

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

60
201

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA**

**“INCIDENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON
HIPERTENSION PORTAL Y HEMORRAGIA DEL
TUBO DIGESTIVO ALTO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

JORGE LUNA GUERRA

Sede:

Instituto Nacional de la Nutrición - Salvador Zubirán

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JORGE LUIS POO RAMIREZ

Cd. Universitaria, enero de 199

5



INNSZ

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

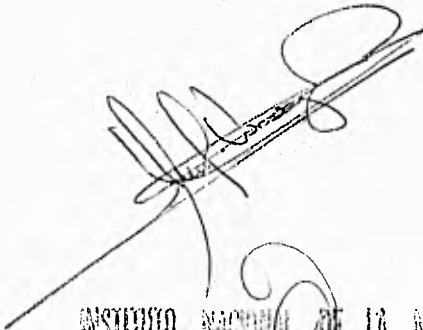


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the left.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR TUBIRAN
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.

Dedico este trabajo de tesis a todas aquellas personas que hicieron posible mi entrenamiento en el área de Medicina Interna y que se esforzaron en apoyarme y enseñarme durante estos tres años.

Espero no haberlos defraudado.

INDICE

INDICE.....	I
RESUMEN.....	IV
1. INTRODUCCION	1
1.1 Mecanismos de defensa en pacientes cirróticos y vía de entrada de las bacterias a la circulación sistémica y cavidad peritoneal.....	1
1.2 Factores que incrementan la susceptibilidad a sepsis en el paciente cirrótico.....	2
1.3 Frecuencia de infecciones en pacientes cirróticos con hemorragia del tubo digestivo alto.....	3
1.4 Efectos de la hemorragia aguda en los diversos sistemas de defensa del paciente cirrótico.....	3
1.5 Incidencia de hemorragia gastrointestinal en pacientes con cirrosis.....	4
2. JUSTIFICACION.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
4. OBJETIVOS GENERALES	6
5. HIPOTESIS.....	6
6. METODOLOGIA.....	7
6.1 Tipo de estudio.....	7

6.2	Criterios de inclusión y exclusión.....	7
6.3	Tamaño de la población en estudio.....	8
6.4	Descripción de maniobras diagnósticas y terapéuticas	8
6.5	Variables de interés.....	8
6.6	Definición de variables.....	10
6.6.1	Infección.....	10
6.6.2	Inestabilidad hemodinámica	10
6.6.3	Sobrevida	10
6.6.4	Costos de hospitalización.....	10
6.6.5	Costos de anti-microbianos.....	11
6.7	EVALUACION DEL PACIENTE	11
6.7.1	Evaluación clínica	11
6.7.2	Evaluación bioquímica.....	12
6.7.3	Registro de cultivos.....	12
6.7.4	Endoscopia.....	12
6.7.5	Imagenología	13
6.7.6	Evaluación Hemodinámica	13
6.8	ANALISIS ESTADISTICO	14
6.9	RECURSOS	14
6.9.1	Humanos.....	14
6.9.2	Financieros.....	14

7.	RESULTADOS.....	15
8.	DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	23
9.	REFERENCIAS.....	27

RESUMEN

INTRODUCCION: Los pacientes con cirrosis hepática se complican con diversos procesos infecciosos con mayor frecuencia que otro tipo de pacientes. Existe evidencia de que muchas de estas complicaciones infecciosas, incluyendo a la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), son causadas por bacterias normalmente presentes en la flora intestinal que cruzan la pared intestinal y llegan a la circulación sistémica a través de la circulación esplácnica. En un porcentaje elevado de pacientes la aparición de sepsis es precedida por un episodio de hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA) en relación con ruptura de varices esofágicas por hipertensión portal (HTP). En consecuencia, se considera que la aparición de estas infecciones sistémicas constituyen un factor determinante en la morbimortalidad de este grupo de pacientes.

OBJETIVOS: 1) Conocer la incidencia de infecciones asociadas a un episodio de HTDA en pacientes con hipertensión portal. 2) Identificar factores de riesgo para la presentación de esta complicación. 3) Evaluar el impacto en los costos hospitalarios. 4) Evaluar el impacto en la sobrevida de los pacientes.

METODOS: Se revisaron los expedientes clínicos de 100 pacientes cirróticos con HTP que ingresaron por HTDA al servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel, en un periodo de 30 meses. El principal criterio de inclusión fue la presencia de hematemesis o melena. Se excluyeron los expedientes incompletos o irrecuperables. Las principales variables de interés fueron: el desarrollo de infecciones, los días de estancia hospitalaria, el grado de reserva funcional hepática (clasificación de Child-Pugh), diabetes mellitus concomitante y la sobrevida. Para identificar factores de riesgo se analizaron variables epidemiológicas (edad, sexo), clínicas (ictericia, ascitis, encefalopatía portosistémica, inestabilidad hemodinámica, requerimientos transfusionales), terapéuticas (sonda de balones, escleroterapia, enemas de lactosa) y bioquímicas (bilirrubinas, albúmina, tiempo de protrombina, leucocitos). Se estimaron costos parciales de hospitalización de acuerdo al número de días de estancia hospitalaria y a los requerimientos de antimicrobianos. Los datos fueron analizados mediante las pruebas de Chi cuadrada, exacta de Fischer, *t* de Student y *U* de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS: La edad promedio de los pacientes fue de 53.6 ± 14 años y el 53% eran del sexo masculino. Las causas de cirrosis fueron alcohol y viral, en 48% y 33%, respectivamente; la mediana de tiempo de evolución de los diagnósticos de cirrosis fue de 36 meses. De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, el 11% pertenecían a la clase A, 51% a clase B y 38% a clase C. La mayoría (38.6%) tenían antecedentes de 2 o más episodios previos de HTDA. La mediana del tiempo de evolución de los episodios hemorrágicos hasta el ingreso fue 24 horas (dispersión: 1-120 horas). Se documentó infección en 32%, afectando al 18% de pacientes en Child A, 28% de los B y 33% de los pacientes en clase C. Las causas de infección fueron: peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en 34%, urosepsis en 28%, bacteremia en 19%, neumonía en 16% y otras en 3%. El 64% de pacientes con PBE, pertenecían a la clase C, el 36% restante a B y ningún paciente en A. La mediana del tiempo de incubación de infecciones fue de 2 días (dispersión: 0-26 días). Del total de infecciones, los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron: E. coli (30%) y P. aeruginosa (12%); se aisló E. coli en el 36% de las PBE y en el 67% de las urosepsis. La mortalidad global fue de 27%, sin diferencias entre los grupos con o sin infección. La mediana de la duración del internamiento fue de 22 días para los pacientes que desarrollaron alguna infección y de 11 días para los que no presentaron esta complicación ($p < 0.005$). El promedio estimado del costo parcial de hospitalización de los pacientes con infección fue significativamente mayor ($p < 0.0001$) que en aquellos sin infección. Las variables predictoras de infección fueron: la necesidad de hemotransfusiones y la presencia de 2 o más episodios previos de HTDA. La incidencia de infecciones en los pacientes que recibieron enemas de lactosa para manejo de encefalopatía (33.3%) fue significativamente mayor ($p = 0.04$) que aquellos pacientes que no recibieron esta modalidad terapéutica (16%); sin embargo, no se encontró relación entre la administración de enemas y algún tipo de infección en particular. Igualmente, no se encontró relación significativa con la presencia concomitante de diabetes mellitus.

CONCLUSIONES: Una tercera parte de los pacientes cirróticos con HTDA se complican con infecciones, lo cual repercute en un incremento en los costos hospitalarios. Es deseable evaluar en forma prospectiva la utilidad de medidas profilácticas en este grupo de pacientes, con el fin de reducir la incidencia de esta complicación.

