



Curso de Medicina Interna

Módulo Hepatología



Julio 2022

Infecciones en el paciente con cirrosis

Jorge Daruich
Hospital de Clínicas, UBA
jdhcv7@gmail.com

Infecciones en el paciente con cirrosis

Agenda

- **Introducción**
- **Hígado, inmunidad e infecciones**
- **Infecciones en la cirrosis**
- **Diagnóstico**
- **Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)**
- **Conclusiones**





Infecciones en el paciente con cirrosis

Agenda

- ***Introducción***
- Hígado, inmunidad e infecciones
- Infecciones en la cirrosis
- Diagnóstico
- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)
- Conclusiones





Infecciones en el paciente con cirrosis

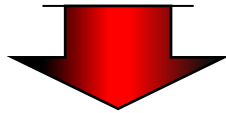
Infecciones bacterianas en cirrosis: 32% - 50%

Puede ser el comienzo de la fase terminal de la enfermedad

Jalan R, et al. *J Hepatol* 2014;60;1310-1324. Van der Merwe S, et al. *J Hepatol* 2021;75:S82-S100. de Franchis R, et al. *J Hepatol* 2022;76:959-974.

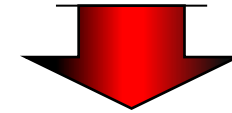
Conceptos claves en pacientes con cirrosis

Con criterios de infección



**Diagnóstico precoz y
antibioticoterapia empírica**
(Antes de conocer el germen
causal y sensibilidad)

**Diagnóstico tardío y/o
tratamiento empírico
inadecuado**



**Peor pronóstico y mayor
mortalidad**



Infecciones en cirrosis

Infecciones de la comunidad (CA) (32% - 50%)

- Diagnóstico dentro de las 48 horas de la hospitalización, sin contacto previo con el sistema de salud

Infecciones asociadas al cuidado de la salud (HCR) (25% - 37%)

- Diagnóstico dentro de las 48 (72) horas de la hospitalización en pacientes con contacto previo con HCR
 - Hemodiálisis o quimioterapia en los 30 días previos
 - Más de 2 visitas al hospital de día/guardia en los 3 meses previos
 - Admisión hospitalaria en los 3 meses previos

Infecciones nosocomiales (NA) (25% - 41%)

- Diagnóstico después de 48 horas de la hospitalización



Bacterias resistentes a los antibióticos

- **Multiresistente (BMR o MDR)**

Patógeno resistente a por lo menos 3 clases de antimicrobianos que se consideraban sensibles

- **Extensamente resistente (XDR)**

Sólo quedan 1 o 2 opciones a las que el microorganismo es susceptible

- **Panresistente (PDR)**

Patógeno resistente a todos los agentes antimicrobianos comercialmente disponibles



Infecciones en el paciente con cirrosis

Agenda

- Introducción
- ***Hígado, inmunidad e infecciones***
- Infecciones en la cirrosis
- Diagnóstico
- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)
- Conclusiones





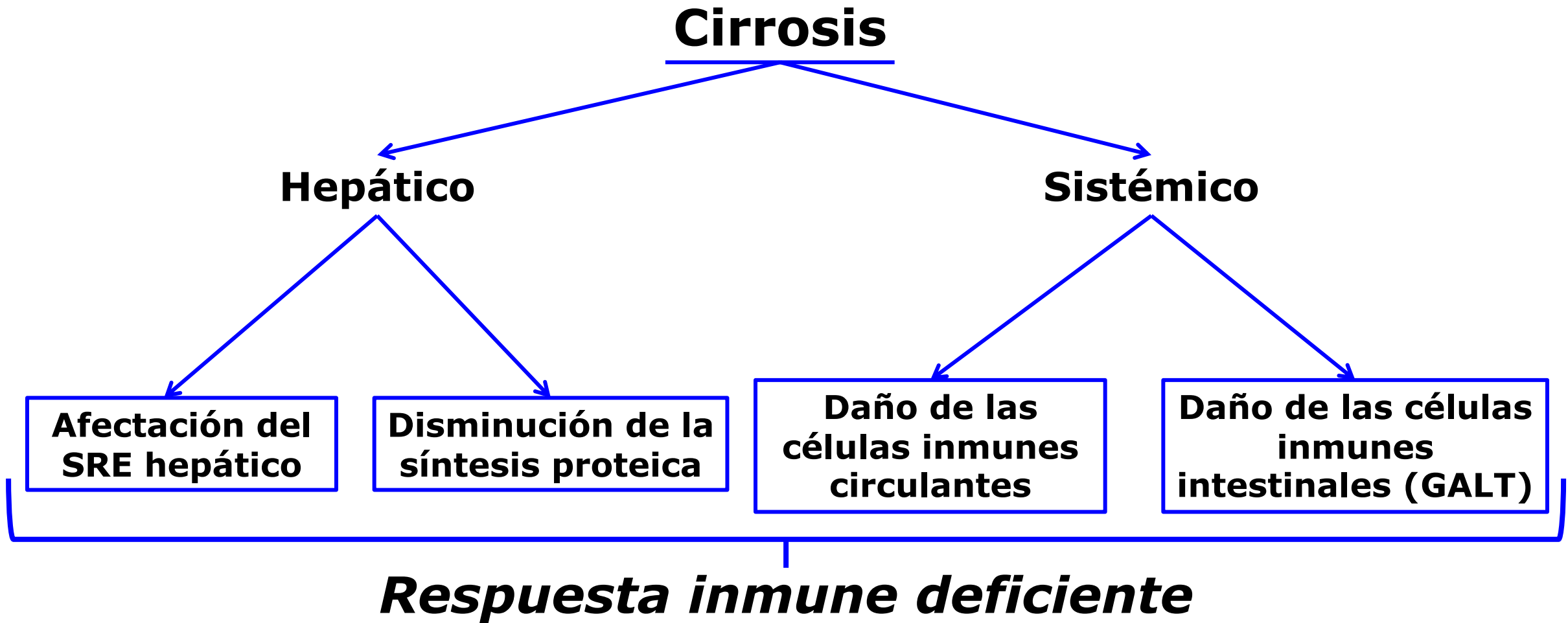
Hígado e inmunidad

Inmunovigilancia

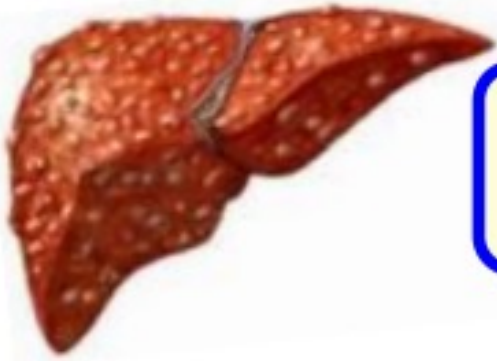
- Células de Küpffer
- Células endoteliales sinusoidales
- Células dendríticas
- Linfocitos B, T y NK
- Síntesis de proteínas
- Reconocimiento de bacterias y virus (TLRs, RNA helicasas)

