



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de estudios de posgrado

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Departamento de Gastroenterología

Facultad de Medicina



Cambio en la incidencia de las bacterias resistentes en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Tesis

Que para optar por el grado de:

Especialista en Gastroenterología

Presenta: Aldo Enrique Lara Reyes

Tutor: Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

RESUMEN.	- 3 -
TÍTULO.	- 4 -
INVESTIGADORES.	- 4 -
SEDE.	- 4 -
ANTECEDENTES.	- 4 -
MARCO DE REFERENCIA.	- 6 -
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	- 8 -
JUSTIFICACIÓN.	- 8 -
OBJETIVOS.	- 9 -
PRIMARIO:.....	- 9 -
SECUNDARIOS:	- 9 -
HIPÓTESIS.	- 9 -
DISEÑO.	- 9 -
MATERIALES Y MÉTODO.....	- 10 -
UNIVERSO DE ESTUDIO.	- 10 -
TAMAÑO DE LA MUESTRA.	- 10 -
MUESTREO.	- 10 -
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	- 10 -
<i>Criterios de Inclusión:</i>	- 10 -
<i>Criterios de exclusión:</i>	- 10 -
<i>Criterios de eliminación:</i>	- 10 -
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	- 11 -
DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS	- 11 -
DIAGRAMA DE FLUJO.	- 13 -
HOJA DE CAPTURA DE DATOS.....	- 14 -
RECURSOS.	- 15 -
VALIDACIÓN DE DATOS	- 15 -
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	- 16 -
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	- 16 -
CONSENTIMIENTO INFORMADO	- 16 -
RESULTADOS.....	- 16 -
DISCUSIÓN.....	- 24 -
CONCLUSIONES.	- 26 -
REFERENCIAS.	- 26 -

Resumen.

Cambio en la incidencia de las bacterias resistentes en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

A Lara-Reyes, RU Macías-Rodríguez, N Flores-Cointa, F González-Lara.

Introducción.

Las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática son causa de descompensación, falla hepática aguda sobre crónica y mortalidad. La peritonitis bacteriana espontánea, es una de las infecciones más frecuentes en este grupo de pacientes. Se ha reportado un aumento en la incidencia de bacterias resistentes en otras partes del mundo, asociado a un incremento en la mortalidad.

Objetivo.

Evaluar si existe un incremento en la incidencia de bacterias resistentes en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea.

Material y métodos.

Se analizaron los aislamientos en líquido de ascitis y su sensibilidad de pacientes con cirrosis hepática de Enero del 2011 a Diciembre del 2021. Se recabaron además datos demográficos y mortalidad intrahospitalaria.

Resultados.

Se analizaron 439 aislamientos en el periodo de tiempo estudiado. El 55.8% (n = 245) fue mujer, con una media de edad de 58.26 años (DE 12.7), Child-Pugh C 62.4% (n = 274). El microorganismo más frecuente fue *Escherichia coli* (46.2%, n = 203). El 37.1% (n= 163) de los aislamientos fue MDR, siendo las enterobacterias productoras de beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) las más comunes. Se documentó un incremento significativo en la incidencia de aislamientos MDR en 10 años (p 0.028); sin diferencias en la mortalidad (32.9% v. 67.1%; p 0.719).

Conclusiones.

La incidencia de bacterias MDR en pacientes con cirrosis y PBE ha incrementado significativamente en los últimos 10 años. Este incremento, no tuvo un impacto en la mortalidad.

Palabras clave:

Cirrosis Peritonitis Bacteriana Espontánea Resistencias bacterianas

Título.

Cambio epidemiológico de las bacterias resistentes en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Investigadores.

Investigador Responsable:

Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez

Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Investigador Principal:

Dr. Aldo Enrique Lara Reyes.

Médico Residente de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Investigador(es) asociado(s):

Dra. Nayeli Flores Cointa. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Dra. Fernanda González Lara. Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Sede.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Antecedentes.

La cirrosis hepática es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas; incluyendo las enfermedad por hígado graso, la enfermedad hepática por alcohol, las infecciones virales crónicas, autoinmunes y alteraciones en el metabolismo del hierro y cobre. Esta enfermedad cambios histológicos característicos que incluyen distorsión de la arquitectura hepática y la formación de nódulos de regeneración. La pérdida progresiva de la estructura hepática normal, precipita la disminución de sus funciones sintéticas y la aparición de complicaciones. En el mundo, las tres primeras causas de cirrosis incluyen la esteatosis hepática, la enfermedad hepática por alcohol y la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) (1).

Para su diagnóstico, el estudio de elección es la biopsia hepática. Sin embargo no es indispensable si los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagen son altamente sugerentes y el resultado de la biopsia, no alterará el manejo (2). Actualmente se cuentan con otras herramientas no invasivas, que disminuyen el riesgo de complicaciones inherentes a la biopsia; como la elastografía por resonancia magnética, ultrasonido o controlada por vibración.

La cirrosis hepática representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En las últimas décadas, se ha observado una disminución de la mortalidad ajustada a población en un 21.6%; de 20 muertes por cada 100,000 habitantes reportadas en 1980, a 15.8 por cada 100,000 en el 2010. El primer lugar en mortalidad por cirrosis en América Latina, lo ocupa México con 38.8 muertes por cada 100,000 habitantes; esto representa el 18% de las muertes en personas de 40 a 49 años, la cuarta causa de muerte en el año 2010 (3).

En México la cirrosis representa la cuarta causa de mortalidad, siendo los estados de mayor prevalencia: Hidalgo, Puebla, Tlaxcala, Estado de México y Distrito Federal (4). En un estudio poblacional realizado en la ciudad de México, esta representa el 11% de la mortalidad global (5). La aparición de complicaciones asociadas, se ha ligado a progresión de la enfermedad y mortalidad.

En un estudio publicado en 2022, la esteatosis hepática fue la causa más frecuente de cirrosis en México (30%), seguido de la enfermedad hepática por alcohol (24%) y la infección crónica por VHC (23%). Los autores describen que durante el periodo de estudio analizado, la enfermedad por hígado graso se volvió la causa de cirrosis más frecuente y la infección por VHC pasó de ser la primera a la cuarta. La enfermedad hepática por alcohol parece ser más frecuente en hombres y la esteatosis hepática en mujeres. Estos cambios epidemiológicos pueden explicarse por el incremento en el consumo de alcohol y la obesidad (6).

En el 2017 la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, publicó una clasificación que se basa en la presencia de complicaciones. Aquellos pacientes sin várices esofágicas con hipertensión portal moderada (gradiente de presión venosa hepática de 5-9mmHg, se definen como estadio 0. Cuando existe hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión venosa hepática > 10mmHg) en ausencia de várices esofágicas, se define como estadio 1 y cuando las várices aparecen, estadio 2. Aquellos pacientes con estadio 0, 1 o 2 se encuentran en un estado compensado de la enfermedad y tienen un riesgo del 10% de morir antes de su primera descompensación, 8% de presentar una hemorragia variceal y 20% de tener descompensación no hemorrágica (7).

Cuando los pacientes presentan su primer episodio de hemorragia variceal, serán estadio 3; con una mortalidad a 5 años del 18% y 45% de progresión de la enfermedad (8). Cuando presentan su

primera descompensación no hemorrágica, serán estadio 4 y 5 cuando presenten la segunda. En este momento, los pacientes tienen un riesgo del 25 y 88% de mortalidad a 5 años, respectivamente.

