500 UI/l, ALAT <300 UI/l y leucocitosis neutrofílica. Se puede presentar como HA leve o severa. La HA severa se caracteriza clínicamente por un inicio rápido de ictericia e insuficiencia hepática: coagulopatía, ascitis y encefalopatía hepática. Los criterios bioquímicos de severidad se definen según la FD >32 o un MELD >21.¹⁹ La HA severa se asocia a una mortalidad a los 30 días cercana al 30% y a los tres meses de un 30 a 70%.²⁰ Asimismo, la prevalencia de insuficiencia hepática aguda sobre crónica en estos pacientes varía de un 65 a 95%.²¹ Además de la inflamación sistémica, la pobre regeneración hepática es una característica de la HA severa. En nuestro estudio, el 93% de los pacientes cumplieron criterios clínicos y bioquímicos de HA severa según FD.

La HA severa se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica desregulada y no controlada, seguida de una respuesta anti-inflamatoria compensatoria débil que da lugar a una mayor susceptibilidad a infecciones y a DOM.²² Además de la abstinencia del alcohol, el único tratamiento con un beneficio comprobado de supervivencia a corto plazo son los esteroides. La justificación de su uso se sustenta, justamente, en la reducción de la respuesta inmune.^{23,24} La prednisolona por vía oral en dosis de 40 mg/día, o bien, la metilprednisolona por vía endovenosa en dosis de 32 mg/día, durante 4 semanas, es el tratamiento estándar. Sin embargo, el reciente estudio STOPAH, realizado en 50 centros del Reino Unido, no encontró un beneficio significativo

con el uso de corticoides en la HA severa.¹² Dentro de las limitaciones del mismo se encuentran la falta de confirmación histopatológica y la baja mortalidad (19%) en el grupo placebo, en comparación al 36% de ensayos anteriores, pudiendo indicar mejorías en la atención integral de los pacientes. El beneficio resultante del uso de esteroides puede verse compensado por el mayor riesgo de infección. Aunque algunos ensayos controlados han informado tasas más altas de infección en pacientes tratados con esteroides, sigue siendo controvertido si el aumento de las infecciones resulta en una mayor mortalidad.

En nuestro análisis constatamos que el 48.84% de los pacientes recibieron tratamiento con esteroides. La droga de elección fue prednisona y dosis promedio fue de 40 mg/día. La principal indicación para su inicio fue una FD >32.

Estudios previos demostraron que las complicaciones relacionadas con la hepatopatía (58%) y las interurrencias infecciosas (20%) son las causas dominantes de muerte por HA a corto plazo, mientras que el cáncer y el alcohol también contribuyen a la mortalidad tardía manteniéndose un 16% de mortalidad asociada a infecciones.²⁵ Las interurrencias infecciosas son frecuentes, debiendo identificarse y tratarse en pacientes con AH, pero debe tenerse en cuenta que el SIRS puede desarrollarse en ausencia de infección. Las infecciones a menudo preceden el desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) y DOM, ambas con elevada mortalidad.²⁶ En estos casos, suele requerirse un alto índice de sospecha para identificar infecciones bacterianas y/o fúngicas en pacientes con HA, debido a que la fiebre no siempre está presente y la leucocitosis es un indicador de baja especificidad para infección.²⁷

El 30.24% de nuestros pacientes complicó con infección nosocomial. Este porcentaje es inferior al documentado en otra cohorte de pacientes con HA en la cual el 50% desarrolló una infección durante el período de estudio que no se asoció con un aumento de la mortalidad a los 90 días o 1 año.²⁸ Como explicamos con anterioridad, la infección puede ser un evento precipitante como un factor de mal pronóstico de HA. *Sertste y col.* demostraron que los pacientes con HA severa e infecciones intercurrentes pueden desarrollar falla hepática aguda sobre crónica [en inglés *Acute on chronic liver failure (ACLF)*] y que la incidencia acumulada de muerte a los 28 días en pacientes con grados más elevados de ACLF fue del 70 a 90% a los seis meses. Esto deja en evidencia de que la sepsis, junto a la desnutrición subyacente, es un factor que predice gravedad en pacientes con HA.²⁹ En nuestro estudio, no observamos una mayor frecuencia de encefalopatía, ascitis, HDA ni mayor consumo de alcohol entre los que complicaron con infección. Aunque encontramos una mayor FD entre los pacientes con

infecciones nosocomiales, esta no alcanzó significancia estadística. Tampoco demostramos que el cociente GOT/GPT al momento de admisión se asocie a una mayor frecuencia de interurrencias infecciosas. Otra de las principales limitaciones de nuestro análisis fue la falta de valoración del estado nutricional y, por supuesto, el bajo número de pacientes de nuestra muestra.