- ✓ Inmunidad innata local
- ✓ Inmunidad adaptativa local y sistémica

Cirrosis = Respuesta inmune deficiente



Translocación bacteriana patológica en la cirrosis



HTP severa, *translocación bacteriana patológica (TBP)*

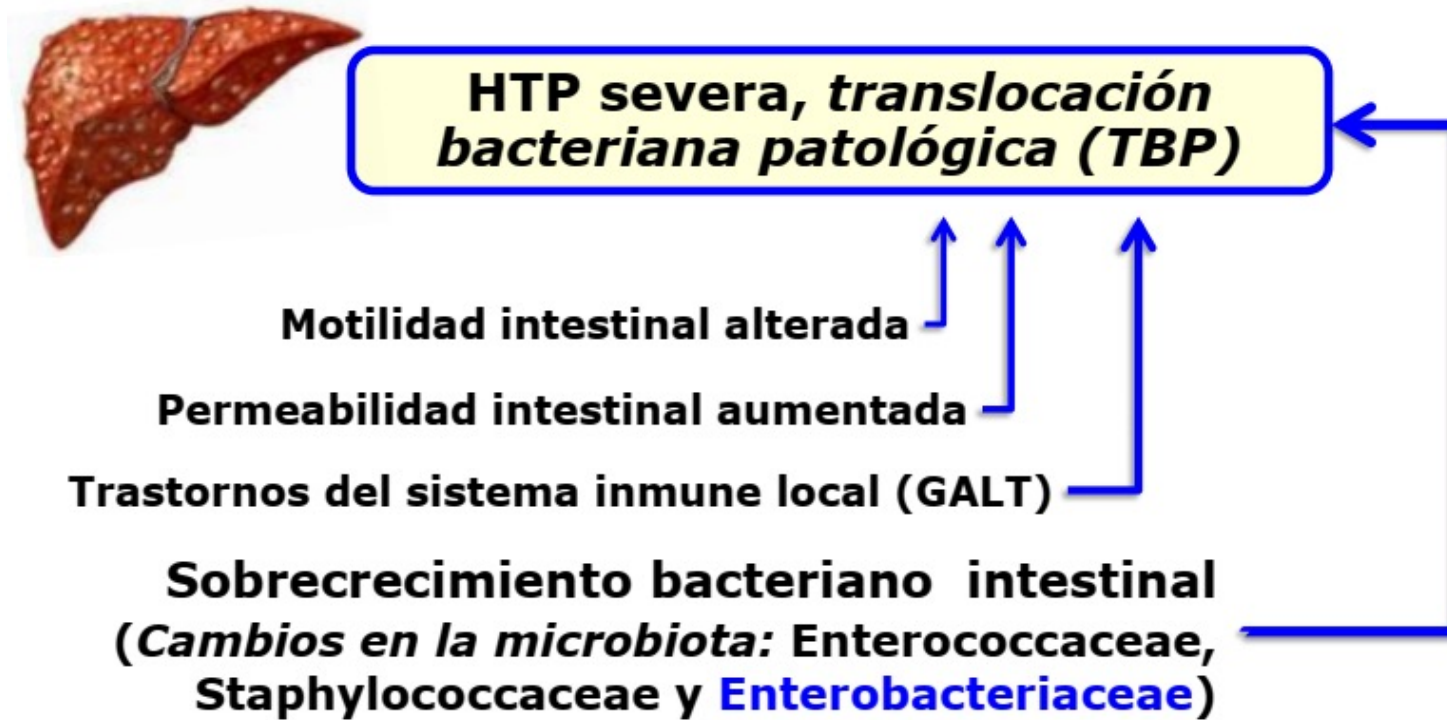
Motilidad intestinal alterada

Permeabilidad intestinal aumentada

Trastornos del sistema inmune local (GALT)

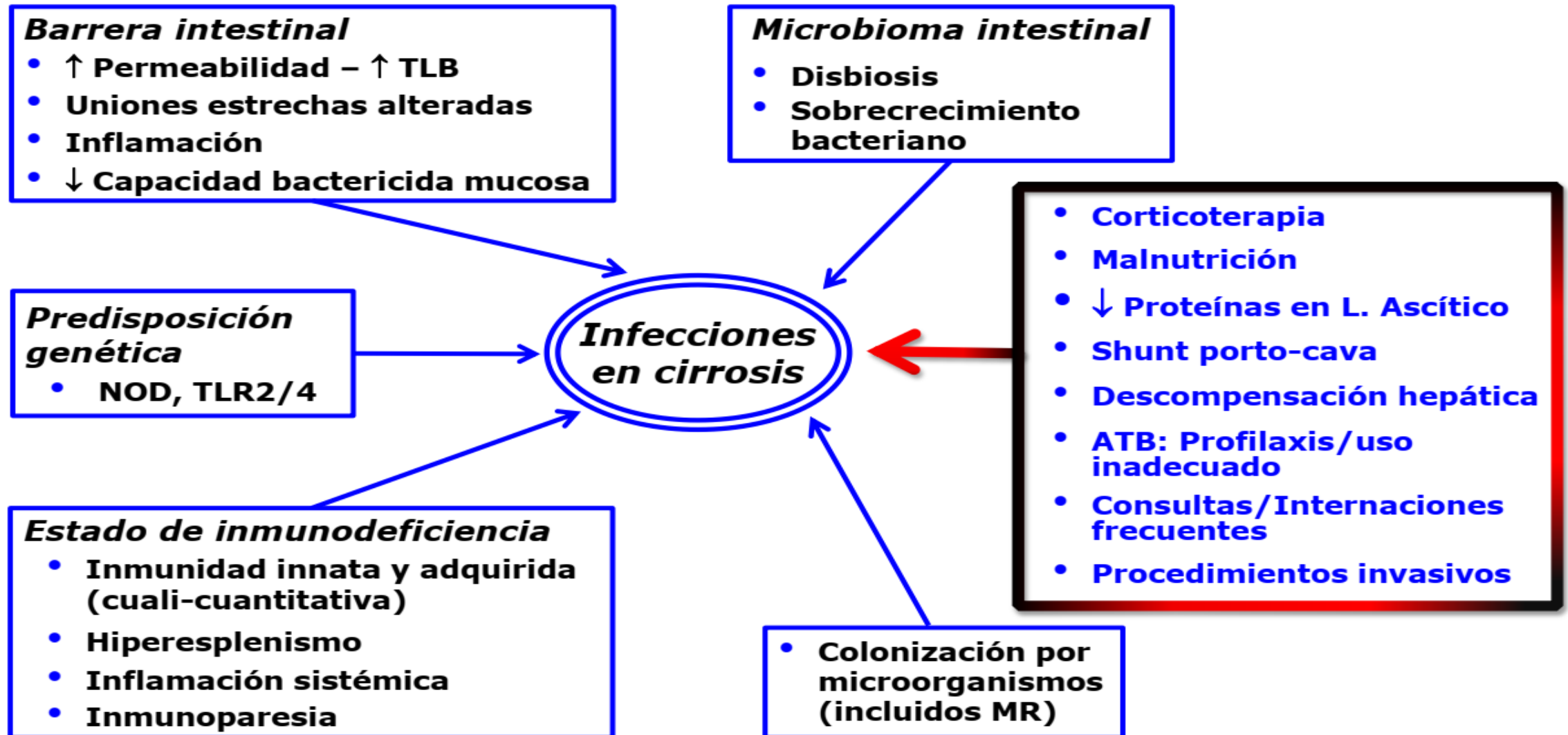
**Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
(*Cambios en la microbiota: Enterococcaceae,
Staphylococcaceae y Enterobacteriaceae*)**