Los estadios 3, 4 y 5 se encuentran en un estado descompensado de la enfermedad (9). En estados avanzados de la enfermedad, la vasodilatación esplácnica, el estado hiperdinámico y la inflamación sistémica facilitan la disfunción multiorgánica. Estos pacientes, usualmente presentan complicaciones como ascitis refractaria, encefalopatía porto-sistémica persistente y translocación bacteriana con mortalidad a 5 años superior al 90%. Este estado de la enfermedad se denomina estadio 6 o descompensación tardía avanzada (10). Se ha descrito, que las infecciones bacterianas son un desencadenante de descompensación, falla hepática aguda sobre crónica y mortalidad.

Marco de Referencia.

Las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática son un tema de gran importancia debido a su prevalencia y mortalidad. Se estima que el 25% de los pacientes con cirrosis, presenta una infección al momento de la admisión hospitalaria o la presentará durante su estancia. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE), infección de vías urinarias (IVU) y neumonías suelen ser las más frecuentes. Estas aumentan 3.75 veces el riesgo de muerte en pacientes con cirrosis descompensada, alcanzando un 30% a 1 mes y 63% a 1 año. (11)

Esto se debe a que existen varias alteraciones inmunológicas que hacen al paciente con cirrosis, especialmente susceptible a las infecciones. Se ha descrito, que la cirrosis hepática se acompaña de un estado de inmunodeficiencia definido como disfunción inmunológica asociada a cirrosis (DIAC). Esta implica tanto un estado de inmunodeficiencia como una activación inmunológica persistente. Los neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B de memoria se encuentran disminuidos y además presentan una menor capacidad de fagocitosis y quimiotaxis, mientras que las células natural killer (NK) tienen una baja actividad citotóxica. (12)

La reducción en el número de células mononucleares en el hígado, la formación de cortocircuitos portosistémicos, el hiperesplenismo, el secuestro esplénico de células inmunológicas y la producción disminuida de moléculas de la inmunidad disminuyen la capacidad del hígado para eliminar las bacterias intestinales. (13)

El sobrecrecimiento bacteriano y la disbiosis, son dos mecanismos fundamentales que incrementan la aparición de infecciones en los cirróticos. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, se debe a varios factores entre los que se encuentran: secreción ácida gástrica disminuida, disminución de la motilidad intestinal, carencia de componentes biliares con acción antimicrobiana, entre otros. En estadios avanzados, existen alteraciones en las proteínas responsables de las

uniones estrechas del epitelio intestinal, lo que causa un incremento en su permeabilidad facilitando su translocación. Este cambio, es especialmente importante en el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. (14)

Las infecciones bacterianas constituyen una complicación frecuente y son el principal desencadenante de falla hepática aguda sobre crónica (15-18). Estas tienen especial importancia en el curso clínico de la cirrosis descompensada, incrementando la mortalidad de 2 a 7 veces. Se ha descrito que el pronóstico de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis, depende de tres factores: la severidad de la cirrosis, aparición de lesión renal y la presencia resistencia bacteriana. Esto se corroboró en un metanálisis publicado en 2010, que incluyó casi 12,000 pacientes. En él se identificó que marcadores de función hepática como la escala de Child-Pugh y MELD; así como el INR, bilirrubina total y albúmina se asociaron directamente con un incremento de la mortalidad. Un MELD por arriba de 18 se asoció con mortalidad de hasta 43% en pacientes infectados con cirrosis. (19)

El diagnóstico oportuno de las infecciones en este grupo de pacientes y el inicio temprano de tratamiento antimicrobiano empírico es fundamental en el manejo, con implicaciones pronósticas (20). Sin embargo, la epidemiología de las infecciones bacterianas ha presentado cambios importantes a través del tiempo, haciendo que el tratamiento antibiótico sea cada vez más complejo. La eficacia de los esquemas antibióticos empíricos basados en la administración de cefalosporinas de tercera generación, a disminuido radicalmente a lo largo de la última década; esto debido a la emergencia de las bacterias multidrogoresistentes (MDR) (21).

Esto se ha vuelto un problema de salud pública alrededor del mundo, pero es de particular importancia en pacientes con cirrosis, ya que suelen tener más de un factor de riesgo para el desarrollo de bacterias MDR. Estos incluyen las hospitalizaciones recientes, procedimientos invasivos y exposición a antibióticos tanto de manera terapéutica como profiláctica. Esto hace que la caracterización de dichas bacterias resistentes sea de suma relevancia clínica (22).

En un estudio multicéntrico realizado en Europa, donde se analizaron 520 infecciones de pacientes con falla hepática aguda sobre crónica; la infección más frecuente fue la peritonitis bacteriana espontánea. Se logró aislar un microorganismo en la mitad de los cultivos realizados, siendo el 29.2% de estos, bacterias MDR en el 2011 y 28% en el 2017 (Enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido, en la mayoría de los casos). Además, la resistencia a antibióticos se asoció a peor pronóstico y falla al tratamiento antibiótico basado en cefalosporinas de tercera generación o quinolonas (23).

Este incremento en la incidencia de bacterias MDR se ha reportado en otras partes del mundo. Un estudio retrospectivo en Canadá que analizó 2129 cultivos positivos de líquido de ascitis, encontró que cerca del 50% de los aislamientos fueron bacterias MDR. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación y quinolonas fue del 38.9 y 25.7% respectivamente (24).

Se ha descrito que la presencia de bacterias MDR disminuye la eficacia de la profilaxis antibiótica para peritonitis bacteriana espontánea. Por lo que la presencia de dichas bacterias debe guiarnos en el ajuste del tratamiento de infecciones secundarias y para re evaluar la profilaxis antibiótica en el caso de resistencia a quinolonas (25).

Se ha reportado que la colonización rectal por bacterias MDR incrementa el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea por dichas bacterias. Por lo que se han propuesto estrategias no invasivas, para la predicción de peritonitis bacteriana espontánea por bacterias MDR en estos pacientes, como el hisopado rectal. (26, 27)

Planteamiento del problema.

Las infecciones bacterianas son causa frecuente de ingreso hospitalario en pacientes con cirrosis hepática; y representan una causa importante de progresión de la insuficiencia hepática, desarrollo de complicaciones y mortalidad, incluyendo la aparición de falla hepática aguda sobre crónica. La peritonitis bacteriana espontánea es la infección más frecuente reportada en la literatura en este grupo de pacientes.

Las incidencia de infecciones por bacterias MDR ha incrementado en todo el mundo. Se ha descrito, que los pacientes con cirrosis presentan más de un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por bacterias MDR y que estas se asocian a peores desenlaces, incluyendo falla al tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación y a la profilaxis antibiótica para PBE.

A la fecha, no se han reportado cambios en la epidemiología de peritonitis bacteriana espontánea por bacterias MDR en nuestra población, ni en pacientes sin falla hepática aguda sobre crónica, por lo que poco se sabe de su relevancia clínica.

¿Existe un incremento en la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes mexicanos con cirrosis?

Justificación.

La evaluación e identificación de peritonitis bacteriana espontánea al momento de la admisión hospitalaria, es una práctica cotidiana y obligada en el manejo del paciente con cirrosis descompensada. El inicio temprano de antibiótico es esencial para impactar en la mortalidad de estos pacientes.

