

“L'internista” 2005; vol. 13: pag. 211-224. Editrice Mattioli

**Le infezioni secondarie nelle epatopatie croniche
Un protocollo razionalizzato e flessibile: studio prospettico di 441 pazienti**

**Alberto Frosi, Carla Sgorbati, Marina Caimi, Marta Mandelli, Marina Bozzoni
e Francesco Vezzoli**

Unità di Epatologia-Gastroenterologia
Unità Complessa di Medicina Interna
Dipartimento Medico
Ospedale di Sesto San Giovanni (MI)
Azienda Ospedaliera “Ospedale Civile di Vimercate”

SUMMARY.

Secondary Infections in Chronic Liver Diseases. A prospective Study of 441 patients.

AIMS: To compare our own clinical and microbiological data with the literature to validate our clinical approach to secondary infections, particularly bacterial ones, which complicate chronic liver diseases, especially cirrhosis, in up to half of hospitalised patients, increasing the mortality rate by up to five times. **PATIENTS/METHODS:** A total of 441 consecutive admissions of chronic liver disease patients (304 cirrhotic) over a three-year period were analysed. Routine clinical and laboratory parameters were investigated as well as those more strictly relating to bacterial and mycotic infections. Diagnostic paracentesis was performed in ascitic cases only when clinically indicated.

RESULTS: 44 cases of secondary infection (10%) were identified, all but one in cirrhotic patients. The average length of hospital stay was 18.8 days (12.8 in non-infected patients) with a mortality rate of 15.9 % (7 patients), more than double that of non-infected patients. All of the deceased belonged to Child Class C cirrhosis. As a rule, death was due to combined factors. Fifteen cases of pneumonia (27.27%), 13 of sepsis (23.64%), 9 each of spontaneous bacterial peritonitis and urinary tract infection (16.36%), five of soft tissue infection (9.1%), and four of miscellaneous infections (7.27%) were diagnosed (some patients had more than one infection per hospital stay).

CONCLUSIONS: Our data suggests that careful observation of hospitalised chronic liver disease patients together with timely diagnosis and appropriate treatment offer good clinical results similar to those obtained by the systematic application of more aggressive, rigid and costly protocols.

RIASSUNTO

INTRODUZIONE. Le infezioni secondarie, batteriche in particolare, complicano le epatopatie croniche, soprattutto la cirrosi, fino alla metà dei casi ospedalizzati, moltiplicandone la mortalità fino a cinque volte. Gli obiettivi del presente studio prospettico sono stati di confrontare i propri dati di incidenza, esito clinico, microbiologici con quelli della letteratura ed inoltre di validare il proprio approccio clinico alla problematica. **MATERIALI e METODI.** Per un periodo di tre anni, 441 casi di epatopatia cronica (304 cirrosi) consecutivamente ricoverati nello stesso ospedale, sono stati studiati in modo sistematico dal punto di vista delle infezioni secondarie. Nei casi di ascite, una paracentesi diagnostica non è stata eseguita sistematicamente in ciascun paziente ad ogni ricovero ma solo quando vi fosse stata indicazione clinica. **RISULTATI.** Sono stati diagnosticati 44 casi di infezione secondaria (10%), tutti, tranne uno, in pazienti affetti da cirrosi. La degenza media dei casi con infezione è stata di 18,8 giorni (12,8 nei non infetti) e la mortalità pari al 15,9 % (7 pazienti), più del doppio rispetto a quella degli epatopatici senza infezione. Tutti i deceduti appartenevano alla classe C di Child. Il decesso veniva determinato di regola da concause, piuttosto che dall'infezione in sé. La natura delle infezioni era: broncopolmonite in 15 episodi (27,27%), sepsi in 13 episodi (23,64%), peritonite batterica spontanea ed infezione delle vie urinarie in 9 episodi ciascuno (16,36%), infezione dei tessuti molli in 5 episodi (9,1%), altra infezione nei restanti 4 casi (7,27%). **CONCLUSIONI.** I nostri dati appaiono rafforzare l'asserto, per quanto oggi relativamente controtendenza, secondo il quale un intervento principalmente basato sull'assidua sorveglianza del malato epatopatico cronico ricoverato e sulla tempestiva attuazione di misure diagnostiche e terapeutiche appropriate, porti a buoni risultati clinici sovrapponibili a quelli ottenuti mediante l'applicazione sistematica di protocolli più aggressivi e rigidi, richiedenti maggiori risorse.

Keys words. Chronic liver disease. Hepatic cirrhosis. Bacterial infections. Spontaneous bacterial peritonitis.

Parole chiave. Epatopatia cronica. Cirrosi epatica. Infezioni batteriche. Peritonite batterica spontanea.

Introduzione

Le infezioni secondarie, batteriche in particolare, o micotiche, rappresentano una complicanza frequente e molto spesso grave delle epatopatie croniche e in particolare della cirrosi. Secondo molti studi il 30-50% dei soggetti cirrotici presentano infezioni al momento del ricovero o le contraggono durante il periodo di ospedalizzazione; nel 15-30 % dei cirrotici ricoverati insorgono infezioni nosocomiali e tale percentuale è nettamente maggiore di quella relativa alle infezioni contratte in ospedale dalla popolazione generale che è del 5-7% (1-6).

La mortalità che ne deriva è ancora elevata, nonostante sia sensibilmente diminuita da quando nei centri specialistici si attuano le terapie più appropriate, immediatamente dopo una diagnosi quanto più tempestiva possibile. Infatti, la mortalità durante l'ospedalizzazione è 5-6 volte più alta nel paziente cirrotico con infezione rispetto al cirrotico che non contrae infezioni (3, 7).

Anche la natura delle anomalie immunologiche che rendono l'epatopatico cronico particolarmente predisposto alle infezioni sono state in gran parte chiarite nel corso dei due decenni scorsi. I principali meccanismi patogenetici sono: traslocazione batterica dall'intestino al sangue a causa dell'edema della mucosa legata all'ipertensione portale, alterazioni dei meccanismi antibatterici di difesa sistemici (in particolare il sistema rappresentato dalle cellule di Kupffer è quantitativamente e funzionalmente compromesso), relativo aumento dei bacilli aerobi Gram negativi nella flora del digiuno in presenza di cirrosi e la riduzione del potere antibatterico del liquido ascitico (5, 8-16).

Di grande rilevanza sono altresì i dati scientifici relativi all'individuazione di fattori predisponenti il verificarsi e il recidivare delle infezioni secondarie negli epatopatici (cirrotici in particolare) (17-20). Tale aspetto ha sviluppi immediatamente pratici, data la possibilità che esso apre di attuare una profilassi sia primaria, sia delle recidive di queste infezioni.

Con il presente lavoro si è voluto compiere uno studio osservazionale prospettico monocentrico delle infezioni secondarie (batteriche in particolare), negli epatopatici cronici consecutivamente ricoverati nell'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Medicina Interna del Presidio Ospedaliero di Sesto San Giovanni (Azienda Ospedaliera

"Ospedale Civile di Vimercate"), per un periodo di tre anni.

Gli scopi della ricerca sono stati molteplici. Innanzi tutto il confronto dei propri dati di incidenza delle infezioni in oggetto, loro esito, la mortalità in particolare, individuazione degli agenti eziologici, i fattori concomitanti, ed eventuali altri elementi clinici, rispetto ai dati presenti in letteratura. Secondariamente, una verifica e validazione dei propri comportamenti clinici, e, di conseguenza, l'eventuale necessità di apportarvi delle modifiche per ottimizzarli in futuro. Infine, contribuire a rispondere a quesiti che potrebbero non essere considerati definitivamente chiusi. Ci si riferisce in particolare alle situazioni in cui sarebbe opportuno eseguire la profilassi antibiotica, peraltro costosa (anche perché prevista in alcuni casi per periodi lunghi fino a sei mesi e più) e non priva di inconvenienti per il paziente. La durata stessa della terapia della fase acuta trova in letteratura qualche difformità di vedute, rendendo utile l'apporto di nuovi dati.

Pazienti e Metodi

L'inizio dello studio è stato preceduto da un'incontro di aggiornamento e sensibilizzazione sulle "Infezioni batteriche nella cirrosi epatica", cui sono stati invitati i medici e gli infermieri del Dipartimento Medico e i medici e i biologi del Laboratorio di Analisi dell'ospedale. Nel corso di questa riunione sono stati riassunti i dati aggiornati della letteratura sull'argomento e si è concordato, per la prima volta nel nostro ospedale, di attuare da quel momento in poi sistematicamente, il metodo proposto da Runyon per l'esame colturale del liquido ascitico (21), come verrà descritto oltre.