1. INTRODUCCION

Los pacientes con cirrosis hepática se complican con diversos procesos infecciosos con mayor frecuencia que otro tipo de pacientes; particularmente, estos pacientes presentan bacteremias en relación con procesos infecciosos agudos por lo demás banales o en forma espontánea durante periodos de descompensación. De hecho, existe evidencia de que muchas de estas complicaciones infecciosas, incluyendo a la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), son causadas por bacterias normalmente presentes en la flora intestinal, las cuales cruzan la pared del intestino y llegan a la circulación sistémica a través de la circulación esplácnica (TISDALE, 1961; CORREIA, 1975). Específicamente, en un porcentaje elevado de pacientes, la aparición de sepsis es precedida por un episodio de hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA) en relación con ruptura de varices esofágicas por hipertensión portal. En consecuencia, se considera que la aparición de estas infecciones sistémicas constituyen un factor determinante en la morbimortalidad del paciente cirrótico.

1.1 Mecanismos de defensa en pacientes cirróticos y vía de entrada de las bacterias a la circulación sistémica y cavidad peritoneal.

Desde hace tiempo, existen estudios que demuestran que bacterias marcadas con C_{14} pueden cruzar la barrera intestinal y alcanzar la cavidad peritoneal (SCHWEINBURG, 1950). Normalmente, estas bacterias pueden ser eliminadas efectivamente por el sistema reticulo-endotelial hepático; sin embargo, en presencia de cirrosis este sistema se encuentra disminuido. Por ende, la alteración del sistema inmune del hígado confiere a los pacientes un alto riesgo para el desarrollo de bacteremia y, por consecuencia, facilita la colonización del líquido de ascitis (LAHNBORG, 1981; RIMOLA, 1984). Así mismo, la co-existencia de asplenia funcional en sujetos con hipertensión portal, les confiere a éstos una mayor alteración del sistema reticulo-endotelial y los predispone al desarrollo de bacteremias por organismos encapsulados. Además, otros sistemas defensivos corporales se encuentran también alterados y pueden contribuir al desarrollo de bacteremia en estos pacientes; en particular, se señala que los pacientes cirróticos tienen defectos en la quimiotaxis

leucocitaria (FELIU, 1977), niveles bajos de complemento (POTTER, 1973) y alteraciones en la inmunidad celular (BERENYI, 1974).

1.2 Factores que incrementan la susceptibilidad a sepsis en el paciente cirrótico.

Las alteraciones inmunológicas que presentan los pacientes con cirrosis hepática se ven acrecentadas con los periodos de descompensación aguda que sufren estos pacientes. En particular, resaltan los estados de hipotensión por choque hipovolémico que condicionan hipoperfusión y permeación bacteriana; por otro lado, en los pacientes con cirrosis existen alteraciones propias del sistema inmune secundarias a la disfunción hepática que se ve incrementada en estas condiciones.

Si consideramos que la presencia de ascitis es necesaria para el desarrollo de cuadros de PBE, entidad clínica que incrementa notablemente la morbi-mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática, resultaría claro que aquellos factores que aumenten la cantidad de ascitis o favorezcan su aparición vuelven al paciente cirrótico más susceptible a la infección. En un estudio que evaluó la evolución de 85 pacientes después de un episodio de hemorragia por ruptura de varices esofágicas (GRAHAM, 1981), se encontró que 52 (68%) de ellos tuvieron complicaciones infecciosas; en 22 pacientes (42%) se vieron precedidas por incremento o aparición de ascitis.

Por otra parte, la menor reserva hepática parece estar en relación con una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones, en particular PBE. Titó y cols, en 1988, encontraron que una bilirrubina sérica mayor de 4 mg/dL, un tiempo de protrombina menor del 45% y una concentración de albúmina menor de 1 g/dL en líquido de ascitis, se asociaron con un riesgo mayor de PBE o de recurrencia de la misma.

Como se mencionó anteriormente, son las bacterias propias del colon las que se han asociado a estas complicaciones. A este respecto, recientemente se ha demostrado que el uso de antimicrobianos de amplio espectro es útil en prevenir la recidiva de PBE, causada por bacilos aeróbicos gram negativos en

pacientes cirróticos (GINES, 1990). En este estudio se encontró que la recidiva de PBE, a un año de seguimiento, fue del 20% en el grupo tratado y de 68% en el grupo placebo ($p=0.0063$). Además, la posibilidad de recidiva de la PBE por bacilos aeróbicos gram negativos, a un año de seguimiento, fue de 3 y 60% en el grupo tratado y grupo placebo, respectivamente ($p=0.0013$).

1.3 Frecuencia de infecciones en pacientes cirróticos con hemorragia del tubo digestivo alto.

De los pacientes con cirrosis, aquellos con hemorragia gastrointestinal parecen estar particularmente predispuestos a adquirir infecciones bacterianas (RIMOLA, 1984; GRAHAM, 1981). En un estudio realizado en 1985, en el cual se incluyeron 140 pacientes cirróticos que habían presentado HTDA y que fueron aleatorizados para recibir o no antibióticos orales no absorbibles (AONA); se observó que del grupo control, 25 (34.7%) de 72 pacientes desarrollaron infecciones. De éstos, el 20.8% desarrolló PBE o bacteremia. En contraste, en este mismo estudio, al grupo de pacientes a quienes se les administraron AONA, solo 11 pacientes, o sea el 16.2%, desarrollaron infecciones; y de ellos, solo el 8.8% presentó bacteremia o peritonitis bacteriana espontánea ($p<0.05$). (RIMOLA, 1985).

1.4 Efectos de la hemorragia aguda en los diversos sistemas de defensa del paciente cirrótico.

Existen estudios experimentales que señalan que la susceptibilidad a infecciones en pacientes cirróticos con hemorragia de tubo digestivo puede ser secundaria a que la hipoperfusión, secundaria a hipovolemia, disminuye la actividad del sistema reticulo-endotelial (ALTURA, 1972; CARR, 1978) y que esto puede aumentar la permeabilidad de la mucosa intestinal a las bacterias entéricas y el desarrollo de bacteremia (PARDY, 1977). Es conocido también que, en los pacientes con encefalopatía hepática posterior a HTDA, la presencia de endotoxemia es mayor y que la hipotensión y el edema de la pared intestinal aumentan la absorción de endotoxinas (NOLAN, 1975, BAGATELLO, 1987). También, existen estudios que señalan que la presencia de endotoxemia en

pacientes cirróticos con ascitis y varices esofágicas, comparándolos contra cirróticos sin ascitis y sin varices es similar; variando la misma entre el 20-80%.

Así mismo, en pacientes cirróticos la depuración sistémica de microorganismos por el sistema reticulo-endotelial (fagocítico mononuclear) se encuentra disminuida en relación directa a la gravedad de la hepatopatía (RIMOLA, 1984; HOEFS, 1984); probablemente, ésto está facilitado por los cortocircuitos secundarios a la "capilarización" de los sinusoides hepáticos (HOEFS, 1984). Además, estos corto-circuitos intrahepáticos, favorecen el paso de productos gastrointestinales potencialmente tóxicos o infectantes a la circulación sistémica, contribuyendo así al desarrollo de bacteremia y de otras infecciones (vgr. PBE).

1.5 Incidencia de hemorragia gastrointestinal en pacientes con cirrosis.

Se ha estimado que del 19 al 57% de pacientes cirróticos con varices esofágicas sufren al menos un episodio de hemorragia y que el primer episodio es fatal en 28 a 66% de los casos. (IDEO, 1988; PASCAL, 1987; PAQUETTI, 1982).

El pronóstico del episodio hemorrágico depende de la magnitud de la pérdida sanguínea y del grado de insuficiencia hepática, siendo esta última la determinante más importante en el pronóstico agudo de estos pacientes (PANES, 1988). La mortalidad es del 70% en sujetos con insuficiencia hepática y es inferior al 15% en pacientes previamente compensados. El método más simple y común para estimar el pronóstico y el grado de reserva funcional es la clasificación modificada de CHILD (PUGH, 1973).