Translocación bacteriana patológica en la cirrosis

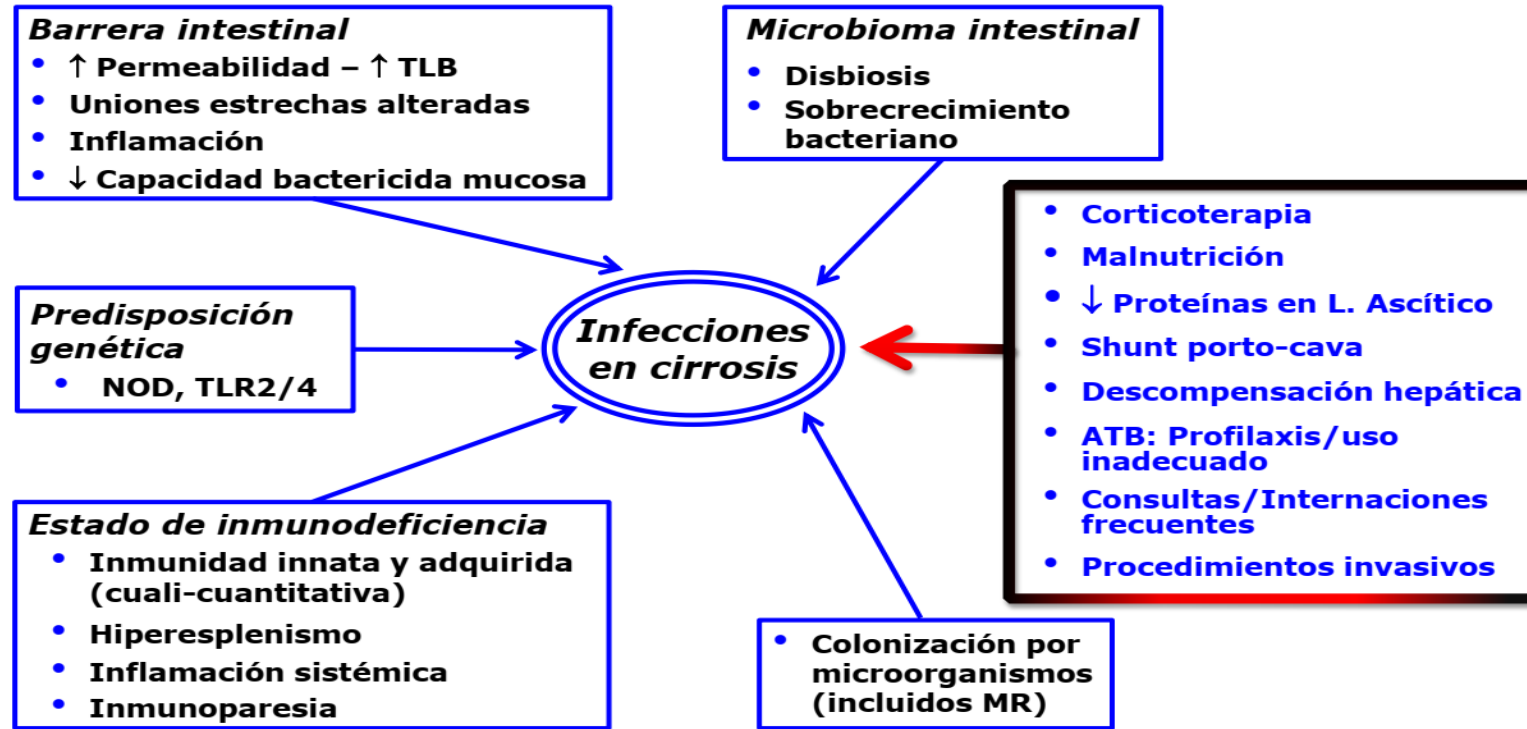


Cirrosis Child C, NLM cultivo (+), 30.8% vs. no cirrosis, 8.6%

Mecanismo multifactorial de las infecciones



Mecanismo multifactorial de las infecciones



“Los pacientes con cirrosis son susceptibles a las infecciones”

Infecciones en el paciente con cirrosis

Agenda

- Introducción
- Hígado, inmunidad e infecciones
- ***Infecciones en la cirrosis***
- Diagnóstico
- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)
- Conclusiones





Infecciones en el paciente con cirrosis

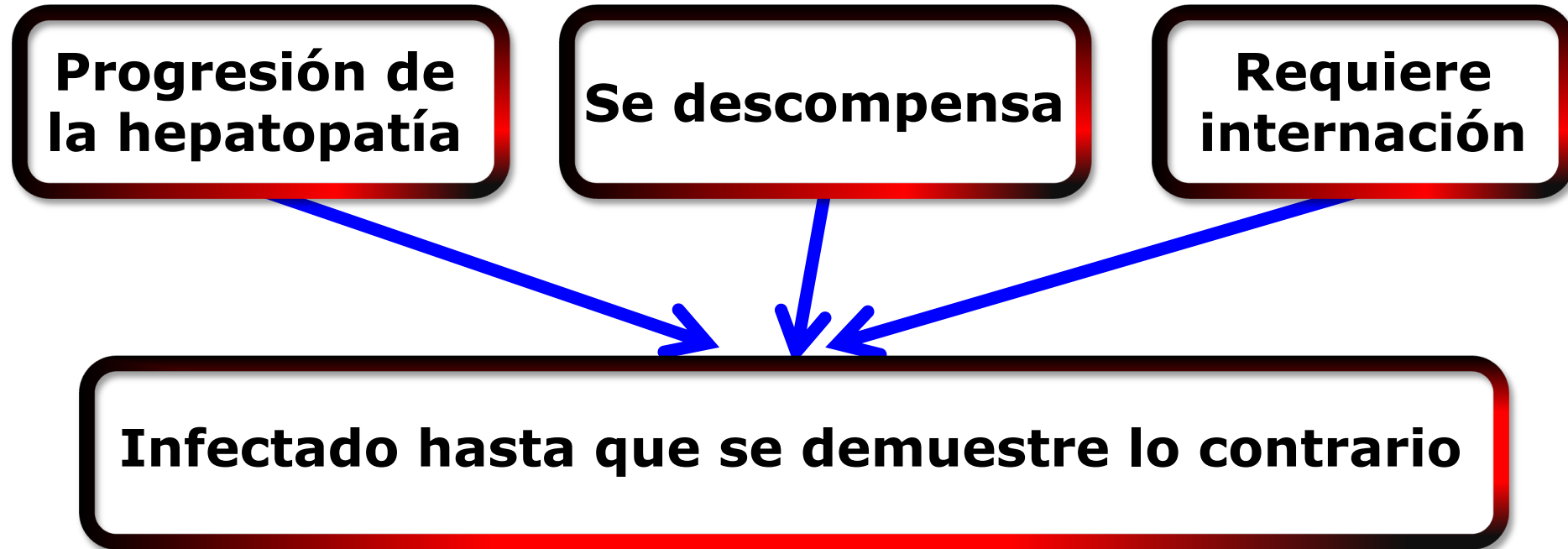
Infecciones bacterianas en cirrosis: 32% - 50%