Successivamente, dal primo di aprile del 2000 al 30 aprile 2003, tutti i pazienti affetti da epatopatia cronica, in particolare i cirrotici, consecutivamente ricoverati in una delle tre Sezioni di Degenza dell'U.O.C. di Medicina Interna, o segnalati in altre U.O. (Chirurgia e Terapia Intensiva), sono stati oggetto di attenta, approfondita, sistematica, quotidiana osservazione clinica dal punto di vista della presenza di infezioni batteriche (ma anche eventualmente di altra natura) all'ingresso in reparto o della loro insorgenza durante il ricovero. Seguiva inoltre un follow up di almeno sei mesi per ciascun paziente entrato nello studio.

La prima valutazione clinica, eseguita all'ingresso in reparto, comprendeva in

particolare: il rilievo di presenza di febbre, dolore addominale o toracico, peggioramento o comparsa di encefalopatia epatica o di insufficienza renale, tosse, dispnea, disuria e/o stranguria. La storia clinica di ciascun paziente veniva raccolta con particolare accuratezza, sotto questo punto di vista.

La diagnosi di epatopatia cronica e di cirrosi è stata eseguita sulla base di dati clinici, ecografici, endoscopici (segni di ipertensione portale) e laboratoristici. Solo in una limitata minoranza di casi è stata eseguita la biopsia epatica (tecnica di Menghini modificata, eco-assistita).

Gli esami di laboratorio eseguiti comprendevano: creatinina, aminotransferasi AST ed ALT, fosfatasi alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasi (GGT), bilirubinemia totale e frazionata, attività protrombinica (AP), albuminemia, gammaglobulinemia, ammoniemia, esame completo delle urine. L'ascite è stata classificata empiricamente come segue: assente, lieve, moderata, grave (tesa). In ciascun paziente veniva stabilita la presenza o meno di encefalopatia epatica e questa veniva classificata in base ai criteri classici (22).

Tutti i pazienti venivano sottoposti a ecografia addominale superiore e radiografia del torace in due proiezioni. Una esofagogastroduodenoscopia veniva eseguita solo se necessaria in base alle indicazioni cliniche. Tuttavia ogni manovra endoscopica o altra procedura invasiva eseguita è stata sistematicamente registrata. Per ogni paziente è stata eseguita la classificazione di Child-Pugh con relativo score. Si è preso nota di tutti i farmaci impiegati in ciascun paziente e delle relative posologie.

Per scelta, nei pazienti in cui era presente ascite, una paracentesi diagnostica (ed evacuativa quando necessario) non è stata eseguita sistematicamente in ciascun paziente ma solo quando vi fosse indicazione clinica. In particolare, si è proceduto a paracentesi in caso di ascite di prima insorgenza, di dubbio sulla natura dell'ascite, di ascite tesa o refrattaria ai diuretici. Ed inoltre in tutti i pazienti che presentassero o sviluppassero uno o più sintomi compatibili o sospetti per peritonite in generale e peritonite batterica spontanea (PBS) in particolare (23).

Il liquido ascitico veniva inoculato al letto del paziente in due diversi flaconi per emocoltura, uno per aerobi ed un secondo per anaerobi (24). Campioni di liquido ascitico venivano inoltre inviati in laboratorio per gli altri esami, in particolare, conta leucocitaria totale e differenziale (granulociti neutrofili), pH, peso specifico, concentrazione proteica,

latticodeidrogenasi. Un campione di liquido ascitico veniva inviato in Anatomia Patologica per esame citologico. Eventuali altri esami sul liquido ascitico venivano eseguiti in casi selezionati.

Tre prelievi per emocoltura venivano eseguiti in tutti i pazienti febbrili ed in ogni caso ve ne fosse l'indicazione clinica. L'urinocoltura veniva eseguita nei pazienti con febbre e/o che presentassero disuria, stranguria, pollachiuria.

La diagnosi di PBS veniva posta se la conta dei neutrofili era uguale o superiore a 250 cellule/mmc. La diagnosi di *batteriascite* corrispondeva a un liquido ascitico che dava origine a esame colturale positivo ma con conta cellulare neutrofila inferiore a 250/mmc, così come abbiamo definito *ascite neutrocitica coltura-negativa* un liquido ascitico con conta dei granulociti neutrofili superiore a 250 elementi/mmc ma con esame colturale negativo (25, 26).

In quest'ultimo caso, vi era piena consapevolezza di come sia praticamente impossibile distinguere un'ascite neutrocitica coltura-negativa "vera" da una PBS con esame colturale falso negativo.

Si definiva *polmonite* (broncopolmonite viene impiegato come sinonimo, nell'uso comune; acronimo: BPN) un'infezione polmonare parenchimale acuta associata a sintomi del tratto respiratorio, accompagnata da un infiltrato radiologico oppure da "reperti auscultatori consistenti con la diagnosi di polmonite" (27).

Si definiva *batteriuria significativa* lo sviluppo di $\geq 10^5$ /ml colonie batteriche. *Infezione delle vie urinarie* (IVU) veniva definita un'associazione di batteriuria più leucocituria (all'esame microscopico del sedimento urinario). Una batteriuria, così come una IVU, poteva poi essere sintomatica o asintomatica (28-33).

Qui di seguito vengono precisate altre importanti definizioni.

Sindrome di risposta infiammatoria sistemica (SIRS): presenza di 2 o più dei seguenti criteri.

- temperatura corporea $> 38^\circ$ o $< 36^\circ$ C
- frequenza cardiaca > 90 battiti /minuto
- frequenza respiratoria > 20 /minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg
- conta leucocitaria > 12.000 mmc, < 4000 /mmc o $>10\%$ di neutrofili immaturi

Sepsi: SIRS con una sede di infezione documentata (da esame batteriologico-culturale). Non è necessario che vi sia un'emocoltura positiva (v. oltre: batteriemia). La *sepsi* può essere *severa* se si associa a disfunzione d'organo, ipoperfusione o ipotensione.

Batteriemia: presenza di batteri vitali nella componente liquida del sangue.

Shock settico: ipotensione indotta da sepsi nonostante energetica e opportuna reidratazione, assieme a ipoperfusione (34).

Ogni altro tipo di infezione era diagnosticato con i metodi specifici relativi all'infezione in causa.

Un'*infezione* veniva definita *della comunità* se si manifestava entro 48 ore dall'ingresso del paziente in ospedale (proveniente da casa e non da un'altra istituzione nosocomiale) e *nosocomiale* se compariva dopo. Si è tenuto presente che uno stesso paziente, nel corso del ricovero, poteva essere colpito sia da un'infezione della comunità che nosocomiale.

Relativamente allo stesso arco di tempo durante il quale è stato condotto lo studio prospettico, è stata effettuata una ricerca retrospettiva su tutti i pazienti con diagnosi di cirrosi epatica e epatopatia cronica ricoverati nel medesimo reparto. Per tale ricerca è stato utilizzato un software in dotazione stabilmente all'Unità di Medicina Interna per l'archiviazione routinaria dei dati dei degenti. Si tratta di un data base relazionale (DataEase) che lavora su un sistema operativo MS Dos e rete locale PowerLan 3.2 configurata peer to peer, su tipologia Arcnet.

Lo studio e tutte le procedure impiegate si sono uniformate agli standard previsti dalla Dichiarazione di Helsinki del 1975, riguardanti studi condotti su pazienti.

I *metodi statistici* impiegati erano quelli della statistica descrittiva ed inoltre il metodo del calcolo della stima del rischio relativo (intervallo di confidenza pari al 95%) (35).

Risultati

Durante i tre anni di durata dello studio sono stati ricoverati 441 pazienti con diagnosi di cirrosi epatica (304; 207 uomini e 97 donne) o di epatopatia cronica (137; 91 uomini e 46 donne), con un'età media nel caso di cirrosi di 66 anni (range: 37-88) e nel caso di epatopatia non cirrotica di 63 anni (range: 40-85); la degenza media nel caso di cirrosi è stata di 13 giorni e nel caso di epatopatia non cirrotica di 12 giorni.

Rispetto all'*eziologia dell'epatopatia* abbiamo diagnosticato 177 (40,1%) casi di cirrosi HCV correlata, 42 (9,5%) casi di cirrosi HBV correlata, 80 (18,1%) casi di cirrosi etilica, 1 (0,2%) caso di cirrosi biliare primitiva, 1 (0,2%) caso di epatite autoimmune, 79 (17,9%) casi di epatite cronica HCV correlata, 9 (2%) casi di epatite cronica HBV correlata, 34 (7,7%) casi di epatopatia cronica etilica. Nei 18 (4,1%) rimanenti casi non era possibile stabilire l'*eziologia dell'epatopatia* con sufficiente attendibilità (4 di questi casi erano

portatori di cirrosi epatica: cirrosi criptogenetica).