Los pacientes con SAH que reciben prednisolona tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves e infecciones después del tratamiento que los pacientes que no reciben prednisolona, lo que puede compensar su beneficio terapéutico. En el estudio previamente descrito, el 10% desarrolló infección después del ingreso pero antes del inicio de esteroides y el 32% desarrolló una infección incidente durante el tratamiento con esteroides.²⁹ Estos valores se sitúan por debajo de nuestros hallazgos, ya que el 52.38% de los pacientes que recibieron esteroides complicaron con infecciones nosocomiales y el 84.62% de los pacientes con infecciones nosocomiales recibieron tratamiento esteroideo. Aunque no contamos con datos fidedignos que sustenten nuestra hipótesis, una de las probabilidades de esta diferencia podría radicar en una atención integral del paciente deficiente, mayor grado de desnutrición y/o condiciones de vida adversas previas al ingreso hospitalario que predispongan a interurrencias infecciosas.

De acuerdo con estudios publicados recientemente, *Escherichia* y *Enterococcus genii* son los patógenos bacterianos más comunes aislados.^{30,31} El sitio más frecuente de infección suele ser la ascitis (31%) y el 31% se presenta con bacteriemia documentada. El 90.70% de nuestros pacientes presentaron ascitis al momento del ingreso. Sin embargo, el análisis de la determinación del sitio de infección y los patógenos implicados exceden los objetivos de este trabajo.

Cabre y *col.* también describieron una mayor tasa de infecciones tardías en pacientes tratados con prednisolona en comparación con aquellos tratados con nutrición enteral. Este fenómeno podría explicar en parte por qué las mejoras tempranas en la función hepática atribuibles a la prednisolona no se traducen en un beneficio de supervivencia sostenido.³² Aunque no fue parte de nuestro estudio, el seguimiento a largo plazo y la atención integral junto al equipo de Atención Primaria de la Salud (APS) podría arrojar información de utilidad para el abordaje de nuestros pacientes.

Se ha demostrado que los pacientes con HA severa e infecciones presentan una mortalidad del 30% a los dos meses, mientras que aquellos respondedores a corticoides pero

que complican con infecciones presentan una supervivencia similar a los no respondedores. En nuestro estudio, aunque no nos focalizamos en analizar mortalidad, la prevalencia de infecciones nosocomiales fue mayor en los no respondedores, según el puntaje de Lille. Como era esperable, la presencia de complicaciones infecciosas mostró una tendencia a una mayor estadía hospitalaria (20.62 ± 7.83 días *versus* 10.00 ± 6.70 días) aunque no alcanzó significancia estadística.

Tras realizar el análisis de regresión logística, observamos que el uso de esteroides se asocia a una mayor probabilidad de infecciones nosocomiales, con un OR 11 (IC95% 2.04-59.4).

Una de las mayores debilidades de nuestro estudio radica en su naturaleza retrospectiva. El diseño retrospectivo no nos permitió controlar variables como el tiempo de exposición a la ingesta de alcohol, el consumo activo de alcohol y/o el estado nutricional del paciente. En consonancia, el faltante de algunos datos nos impidió calcular el puntaje MELD en todos los pacientes. Asimismo, el bajo número de pacientes con infecciones nosocomiales incluidos en el estudio ($n=13$) no nos permitió realizar un análisis discriminado según el sitio de infección. Además, la definición de infección nosocomial se sustentó en las evoluciones realizadas por los/as profesionales tratantes y no tuvo en cuenta criterios más estrictos, como estudios microbiológicos y/o hallazgos radiológicos. Sin embargo, el efecto del uso de glucocorticoides para el tratamiento de la HA severa es tan evidente que no se necesitó una muestra mayor de pacientes para obtener una diferencia estadística. La implementación de futuros de estudios que contemplen nuestras limitaciones nos permitirá profundizar nuestro conocimiento al respecto.

Conclusión

Nuestro estudio demuestra una elevada prevalencia de infecciones nosocomiales en pacientes admitidos por HA. El principal factor de riesgo es el tratamiento con esteroides. Sin embargo, no se puede desestimar que la severidad de la HA, la atención integral del paciente o el estado nutricional, estas últimas dos variables no valoradas en el presente trabajo, influyan en los resultados finales. Asimismo, la frecuencia de infecciones nosocomiales en los pacientes que recibieron tratamiento con esteroides es superior a la reportada por la literatura médica.