2. JUSTIFICACION

Como se menciona anteriormente, se considera que una quinta y hasta la mitad de los pacientes cirróticos con varices esofágicas sufren al menos un episodio de hemorragia durante la evolución de su padecimiento y que el primer episodio resulta fatal hasta en dos terceras partes de los casos (IDEO, 1988; PASCAL, 1987; PACQUET, 1982).

En un porcentaje no bien conocido de pacientes cirróticos, observamos sepsis como complicación de un episodio agudo de hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, no es claro que las infecciones sistémicas constituyen un factor determinante en la morbimortalidad de estos pacientes.

Al realizar este estudio retrospectivo, podremos conocer la verdadera magnitud del problema y quizás, ésto sirva para plantear la necesidad de evaluar medidas profilácticas dirigidas a disminuir la frecuencia de éstas complicaciones.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios previos, se ha demostrado que en este grupo de pacientes la mortalidad se encuentra incrementada, tanto por el evento hemorrágico en sí, como por el desarrollo de bacteremia y sepsis posterior a la hemorragia. Además, se considera que este subgrupo de pacientes cirróticos, al presentar un episodio de HTDA, tienen como complicación el desarrollo de desequilibrio hemodinámico y la aparición o incremento de su ascitis; esta última se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas.

Sin embargo, en nuestro medio, ignoramos cual es la incidencia de complicaciones infecciosas posterior a un episodio de hemorragia del aparato gastrointestinal en pacientes cirróticos con hipertensión portal; aún más, desconocemos con precisión cuáles factores concomitantes representan un mayor riesgo para el desarrollo de este tipo de complicaciones.

4. OBJETIVOS GENERALES

- 1) Conocer la incidencia de infecciones asociadas a un episodio de hemorragia del tubo digestivo alto en pacientes cirróticos con hipertensión portal.
- 2) Identificar los factores de riesgo para la presentación de estas complicaciones infecciosas.
- 3) Evaluar el impacto en la sobrevida de los pacientes.
- 4) Evaluar el impacto económico.

5. HIPOTESIS

Ho: Los pacientes cirróticos con hipertensión portal no presentan una incidencia elevada de complicaciones infecciosas durante episodios de hemorragia del tubo digestivo alto.

Ha: Los pacientes cirróticos con hipertensión portal si presentan una incidencia elevada de complicaciones infecciosas durante episodios de hemorragia del tubo digestivo alto.

6. METODOLOGIA.

6.1 Tipo de estudio

Este estudio es de tipo descriptivo y retrolectivo. Se hizo una revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de la Nutrición, durante el periodo comprendido entre junio de 1989 a diciembre de 1991 (30 meses). Se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieron con los siguientes:

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- a) Cirrosis hepática de cualquier etiología, diagnosticada por datos clínicos y/o de laboratorio y gabinete, confirmada o no por biopsia.
- b) Hemorragia de tubo digestivo alto por ruptura de varices esofágicas, gastritis congestiva, erosiva o ulcera péptica gastro-duodenal, en forma activa en las 24 horas previas a su ingreso.
- c) Ambos sexos.
- d) Todas las edades.

Criterios de exclusión:

- a) Expedientes incompletos o irrecuperables.
- b) Presencia de neoplasias malignas o estados de inmuno-compromiso.
- c) Presencia de enfermedades concomitantes (insuficiencias renal, respiratoria o cardíacas previamente conocidas).

6.3 Tamaño de la población en estudio

Cien pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de la Nutrición, a través del servicio de Urgencias, con los diagnósticos de hipertensión portal y hemorragia del tubo digestivo alto, sin criterios de exclusión.

6.4 Descripción de maniobras diagnósticas y terapéuticas

Este estudio se realizó en forma retrospectiva. Sin embargo, en todos los casos se cumplieron con los siguientes requisitos:

- a) La etiología de la hemorragia se estableció con endoscopia, de preferencia dentro de las primeras 24 horas a su ingreso al hospital.
- b) La hemorragia se controló con las medidas habituales, incluyendo: sonda de balones, escleroterapia y cirugía, según el caso.
- c) Las medidas de reanimación, incluyendo el uso de soluciones intravenosas, paquetes sanguíneos y el uso de inotrópicos, dependieron de las condiciones del enfermo y a juicio de los médicos de los Servicios de Urgencias y Terapia Intensiva.

6.5 Variables de interés:

- a) Desarrollo de infecciones.
- b) Duración de la estancia hospitalaria.
- c) Grado de reserva funcional hepática (Escala de Child-Pugh).
- d) Sobrevida aguda (durante su hospitalización).
- e) Variables epidemiológicas (sexo y edad).

- f) Variables clínicas (presencia de ictericia, ascitis, encefalopatía portosistémica, comportamiento hemodinámico y requerimientos transfusionales). [Cuadro 1]
- g) Variables bioquímicas (bilirrubinas totales, albúmina sérica, tiempo de protrombina, cuenta leucocitaria). [Cuadro 2]

Cuadro 1. Variables clínicas evaluadas.

Al Ingreso	Durante la hospitalización:
• Ictericia	• Encefalopatía
• Ascitis	• Requerimientos transfusionales
• Reserva funcional (Child-Pugh)	• Recidiva hemorrágica
• Comportamiento hemodinámico	• Tratamiento final
• Tratamiento inicial	• Sobrevida
• Diagnóstico previo de diabetes mellitus	• Estancia hospitalaria
	• Costo de hospitalización
	• Utilización de enemas

Cuadro 2. Variables bioquímicas e infectológicas evaluadas.

Bioquímicas:	Infectológicas:
• Hemoglobina	• Desarrollo de infección
• Hematócrito	• Tipo de infección
• Leucocitos	• Período de latencia
• Billrribina total	• Agente aislado
• Albúmina	
• Tiempo de protrombina	

6.6 Definición de variables:

6.6.1 Infección:

Se consideró comprobada cuando existían cultivos positivos de sangre, orina o líquido de ascitis; así mismo, se estableció el diagnóstico de infección cuando, aún en ausencia de cultivos positivos, se encontraron datos bioquímicos, clínicos o radiológicos concluyentes. Además, se consideró infección probable cuando los pacientes cursaron con fiebre y/o leucocitosis (con desviación a la izquierda) sin cultivos positivos, pero que ameritaron de la administración de antimicrobianos en forma empírica.

Para analizar la incidencia de infecciones, se consideraron aquellos episodios que ocurrieron durante toda la duración de la hospitalización del enfermo, con particular atención a aquellas infecciones que ocurran hasta 10 días después de que la hemorragia haya cesado, ya sea espontáneamente, por procedimientos endoscópicos (escleroterapia), sonda de balones (Sengstaken-Blakemore) o por cirugía.

6.6.2 Inestabilidad hemodinámica:

Se consideró cuando ésta fue consignada directamente en las notas de evolución clínica o cuando se podía integrar a partir de los signos vitales acentados en las notas de enfermería; para ésto último, se consideró que existía inestabilidad hemodinámica cuando el paciente presentaba tensión arterial media $< 70\text{mmHg}$ en presencia de una frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto, en algún momento durante su evolución clínica.

6.6.3 Sobrevida:

Fué determinada de acuerdo a la condición de egreso del paciente. En aquellos casos en que hubo fallecimiento, se determinó el tiempo desde el ingreso hasta el deceso. Por otro lado, cuando el enfermo egreso con vida, se calculó la sobrevida de acuerdo al seguimiento clínico del enfermo,

cuantificando la duración de la observación y el desenlace cuando éste estuvo disponible.