Nella nostra popolazione di epatopatici ricoverati, abbiamo riscontrato 44 casi di *infezione*, di cui 43 con diagnosi di cirrosi epatica (28 uomini e 15 donne) e 1 solo con diagnosi di epatopatia cronica (1 uomo); l'età media osservata è stata di 64,6 anni, la degenza media è stata di 18,8 giorni. Cinque dei pazienti con infezione secondaria hanno avuto 2 ricoveri nell'arco dei 3 anni analizzati, 1 paziente ha avuto 3 ricoveri, tutti gli altri un solo ricovero, fino ad almeno 6 mesi di follow up.

Per quanto riguarda l'*eziologia dell'epatopatia nei pazienti che hanno manifestato infezioni* abbiamo avuto 17 casi di cirrosi HCV correlata, 14 casi di cirrosi etilica, 1 caso di cirrosi HBV, 10 casi di cirrosi ad eziologia mista (virus + alcool), 1 caso di cirrosi biliare primitiva ed 1 caso di epatopatia cronica etilica (Fig.1). Di questi pazienti, 9 sono stati classificati con Classe A di Child-Pugh, 18 con classe B e 17 con classe C.

Dunque, prendendo in esame la popolazione globale di tutti i pazienti affetti da epatopatia cronica e da cirrosi epatica ricoverati, si rileva il 10% di infezione secondaria (quasi sempre batterica, micotica in un singolo caso).

Considerando ora solo i casi di cirrosi, in base all'*eziologia della stessa*, mentre nella popolazione di tutti i casi di cirrosi ricoverati le cirrosi etiliche sono, come si è visto, in numero di 80 su un totale di 304, pari al 26,3 %, tra le cirrosi con infezione secondaria, quelle senza componente virale (attribuibili esclusivamente all'alcol) sono 14 su un totale di 43, pari al 32,6 %. Il numero di osservazioni si è tuttavia rivelato insufficiente affinché il calcolo, così come effettuato, del valore della stima del rischio relativo (pari a 1,43), potesse confermare un'associazione statisticamente significativa tra l'*eziologia etilica della cirrosi e l'infezione*, rispetto alle altre eziologie (intervallo di confidenza da 0,71 a 2,86, al 95% di intervallo di confidenza).

La *causa principale del ricovero* (ovvero il *quadro clinico d'esordio*) nei 44 episodi di infezione secondaria in epatopatici cronici è stata: febbre in 13 episodi (29,5%), ascite in 9 episodi (20,5%), confusione mentale in 9 episodi (20,5%), melena in 3 episodi (6,8%), dolore addominale in 2 episodi (4,5%), dispnea in 2 episodi (4,5%), ematemesi in 1 episodio (2,3%), delirium tremens in 1 episodio (2,3%), SIRS in 1 episodio (2,3%) dolore e tumefazione parti molli 1 episodio (2,3%), dolore toracico 1 episodio (2,3%), dolore e

tumefazione genitali esterni 1 episodio (2,3%). (Tabella I).

Su 44 episodi di infezione, 37 (84,1%) erano infezioni *della comunità* e 7 (15,9%) erano *infezioni nosocomiali*.

Natura e sede delle infezioni

Le infezioni diagnosticate sono state BPN in 15 episodi (27,27%), PBS in 9 episodi (16,36%), SEPSI in 13 episodi (23,64%), IVU in 9 episodi (16,36%), infezione dei tessuti molli in 5 episodi (9,1%), SIRS (con molto probabile infezione batterica a sede non specificata) in un episodio (1,81%), meningoencefalite, a liquor limpido, in un episodio (1,81%), TBC polmonare in un episodio (1,81%), Orchioepididimite in un episodio (1,81%). E' da rilevare che alcuni pazienti hanno manifestato più di una sede di infezione contemporanea (in 2 episodi: PBS della comunità e sepsi della comunità con identico germe rilevato con esami colturali; BPN a focolai multipli della comunità e sepsi della comunità), altri sono stati ricoverati per una infezione della comunità e hanno sviluppato in seguito un'infezione nosocomiale (in 2 episodi: PBS della comunità e poi IVU nosocomiale; IVU comunità poi BPN nosocomiale), altri sono stati ricoverati per cause diverse dall'infezione ed hanno manifestato in seguito un'infezione nosocomiale (in tutto 6 episodi-ricovero: 4 ricoveri per scompenso cirrotico di cui 2 complicatisi con BPN nosocomiale, uno per IVU nosocomiale ed uno per PBS nosocomiale e inoltre 2 ricoveri per ematemesi da rottura di varici esofagee complicatisi uno con BPN nosocomiale ed uno con BPN, IVU, PBS e sepsi nosocomiali). Altri ancora hanno manifestato nell'ambito dello stesso ricovero più infezioni nosocomiali (3 episodi-ricovero: PBS nosocomiale e flebite arto superiore nosocomiale; BPN nosocomiale e sepsi da candida nosocomiale; sepsi nosocomiale e PBS nosocomiale (stesso germe della sepsi) e BPN nosocomiale e IVU nosocomiale (Fig. 2).

I pazienti che hanno avuto *episodi di sanguinamento* precedenti l'infezione erano 4 (9,1%) (Tabella II) e così pure 4 (9,1%) erano i pazienti che sono stati sottoposti a *manovre invasive* prima del verificarsi di un'infezione secondaria (Tabella III).

Si sono evidenziati 15 episodi (34,1%) di *insufficienza renale* di cui 7 di grado lieve, 6 di grado medio e 2 episodi di insufficienza renale grave e progressiva che hanno contribuito alla perdita del paziente.

Nella tabella IV sono mostrati gli *agenti microbici* isolati nei vari tipi di infezioni.

Nelle Tabelle V, VI, VII, VIII, IX sono state indicate, accanto alle caratteristiche

anagrafiche dei pazienti e all'eziologia dell'epatopatia, le infezioni secondarie, la loro eziologia, il tipo di antibiotico usato, la via di somministrazione, l'esito del caso, rispettivamente per i casi di BPN, SEPSI, PBS, IVU, tessuti molli. Per una corretta interpretazione delle tabelle, sottolineiamo che in molti casi la scelta degli antibiotici veniva effettuata con criterio empirico prima di conoscere l'esito dell'esame colturale e del relativo antibiogramma. Se si aveva buon esito clinico, in alcuni casi lo stesso regime antibiotico poteva essere mantenuto, indipendentemente dall'antibiogramma.

Nella Tabella X sono mostrate le *recidive* di infezione, che si sono verificate in 6 pazienti, l'intervallo di tempo intercorso tra un episodio di infezione e il successivo e l'esito dell'ultimo ricovero.

Nella nostra casistica di infezioni secondarie in epatopatici cronici, la *mortalità intraospedaliera* è stata di 7 casi in un totale di 44 (15,9%), contro 29 casi di decesso in 397 senza infezione (7,3%). Considerando solo i casi di cirrosi, si sono verificati 7 decessi in 43 casi negli infetti (16,3%), contro 26 decessi in 261 pazienti esenti da tale complicità (9,9%) (Tab.XI).

In realtà, se si tiene conto del fatto che alcuni pazienti, come sopra specificato, sono stati ricoverati più di una volta durante il periodo di osservazione, la mortalità dei pazienti affetti da cirrosi, correlabile ad un'infezione secondaria complicante, è in proporzione superiore al 16,3% ed è stata calcolata pari al 18,9%. I 7 pazienti deceduti erano tutti portatori di cirrosi epatica di classe C di Child-Pugh con score elevato; 5 pazienti erano stati ricoverati a causa di scompenso cirrotico associato ad infezione (2 PBS, 1 IVU, 1 sepsi della comunità, 1 cellulite con eczema microbico arti inferiori della comunità); 1 paziente era giunto al ricovero per ematemesi massiva ed 1 per scompenso cirrotico. La morte è stata causata in 3 pazienti da infezioni nosocomiali, in 1 paziente da perdite enteriche inarrestabili associate ad insufficienza renale progressiva ed encefalopatia epatica irreversibile, in 3 pazienti da encefalopatia epatica irreversibile.

In particolare, se consideriamo tutti e sette i casi letali del presente studio, vediamo che le cause (con-cause) concorrenti a determinare l'exitus sono la regola piuttosto che l'eccezione. In un caso sopraccitato, oltre all'infezione batterica (precisamente infezione tessuti molli) si è aggiunta, come si è detto, un'emorragia digestiva massiva, ma il paziente si è rapidamente complicato anche con progressiva e grave insufficienza renale acuta e infine con encefalopatia epatica irreversibile

di grado IV. In un altro caso il ricovero è avvenuto per ematemesi massiva da rottura di varici esofagee, il paziente presentava già coma epatico, ed il decesso è avvenuto in seguito a infezioni nosocomiali multiple. In un altro caso ancora, in cui il decesso può propriamente essere attribuito all'infezione microbica o a due concomitanti infezioni microbiche (BPN nosocomiale e Sepsis da *Candida albicans*), bisogna aggiungere un'insufficienza renale acuta grave. In un caso di PBS della comunità il quadro clinico si è complicato con Coagulazione Intravascolare Disseminata ed Insufficienza Renale Acuta. Negli altri tre casi, infine, in cui l'infezione è sfociata in coma epatico irreversibile, è oggettivamente difficile se non impossibile distinguere l'encefalopatia epatica di grado 4, di cui le infezioni sono un ben noto fattore precipitante e ostacolante la risoluzione (36), dall'insufficienza epatica terminale che molte volte conclude la storia clinica delle gravi epatopatie.