Dado el incremento en la incidencia de las infecciones por bacterias MDR en pacientes con cirrosis y el papel fundamental que juega el inicio temprano del tratamiento, es importante realizar un estudio que nos permita describir la epidemiología de bacterias MDR en peritonitis bacteriana espontánea y si esta ha incrementado a través del tiempo.

Objetivos.

Primario:

1. Determinar si existe un incremento en la incidencia de bacterias MDR en líquido de ascitis durante el periodo de tiempo estudiado.

Secundarios:

1. Describir las características clínicas de los pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea
2. Describir los aislamientos bacterianos en líquido de ascitis en pacientes con cirrosis

Hipótesis.

Existe un incremento en la incidencia de bacterias MDR en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea en pacientes mexicanos.

Diseño.

1. Manipulación por el investigador: Observacional
2. Grupo de comparación: Comparativo
3. Seguimiento: Transversal
4. Asignación de la maniobra: No aleatorio
5. Evaluación: Abierto
6. Participación del investigador: Observacional
7. Recolección de datos: Retrolectivo
8. Dirección del estudio: Descriptivo

Materiales y Método.

Universo de estudio.

Pacientes con diagnóstico establecido de cirrosis hepática que hayan sido sometidos a paracentesis terapéutica o diagnóstica con envío de muestra para cultivo al laboratorio de microbiología de Enero del 2012 a Diciembre del 2021.

Tamaño de la muestra.

A conveniencia. No se calcula tamaño de muestra, por tratarse de un estudio descriptivo.

Muestreo.

No probabilística, consecutivo

Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión:

- Edad mayor a 18 años
- Diagnóstico de cirrosis hepática establecido por datos clínicos, bioquímicos, imagen compatible y/o histopatológico
- Que tengan o hayan tenido ascitis como descompensación
- Que tengan al menos un cultivo de líquido de ascitis con desarrollo bacteriano en el periodo de tiempo estudiado

Criterios de exclusión:

- Cultivo de líquido de ascitis por peritonitis secundaria o terciaria
- Cultivo de líquido de ascitis en pacientes sin cirrosis como:
 - o Ascitis por hipertensión portal, sin cirrosis
 - o Ascitis de causa cardíaca, sin cirrosis
 - o Ascitis de origen neoplásico
 - o Ascitis por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*
 - o Ascitis de origen pancreático

Criterios de eliminación:

- Pacientes con muestra para cultivo de líquido de ascitis, que no hayan desarrollado microorganismo
- Desarrollo de microorganismo no bacteriano
- Sin datos clínicos disponibles en expediente

Definición de variables

Variables Independientes		
Variable	Tipo	Escala
Edad	Continua	Intervalo
Sexo	Categórica	Nominal
Diabetes Mellitus tipo 2	Categórica	Nominal
Hipertensión Arterial	Categórica	Nominal
Enfermedad Renal Crónica	Categórica	Nominal
Enfermedad Renal Crónica con hemodiálisis	Categórica	Nominal
Hepatocarcinoma	Categórica	Nominal
Otras comorbilidades	Categórica	Nominal
Uso de inhibidores de bomba de protones	Categórica	Nominal
Etiología de la Cirrosis	Categórica	Nominal
Estadio de la Cirrosis	Categórica	Ordinal
Child-Pugh	Categórica	Ordinal
MELD-Na	Categórica	Ordinal
Microorganismo aislado	Categórica	Nominal
Microrganismo MDR	Categórica	Nominal
Microrganismo XDR	Categórica	Nominal
Microrganismo PDR	Categórica	Nominal
Peritonitis bacteriana espontánea previa	Categórica	Nominal
Profilaxis antibiótica	Categórica	Nominal
Variables dependientes		
Muerte	Categórica	Nominal
Falla hepática aguda sobre crónica	Categórica	Nominal
Grado ACLF	Categórica	Ordinal

Descripción de procedimientos

Se elaborará el planteamiento de la pregunta de investigación y título del protocolo. Se realizará búsqueda bibliográfica en PubMed de revisiones y trabajos originales con los términos: Cirrosis hepática, peritonitis bacteriana espontánea, bacterias multidrogorresistentes, mortalidad, pronóstico. Se llevará a cabo la redacción del marco teórico y definiciones conceptuales con la información obtenida. Se realizará la construcción de hipótesis, establecimiento de objetivo primario y objetivos secundarios, determinación de criterios de inclusión y exclusión. Se diseñará la hoja de captura de datos en Excel. Se someterá el protocolo a revisión por el Comité de Ética e Investigación para estudios en humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se recabaran los cultivos de líquido de ascitis registrados en el departamento de Infectología de Enero en un periodo de 10 años comprendido del 2011 a Diciembre del 2021. Se seleccionarán de acuerdo a los criterios de selección descritos. Se recabará la información necesaria en la hoja de recolección de datos.

Se utilizarán las siguientes definiciones operacionales:

Bacteria resistente: Basados en estudios previos publicados, se definirá según los criterios de la CDC y ECDC (28), que incluye los siguientes términos:

Multidrogo resistente (MDR) se definió como una resistencia adquirida a al menos un agente en 3 o más categorías de antimicrobianos.

Resistencia extendida (XDR) se definió como una resistencia a al menos un agente en todos excepto 2 o menos categorías de antimicrobianos.

Panresistencia (PDR) se definió como resistencia a todas las categorías de antimicrobianos.

Las siguientes bacterias se consideraron MDR en el presente estudio:

- Beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
- Enterobacterias productoras de Amp-C (*Enterobacter* o *Citrobacter* spp)
- *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos
- *Escherichia coli* resistente a carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos
- *Burkholderia cepacia*
- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)
- *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina

Cirrosis hepática: Se considerará cuando existan hallazgos histopatológicos, clínicos, bioquímicos o por estudios de imagen compatibles.

Escala de Child-Pugh: Escala pronóstica que establece la probabilidad de sobrevida a un año en pacientes con cirrosis hepática. Incluye 5 variables clínicas y de laboratorio como albúmina, bilirrubina total, INR, presencia de ascitis y encefalopatía (Fig 1). (29)

Fig 1. Escala de Child Pugh			
Parámetros	Puntos		
	1	2	3

Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.8	1.8-2.3	>2.3
Encefalopatía	no	Grado 1-2	Grado 3-4

Puntos	Grado	Sobrevida al año (%)
5-6	A	100
7-9	B	80
10-15	C	45

Estadio de la cirrosis: Se considerará cirrosis compensada aquellos pacientes con Child-Pugh A, descompensada aquellos con Child-Pugh B o C (30).