6.6.4 Costos de hospitalización:

Se calculó el total de los costos de hospitalización (día/cama), en base a las tarifas prevalecientes durante el periodo estudiado, para cada uno de los servicios y tomando como base a la clasificación más alta (100%) del Instituto. Para ésto, se consideraron los días que ameritó el enfermo permanecer en el servicio de Urgencias o Unidad de Terapia Intensiva y en los sectores de hospitalización. No se incluyeron costos indirectos, ya que éstos no pudieron determinarse fidedignamente a partir de las notas de evolución clínica.

6.6.5 Costos de anti-microbianos:

Se calcularon en base al esquema que recibió cada uno de los enfermos que desarrollaron alguna complicación infecciosa; mismo que se adecuó de acuerdo a la sensibilidad del germen, cuando se obtuvo desarrollo en cultivos. En el caso particular de urosepsis y PBE, los enfermos recibieron un esquema a base de ceftriaxona (2g/día) durante 1 y 2 semanas, respectivamente. Los costos de los agentes anti-microbianos fueron calculados de acuerdo al tabulador de la farmacia del Instituto Nacional de la Nutrición, vigente durante el periodo estudiado y tomando como base a la clasificación más alta.

6.7 EVALUACION DEL PACIENTE

6.7.1 Evaluación clínica:

En todos los pacientes se consideraron los datos consignados en la historia clínica obtenida al ingreso del enfermo al servicio de Urgencias. Se consideraron especialmente las siguientes variables: edad, sexo, tipo de cirrosis,

duración de la enfermedad hepática, clasificación de Child-Pugh, episodios previos de hemorragias, duración de la hemorragia activa (en horas) y el requerimiento de hemotransfusiones (en número de paquetes globulares); así como, la presencia o no de ictericia, ascitis y encefalopatía porto-sistémica al ingreso del paciente. [Cuadro 1]

6.7.2 Evaluación bioquímica:

A todos los pacientes se les practicaron múltiples determinaciones de citología hemática, pruebas de función hepática (bilirrubina total, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, aspartato-aminotransferasa, alanino-aminotransferasa y colesterol), tiempo de protrombina, química sanguínea (glucosa, ácido úrico, nitrógeno ureico, creatinina), examen general de orina y electrolitos séricos. Sin embargo, se consideraron exclusivamente los resultados de estudios efectuados a su ingreso o en la primera oportunidad para aquellos resultados complementarios que se obtuvieron en forma diferida. Así mismo, se consideraron los hallazgos de las indagaciones diagnósticas (vgr. paracentesis o sedimento urinario) realizadas durante el seguimiento del enfermo, registrándose como positivo o negativo para infección. [Cuadro 2]

6.7.3 Registro de cultivos:

Se revisaron todos los cultivos que se obtuvieron para cada paciente durante toda su hospitalización, incluyendo: hemocultivos, urocultivos, cultivo de líquido de ascitis, expectoración y de catéteres intravenosos. Se registró el resultado desarrollado en cada uno de ellos.

6.7.4 Endoscopia:

Se consideró el estudio panendoscópico obtenido en cada uno de los pacientes dentro de las primeras 24 horas de su admisión hospitalaria; o bien, cuando su condición hemodinámica lo permitiese. Se consignaron los hallazgos, teniendo especial énfasis en determinar el sitio de hemorragia: varices

esofágicas o fúndicas, úlceras esofágicas, gastropatía hipertensiva, gastritis, úlceras gástricas o duodenales y duodenitis. Cuando el primer estudio no definió el origen de la hemorragia, se tomaron los datos del siguiente estudio que así lo hiciera.

6.7.5 Imagenología:

Se consignaron los datos obtenidos en la tele-radiografía del tórax a su ingreso y posteriormente cuando los hallazgos clínicos indicaran la posibilidad de neumonía. Se llevó el seguimiento del mismo cuando existía sospecha de infección respiratoria y en pacientes que requirieron de asistencia ventilatoria mecánica. Así mismo, se consignaron los datos de aquellos otros estudios que apoyaran un proceso infeccioso (vgr. senos paranasales).

6.7.6 Evaluación Hemodinámica:

Se evaluó el registro diario de los valores de frecuencia cardiaca, presión arterial media, presión venosa central y volumen urinario, consignados en las notas de evolución clínica y notas de enfermería.

6.8 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

Se utilizaron métodos de análisis estadístico paramétricos (*t* de Student) y no paramétricos (*U* de Mann-Whitney, exacta de Fischer y Chi cuadrada). Se considero que existía significancia estadística para un valor de $p < 0.05$. Con el fin facilitar el manejo y análisis de datos se utilizó una computadora Macintosh IICi y un paquete estadístico llamado StatView 520+.

6.9 RECURSOS

6.9.1 Humanos:

Participaron en este estudio un médico residente de Medicina Interna, un médico investigador del Departamento de Gastroenterología y un médico investigador del Departamento de Epidemiología Hospitalaria del INNSZ.

6.9.2 Financieros:

Se utilizó material de oficina y equipo de cómputo del Departamento de Gastroenterología del INNSZ.

7. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron en forma consecutiva al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de la Nutrición en el periodo comprendido entre junio de 1989 y diciembre de 1991, con los diagnósticos de cirrosis hepática, hipertensión portal y hemorragia del tubo digestivo alto. Durante el periodo estudiado, se identificaron 145 ingresos con estos diagnósticos. Sin embargo, sólo se incluyeron 100 pacientes que ingresaron a este servicio con un total de 126 episodios de HTDA. Los 19 expedientes restantes se excluyeron por encontrarse incompletos o irrecuperables.

La edad promedio de los 100 pacientes evaluados fue de 53.6 ± 14 años (dispersión: 19-80 años). La distribución por sexos fue de 53 y 47%, para el sexo masculino y femenino, respectivamente. [Cuadro 3]

Las principales etiologías de la cirrosis hepática fueron alcohol y viral, en 48% y 33%, respectivamente; otras etiologías en menor proporción incluyeron: cirrosis criptogénica, CBP y CBS. La mediana de tiempo de evolución para los diagnósticos de cirrosis fué de 36 meses. De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, el 11% pertenecían a la clase A, 51% a clase B y 38% a clase C.

En el 62% de los pacientes se logró identificar un origen variceal como causa de la hemorragia. La mayoría (38.6%) de todos los pacientes tenían antecedentes de 2 o más episodios previos de HTDA. La mediana del tiempo de evolución de los episodios hasta el ingreso fue 24 horas (dispersión: 1-120 horas). Se colocó una sonda de balones (Sengstaken-Blakemore) en el 25% de los pacientes y 22% fueron llevados a escleroterapia aguda en forma satisfactoria. El 54% de todos los pacientes desarrollaron inestabilidad hemodinámica que ameritó restitución de volumen con soluciones coloides.

Cuadro 3. Características epidemiológicas de los 100 pacientes.

Sexo (M:F)	53 : 47
Edad (años)	53±14 [19-80]
Child-Pugh (%)	
A	11
B	51
C	38
Historia de hemorragia previa (%)	42
Descompensación hemodinámica (%)	54
Origen variceal (%)	62
Uso de sonda de balones (%)	25*
Uso de esclero aguda (%)	22*
Desarrollo de infección (%)	32
Periodo de latencia de infección (mediana en días)	2 [0-17]

* Se evaluaron exclusivamente aquellos con hemorragia de origen variceal.

Se documentó infección en 32 pacientes [Figura 1], representando el 18% de pacientes en Child A, 28% de los B y 33% de los pacientes en clase C ($p=NS$). Sólo en un paciente se identificó sepsis en más de una ocasión (dos bacteremias). Las causas de infección fueron: peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en 34%, urosepsis en 28%, bacteremia en 19%, neumonía en 16% y sinusitis en un paciente (3%). La mediana del tiempo de latencia de las infecciones, a partir de la llegada del enfermo al servicio de Urgencias, fue de 2 días (dispersión: 0-26 días). De los 11 pacientes con PBE, el 64% pertenecían a la clase C, el 36% restante a B y ningún paciente en A.