La percentuale di mortalità intraospedaliera per infezione batterica complicante un'epatopatia cronica, e la cirrosi epatica in particolare, riscontrata nel presente studio è circa doppia di quella dei pazienti epatopatici e cirrotici pure ricoverati nello stesso reparto, nello stesso triennio ma esenti da infezione. Tuttavia, il calcolo del valore della stima del rischio relativo (pari a 1,75), non permette di concludere a favore di una associazione statisticamente significativa tra infezione secondaria ed evento morte nella cirrosi epatica (intervallo di confidenza: 0,71 – 4,35, al 95% di intervallo di confidenza).

Discussione

Questo studio osservazionale prospettico è stato condotto per un periodo continuativo di 3 anni, dall'1 aprile 2000 al 30 aprile 2003, con un successivo follow up di almeno sei mesi per ciascun paziente arruolato. Esso ha avuto come oggetto la popolazione di tutti i pazienti consecutivamente ricoverati nell'Ospedale di Sesto San Giovanni (MI), in particolare nelle tre Sezioni di Medicina Interna (per un totale di 83 posti letto), per cirrosi epatica ed epatopatia cronica. Coerentemente con gli scopi dello studio, l'attenzione dell'equipe epatologica si è concentrata nel rilevare, quanto più rapidamente possibile, tutti i casi di infezione complicante l'epatopatia stessa, istituire tempestivamente l'adeguato trattamento e registrarne le caratteristiche cliniche, laboratoristiche, microbiologiche, la chemioterapia impiegata e infine il risultato clinico.

Tale attività, svolta in modo sistematico, dopo un periodo di preparazione e sensibilizzazione specifica di tutto il personale coinvolto, ha portato alla raccolta di molti dati ed informazioni.

Nell'impostare la ricerca, ci si è trovati di fronte alla scelta se eseguire in tutti i pazienti ricoverati affetti da cirrosi epatica i principali esami colturali all'ingresso in reparto (emocoltura, urinocoltura e, quando presente ascite, esame del liquido ascitico completa, con conta neutrofila ed esame colturale) o solo quando dettato da necessità o sospetto clinico. Abbiamo optato per la seconda ipotesi anche in base a considerazioni di costo-beneficio e minor invasività rispetto al paziente. Si è trattato di una scelta consapevole dettata dall'esigenza di non incidere inutilmente e pesantemente sui carichi di lavoro e sui costi di gestione dell'ammalato. Altri autori, probabilmente nell'ambito di studi con finalità in parte diverse, hanno fatto la scelta opposta, che ovviamente impegna molte più risorse (37). E' però indispensabile aggiungere subito che, date le conseguenze molto gravi delle infezioni nei cirrotici, l'impostazione adottata nel nostro reparto, cioè di intervento diagnostico specifico solo in caso di sospetto clinico, richiede una sorveglianza clinica molto assidua e attenta ai possibili segni, spesso sfumati, di infezione incipiente. Questo vale in particolare per la PBS, in cui la sola e semplice conta neutrofila nel liquido ascitico superiore a 250 elementi / mm³ (il cui esito è ottenibile in pochi minuti) impone il pronto avvio della terapia antibiotica su base empirica. Peraltro, anche l'esecuzione sistematica di esami colturali dei vari liquidi organici (urine, sangue, liquido ascitico) non può esimere dall'atteggiamento clinico caratterizzato da "alto indice di sospetto" e dall'immediato intervento chemioterapico nel caso che questo sospetto si concretizzi nel singolo paziente. Considerando la PBS, separatamente dalle altre infezioni, la suddetta impostazione di intervento, ci trova in accordo con alcuni altri autori (38), sebbene occorra riconoscere che ultimamente prevale la tendenza a eseguire sistematicamente la paracentesi diagnostica a tutti i pazienti cirrotici ascitici al momento di ogni nuovo ricovero (39,40).

Prendendo in esame innanzi tutto l'evento "hard", cioè il decesso del paziente, i risultati da noi ottenuti, parrebbero essere di conforto alla nostra impostazione. Infatti, rispetto all'evento-ricovero "infezione nella cirrosi", si sono verificati 16,3 % decessi e il 18,9 % di tutti i pazienti affetti da cirrosi è deceduto, tenendo conto che gli eventi-ricoveri sono superiori ai pazienti (alcuni dei quali più

volte ricoverati per infezione nel periodo di durata dello studio). Il dato di mortalità, evidentemente fondamentale, deve però essere preso in esame in modo più approfondito. Se si considerano solo i decessi avvenuti sicuramente ed esclusivamente a causa dell'infezione, la percentuale scende a 13,6 rispetto all'evento "infezione" e a 16,2 rispetto a tutti gli epatopatici cronici-cirrotici colpiti da infezione. In un caso, infatti, il decesso è stato determinato da enterorragia massiva, sia pure concomitante all'infezione. Un'attenta disamina dei casi giunti all'exitus, ci fa dire anche che spesso l'infezione nel cirrotico non porta a morte "per sé" ma per più complicanze assieme, verosimilmente in modo non solo sommatorio bensì sinergico, in una sorta di tumultuoso, rapido e drammatico crescendo moltiplicativo, cui sottendono fenomeni fisiopatologici complessi. Non considerando i tre casi in cui l'infezione è apparsa comportarsi in modo più netto come "causa sufficiente" per l'exitus dell'epatopatico, nei 4 altri casi, su 7, (57%) si sono avute da un minimo di due a quattro concause! L'insufficienza renale è un noto fattore che si associa alle infezioni nei cirrotici con valenza prognostica negativa: 43% nella presente casistica. In altri autori: 33%, ma considerando solo le PBS (41). L'emorragia digestiva è più nota invece come fattore favorente, quindi precedente l'infezione (PBS e sepsi), piuttosto che concomitante e determinante il decesso. Nei nostri due casi esitati in decesso di infezione con associata emorragia digestiva (28,5%), anche se non abbiamo elementi clinici o di laboratorio per dimostrarlo, siamo più propensi a pensare che non si sia trattato di un'associazione casuale, bensì di eventi in qualche modo legati. Si può a buona ragione ipotizzare che l'infezione, non dominata dalla terapia, abbia favorito l'instaurarsi di un disturbo coagulativo non facilmente documentabile nel singolo caso (42). O ancora, alcuni dati suffragherebbero l'ipotesi che un'infezione batterica predisponga a sanguinamento gastrico attraverso il danno che le endotossine circolanti possono causare alla mucosa dello stomaco (43). E' infine possibile che i liquidi apportati al fine di ottenere la desiderata espansione volemica atta a prevenire o a trattare l'insufficienza renale e per veicolare i farmaci, abbiano determinato un aumento della pressione portale oltre il limite che ha causato l'emorragia da rottura di varici esofagee o da gastropatia congestizia. Del resto, se è vero che in caso di sanguinamento gastroenterico il rischio di infezione raggiunge il 36%, è anche noto che sviluppare infezione batterica in corso di

sanguinamento, comporta un rischio di ri-sanguinamento aumentato di 4,4 volte e di mortalità aumentato di 3,4 volte rispetto ai soggetti emorragici senza infezione (44).

La percentuale complessiva di mortalità intraospedaliera per infezione batterica dei pazienti affetti da cirrosi epatica riscontrata nel presente studio, cioè del 18,9 %, è quasi doppia di quella dei pazienti cirrotici pure ricoverati nello stesso reparto nello stesso periodo di tempo esenti da infezione (che era del 9,9%). Questi risultati supportano la nozione clinica secondo la quale un'infezione batterica che si sovrapponga alla cirrosi epatica ne peggiora acutamente la prognosi e l'evoluzione infausta avviene in modo preponderante nelle forme più avanzate di cirrosi scompensata. Addirittura, nella nostra esperienza, il 100 % dei deceduti apparteneva alla classe C di Child-Pugh.

Tranne in un caso, i decessi sono avvenuti in pazienti in cui l'eziologia della cirrosi era etilica o mista (etilica e virale; v. oltre).