Puede ser el comienzo de la fase terminal de la enfermedad

Jalan R, et al. *J Hepatol* 2014;60;1310-1324. Van der Merwe S, et al. *J Hepatol* 2021;75:S82-S100. de Franchis R, et al. *J Hepatol* 2022;76:959-974.

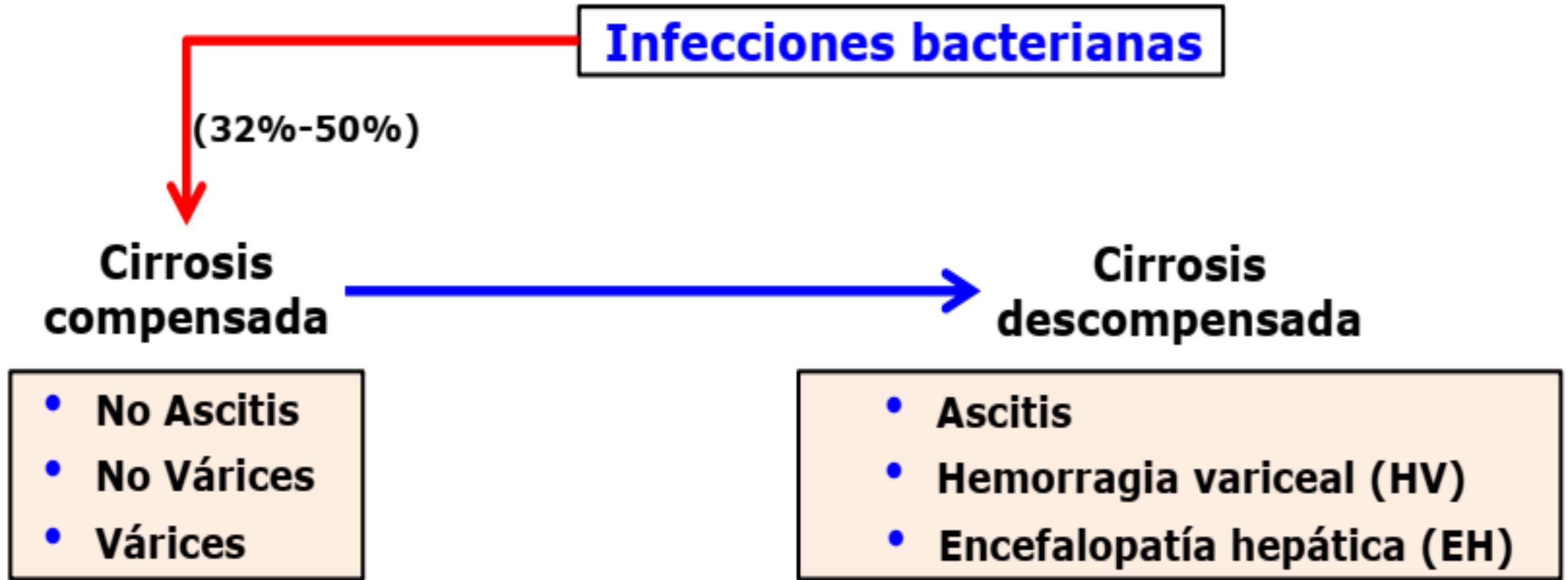
¿Cuándo pensar en infección en cirrosis?