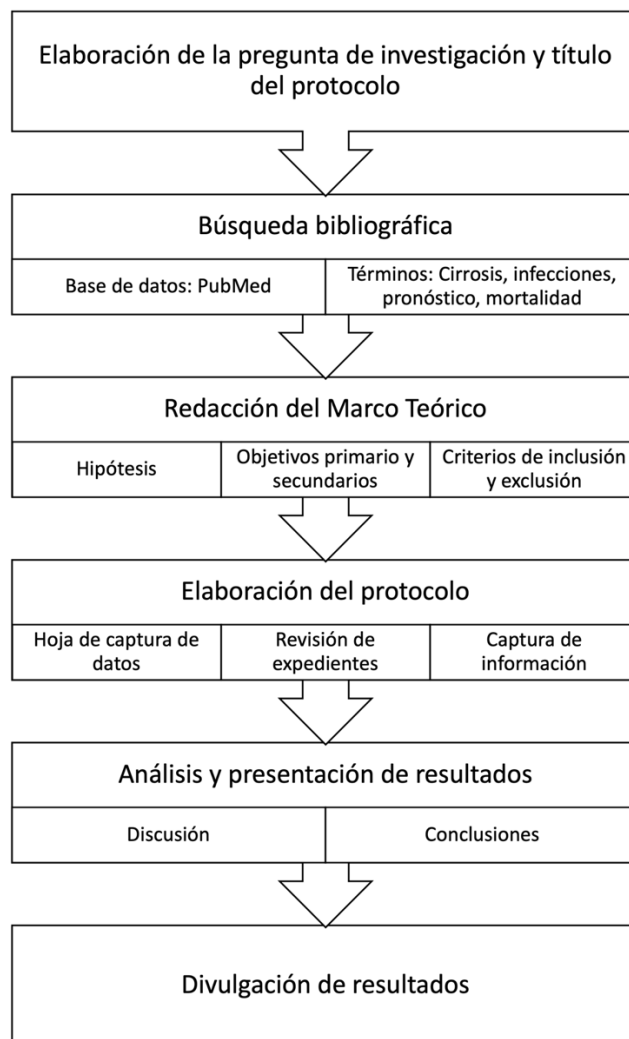
Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE): Se considerará citológico positivo para PBE si existen \Rightarrow 250 células PMN/mm³ o un cultivo positivo de líquido de ascitis (31).

Profilaxis antibiótica: Se considerará positiva cuando el paciente haya recibido una fluoroquinolona como profilaxis para PBE durante toda su evolución clínica.

Uso de Inhibidores de bomba de protones: Se considerará positivo si el paciente recibió tratamiento con cualquiera de estos fármacos durante toda su evolución clínica.

Se llevará a cabo el análisis de datos utilizando SPSS mediante estadística descriptiva, fuerza de asociación, razón de Momios y Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel. Se presentarán los resultados en forma de texto, tablas y gráficas. Finalmente se realizará el análisis y discusión de resultados y la conclusión del estudio

Diagrama de flujo.



Hoja de captura de datos.

Ver Anexo 1.

Calendario.

- a) Revisión bibliográfica: 1 al 31 de Diciembre 2021
- b) Elaboración del protocolo: 1 al 31 de Enero 2022
- c) Obtención de la información: 1 de Febrero al 30 de Julio del 2022
- d) Procesamiento y análisis de los datos: 1 al 15 de Agosto del 2022
- e) Elaboración del informe técnico final. 15 al 30 de Agosto del 2022
- f) Divulgación de los resultados. 1 de Septiembre del 2022

Fecha de inicio: 1 de Diciembre 2021. Fecha de terminación: 1 Septiembre 2022

Recursos.

Recursos Humanos.

- Investigador: Aldo Enrique Lara Reyes
Actividad asignada: Redacción de protocolo de investigación, búsqueda bibliográfica, redacción de marco teórico, revisión de expedientes, captura de datos, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones, divulgación del trabajo.
Número de horas por semana: 12 horas

- Investigador: Ricardo Macías
Actividad asignada: Revisión de protocolo, análisis estadístico de datos, revisión de discusión y conclusiones, divulgación del trabajo.
Número de horas por semana: 2 horas

- Investigador: Nayeli Flores
Actividad asignada: Revisión de protocolo, análisis estadístico de datos, revisión de discusión y conclusiones, divulgación del trabajo.
Número de horas por semana: 2 horas

- Investigador: Fernanda González Lara
Actividad asignada: Aportará los aislamientos microbiológicos, con antibiograma de los cultivos de líquido de ascitis en el periodo de tiempo a estudiar.
Número de horas por semana: 2 horas

Recursos materiales.

- No se requieren

Recursos financieros.

- No se requieren

Validación de datos

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Fuerza de asociación, razón de Momios y Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel.

Se calculó la incidencia de aislamientos con bacterias MDR por cada año estudiada con IC 95%. Se realizó regresión lineal para establecer diferencias entre incidencias.

Presentación de resultados

Se presentarán los datos de manera descriptiva en forma de texto. Las características basales de la población, se presentarán en forma de tabla. Se utilizarán gráficas para representar los cambios en la incidencia.

Consideraciones éticas

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Consentimiento informado

No se requiere

Resultados.

Se encontraron 1665 aislamientos positivos en líquido de ascitis del periodo de tiempo estudiado comprendido de Enero del 2011 a Diciembre del 2021. De estos se excluyeron 1225: 15 aislamientos de pacientes con cirrosis y sepsis abdominal sin PBE; 4 aislamientos de pacientes con hipertensión portal en hígado no cirrótico; 11 con datos incompletos en el expediente; el resto por sepsis abdominal. Los 439 aislamientos restantes se incluyeron en el análisis de los cuales 163 fueron MDR (Figura 1).

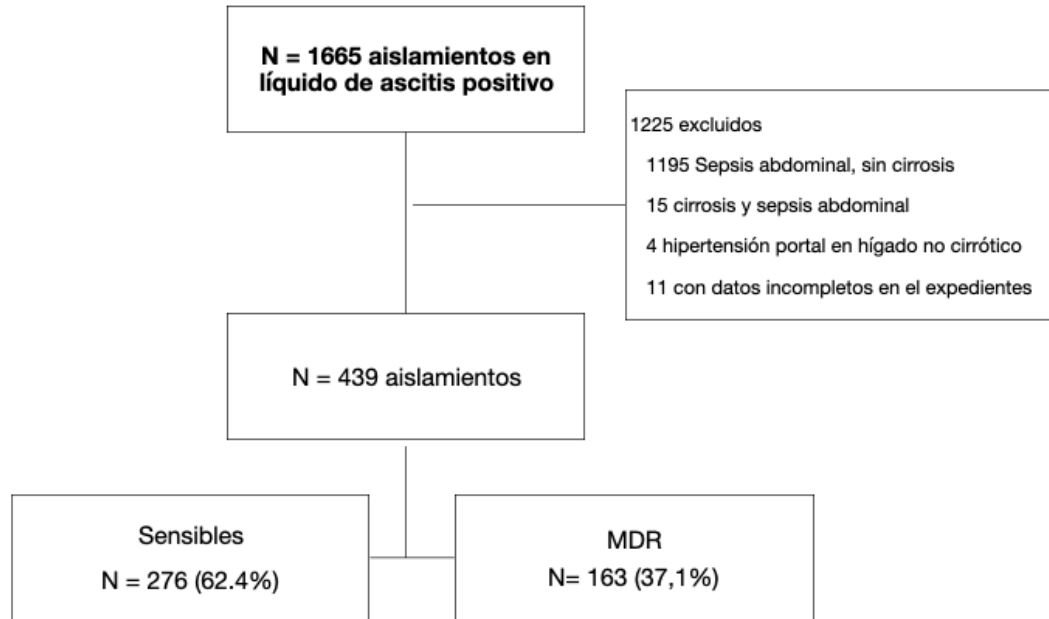


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

En la Tabla 1 se encuentran las características demográficas basales de la población estudiada. El 55.8% es de sexo femenino (n = 245), con una media de edad de 58.26 años (DE 12.7). El 9.1% de los pacientes consume de inhibidor de bomba de protones (n = 40), 23.7% tiene antecedente de peritonitis bacteriana espontánea (n = 104) y únicamente el 7.1% tenía prescrito profilaxis antibiótica secundaria para PBE (n = 31).