Del total de pacientes, 25% presentaban diabetes mellitus y de éstos el 14.8% presentaron alguna infección, sin diferencia significativa con respecto a los sujetos no diabéticos (28.6%).

El 57.1% de los pacientes que presentaron IVU pertenecían al sexo femenino, sin diferencia significativa con respecto al sexo masculino.

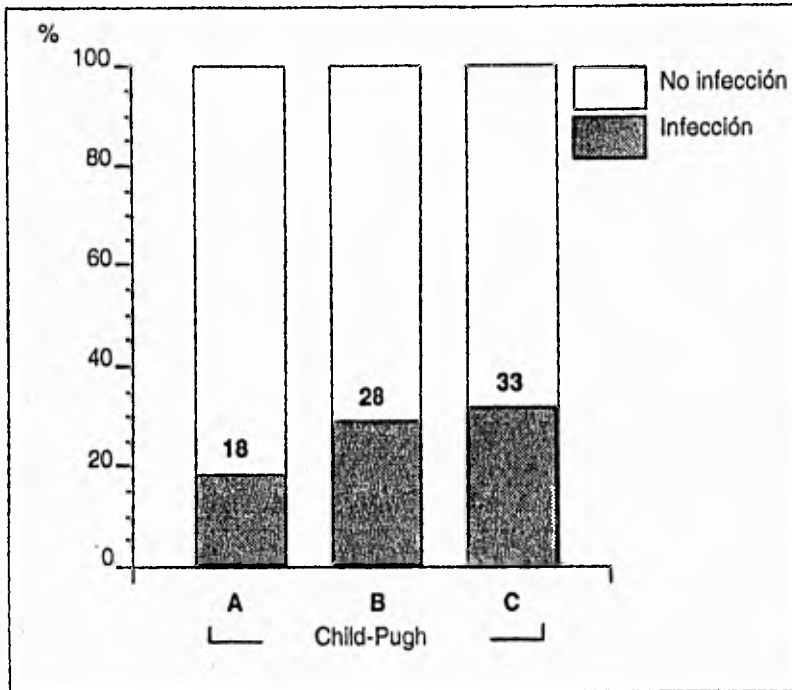


Figura 1. Incidencia de infección en los diferentes grupos de reserva funcional

La incidencia de infecciones en los pacientes que recibieron enemas de lactosa para manejo de encefalopatía (33.3%) fue significativamente mayor ($p=0.04$) que aquellos pacientes que no recibieron esta modalidad terapéutica (16%), con un riesgo relativo de 2.08 (IC 95%, 1.0-4.36). Sin embargo, no se encontró relación entre la administración de enemas y algún tipo de infección en particular.

No se encontraron factores de riesgo para el desarrollo de PBE. Inclusive, al evaluar a los enfermos que presentaban ascitis clínicamente detectable, se encontró una incidencia de 11.4% de PBE, sin diferencia estadísticamente significativa con quienes no desarrollaron esta complicación (4.3%). Otras variables analizadas fueron: inestabilidad hemodinámica, utilización de enemas, diabetes mellitus, cuenta leucocitaria y reserva funcional hepática (Child-Pugh); sin embargo, ninguna de ellas fue identificada como factor de riesgo.

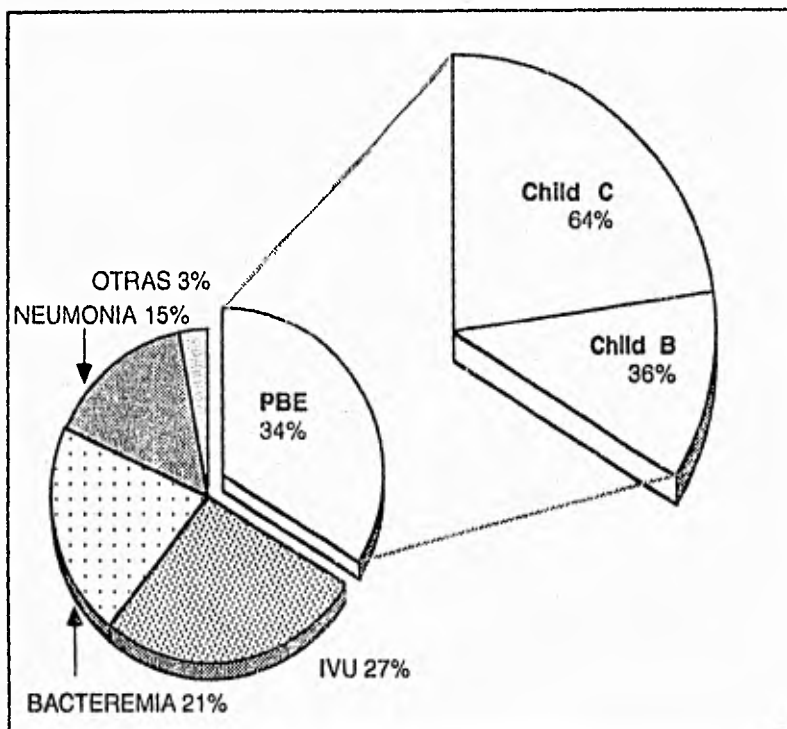


Figura 2. Tipos de infección en 100 pacientes con hipertensión portal hemorrágica

Así mismo, no se encontraron factores de riesgo para el desarrollo de neumonía; para ésto, se analizaron los enfermos que recibieron tratamiento a base de escleroterapia o colocación de sonda de balones sin encontrar diferencias significativas con respecto a quienes no recibieron éstos tratamientos. Igualmente, no se encontró diferencia significativa entre los pacientes que recibieron bloqueadores H2 (4.8%) y quienes no recibieron éstos fármacos. Otras variables analizadas fueron: inestabilidad hemodinámica, utilización de enemas, diabetes mellitus, cuenta leucocitaria y reserva funcional hepática (Child-Pugh).

La incidencia de infecciones en los pacientes que cursaban con episodios subsecuentes de HTDA (38.6%) fue significativamente mayor ($p < 0.02$) que aquellos pacientes que debutaban con un primer episodio de HTDA (12.5%). Igualmente, se encontró que existía una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.02$) en la incidencia de infecciones entre aquellos pacientes que requirieron de hemotransfusiones (39%) y quienes no fueron transfundidos (12%), sin relación con el número de paquetes globulares recibidos. [Figuras 3 y 4]