Infecciones bacterianas en cirrosis descompensada: 32% - 50%

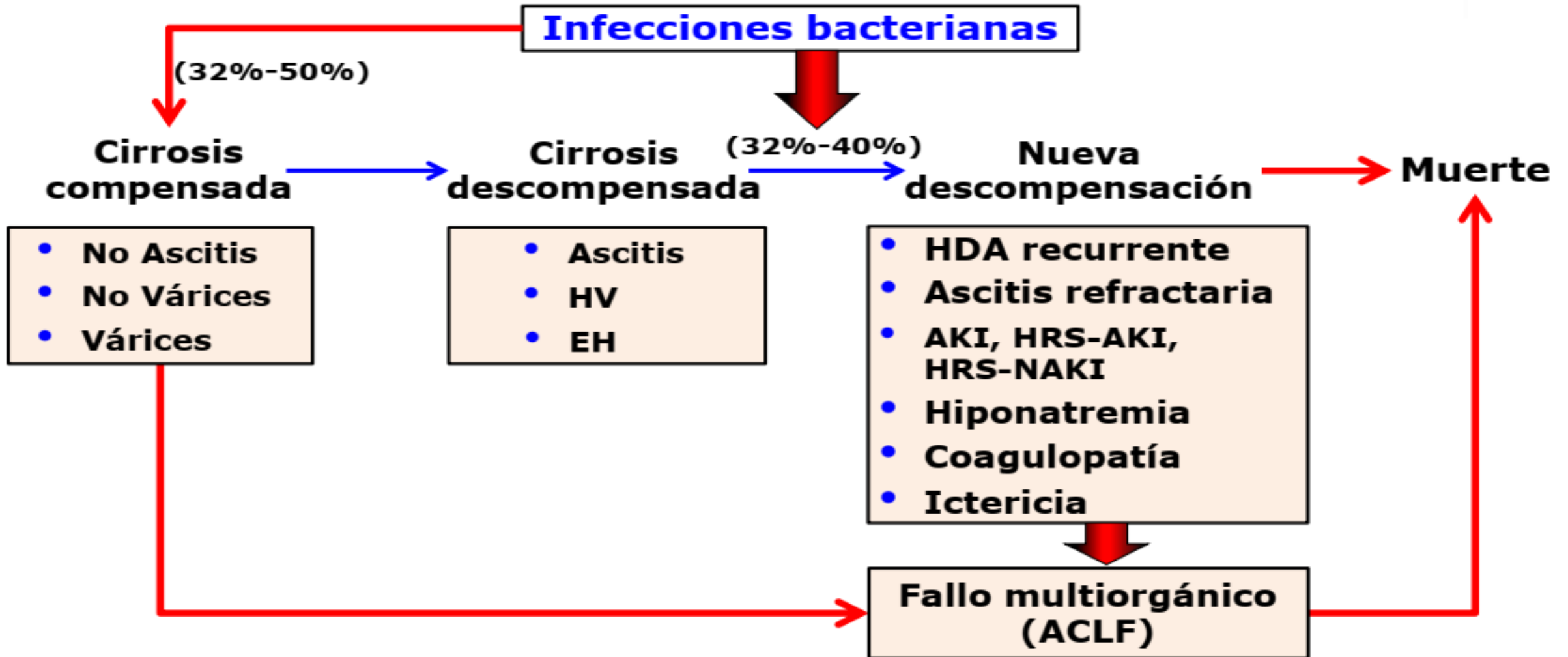


Puede ser el comienzo de la fase terminal de la enfermedad

Impacto de las infecciones en la cirrosis

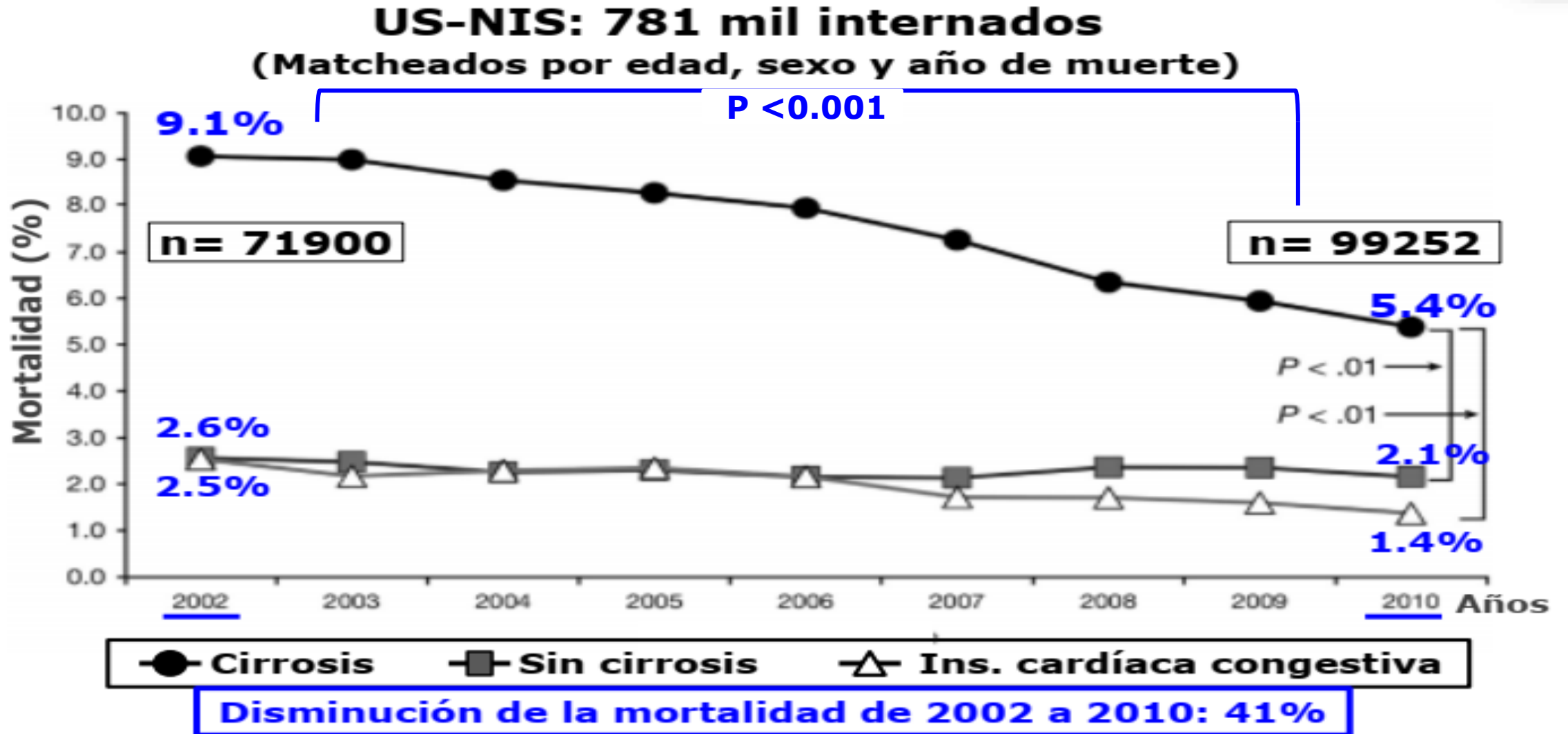


Impacto de las infecciones en la cirrosis

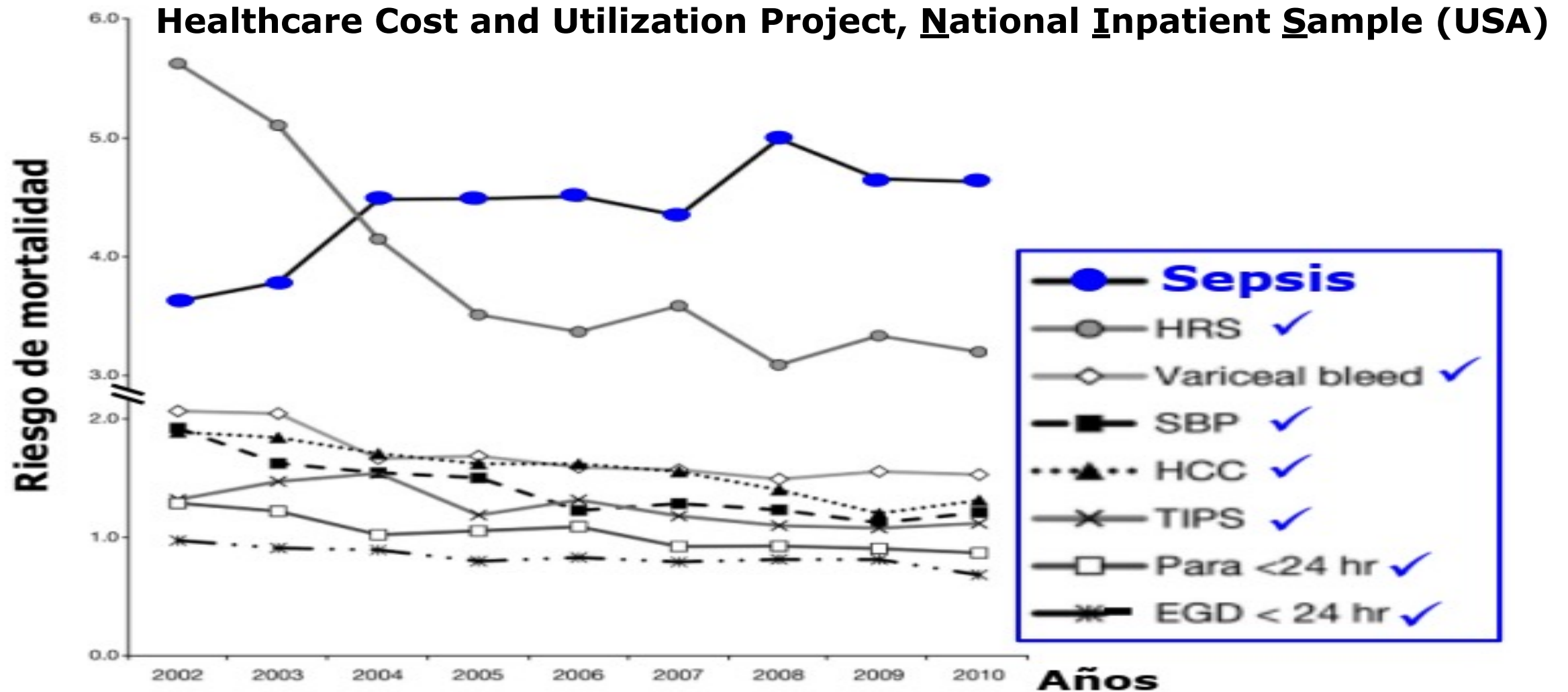


Arvaniti V, et al. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1257. Yan K, García-Tsao G. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:689-701. Van der Merwe S, et al. *J Hepatol* 2021;75:S82-S100. Fernández J, et al. *J Hepatol* 2021;75:S101-107.