La prevalenza da noi riscontrata di infezioni batteriche nei pazienti ricoverati affetti da cirrosi epatica e da epatopatia cronica, cioè approssimativamente del' 10%, appare relativamente bassa. E così anche se prendiamo in considerazione solo le cirrosi, abbiamo il 14%, comunque sempre inferiore che nella maggior parte delle altre casistiche, in cui si va da un minimo di 15 al 50%. (3, 4, 8, 37). E' possibile che, per motivi metodologici basati su minor invasività diagnostica da noi adottati rispetto ad altri Centri (v. sopra), vi sia stata da parte nostra una sottostima del dato "reale". Tuttavia, a quanto pare dai dati di mortalità, che rientrano nell'ordine di grandezza di quanto riportato in letteratura, e di recidive, piuttosto basse, almeno fino a 6 mesi di follow up degli ultimi casi registrati, ciò non ha avuto conseguenze negative per i pazienti.

Lo studio ha compreso volutamente non solo le cirrosi epatiche, ma anche le epatopatie croniche senza evidenza clinica di cirrosi . I risultati (1 solo caso di infezione in un paziente con epatopatia cronica, etilica, non cirrotica), hanno chiaramente indicato che è la cirrosi la condizione realmente a rischio, non l'epatopatia cronica e che, nell'ambito della cirrosi stessa sono le forme più avanzate di essa a predisporre all'infezione batterica (approssimativamente l'80 % dei casi erano classi B o C di Child-Pugh). Come si è detto più sopra, e come era logico attendersi, tra le forme gravi, sono quelle di più estrema gravità ad andare incontro al decesso in seguito ad infezione. E' naturale perciò che l'interesse

della ricerca si sia concentrato sulla cirrosi e le infezioni batteriche: l'epatopatia (e l'epatite) cronica, a meno che non sia associata ad alcolismo, non si è dimostrata essere una condizione predisponente alle infezioni batteriche. Bisogna tuttavia precisare che in caso di alcolismo conclamato e di epatopatia non cirrotica, quando si parla di infezione, non ci riferisce tanto a PBS, quanto ad altre entità, peraltro spesso non meno gravi, come le infezioni delle parti molli. Una precedente esperienza di ricerca clinica del nostro reparto espletata in questo campo ci è stata di supporto ad affrontare efficacemente questi casi (45).

L'eziologia etilica (o mista, a componente etilica) appare maggiormente rappresentata tra gli epatopatici cronici con infezione secondaria rispetto alla popolazione di tutti gli epatopatici ricoverati e a quelli che non si infettano. Anche se questo trend non è risultato statisticamente significativo per le cirrosi, in questo risultato ci discostiamo da altri Autori che hanno affrontato recentemente la stessa problematica (37).

Il sesso maschile non appare, nel nostro studio, rilevante come fattore di rischio per la patologia di cui trattiamo.

Anche l'età dei pazienti non ha alcun peso predittivo essendo sovrapponibile negli infetti e nei non infetti. Essa non ha influsso neppure sull'esito clinico.

L'infezione sovrapposta alla cirrosi ha comportato un rilevante aumento della degenza media: 18,8 giorni, rispetto agli 12,9 dei non infetti.

Dato peculiare della nostra casistica è la distribuzione dei vari tipi di infezione batterica nella cirrosi epatica. La più frequente è stata la polmonite, seguita dalla sepsi, indi dalla PBS e dalle IVU, infine venivano le infezioni delle parti molli. Nella generalità degli altri studi pubblicati, si assiste ad una distribuzione piuttosto diversa, con al primo posto le IVU, seguite dalle PBS e dalle Sepsis (6, 46). Questa discrepanza non è di facile interpretazione. Tenderemmo comunque ad escludere una sottostima di alcune infezioni (IVU e PBS) e ancor più una sovrastima di altre (le polmoniti), da parte nostra. I criteri di diagnosi delle polmoniti nel nostro reparto sono ben definiti ed applicati con accuratezza in modo generalizzato, derivando da una consolidata attitudine di ricerca clinica in questo campo (47). Quanto all'ipotesi di sottostima delle altre infezioni, il discorso deve essere ricollegato alle considerazioni di metodo già fatte sopra a proposito della mortalità.

In accordo con altri (37), il presente studio ha evidenziato una relativamente bassa

frequenza di infezioni nosocomiali, rispetto a quelle della comunità. Nella nostra esperienza le seconde sono cinque volte più frequenti delle prime, altri hanno riscontrato da 1 volta e mezza a due volte (7). Ciò non ci sorprende visto il programma intensivo di sorveglianza delle infezioni nosocomiali implementato nel nostro reparto da 10 anni a questa parte (48).

Veniamo ora agli aspetti microbiologici. Nelle PBS, dove il discorso si fa pregnante, abbiamo ottenuto 6 isolamenti di microrganismi su 9 eventi (66%); è una percentuale accettabile, che si avvicina ai risultati ottimali riportati in letteratura ed auspicabili in ogni Centro Epatologico. Si è purtroppo ancora lontani dalla percentuale del 90 % che alcuni AA ritengono un obiettivo raggiungibile (21, 22, 25). Questo è uno degli aspetti potenzialmente ottimizzabili del nostro operare nel settore di cui si dovrà discutere a livello collegiale: team epatologico, personale infermieristico, Capo Sala, Laboratorio di microbiologia. Anche nel presente studio si è riscontrato una tendenza all'aumento proporzionale dei germi Gram positivi nella PBS (il doppio dei Gram negativi), rispetto alle casistiche pubblicate fino ad alcuni anni fa che davano una netta preponderanza di Gram negativi. Quanto alla scarsità di isolamento di microrganismi nelle polmoniti, è un dato comune che riguarda la polmonite anche nella popolazione generale ed è ben noto. In un solo episodio di infezione su 44 l'agente microbico isolato (da emocoltura) era di natura micotica, e precisamente trattavasi di sepsi da *Candida albicans*.

La terapia antibiotica applicata nella presente casistica di infezioni batteriche nella cirrosi epatica, richiede ampio commento. Appare evidente infatti dalle tabelle (v. risultati), la vasta gamma di opzioni terapeutiche e di molecole utilizzate, specie se si paragona ad altri studi sull'argomento. Va per prima cosa ricordato che si è voluto svolgere uno studio osservazionale e non un trial terapeutico. Non era negli intenti dell'equipe di ricerca sperimentare nuovi approcci farmacologici in questo campo e la scelta è spettata in generale ai medici internisti del reparto, eventualmente con la consulenza dell'epatologo. Inoltre, è la particolare distribuzione delle infezioni (con le polmoniti prevalenti), come si è già visto sopra, che ha determinato le singole scelte e in definitiva la vasta gamma di chemioterapici impiegati. E ancora, molti pazienti presentavano più infezioni contemporaneamente o in rapida successione nel corso dello stesso ricovero (5 o 6 su 44 eventi-ricoveri). Sulla base dei numerosi studi - consolidati in letteratura - che

hanno dimostrato l'efficacia degli antibiotici chinolonici nella prevenzione delle recidive della PBS e di qualche iniziale risultato positivo anche nel trattamento stesso (39, 49, 50, 51, 52), in alcuni casi di PBS, non complicati con insufficienza renale, ci siamo allontanati dal protocollo "classico" che prevede l'impiego del cefotaxime come prima scelta in tutti i casi. Ebbene, a giudicare da questi pochi casi, l'esito è stato buono, sempre con risoluzione della PBS e buona tollerabilità del farmaco. Non altrettanto si può dire di tutti i casi trattati con cefotaxime, il presidio terapeutico consolidato per tale patologia. Una volta premesso con chiarezza che non si possono trarre conclusioni da questo esito, dato il numero insufficiente di casi e l'assegnazione non randomizzata ai diversi trattamenti, si può tuttavia aggiungere qualche elemento di esperienza alla nozione dell'efficacia e della buona tollerabilità dei chinolonici nella PBS del cirrotico, non solo nella prevenzione secondaria ma anche nella terapia. Ciò, unitamente ai dati della letteratura, potrebbe indurre a progettare un trial randomizzato controllato che preveda, per il braccio trattato con il chinolonico, la switch therapy sequenziale, parenterale → os, con dimissione precoce, protetta, del paziente, analogamente a quanto già attuato per la polmonite della comunità in molti Dipartimenti Medici, compreso il nostro (53).

Nonostante i dati di uno studio randomizzato controllato evidenzino che l'impiego di albumina endovenosa associata alla terapia antibiotica riduca l'incidenza di insufficienza renale e migliori la sopravvivenza ospedaliera della PBS (54), nel nostro centro seguiamo tale procedura terapeutica solo nei casi di ipoalbuminemia (< 3 g/dl), di paracentesi evacuativa e di insufficienza renale, sia pur lieve, ma non in tutti i pazienti con PBS.

Il basso tasso di recidive di infezioni da noi osservato, in particolare il non verificarsi di recidive di PBS, relativamente a un follow up di 6 mesi, e infine, la risoluzione di tutti gli episodi di recidiva di infezione verificatisi (anche se in un caso di seconda recidiva il paziente è deceduto, ad infezione ormai sotto controllo), ci portano a non allinearci con le raccomandazioni di praticare sistematicamente la profilassi antibiotica secondaria continuativa "vita natural durante", come per lo più suggerito, in tutti i pazienti subito dopo la risoluzione di un episodio di PBS (24, 55, 56).