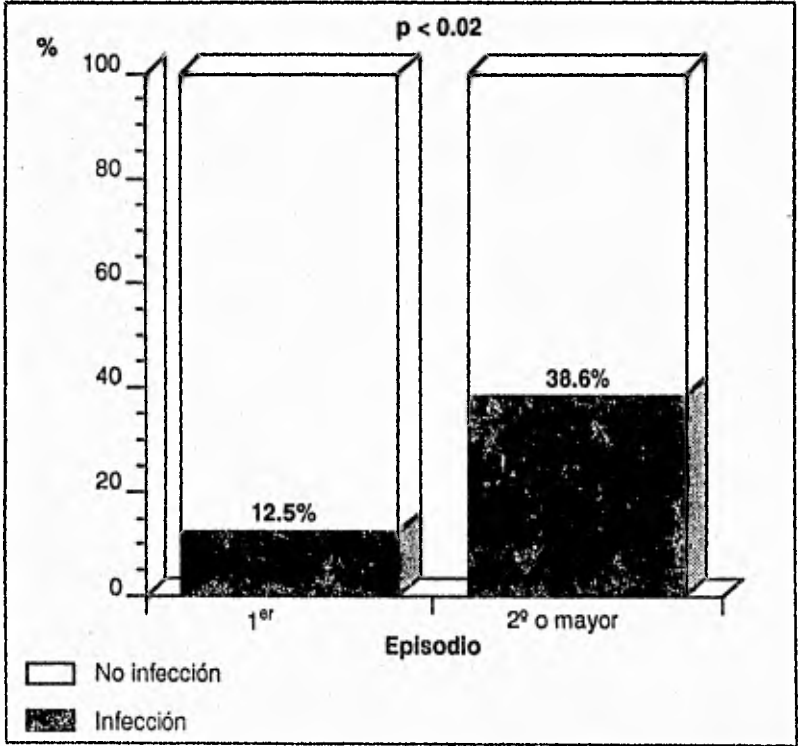


Figura 3. Incidencia de infección por episodio de hemorragia

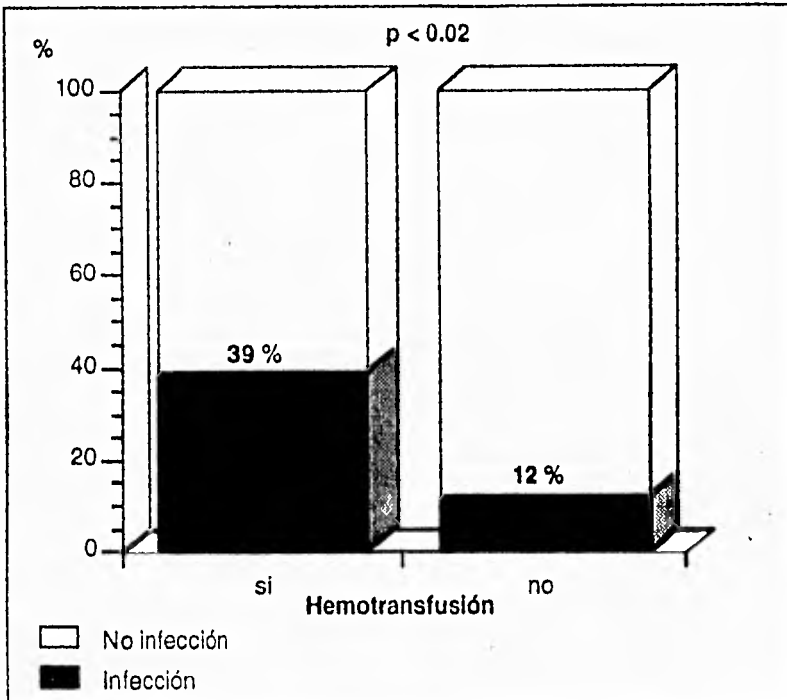


Figura 4. Relación entre hemotransfusiones e infección.

Del total de infecciones, los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron: *E. coli* (30%) y *P. aeruginosa* (12%); se aisló *E. coli* en el 36.4% de las PBE y en el 66.7% de las urosepsis, mientras que se aisló *P. aeruginosa* en el 18.2% de las PBE y 11.1% de la infecciones del tracto urinario. [Figura 5] No se aisló germen en el 45.4% de las PBE.

Otros gérmenes aislados fueron: neumococo (PBE), *Nocardia* sp. (neumonía), enterococo (IVU), *Staphylococcus aureus* (bacteremia), estreptococo del grupo D (urosepsis), enterobacter aglo (bacteremia), salmonella (bacteremia) y *S. constellatum* (bacteremia).

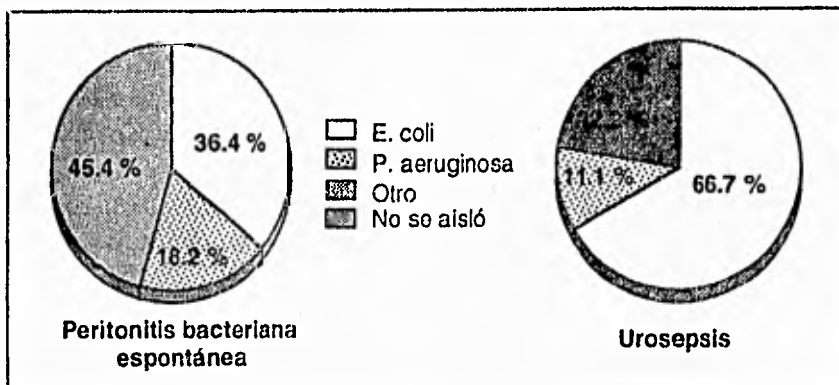


Figura 5. Gérmenes aislados en los diferentes cultivos

La mortalidad global fue de 27%, sin diferencias entre los grupos con (25%) o sin infección (28%). Al analizar por separado al grupo en clase funcional C, se encontró una mortalidad de 36.4% y 40.7%, para los grupos con y sin infección, respectivamente (p=NS).

Por otro lado, existió notable diferencia en la duración de las hospitalizaciones en ambos grupos, encontrando que la mediana de la duración del internamiento fue de 22 días para los pacientes que desarrollaron alguna infección y de 11 días para los que no presentaron esta complicación (p<0.005).

De acuerdo con el cálculo aproximado de costos de hospitalización (día/cama + requerimientos de antimicrobianos) [Figura 6], se encontró que el promedio estimado del costo parcial de hospitalización de los pacientes con infección (\$ 4'660,934) fue 1.9 veces mayor (p<0.0001) que en aquellos sin infección (\$ 2'467,617).

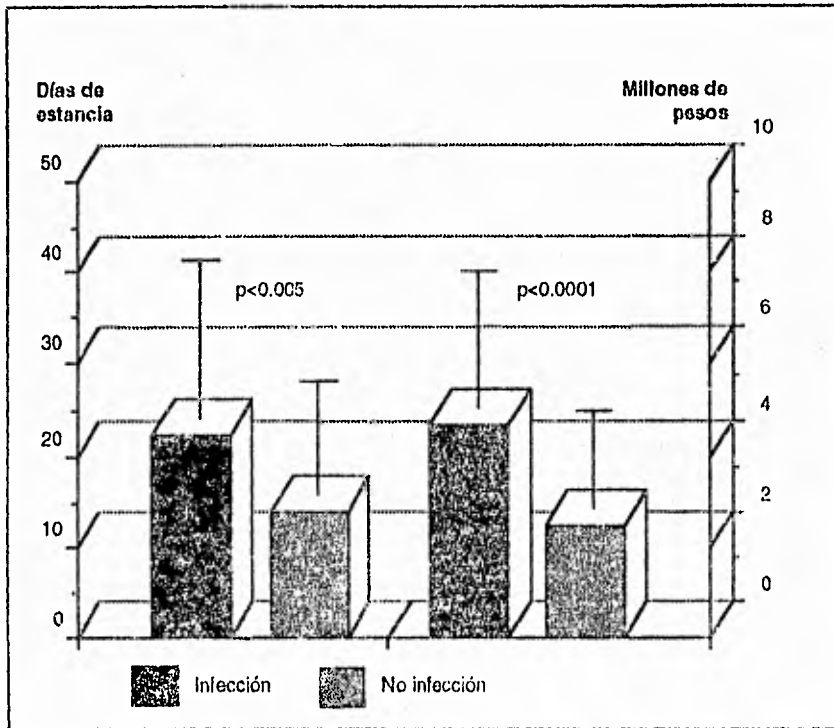


Figura 6. Diferencias en duración y costos de hospitalización.

Las únicas variables predictoras de infección en la totalidad de los pacientes que desarrollaron esta complicación fueron: 1) la necesidad de hemotransfusiones [Figura 4] y 2) la presencia episodios previos de HTDA. [Figura 3]

Otras variables analizadas en búsqueda de factores de riesgo fueron: reserva funcional hepática (Child-Pugh), inestabilidad hemodinámica, cuenta leucocitaria y la presencia de ascitis o encefalopatía porto-sistémica; sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos grupos. Igualmente, al analizar al grupo de pacientes que desarrollaron PBE, no se encontraron factores de riesgo estadísticamente significativos; específicamente, no se encontraron diferencias en la cuenta leucocitaria y desarrollo de ascitis o encefalopatía.