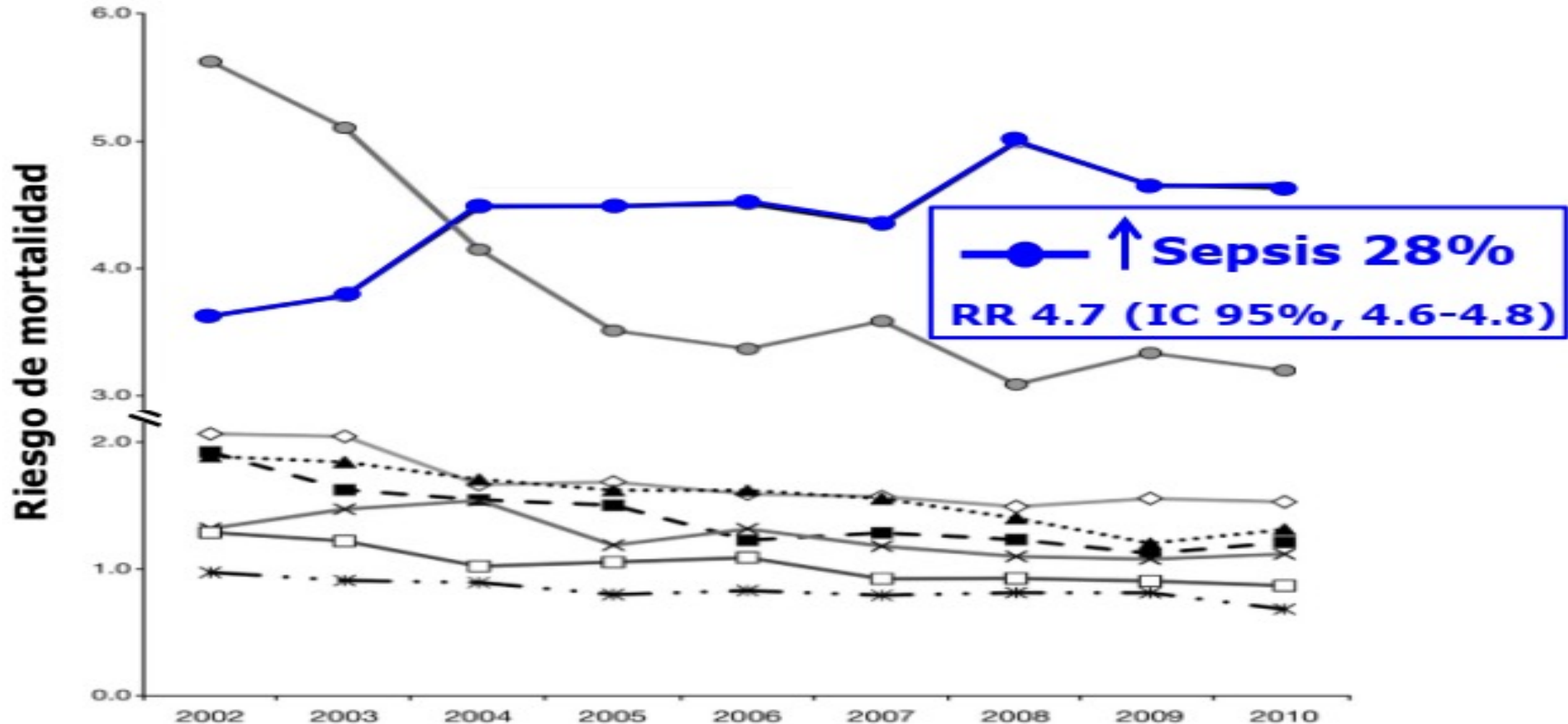
Mortalidad en internados con cirrosis



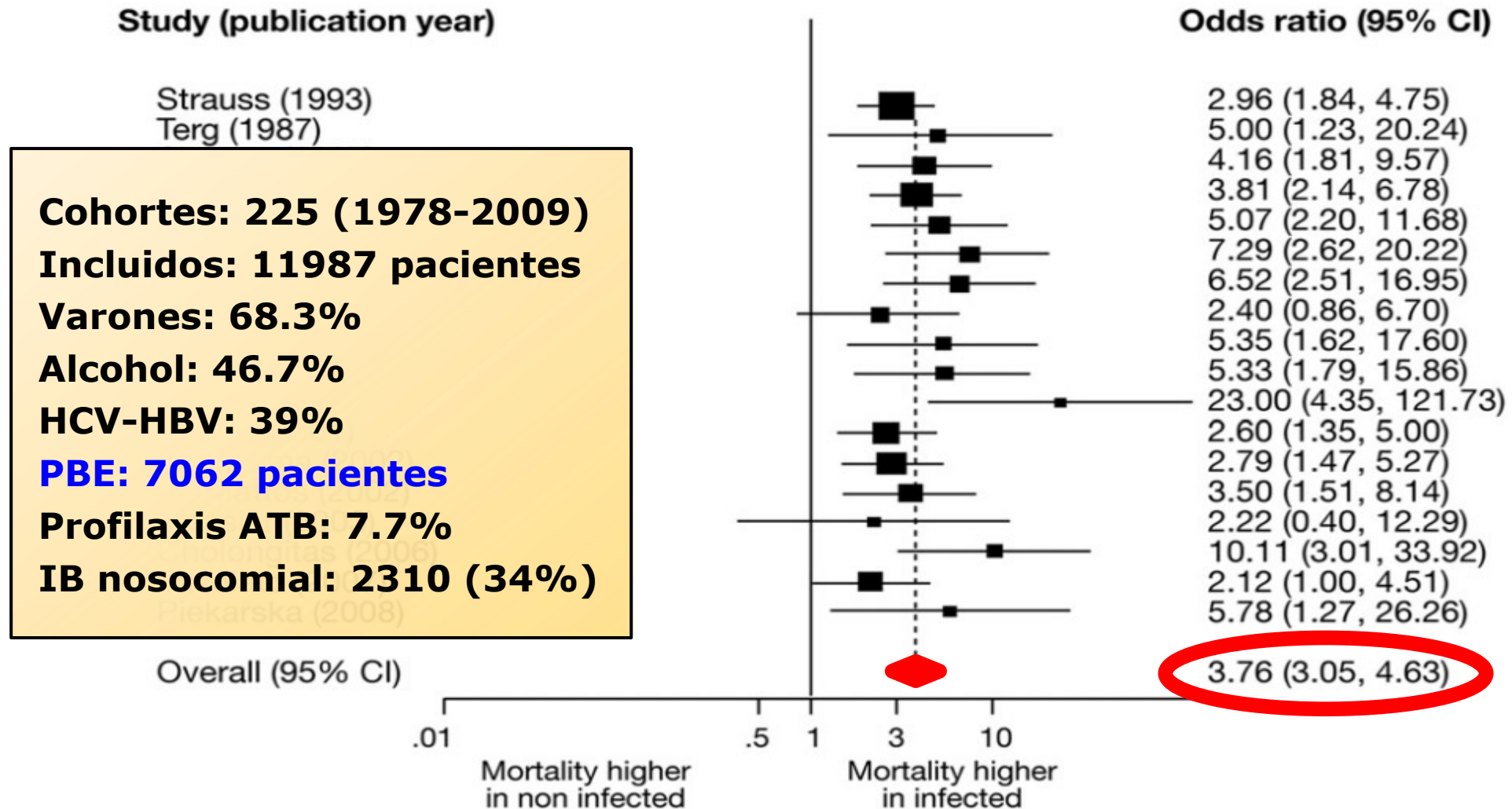
Mortalidad en portadores de cirrosis internados (2002-2010)



Mortalidad en portadores de cirrosis internados (2002-2010)

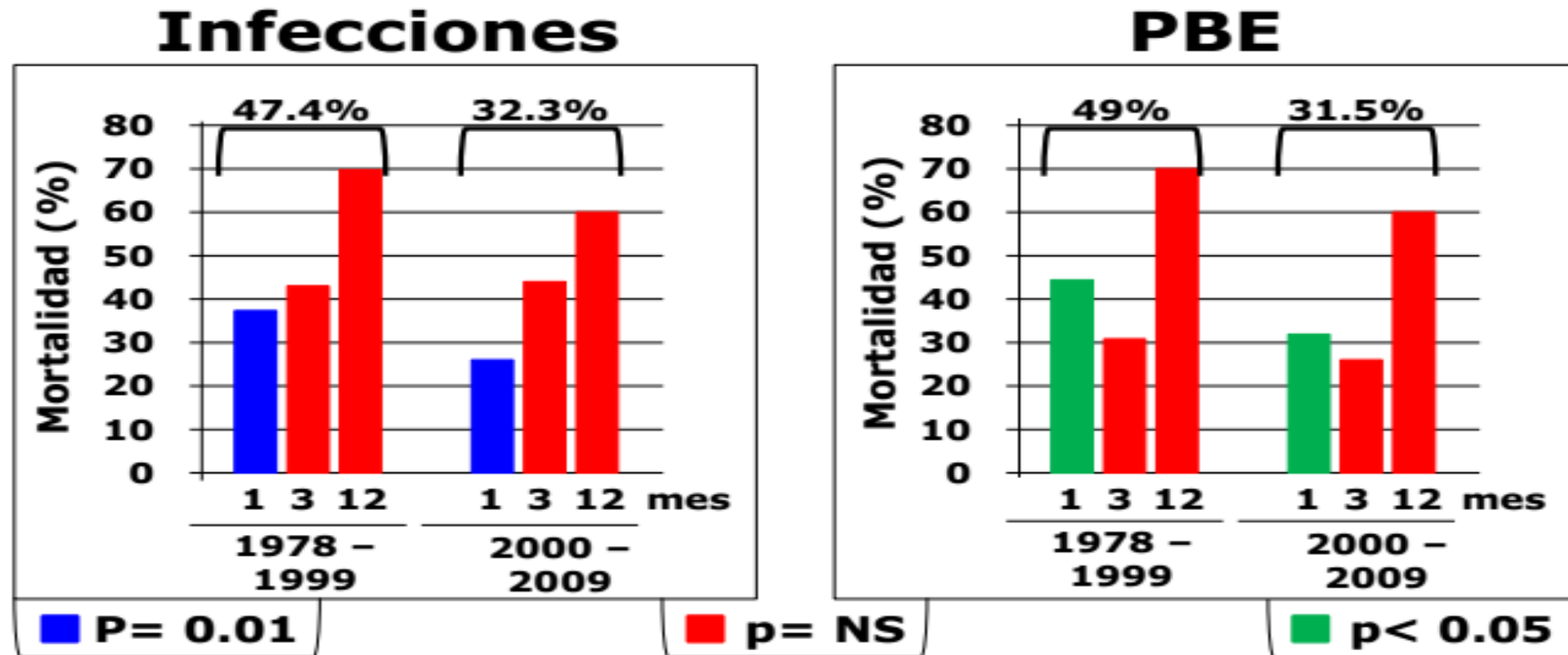


Mortalidad en pacientes con cirrosis infectados vs. no infectados



Mortalidad en pacientes con cirrosis infectados vs. no infectados

- Mortalidad en estudios publicados entre 1978 y 1999: **47.4%** vs. entre 2000 y 2009: **32.3%** ($p = 0.023$)