Se si confermassero questi dati, è possibile tentarne una interpretazione e giungere a proporre un approccio originale al problema. Infatti, vediamo che la terapia

antibiotica del primitivo episodio di PBS è stata proseguita più a lungo, 10-12 giorni, rispetto ai 5-8 proposti in molti altri studi. La nostra scelta ha comportato tuttavia ricoveri piuttosto prolungati, peraltro, come si è visto, senza incidere eccessivamente in termini di infezioni nosocomiali. A questo inconveniente si potrà ovviare se in futuro si potrà attuare con successo, confermato da studi ad hoc, la switch therapy sequenziale, con il mantenimento per os a domicilio per un numero di giorni da stabilire ma non a tempo indeterminato. Non è possibile ignorare gli inconvenienti della profilassi antibiotica continuativa delle recidive delle infezioni batteriche nelle cirrosi! I principali sono l'emergere di resistenze batteriche, che, se fino ad ora non sembra un fenomeno rilevante, è probabile lo diventi col tempo, e i costi. Frequenti sovrinfezioni da candida, fatto che è nell'esperienza, crediamo, di tutti, e possibile tossicità epatica per cicli così prolungati, non sono peraltro inconvenienti da sottovalutare. L'unico tipo di profilassi antibiotica delle infezioni batteriche nella cirrosi che resiste ad ogni critica, a nostro avviso, è quella che anche noi abbiamo e continueremo ad attuare quando si verifichi un sanguinamento gastroenterico, anche se i nostri dati non apportano informazioni in proposito perché la ricerca non è stata impostata ad hoc.

In conclusione, questo studio prospettico monocentrico della durata di tre anni, ha permesso di migliorare il nostro approccio generale alle infezioni batteriche negli epatopatici, di raccogliere molte utili informazioni e di confrontarle con quelle della letteratura. I dati rafforzano la nostra convinzione, benchè oggi possa essere considerata alquanto controtendenza, che un intervento principalmente basato sulla tempestiva attuazione di misure diagnostiche e terapeutiche (queste ultime proseguite per un periodo adeguato di tempo), fondato sull'assidua sorveglianza del malato e in particolare delle infezioni nosocomiali, porti a buoni risultati clinici sovrapponibili a quelli ottenuti mediante l'applicazione sistematica e rigida di protocolli più aggressivi, i quali hanno tra l'altro l'inconveniente di richiedere più risorse. Lo studio ci ha consentito infine di prospettare nuovi indirizzi di ricerca in questo campo specifico.

Ringraziamenti

Si ringraziano i Dott. Luciano Raimondi per l'elaborazione e la prima presentazione dei dati e il Dr. Giacomo Frosi per la consulenza statistica. Si ringrazia inoltre la Sig.ra Giovanna Spinelli per la revisione del

manoscritto. Questa ricerca non avrebbe potuto essere condotta senza la partecipazione attiva di tutto il personale medico e paramedico dell'Unità Complessa di

Medicina Interna dell'Ospedale di Sesto S. Giovanni.
Dedichiamo questo lavoro al nostro Primario, Prof. Francesco Vezzoli (1941-2004), mentore e amico, con gratitudine.

Bibliografia

1. Rimola A. Infections in liver disease, in: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford :Oxford Medical Press; 1991: 1272-1284.
2. Yosida H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infections in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:2067-2071.
3. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18:353-358.
4. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193-2197.
5. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994;21: 792-796.
6. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-148.
7. Runyon BA. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993 ; 18(3): 271-272.
8. Casafont Morencos F, de las Heras Castano G, Martin Ramos L, et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1252-1256.
9. Sorell WT, Quigley EMM, JIN G, et al. Bacterial translocation in the portal-hypertensive rat: Studies in basal conditions and on exposure to hemorrhagic shock. *Gastroenterology* 1993; 104: 1722-1726.
10. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, et al. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995; 108: 1835-1841.
11. Van Leeuwen PA, Boermeester MA, Houdijk AP, et al. Clinical significance of translocations. *Gut* 1994; 35 :S28-34.
12. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock. *Hepatology* 1996; 23:781-787.
13. Jones EA, Summerfield JA. Kupffer cells, in: Arias IM, Jakoby WB, Popper H, Schacter D, Shafritz DA (editors) : *The Liver: Biology and Pathobiology*, . 2nd ed. New York: Raven Press; 1998: 683-704.
14. Guarner C, Runyon BA. Macrophage function in cirrhosis and the risk of bacterial infection. *Hepatology* 1995; 22:367-369.
15. Gomez F, Ruitz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1122-1128.
16. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988 ; 8: 632-635.
17. Andreu M, Sola' R, Stiges-Serra A, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1993;104: 1133-1138.
18. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1343-1346.
19. Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: Relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16: 724-727.
20. Runyon BA, Antillon MR, Mc Hutchinson JG. Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1992; 14: 249-252.
21. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988; 95:1351-1355.
22. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Bley AT. Hepatic encephalopathy- definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.

23. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club, *J Hepatol* 2000; 32:142-153.
24. Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottle with ascitic fluid: improved detection of spontaneous bacterial peritonitis. *Arch Intern Med* 1987;147: 73-75.
25. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacteriascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-715.
26. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic bacteriascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984; 4:1209-1211.
27. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Inf Dis* 2000; 31 (2) : 347-382.
28. Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O, et al. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1984; 25: 133-137.
29. Rabinovitz M, Prieto M, Gavaler JS, et al. Bacteriuria in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1992 16: 73-76.
30. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 138-150.
31. Agelopoulos C, Falireas N, Floros L, Aloizos S, Pavlopoulos B, Simitzis G, et al. Prevalence of bacteriuria in cirrhosis. *Hepatology* 1996;24: 455.
32. Bercoff E, Dechelotte P, Weber J, Morcamp P, Denis P, Boureille J. Urinary tract infection in cirrhotic patients, an urodynamic explanation. *Lancet* 1985 ;i : 987.
33. Cadranel JF, Denis J, Pauwels A, et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol* 1999; 31: 464-468.
34. American College of Chest Physicians: Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20 : 864- 875.
35. Armitage P, Berry G: *Statistica Medica. Metodi statistici per la ricerca in medicina*. Milano: McGraw-Hill Italia; 1996: 512-523.
36. Riordan SM, Williams R. Treatment of Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337:473-9.
37. Borzio M, Salerno F, Piantoni L et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33 (1): 41-48.
38. Johnson DH, Cunha BA. Infections in Cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:363-371.
39. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey Willis. *Schiff's Disease of the Liver*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003:583-594.
40. Garcia-Tsao G. Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology Reviews* 2004;1:108-112.
41. Follo A, Llovet JM, Navasa M et al. Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-150.
42. Lisman T, Leebeek FWG, De Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002;37:280-87.
43. Goulis J, Patch D, Borroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-142.
44. Bernard B, Cadranel J, Valla D. Prognostic significance of bacterial infections in bleeding cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1995;108:1828-1843.
45. Frosi A, Ubbiali A, Vezzoli F. et al. Necrotizing fasciitis: a serious and uncommon alcohol-related disease. *Alcolologia* 1999; 11 (2): 71-75.
46. Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial Infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997;17(4):323-333.
47. Bozzoni M, Radice L, Frosi A, Vezzoli F et al. Prevalence of Pneumonia due to Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in a population admitted to a department of internal medicine. *Respiration* 1995; 62: 331-335.
48. Vezzoli F, Radice L, Sgorbati C, Frosi A et al. Miglioramento dell'assistenza ospedaliera attraverso il controllo delle infezioni nosocomiali. *L'Internista* 1997; 5:163-171.
49. Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
50. Garcia-Tsao G. Treatment of spontaneous bacterial peritonitis with oral ofloxacin: inpatient or outpatient therapy? *Gastroenterology* 1996;111:1147-1150.

51. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
52. Rolanchon A, Cordier L, Bacq Y et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995; 22:1171-74.
53. Lamb HM, Scott LJ, Figgitt DP. Levofloxacin: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2002; 62:2127-67.
54. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403-409.
55. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: varices and variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726-748.
56. Garcia-Tsao G. Bacterial infection in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005; 42S:85-92

TABELLE E LORO DIDASCALIE

Tabella I

Causa principale del ricovero nei 44 episodi di infezione secondaria in epatopatici cronici

	N. CASI	PERCENTUALE
Febbre	13	29,5%
Ascite	9	20,5%
Confusione mentale	9	20,5%
Melena	3	6,8%
Dolore addominale	2	4,5%
Dispnea	2	4,5%
Ematemesi	1	2,3%
Delirium tremens	1	2,3%
S.I.R.S.*	1	2,3%
Dolore e tumefazione parti molli	1	2,3%
Dolore e tumefazione genitali esterni	1	2,3%
Dolore toracico	1	2,3%

* Sindrome di risposta infiammatoria sistemica

Tabella II

Pazienti con episodi di sanguinamento precedenti l'infezione

	N. PAZIENTI
Melena	2
Gastropatia congestizia emorragica	1
Ematemesi	1

Tabella III

Infezioni correlabili a manovre invasive

MANOVRA	INFEZIONE	N. PAZIENTI
Paracentesi	PBS nosocomiale	1
Infusione endovenosa	Flebite batterica	1
Catetere vescicale	IVU	1
Sclerosi varici esofagee	BPN	1

PBS: peritonite batterica spontanea; IVU: infezione delle vie urinarie; BPN: broncopolmonite

Tabella IV

Agenti microbici delle infezioni secondarie in epatopatici

	SEPSI	PBS	IVU	BPN	TESSUTI MOLLI	S.I.R.S.	EPIDIDIMITE	MENINGITE	TOT.
Clostridia	2								2
S. aureus	3	1		1	1				6
E. coli	1	2	3						6
Enterobacter	1		1						2
C. albicans	1								1
P. aeruginosa	2		1						3
Streptococco Gruppo A	1	1							2
Streptococchi (non GruppoA/ non classificabili)	2								3
S. viridans		1							1
S. epidermidis		1							1
Enterococco			2						2
M. tuberculosis				1					1
Nessun Germe		3	2	13	4	1	1	1	25

PBS: peritonite batterica spontanea; IVU: infezione delle vie urinarie; BPN: broncopolmonite;

SIRS: sindrome di risposta infiammatoria sistemica

Tabella V

Caratteristiche anagrafiche-cliniche degli epatopatici con broncopolmonite, chemioterapia impiegata, posologia, via di somministrazione, periodo di somministrazione ed esito del caso

	ETA'	SESSO	EZIOLOGIA	CHILD	GERME	TERAPIA	DOSE/ DIE	VIA	GIORNI	ESITO
BPN C										
1	63	M	etilica	C (12)	Non isolato	ceftriaxone	2 g	ev	8	R
2	77	F	CBP	A (6)	Non isolato	ceftriaxone	2 g	ev	10	R
3	58	M	etilica	B (8)	Non isolato	levofloxacina	1 g	ev	10	R
4	69	M	HCV	B (8)	Non isolato	levofloxacina	500 mg	ev	11	R
5	70	M	HCV	C (12)	Non isolato	ceftazidime	6 g	ev	17	R
6	75	M	HCV	B (7)	Non isolato	ciprofloxacina	1 g	os	10	R
7	62	M	etilica	B (8)	Non isolato	cefotaxime	3 g	ev	5	?
8	73	M	HCV	B (9)	Non isolato	cefotaxime +claritromicina	3 g 1 g	ev os	10 "	R
9	50	M	HCV+etil	A (6)	MT	anti -TBC, con 3 farmaci			8 mesi	R
10	61	M	HCV+etil	A (5)	Streptococchi non Gruppo A	imipenem	2 g	ev	10	
						amikacina	1 g	ev	"	
						fluconazolo	100 mg	ev	"	R
BPN N										
1	68	M	HCV	A (5)	Non isolato	levofloxacina	500	os	7	R
2	77	F	etilica	B (8)	Non isolato	cefotaxime	3 g	ev	8	R
3	36	M	etilica	C (10)	Non isolato	imipenem	2 g	ev	10	R
4	50	M	etilica	C (14)	Non isolato	imipenem+	2 g	ev	5	M
						amikacina	1 g	ev	5	
5	39	M	etilica	C (13)	S. aureus	teicoplanina	400 mg	ev	7	M

BPN C: broncopolmoniti della comunità; BPN N : broncopolmoniti nosocomiali; Child:classe di Child e relativo punteggio, in parentesi; CBP: cirrosi biliare primaria; R: infezione risolta; M: deceduto; ?: paziente autodimessosi prima del termine della terapia antibiotica; MT: Mycobacterium tuberculosis.

Tabella VI

Caratteristiche anagrafiche-cliniche degli epatopatici con sepsi, microrganismo isolato, chemioantibioticoterapia impiegata, posologia, via di somministrazione, periodo di somministrazione ed esito del caso

	ETA	SESSO	EZIOLOGIA	CHILD-P	GERME	ANTIBIOTICO	DOSE/ DIE	VIA	Di'	ESITO
SEPSI C										
1	79	F	HCV	B (7)	Clostridia	metronidazolo	1500 mg	ev	10	R
2	77	F	HCV	B (8)	Clostridia	metronidazolo	1500 mg	ev	8	R
3	66	M	HCV	B (8)	P. aeruginosa	levofloxacina	1 g	ev	12	R
4	82	M	HCV	C (12)	E.Coli	levofloxacina	500 mg	ev	13	R
5	63	M	etilica	C (11)	Streptococchi	ciprofloxacina	1 g	os	10	R
6	52	M	HCV+etil	A (6)	non Gruppo A P. aeruginosa	ciprofloxacina	1 g	os	10	R
7	63	M	etilica	A (6)	Enterobacter + P. aeruginosa	clindamicina + amikacina + fluconazolo	+ 1200 1 g 400 mg	ev ev ev	14 8 14	R
8	58	M	etilica	C (11)	S. aureus	amikacina	1 g	ev	3	M
9	59	F	etilica	B (8)	S. aureus	mezlocillina teicoplanina	poi 4 g	ev	4	
10	61	M	etilica	B (8)	S. aureus	Ampicillina/ sulbactam + ciprofloxacina	200 4,5 g 1 g	ev ev ev	5 12 11	R
11	61	M	HCV+etil	A (6)	Streptococchi non Gruppo A	imipenem + amikacina + fluconazolo	2 g 1 g 100 mg	ev ev ev	10 9 10	R
SEPSI N										
1	50	M	etilica	C (14)	Candida	fluconazolo	400 mg	ev	16	M
2	39	M	etilica	C (13)	Streptococco	cefotaxime	3 g	ev	7	M

Gruppo A

SEPSI C: sepsi della comunità; SEPSI N: sepsi nosocomiale; Child: classe di Child e relativo punteggio, in parentesi;

R: infezione risolta; M: deceduto

Tabella VII

Caratteristiche anagrafiche-cliniche degli epatopatici con peritonite batterica spontanea, microrganismo isolato, chemioterapia impiegata, posologia, via di somministrazione, periodo di somministrazione ed esito del caso

	ETA'	SESSO	EZIOLOGIA	CHILD-P	GERME	ANTIBIOTICO	DOSE/ DIE	VIA	DÌ	ESITO
PBS C										
1	87	F	etilica	C (13)	non isolato	cefotaxime	6 g	ev	5	M
2	84	F	HCV	B (7)	non isolato	cefotaxime	3 g	ev	10	R
3	75	F	HCV	C (13)	E. Coli	cefotaxime	3 g	ev	10	M
4	51	M	etilica	B (9)	non isolato	levofloxacin	500 mg	os	15	R
5	63	M	etilica	C (11)	S. epidermidis	ciprofloxacina	1 g	os	10	R
6	61	M	etilica	B (8)	S. aureo	ampicillina/ sulbactam + ciprofloxacina	4.5 g	ev	12	
						imipenem	1 g 1.5 g	ev ev	11 12	R R
PBS N										
1	39	M	etilica	C (13)	Streptococco	cefotaxime	3 g	ev	7	M
2	64	F	HBV+etil	B (8)	Gruppo A S. viridans	cefotaxime	6 g	ev	10	R

PBS C = peritonite batterica spontanea della comunità; PBS N = peritonite batterica spontanea nosocomiale;

Child: classe di Child e relativo punteggio, in parentesi;

R: infezione risolta; M: paziente deceduto

Tabella VIII

Caratteristiche anagrafiche-cliniche degli epatopatici con infezione delle vie urinarie, microrganismo isolato, chemioterapia impiegata, posologia, via di somministrazione, periodo di somministrazione ed esito del caso

	ETÀ'	SESSO	EZIOLOGIA	CHILD-P	GERME	ANTIBIOTICO	DOSE/ DIE	VIA	DÌ	ESITO
IVU C										
1	52	M	HCV+etil	A (6)	E.Coli	ciprofloxacina	1 g	os	10	R
2	69	M	HCV	A (5)	non isolato	levofloxacina	500 mg	ev	12	R
3	68	M	HCV+etil	A (5)	Enterococco	levofloxacina	500 mg	os	6	R
4	70	M	HCV	C (11)	Enterococco	mezlocillina	4 g	ev	5	R
5	64	F	etilica	C (11)	Enterobacter	amikacina	1 g	ev	5	M
6	79	M	etilica	B (9)	non isolato	ceftizoxima	2 g	ev	7	R
IVU N										
1	75	F	HCV	C (13)	P. aeruginosa	ciprofloxacina	400 mg	ev	7	M
2	39	M	etilica	C (13)	E. Coli	cefotaxime	3 g	ev	7	M
3	82	F	HCV	B (9)	E.Coli	ceftazidime	2 g	ev	6	R