8. DISCUSION Y CONCLUSIONES

En el Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ) ingresan aproximadamente 884 pacientes por año; de éstos, aproximadamente el 6% (53 casos por año) lo constituyen pacientes con hemorragia por ruptura variceal, ya que funciona como centro de referencia para pacientes con hipertensión portal. Durante el periodo estudiado (30 meses), se incluyeron 100 pacientes con hipertensión portal que ingresaron a este servicio con un total de 126 episodios de HTDA.

En general, se considera que los pacientes cirróticos padecen frecuentemente de procesos infecciosos, debido a diversas alteraciones en su sistema inmune (De MEO, 1972; BLUSSÉ van OUD ALBLAS, 1985; WIJKE RJ, 1983; RUNYON, 1988); principalmente, estos pacientes se complican con septicemia y PBE (WILCOX CM, 1987). Además, es frecuente que la aparición de sepsis sea precedida por un episodio de HTDA; de hecho, existen diversos estudios experimentales en roedores en los cuales se demuestra que las bacterias intestinales son una causa de sepsis después de una hemorragia (SORI, 1988; RUSH, 1989). La fisiopatogenia sería que la hipotensión produce traslocación de las bacterias intestinales de la luz intestinal hacia la corriente sanguínea. Más aún, en estudios experimentales, en los cuales se bloquea al sistema reticuloendotelial hepático y se produce hemorragia, se observan cultivos positivos desde las 4 horas posteriores al evento (PARDY, 1977).

En este estudio, encontramos que una tercera parte de los pacientes cirróticos con HTDA se complican con infecciones, siendo la principal causa de infección la PBE y el agente etiológico aislado con mayor frecuencia es *E. coli*. Además, se encontró que el desarrollo de infecciones agrava las condiciones de los pacientes y condiciona estancias hospitalarias más prolongadas, con un marcado incremento en los costos de hospitalización. Nuestros resultados coinciden con otras series en las cuales se ha descrito una alta frecuencia de infecciones (34.5-53%) en pacientes cirróticos con HTDA (RIMOLA, 1985; SORIANO, 1992; PAWELS, 1992). En contraste con estas series, llama la atención que en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de mortalidad en los grupos que desarrollaron una complicación infecciosa y aquellos que no lo hicieron. Pudiera pensarse que

esta diferencia responde a un sesgo de selección, ya que la mayoría de los pacientes evaluados (62%) pertenecían a clases funcionales A y B, con sólo el 38% en clase C. Sin embargo, a pesar de que en ésta última clase funcional se encontró una mayor incidencia de complicaciones infecciosas, la mortalidad en estos pacientes no reveló diferencias estadísticamente significativas, entre aquellos pacientes con y sin infección.

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones, las únicas variables predictoras de infección en la totalidad de los pacientes que desarrollaron esta complicación fueron la necesidad de hemotransfusiones y la presencia de 2 o más episodios previos de HTDA; sin embargo, aunque estos dos factores podrían indicar en forma indirecta una mayor traslocación bacteriana, destaca el hecho de que la presencia de inestabilidad hemodinámica no fué mayor en pacientes que desarrollaron alguna infección.

En cuanto a la necesidad de hemotransfusiones, se ha descrito que los derivados sanguíneos confieren efectos inmunosupresores por modulación de la función del sistema fagocítico-mononuclear (KIMBERLY, 1984; LEDERMAN, 1983); principalmente, se ha observado una disminución de la inmunidad de tipo celular en aquellos pacientes que reciben múltiples transfusiones (GLASCON, 1984). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre el número de paquetes globulares que recibieron los pacientes que desarrollaron infección y quienes no tuvieron esta complicación.

Por otro lado, resalta el hecho de no haber encontrado diferencias entre los diferentes grupos de reserva funcional. Además, el resto de variables analizadas (Inestabilidad hemodinámica, cuenta leucocitaria y la presencia de ascitis o encefalopatía porto-sistémica) no presentaron diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones infecciosas.

Así mismo, no se encontraron factores de riesgo estadísticamente significativos para el desarrollo de PBE. A este respecto, en contraste con otras series, no se encontraron diferencias en cuanto a utilización de enemas, cuenta leucocitaria y desarrollo de ascitis o encefalopatía. Si bien, esta complicación infecciosa se encontró con mayor frecuencia en los pacientes en el grupo de

reserva funcional grado C, no se alcanzó diferencia estadística entre los diferentes grupos de reserva funcional hepática.

Es relevante mencionar que no todos los pacientes cirróticos con complicación infecciosa presentan fiebre o leucocitosis. De hecho, en este estudio el 65.6% de los pacientes infectados no presentaron leucocitosis e incluso 21.8% tenían cuentas leucocitarias menores a 5,000 por mm³, lo cual confirma que el paciente cirrótico es un huésped inmunocomprometido.

Por otro lado, existen otras enfermedades crónicas que condicionan un decremento en la capacidad inmunológica y que también presentan una alta tasa de complicaciones infecciosas; específicamente, se ha descrito que los pacientes con diabetes mellitus presentan una alteración en la actividad del sistema inmune de tipo celular (ALLEN, 1981), principalmente a nivel de la movilización de granulocitos y actividad del sistema fagocítico mononuclear (BRAYTON, 1970; MOWAT, 1971; MILLER, 1972). En una serie de pacientes con diabetes mellitus que ingresaron al INNSZ entre noviembre de 1990 y marzo de 1992 (PONCE De LEÓN, 1995), se encontraron un total de 581 episodios de infección nosocomial en los 17 meses evaluados. En esta serie, los pacientes diabéticos presentaron el 20% del total de infecciones y el 38% de estos sujetos presentaron más de un episodio de infección por internamiento; los sitios de infección más frecuentes fueron: urosepsis (32%), bacteremias (12%) y peritonitis por diálisis peritoneal (11%). Al comparar los hallazgos de este estudio con nuestros datos, existe una similitud en la aparición de complicaciones infecciosas en ambas patologías; sin embargo, en los sujetos diabéticos se encontró una elevada mortalidad asociada a infecciones nosocomiales (49%), lo cual resalta con el 28% de mortalidad encontrada en el presente estudio. La mediana de estancia hospitalaria fue mayor en pacientes diabéticos (31 días) que en los sujetos con HTDA e hipertensión portal (21 días). En nuestro estudio, aunque el 25% de los pacientes presentaban concomitantemente diabetes mellitus, resalta el hecho de que no se encontraron diferencias significativas con respecto a los sujetos no diabéticos en tasa de mortalidad o incidencia de infecciones.

Finalmente, con los hallazgos del presente estudio, resulta deseable evaluar en forma prospectiva la utilidad de medidas profilácticas en este grupo

de pacientes, con el fin de reducir la incidencia de esta complicación. A este respecto, se ha demostrado que la administración de anti-microbianos orales no absorbibles en pacientes cirróticos, reduce la incidencia de infecciones por microorganismos gram negativos, en pacientes con HTDA (RIMOLA,1985); así mismo, ha existido un interés creciente en la descontaminación intestinal selectiva ya que se le ha considerado una medida importante y segura para eliminar bacilos aeróbicos gram negativos potencialmente patógenos, en aquellos pacientes que tienen una disminución intensa de sus mecanismos de defensa (GUIOT,1981; De VRIES-HOSPERS,1981), preservando la flora anaeróbica. Además, recientemente se ha iniciado el estudio de la administración de anti-microbianos sistémicos con éste fin, lo cuales han demostrado resultados prometedores en cuanto a reducir la incidencia de complicaciones infecciosas, particulamente PBE, en pacientes cirróticos con HTDA por hipertensión portal (SORIANO, 1992; PAUWELS, 1992).