Anexo 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CÓDIGO		FICHA Nº	
HC			

Apellido y Nombre	
DNI	
Fecha de ingreso	
Sexo	
Edad	
Consumo de alcohol (g/día)	

HEPATITIS ALCOHÓLICA	
GOT	
GPT	
Bilirrubina Serica total	
TP	
Leucocitos	
Neutrófilos	
Ascitis	
Función discriminante (FD)	

TRATAMIENTO CON CORTICOIDES				
Fecha de inicio				
Esteroides utilizado				
Vía de administración				
Dosis				
Duración total del tratamiento				
Puntaje de Lille (7º día)	>0,45		<0,45	

INFECCIONES	SI		NO	
--------------------	----	--	----	--

HEPATITIS ALCOHÓLICA SEVERA	SI		NO	
------------------------------------	----	--	----	--

	SI	NO
HDA		
PENTOXIFILINA		
ENCEFALOPATÍA		
ÓBITO		

DIAS DE INTERNACIÓN	
----------------------------	--

Referencias

- 1 Kerr WC, Stockwell T. Understanding standard drinks and drinking guidelines. *Drug Alcohol Rev* 2011;31(2):200–205.
- 2 Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health* 2003;27(3):220–231.
- 3 Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, et al. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:63–81.
- 4 Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):16.
- 5 Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016; 150(4):785–90.
- 6 Dugum MF, McCullough AJ. Acute alcoholic hepatitis, the clinical aspects. *Clin Liver Dis* 2016;20:499–508.
- 7 Roth NC, Saberi B, Macklin J, et al. Prediction of histologic alcoholic hepatitis based on clinical presentation limits the need for liver biopsy. *Hepatol Commun* 2017;1(10):1070–1084.
- 8 Theise ND. Histopathology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2013;2:64–67.
- 9 Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75(2):193–9.
- 10 Carithers JRL, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone Therapy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Multicenter Trial. *Annals of Internal Medicine* 1989; 110(9):685–90.
- 11 Thursz M, Forrest E, Roderick P, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of Steroids Or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis (STOPAH): a 2 × 2 factorial randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2015;19(102):1–104.
- 12 Mathurin P, O’Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: metaanalysis of individual patient data. *Gut* 2011;60(2):255–260.
- 13 Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(2):398–406.

- 14 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; 137(2):541–8.
- 15 Hmoud BS, Patel K, Bataller R, et al. Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016;36(5):721-728.
- 16 Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 55(5):1103–11.
- 17 Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and management of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2016;34:347–355.
- 18 Dhanda AD, Di Mambro AJ, Hunt VL, et al. Long-term outcome in patients with severe alcoholic hepatitis can be reliably determined using an in vitro measure of steroid sensitivity. *Hepatology* 2015;61(3):1099.
- 19 O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51(1):307-28.
- 20 Sidhu SS, Goyal O, Singla P, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE Trial). *Dig Dis Sci* 2012;57(6):1664–1671.
- 21 O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;2010(105):14–32.
- 22 Sidhu SS, Goyal O, Kishore H, et al. New paradigms in management of alcoholic hepatitis: a review. *Hepatol Int* 2017;11(3):255–267
- 23 Taieb J, Mathurin P, Elbim C, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol* 2000;2000(32):579–586.
- 24 Han J, Thompson P, Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med* 1990;1990(172):391–394.
- 25 Orntoft NW, Sandahl TD, Jepsen P, et al. Short-term and long-term causes of death in patients with alcoholic hepatitis in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(10):1739–44.e1.
- 26 Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(1):65-71.e3.

- 27 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.
- 28 Dhanda AD, Sinha A, Hunt V, et al. Infection does not increase long-term mortality in patients with acute severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. *World J Gastroenterol* 2017;23(11):2052–2059.
- 29 Sersté T, Cornillie A, Njimi H, et al. The prognostic value of acute on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2018;69(2):318–324.
- 30 Beisel C, Blessin U, Schulze Zur Wiesch J, et al. Infections complicating severe alcoholic hepatitis: Enterococcus species represent the most frequently identified pathogen. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(7):807–813.
- 31 Vergis N, Khamri W, Beale K, et al. Defective monocyte oxidative burst predicts infection in alcoholic hepatitis and is associated with reduced expression of NADPH oxidase. *Gut* 2017;66(3):519–529.
- 32 Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al. Short and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36–42.