El 26.4 % de los pacientes tuvo diagnóstico de diabetes tipo 2 (n = 116), 12.5% con hipertensión arterial sistémica (n = 55), 3% con enfermedad renal crónica (n = 13) y 2.1% con terapia renal sustitutiva (n = 9). El 11.6% con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (n = 51).

El 99.8% de la población estudiada de encontró en un estadio descompensado de la cirrosis. 62.4% (n = 274) con Child-Pugh C y 37.4% (n = 164) con Child-Pugh B. La etiología más frecuente fue la criptogénica en 23.7% (n = 104), seguida de infección por VHC en 22.6% (n = 99), autoinmune en 16.9% (n = 74), alcohol 13.7% (n = 60) y MAFLD 9.6% (n = 42).

Tabla 1. Características generales (n = 439)		
	N (%)	DE (Min-Max)
Hombre	194 (44.2)	-
Mujer	245 (55.8)	-

Edad (media, años)	58.26	12.7 (23-93)
Uso de IBP	40 (9.1)	-
Antecedente de PBE	104 (23.7)	-
Profilaxis antibiotica para PBE	31 (7.1)	-
Comorbilidades		
DM2	116 (26.4)	-
HAS	55 (12.5)	-
ERC	13 (3)	-
ERC TRS	9 (2.1)	-
Otras	157 (35.8)	-
Carcinoma hepatocelular	51 (11.6)	-
Estadio de la cirrosis		
Child A	1 (0.2)	-
Child B	164 (37.4)	-
Child C	274 (62.4)	-
Descompensada	438 (99.8)	-
Etiología		
VHC	99 (22.6)	-
VHB	7 (1.6)	-
Autoinmune	74 (16.9)	-
Alcohol	60 (13.7)	-
MAFLD	42 (9.6)	-
Criptogénica	104 (23.7)	-
Cardiaca	6 (1.4)	-
No registrada	34 (7.7)	-
Otros	8 (2.6)	-
DM2, Diabetes tipo 2; ERC, Enfermedad renal crónica; ERC TRS Enfermedad renal crónica en terapia renal sustitutiva; HAS, Hipertensión arterial sistémica; IBP Inhibidor de bomba de protones; MAFLD, Enfermedad hepática metabólica grasa; PBE, Peritonitis bacteriana espontánea; VHC, Virus de hepatitis C; VHB, Virus de hepatitis B.		

De los aislamientos analizados, el microorganismo mas frecuente fue *Escherichia coli*, representando al 46.2% (n=203) de todos los cultivos; seguido de *Streptococcus spp* 14.4% (n=63), *Klebsiella spp* 13.2% (n=58), *Enterococcus spp* 10.3% (n=45), *Staphylococcus spp* 3.6% (n=16), *Citrobacter spp* 2.3% (n=10), *Pseudomonas spp* 2.3% (n=10) y *Bacteroides spp* 1.6% (n=7). El resto de los aislamientos microbiológicos tuvo una prevalencia menor al 1%. El 37.1% (n= 163) de todos los aislamientos, resultó MDR (Tabla 2 y Figura 2).

Tabla 2. Microorganismos aislados		
Aislamiento	N	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0.2
<i>Aeromonas spp</i>	2	0.5
<i>Bacteroides spp</i>	7	1.6
<i>Campylobacter spp</i>	1	0.2
<i>Citrobacter spp</i>	10	2.3
<i>Clostridium spp</i>	2	0.5
<i>Enterobacter spp</i>	4	0.9
<i>Enterococcus spp</i>	45	10.3
<i>Escherichia coli</i>	203	46.2
<i>Klebsiella spp</i>	58	13.2
<i>L.pseudomesenteroides</i>	1	0.2
<i>Lactobacillus spp</i>	2	0.5
<i>Morganella morganii</i>	3	0.7
<i>Propionibacterium acnes</i>	2	0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.2
<i>Pseudomonas spp</i>	10	2.3
<i>Salmonella sp Gpo. D</i>	1	0.2
<i>Salmonella sp Poligrupo A</i>	1	0.2
<i>Serratia marcescens</i>	2	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0.9
<i>Staphylococcus spp</i>	16	3.6
<i>Streptococcus spp</i>	63	14.4
Aislamientos MDR	163	37.1
MDR, Multidrogorresistente		

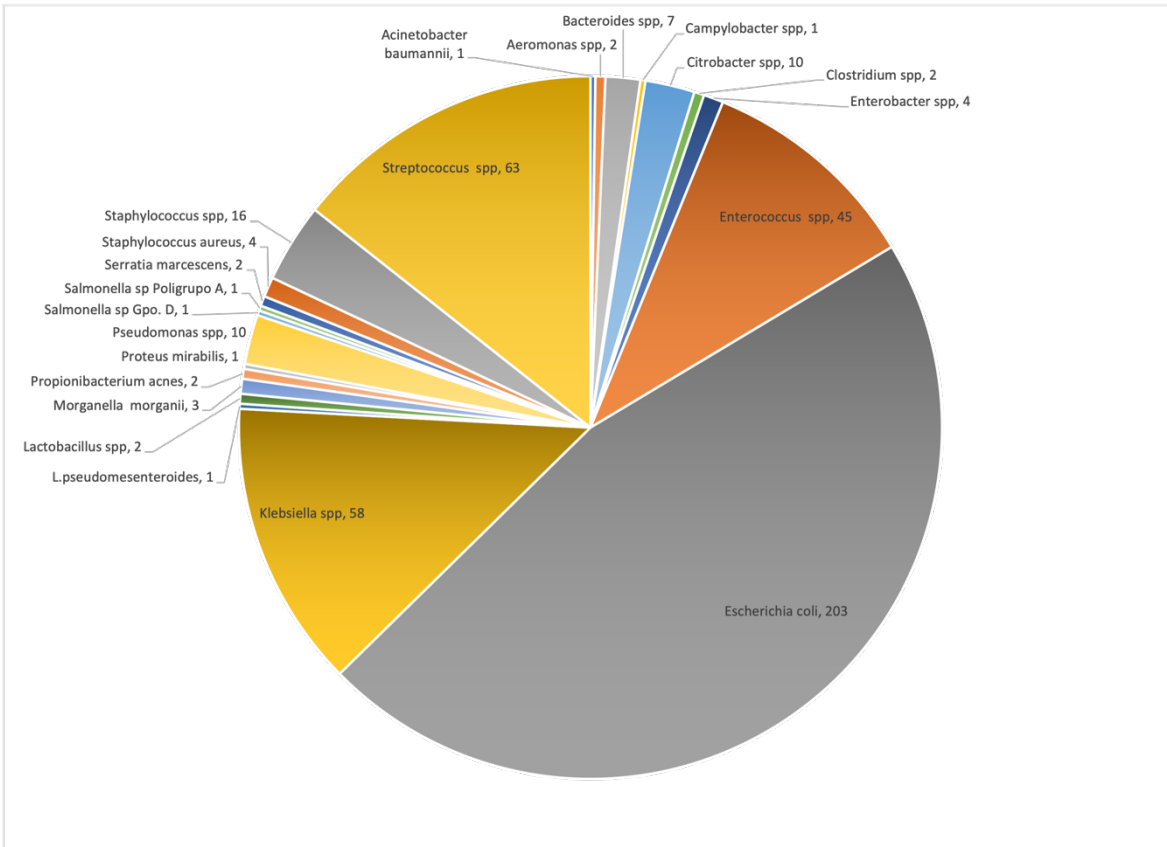


Figura 2. Microorganismos aislados

Se en forma de gráfica de pastel, los microorganismos aislados por frecuencia.