IVU C = infezione vie urinarie della comunità, IVU N = infezione vie urinarie nosocomiale; Child:classe di Child e relativo punteggio, in parentesi; R: infezione risolta; M: deceduto

Tabella IX

Caratteristiche anagrafiche-cliniche degli epatopatici con infezione dei tessuti molli, microrganismo isolato, chemioterapia impiegata, posologia, via di somministrazione, periodo di somministrazione ed esito del caso

	ETÀ	SESSO	EZIOLOGIA	CHILD	GERME	ANTIBIOTICO	DOSE/DIE	VIA	DÌ	ESITO
Tessuti molli C										
1	52	M	etilica	C (11)	non isolato	levofloxacina + cefotaxime	500 mg 3 g	ev	8	M
2	57	F	etilica	C (11)	non isolato	levofloxacina + mezlocillina + amikacina	1 g 6 g 1 g	ev	20	R
3	77	F	HCV	C (10)	S.aureus	teicoplanina	200 mg	ev	9	R
4	54	M	etilica	A (6)	S. Aureo	ciprofloxacina	1 g	os	6	R
Tessuti molli N										
1	47	F	etilica	B (7)	non isolato	levofloxacina	500 mg	os	8	R

Tessuti molli C = infezione dei tessuti molli della comunità, Tessuti molli N = infezioni dei tessuti molli nosocomiali; Child:classe di Child e relativo punteggio, in parentesi; R: infezione risolta; M: deceduto

Tabella X

Epatopatici con recidiva di infezione secondaria

PAZIENTE	CHILD	1° RICOVERO	INTERVALLO DI TEMPO	2° RICOVERO	INTERVALLO DI TEMPO	3° RICOVERO	ESITO
----------	-------	----------------	------------------------	----------------	------------------------	----------------	-------

(mesi)							
1	C (12)	BPN	1	PBS/Sepsi	=	=	R
2	B (8)	IVU	18	BPN	2 Mesi	IVU	R
3	C (12)	BPN	3	IVU	=	=	R
4	C (12)	Sepsi	1	PBS	=	=	R
5	B (9)	BPN	15	BPN	=	=	R
6	C (11)	PBS	5	IVU	=	=	M*

BPN: broncopolmonite; IVU: infezione delle vie urinarie; PBS: peritonite batterica spontanea;

Child: classe di Child e relativo punteggio, in parentesi; R: caso risolto; M: deceduto, *a causa di insufficienza epatica terminale, ad infezione ormai sotto controllo

Tabella XI

Mortalità intraospedaliera dei casi di epatopatia cronica, senza e con infezione secondaria

CIRROSI (304 casi) ed			SOLO I CASI DI CIRROSI (304)		
EPATOPATIE CRONICHE NON CIRROTICHE (137)					
TOTALE: 441 casi					
	DECEDUTI	%		DECEDUTI	%
CASI SENZA	29	7,3	CASI SENZA	26	9,9
INFEZIONE			INFEZIONE		
SECONDARIA: 397			SECONDARIA:		
			261		
CASI CON	7	15,9	CASI CON	7	16,3
INFEZIONE			INFEZIONE		
SECONDARIA: 44			SECONDARIA: 43		

FIGURE

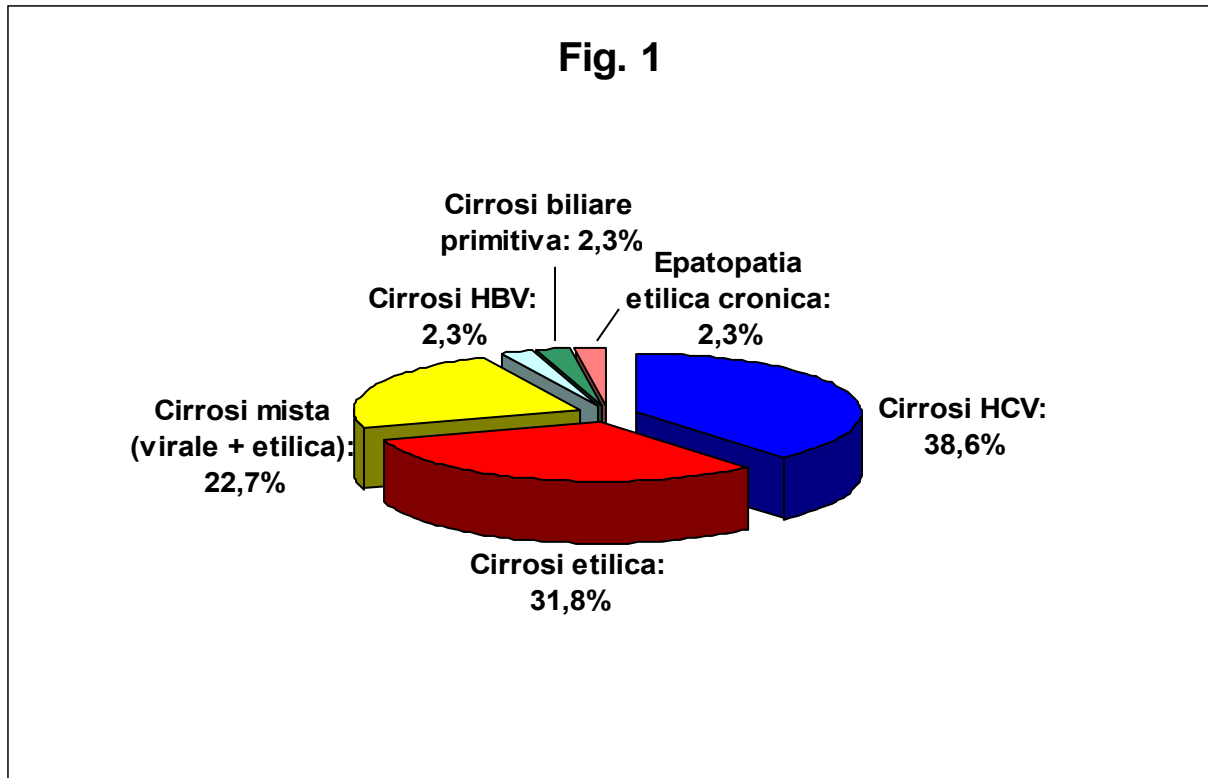


Fig. 1- Etiologia dell'epatopatia cronica nei pazienti che hanno manifestato infezioni secondarie

Fig. 2

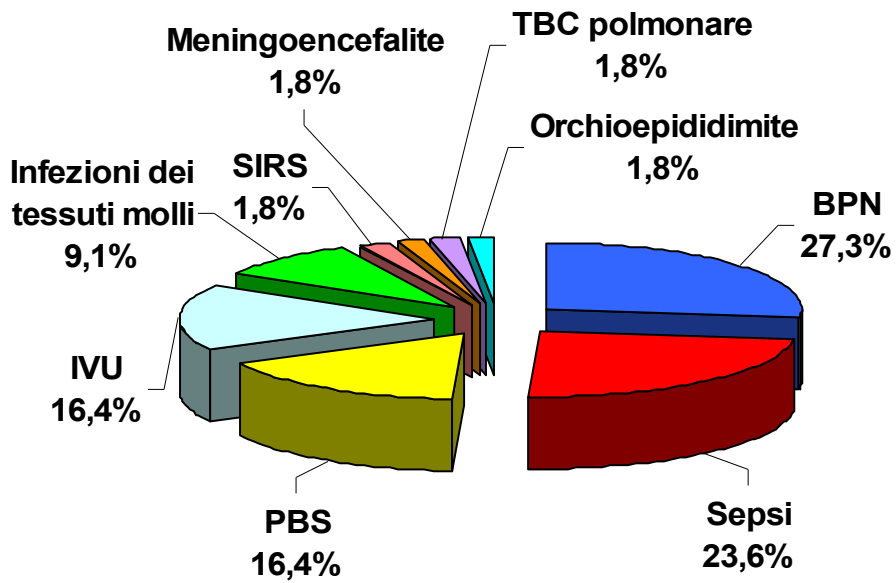


Fig.2 – Natura e sede delle infezioni secondarie manifestatesi nelle epatopatie croniche.

BPN: broncopolmonite; PBS: peritonite batterica spontanea; IVU: infezione delle vie urinarie;

SIRS: sindrome di risposta infiammatoria sistemica (ad eziologia non determinata)

“L’internista” 2005; vol. 13: pag. 211-224. Editrice: Mattioli