En conclusión, en esta serie de pacientes cirróticos con hemorragia del tubo digestivo e hipertensión portal, se encontró que una tercera parte se complican con infecciones, lo cual repercute en un incremento en la duración y en los costos de hospitalización. Por lo tanto, es deseable evaluar en forma prospectiva la utilidad de medidas profilácticas, con el fin de reducir así la incidencia de esta complicación.

9. REFERENCIAS

1. Tisdale WA. *Spontaneous colon-bacillus bacteremia in Laennec's cirrhosis*. Gastroenterology 1961;40:141-148.
2. Correia JP, Conn HO. *Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic?* Med Clin North Am 1975;59:963-981.
3. Rimola A, Bory F, Terés J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. *Oral nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage*. Hepatology 1985;5: 463-467.
4. Graham DY, Smith JL. *The course of patients after variceal haemorrhage*. Gastroenterology 1981;80:800- 809.
5. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forne M, Miranda ML, Jiménez de Anta NT, Arroyo V, Rodés J. *Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind placebo-controlled trial*. Hepatology 1990;12:716-724.
6. Schewinburg FB, Seleigman AM, Fine J. *Transmural migration of intestinal bacteria: a study based on the use of radioactive Escherichia coli*. N Eng J Med 1950; 242:747-751.
7. Lahnborg G, Friman L, Berghem L. *Reticuloendotelial function in patients with alcoholic liver cirrhosis*. Scand J Gastroenterol 1981;16: 481- 489.
8. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. *Reticuloendotelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis*. Hepatology 1984;4:53-58 .
9. Feliu E, Gougerot MA, Hakim J et al . *Blood polymorphonuclear dysfunction in patients with alcoholic cirrhosis*. Eur J Clin Invest 1977;7:571- 577.
10. Potter BJ, Trueman AM, Jones EA. *Serum complement in chronic liver disease*. Gut 1973;14:451-456.
11. Beronyi MR, Straus B, Cruz D. *In vitro and in vivo studies of cellular immunity in alcoholic cirrhotics*. Am J Dig Dis 1974;19:199-205.
12. Altura BM, Hershey SG. *Sequential changes in reticuloendotelial system function after acute hemorrhage*. Proc Soc Exp Biol Med 1972;139:935-939.
13. Carr FD, Leogering DI. *Reticuloendotelial system function and humoral factor deficiency following acute hemorrhage*. Can J Physiol Pharmacol 1978;56:299-303.

14. Pardy BJ, Spencer RC, Dudley HHF. *Hepatic reticuloendothelial protection against bacteremia in experimental hemorrhagic shock.* Surgery 1977;81:193-197.
15. Nolan JP. *The role of endotoxin in liver injury.* Gastroenterology 1975;69:1346- 1356.
16. Bigatello LM, Broitman SA, Fattori L, Di Paoli M, Pontello M, Bevilacqua G, Nespoli A. *Endotoxemia, encephalopathy and mortality in cirrhotic patients.* Am J Gastroentrol 1987;82:11-15.
17. Bode C, Kugler V, Bode JC. *Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess.* J Hepatology 1987;4:8-14.
18. Hoefs JC, Reynolds TB, Sakimura I. *A new method for the measurement of intrahepatic shunts.* J Lab Med Clin 1984;103:446-461.
19. Ideo G, BellutiG, Fesce E, Grimoldi D. *Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics: a prospective, randomized study.* Hepatology 1988;8:6-9.
20. Pascal JP, Cales P. Multicenter study group. *Propranolol in the prevention of the first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices.* N Eng J Med 1987;317:856-861.
21. Paquet JK. *Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the oesophageal wall in varices: a prospective, controlled and randomized trial.* Endoscopy 1982;14:4-5.
22. Panés J, Terés J, Bosch J. *Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive patients.* Dig Dis Sci 1988;454-459.
23. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Petroni MC, William R. *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.* Br J Surg 1973;60:646-664.
24. Schimpff SC, Greene WH, Mae Young V. *Infection prevention in acute non-lymphoblastic leukemia. Laminar air flow room reverse isolation with oral non-absorbable antibiotic prophylaxis.* Ann Int Med 1975;82:351-358.
25. Storrington Ra, Jameson B, McElwain TJ et al. *Oral non-absorbable antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukemia.* Lancet 1977;2:837-840.
26. Guiot HFL, Van der Meer JWM, van Furth R. *Selective antimicrobial modulation of human microbial flora: infection prevention in patients with decreased host defense mechanisms by selective elimination of potentially pathogenic bacteria.* J Infect Dis 1981;143:644-654.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

27. De Vries-Hospers HG, Sleijfer DT, Mulder NH, Van der Waaij D, Nieweg HO, Van Saene HKI. *Bacteriological aspects of selective intestinal decontamination of the digestive tract as a method of infection prevention in granulocytopenic patients.* Antimicrob Agents Chemother 1981;19:813-820.
28. De Meo AN, Andersen BR. *Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients.* N Eng J Med 1972;286:735-740.
29. Blussé van Oud Alblas A, Janssens Ar, Leijh PCJ. *Functions of granulocytes and monocytes in primary biliary and alcoholic cirrhosis.* Clin Exp Immunol 1985;62:724-731.
30. Wijke RJ, Rajkivic IA, Williams R. *Impaired opsonization by serum from patients with chronic liver disease.* Clin Exp Immunol 1983;58:91-98.
31. Runyon BA. *Patients with deficient ascites-fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis.* Hepatology 1988;8:632-635.
32. Wilcox CM, Dismukes WE. *Spontaneous bacterial peritonitis: A review of pathogenesis, diagnosis and treatment.* Medicine (Baltimore) 1987;66:447-456.
33. Sori AJ, Rush BF, Lysz TW, Smith S, Machiedo GW. *The gut as source of sepsis after hemorrhagic shock.* Am J Surg 1988; 155:187-192.
34. Rush BF, Redan JA, Flanagan JJ, Heneghan JB, Hiesh J, Murphy TH, Smith S, Maciedo GW. *Does the bacteremia observed in hemorrhagic shock have clinical significance?* Ann Surg 1989; 210:342-345
35. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torrás X, González D, Sainz S, Anguera A, Cusso X, Balanzo J. *Norflaxacin prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage.* Gastroenterology 1992;103:1267-1272.
36. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Florent C, Lévy VG. *Antimicrobial prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage for cirrhotic patients with a high risk of infection.* Hepatology 1992;16(4):123A.
37. Kimberly RP, Imman RD, Busset JB. *Modulation of mononuclear phagocyte system function and circulating immune complexes by lyophilized concentrates in patients with classic hemophilia.* Clin Immunol Immunopathol 1984;31:321-330.
38. Lederman MM, Ratnoff OD, Scillan JJ. *Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia.* N Eng J Med 1983;308:79-82.

39. Glascon P, Zoumbos NC, Young NS. *Immunological abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions.* Ann Intern Med 1984;100:173-177.
40. Allen JC. *The diabetic as a compromised host.* In: Allen JC (ed): Infection and the compromised host: Clinical correlations and therapeutic approach. 2nd Edition. Williams And Wilkins, Baltimore. 1981:229-270.
41. Brayton RG, Stokes PE, Schwartz MS. *Effects of alcohol and various diseases on leukocyte mobilization, phagocytosis and intracellular bacterial killing.* N Eng J Med 1970;282:123-128.
42. Mowat AG, Baum J. *Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus.* N Eng J Med 1971;284:621-627.
43. Miller ME, Baker L. *Leukocyte functions in juvenile diabetes mellitus: Humoral and cellular aspects.* J Pediatr 1972;81:979-982.
44. Ponce de Leon S. *Infecciones en el paciente diabético.* en: Gómez Perez F (ed): Tratado de diabetología. Editorial INNSZ, México. 1996. (En Prensa).