En la Tabla 3 se reporta la incidencia por cada 10 cultivos/año (IC 95%) desde el 2011 al 2021. El tipo de microorganismo MDR más frecuente en todos los años evaluados, fueron los bacilos gram negativos productores de beta lactamasa de espectro extendido (BLEE), seguidos de los *Enterococcus* resistentes a Vancomicina y bacilos gram negativos resistente a carbapenémicos. Se registró un aislamiento de *A.baumannii* resistente a carbapenémicos y un aislamiento de *S. aureus* meticilino resistente.

Se realizó una regresión lineal para evaluar diferencias en la incidencia de aislamientos MDR a lo largo del tiempo. Se observó una tendencia a la alza en la incidencia de aislamientos MDR (Figura 3) aunque sin significancia estadística (p 0.564). Llama la atención una disminución abrupta en el número de aislamientos (tanto sensibles como MDR) registrados en los años 2020 y 2021; que coinciden con el inicio de la pandemia por COVID-19 en México y la reconversión hospitalaria del Instituto.

Por lo anterior, se realizó una segunda regresión lineal excluyendo los años 2020 y 2021 encontrando un incremento en la incidencia de aislamientos MDR (Figura 4), que resultó estadísticamente significativa (p 0.028).

Tabla 3. Características de los aislamientos microbiológicos								
Año	Aislamientos n	MDR n (%)	Incidencia (IC 95%)	BLEE n (%)	BGN Carba R n (%)	<i>Enterococcus</i> Vanco R n (%)	<i>A.baumannii</i> Carba R n (%)	<i>S. aureus</i> MRSA
2011	33	16 (48.4)	4.84 (2.771- 7.874)	15	1	-	-	-
2012	34	8 (23.5)	2.35 (1.016- 4.636)	6	-	1	1	-
2013	26	8 (30.7)	3.07 (1.328 - 6.063)	8	-	-	-	-
2014	53	14 (26.4)	2.64 (1.444 - 4.432)	13	-	1	-	-
2015	58	22 (37.9)	3.79 (2.377 - 5.743)	18	2	2	-	-
2016	40	11 (27.5)	2.75 (1.373 - 4.921)	11	-	-	-	-
2017	38	15 (39.4)	3.94 (2.209 - 6.51)	11	1	3	-	-
2018	60	20 (33.3)	3.33 (2.036 - 5.148)	14	1	4	1	-
2019	49	22 (44.89)	4.49 (2.814 - 6.797)	19	3	-	-	-
2020	25	8 (32)	3.2 (1.382- 6.305)	7	-	-	-	1
2021	23	5 (21.7)	2.17 (0.7059 - 5.073)	3	2	-	-	-

MDR, Multidrogorresistente; BLEE, Beta lactamasa de espectro extendido; BGN Bacilo gram negativo. R; resistente. MRSA, resistente a meticilina; CarbaR, resistente a carbapenémicos; VancoR, resistente a vancomicina.

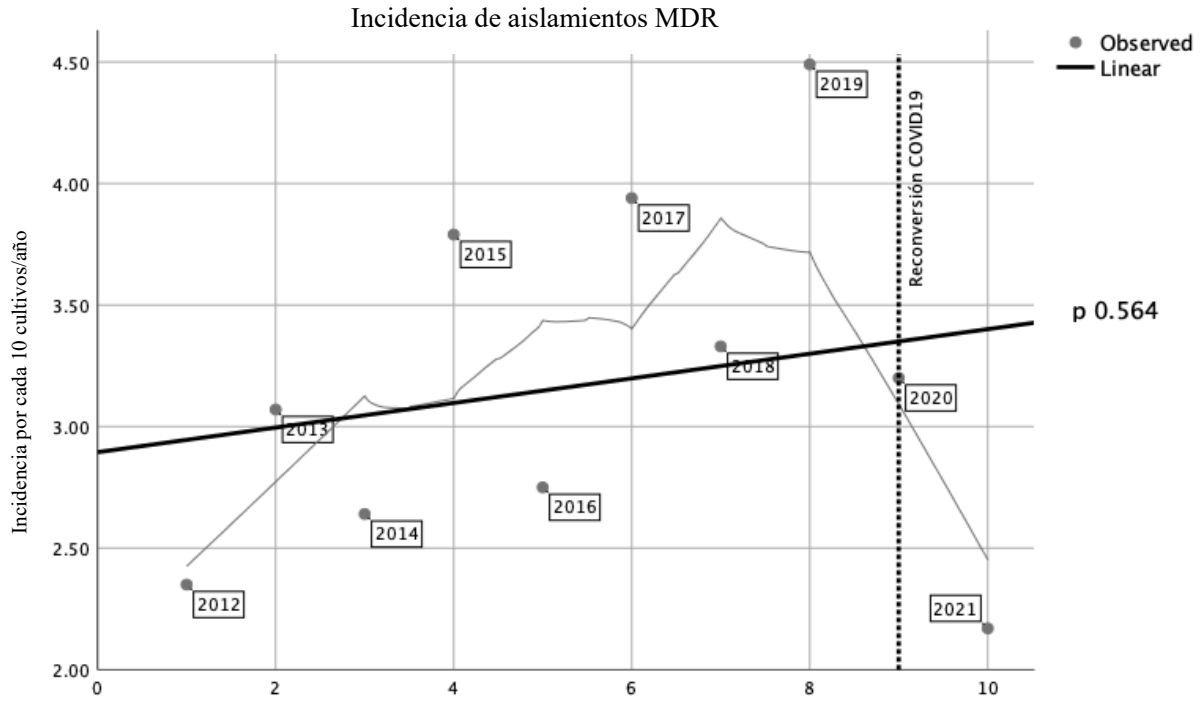


Figura 3. Incidencia de bacterias MDR.

Regresión lineal que muestra los cambios en la incidencia de bacterias MDR a través del tiempo. La línea punteada representa el inicio de la pandemia por COVID-19 en México que coincide con la reconversión del Instituto.

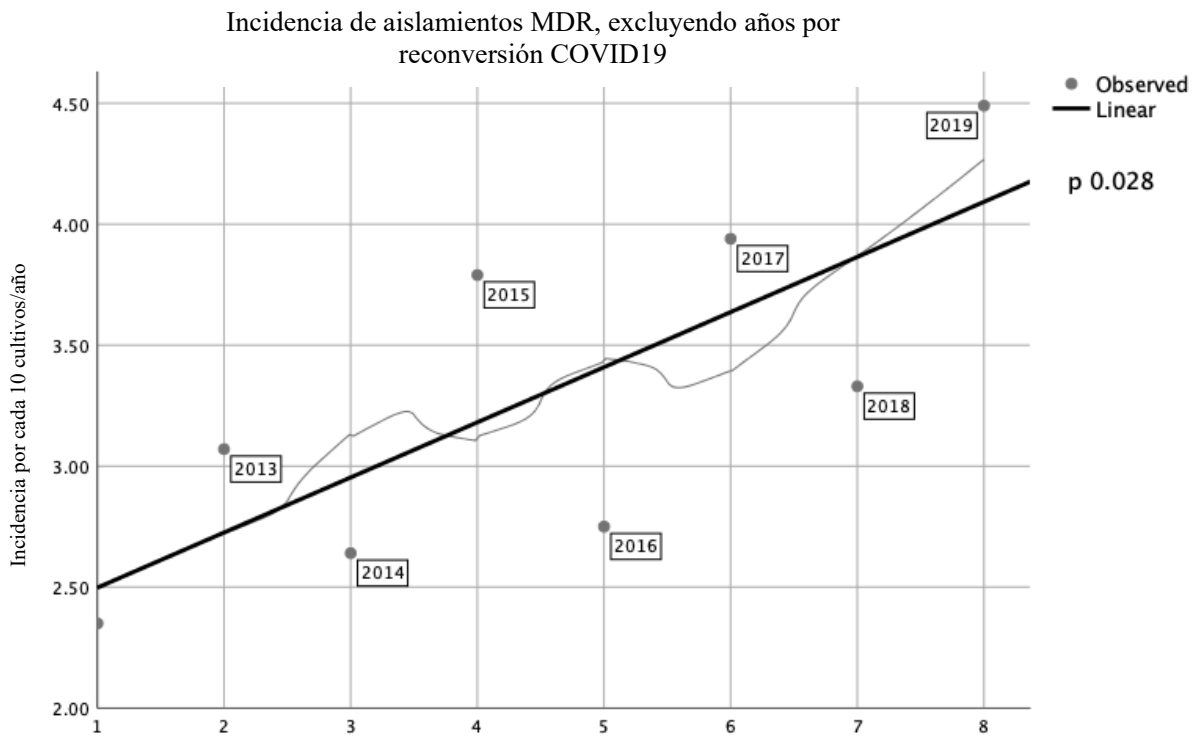


Figura 4. Incidencia de bacterias MDR excluyendo años por reconversión COVID.19

Regresión lineal que muestra los cambios en la incidencia de bacterias MDR a través del tiempo, excluyendo los años durante los cuales se atendieron pacientes con COVID-19.

Se registraron 179 (40.8%) muertes por cualquier causa en los años analizados. 59 (32.9%) se presentaron en pacientes con aislamiento de microorganismo MDR y 120 (67.1%) en pacientes con aislamientos sensibles, sin diferencia estadísticamente significativa (p 0.719). Se calculó la tasa de mortalidad por año y se realizó una regresión logística (Figura 5), no encontrando diferencias estadísticamente significativas de la mortalidad durante el tiempo analizado.

Tabla 4. Mortalidad (n=170)			
	Sensibles (n)	MDR (n)	p
Muertes	120	59	0.719
Muertes por año			
Año	Muertes (n)	Aislamientos (n)	Mortalidad por cada 100 personas/año
2011	16	33	4.8
2012	21	34	6.2
2013	9	26	3.46
2014	11	53	2.08
2015	16	58	2.76
2016	17	40	4.25
2017	19	38	5
2018	23	60	3.8
2019	30	49	6.1
2020	8	25	3.2
2021	9	23	3.9

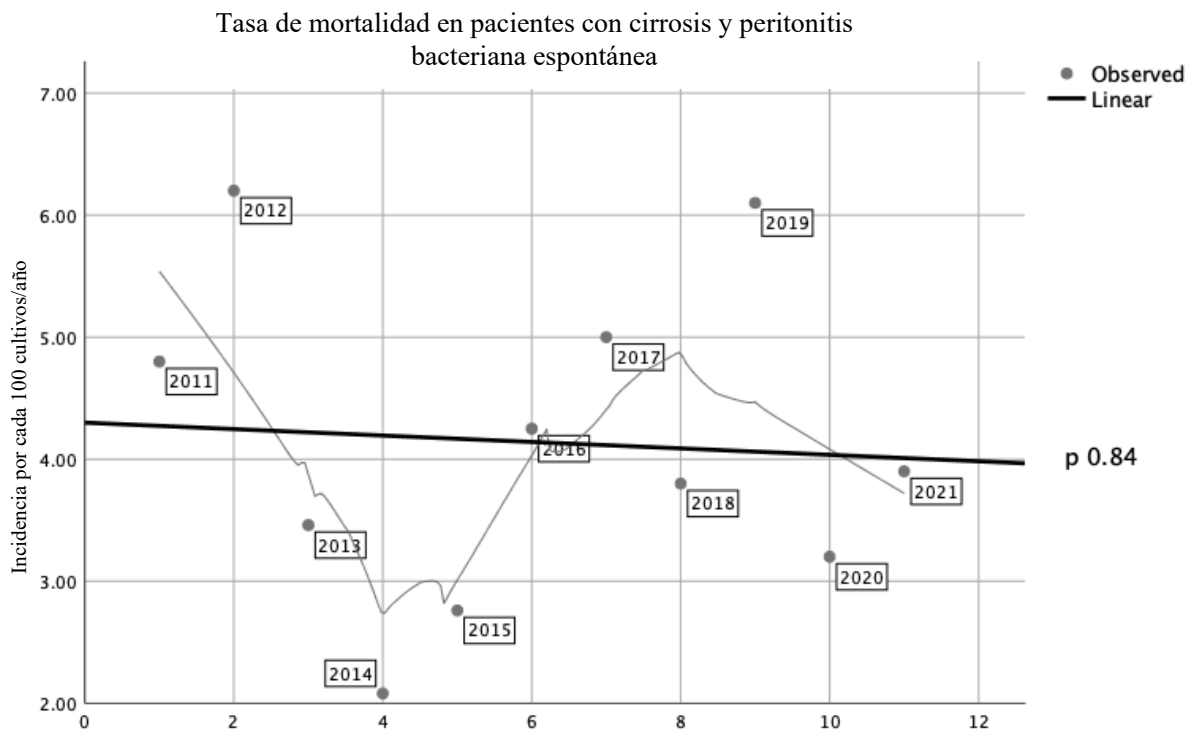


Figura 5. Tasa de mortalidad. Regresión lineal que muestra los cambios en la mortalidad a través del tiempo

Discusión.

La cirrosis hepática es una enfermedad de gran importancia a nivel mundial por su alta mortalidad, los costos que genera para los sistemas de salud y las complicaciones médicas y socioeconómicas que implica para quien la padece. Como ya se mencionó los procesos infecciosos son responsables de un gran porcentaje de las hospitalizaciones de pacientes con cirrosis hepática, descompensación y falla hepática aguda sobre crónica. Esto explica la necesidad de conocer a fondo su epidemiología y el comportamiento de las infecciones en pacientes con cirrosis.

Las infecciones más comunes reportadas en este grupo de pacientes, son peritonitis bacteriana espontánea, infección de vías urinarias y neumonía. En este estudio analizamos los aislamientos microbiológicos de pacientes con cirrosis con peritonitis bacteriana espontánea, durante 10 años.

La mayoría de los pacientes fue del sexo femenino, con una media de edad de 58.26 años (DE 12.7). Únicamente el 9.1% de los pacientes, consumía inhibidor de bomba de protones al momento del episodio de PBE. Esto contrasta con lo reportado previamente, en donde el consumo de este tipo de fármacos se asoció al desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea.

Más de la mitad de los pacientes era Child-Pugh C, aunque poco menos de un cuarto de los pacientes tenía antecedente de PBE. La etiología más frecuente reportada en la población estudiada fue criptogénica hasta en un cuarto de los pacientes, seguida de infección por VHC y autoinmune (que incluye hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y los síndromes de sobreposición). El porcentaje de pacientes con cirrosis por MAFLD fue apenas del 9.6%. Estos resultados contrastan con lo reportado recientemente a nivel mundial. Se sabe que acualmente la enfermedad hepática metabólica grasa, se considera la principal causa de cirrosis y de trasplante hepático. Creemos que la frecuencia de MAFLD en este estudio, está considerablemente infraestimada; en gran medida por la proporción importante de pacientes catalogados con etiología criptogénica (23.7%) y aquellos con etiología no registrada (7.7%). Además, se obtuvieron datos clínicos de expedientes con más de 10 años, en donde la incidencia de enfermedad hepática metabólica grasa era diferente a la actual. Se reporta un porcentaje más alto de pacientes con etiología autoinmune que en el resto de la literatura, principalmente porque el Instituto es centro de referencia de tercer nivel.

El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, en casi la mitad de los cultivos; cerca del 40% de todos los aislamientos fueron MDR, siendo el mecanismo de resistencia más común la producción de beta lactamasas de espectro extendido, como lo reportado en otros estudios (23, 24). Se observó un incremento, en la incidencia de bacterias MDR a lo largo del periodo de tiempo estudiado, que resultó no tener significancia estadística. Esto sobre todo, al notar una disminución importante en la incidencia en los últimos dos años analizados (2020 y 2021). Esta disminución en la incidencia, coincide con el inicio de la pandemia por COVID19 en México y la reconversión hospitalaria del Instituto, durante la cual se priorizó la atención a pacientes con COVID19. Por lo anterior, se decidió realizar un segundo análisis, excluyendo los años del inicio de la pandemia, encontrando un incremento de la incidencia de bacterias MDR, que resultó ser estadísticamente significativa. Esto ilustra el impacto del COVID 19 en otras enfermedades, ya descrito en otros estudios.

Este incremento los aislamientos MDR, es congruente con lo reportado en otras partes del mundo como Europa y Canadá (23, 24). En donde además la resistencia a antibióticos se asoció a peor pronóstico, falla al tratamiento antibiótico basado en cefaloasporinas de tercera generación o quinolonas y disminuye la eficacia de la profilaxis antibiótica. Además, las infecciones en pacientes con cirrosis se han asociado a mayor mortalidad, en otros estudios no importando el patrón de susceptibilidad.

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en aquellos pacientes con aislamiento de bacterias MDR. Sin embargo, hay que tener en cuenta que por el diseño del estudio, no se evaluaron otros desenlaces como necesidad de trasplante hepático, ingreso

a unidad de terapia intensiva, lesión renal aguda y falla hepática aguda sobre crónica, lo que representa una debilidad, además de ser retrospectivo y unicéntrico.

Una de las principales fortalezas del estudio, es que es el primer estudio en México que evalúa las características clínicas de pacientes con cirrosis y PBE y que demuestra que existe un aumento en la incidencia de bacterias MDR en este grupo de pacientes a lo largo de 10 años, siendo uno de los seguimientos más largos y con un tamaño de muestra mayor, comparado con estudios similares. Se publicó en 2019 un estudio del Hospital Juárez de México en donde se describieron las características clínicas de pacientes con cirrosis (n=68) y PBE durante 1 año (2016-2017), reportando resultados similares siendo E. coli y la producción de BLEE el microorganismo y el mecanismo de resistencia más frecuentes. En este estudio, los pacientes con aislamiento MDR tuvieron una mortalidad más alta (92% v. 60%; p = 0,03).

Conclusiones.

En este estudio, la incidencia de bacterias MDR en pacientes con cirrosis y PBE ha incrementado significativamente en los últimos 10 años. Este incremento, no tuvo un impacto en la mortalidad.

Referencias.

1. Wong J, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):547-55.
2. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495
3. Mokdad A, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC medicine* 2014; 1:145.
4. Rodríguez-Hernández H, Guerrero JF, Jacobo JS, et al. Análisis de supervivencia en pacientes cirróticos. *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61: 226-32.
5. Martínez de los Santos G, Rodríguez AM. Epidemiología de la cirrosis por alcohol en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex* 1994; 61: 226-32

6. Alex Gonzalez-Chagolla, Antonio Olivas-Martinez, Jesus Ruiz-Manriquez, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health - Americas* 2022;7: 100151
7. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Milizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical stages of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018 Mar;68(3):563-576
8. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages in cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180–1193.
9. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowsky S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liv Int* 2012: 1407 1414.
10. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–475.
11. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60(6):1310-24.
12. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Frances R, Shah N, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:574–581.
13. Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol* 2009;51:426–429.
14. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest* 2012;42:439–446.
15. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
16. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Olson JC, Subramanian RM, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized cirrhotic patients: the NACSELD experience. *Hepatology* 2012;56:2328–2335.

17. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979–985.
18. Moreau R, Jalan R, Ginès P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome developing in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.
19. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-156, 1246-156
20. Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multidrug-resistance in hepatology. *J Hepatol* 2016;65:1043–1054
21. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012;56:825–832.
22. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Falcone M, Giannelli V, Lattanzi B, et al. The spread of multi drug resistant infections is leading to an increase in the empirical antibiotic treatment failure in cirrhosis: a prospective survey. *PLoS ONE* 2015;10.
23. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, et al; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*. 2019 Mar;70(3):398-411. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.027. Epub 2018 Nov 2.
24. Oliveira JC, Carrera E, Petry RC, Deutschendorf C, Mantovani A, Barcelos STA, Cassales S, Schacher FC, Lopes AB, Alvares-da-Silva MR. High Prevalence of Multidrug Resistant Bacteria in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis: Is It Time to Change the Standard Antimicrobial Approach? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 May 13;2019:6963910
25. Mücke MM, Mayer A, Kessel J, Mücke VT, Bon D, Schwarzkopf K, Rüschenbaum S, Queck A, Göttig S, Vermehren A, Weiler N, Welker MW, Reinheimer C, Hogardt M, Vermehren J, Herrmann E, Kempf VAJ, Zeuzem S, Lange CM. Quinolone and Multidrug Resistance Predicts Failure of Antibiotic Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 15;70(9):1916-1924.

26. Ferstl PG, Müller M, Filmann N, Hogardt M, Kempf VA, Wichelhaus TA, Lange CM, Vermehren J, Zeuzem S, Reinheimer C, Waidmann O. Noninvasive screening identifies patients at risk for spontaneous bacterial peritonitis caused by multidrug-resistant organisms. *Infect Drug Resist.* 2018 Nov 2;11:2047-2061.
27. Prado V, Hernández-Tejero M, Mücke MM, Marco F, Gu W, Amoros A, Toapanta D, Reverter E, Peña-Ramirez C, Altenpeter L, Bassegoda O, Mezzano G, Aziz F, Juanola A, Rodríguez-Tajes S, Chamorro V, López D, Reyes M, Hogardt M, Kempf VAJ, Ferstl PG, Zeuzem S, Martínez JA, Vila J, Arroyo V, Trebicka J, Fernandez J. Rectal colonization by resistant bacteria increases the risk of infection by the colonizing strain in critically ill patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022 May;76(5):1079-1089. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.042. Epub 2022 Jan 22.
28. Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R. B., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection.* 2012;18(3):268–281.
29. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of oesophagus for bleeding varices. *Br J Surgery.* 1973; 60: 646-9.
30. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 24(3):269
31. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):669-74; quiz 675-6