Mortalidad en pacientes con cirrosis infectados vs. no infectados

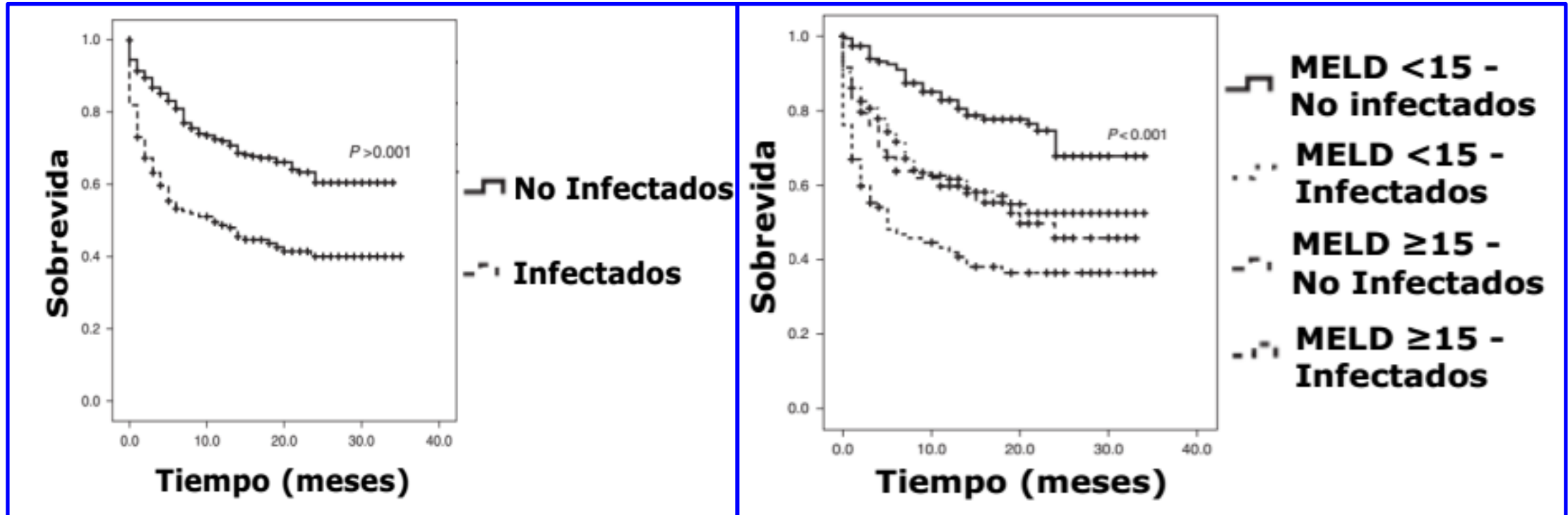
- **Mortalidad durante el seguimiento: infectados (n=1135), 40.4% vs. no infectados (n=2347), 19.5% (p= 0.00001).**
- **Mortalidad en estudios publicados entre 1978 y 1999: 47.4% vs. entre 2000 y 2009: 32.3% (p= 0.023).**
- **Mortalidad en infectados: 1 mes, 28.6% - 3 meses, 44% - 1 año: 63%.**
- **Causas de muerte: insuficiencia hepática (34.2%), sepsis (33.4%), HD (16.1%), HRS-AKI (9.6%).**

Infecciones bacterianas en cirrosis compensadas HBV y HCV

- **Prospectivo: 35 centros de 3er nivel (Francia); incluidos 1672 pacientes (HCV: 1323, HBV:318 y HCV-HBV: 31)**
- **Seguimiento: 43 meses (16-63)**
- **Infecciones bacterianas (IB): 234 en 171/1672 pacientes**
- **CA: 84.2%; Cultivo (+): 41.9%**
- **ITU: 27.4%; Respiratorias: 25.2%; Peritoneales (>PBE): 10.7%; Shock séptico: 14.6%**
- **Descompensación en HCV por IB: 45.2%**

Impacto de las infecciones bacterianas en la historia natural de la cirrosis virales

501 pacientes – 781 ingresos en 2 años - Unidades de tercer nivel
IB 25.7% (AC 60%)

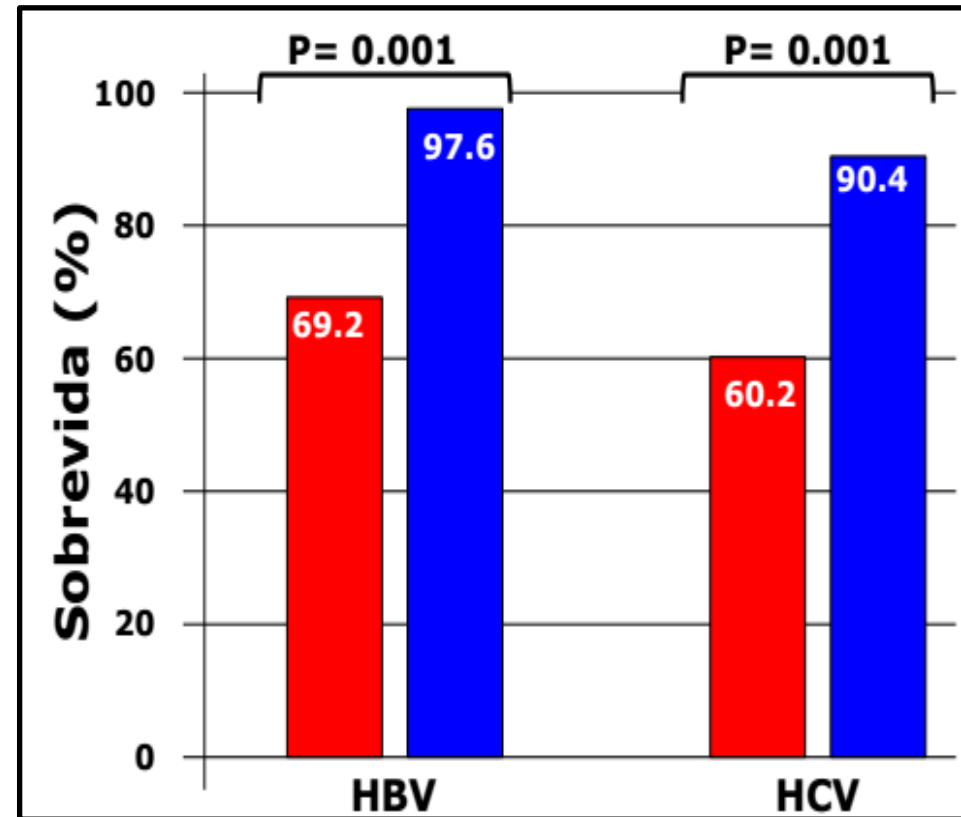


Sobrevivencia a 3, 6, 12 y 30 meses en **infectados: 50%, 46%, 41% y 34%** vs. no infectados: 83%, 77%, 71% y 62%

Infecciones bacterianas en cirrosis compensada

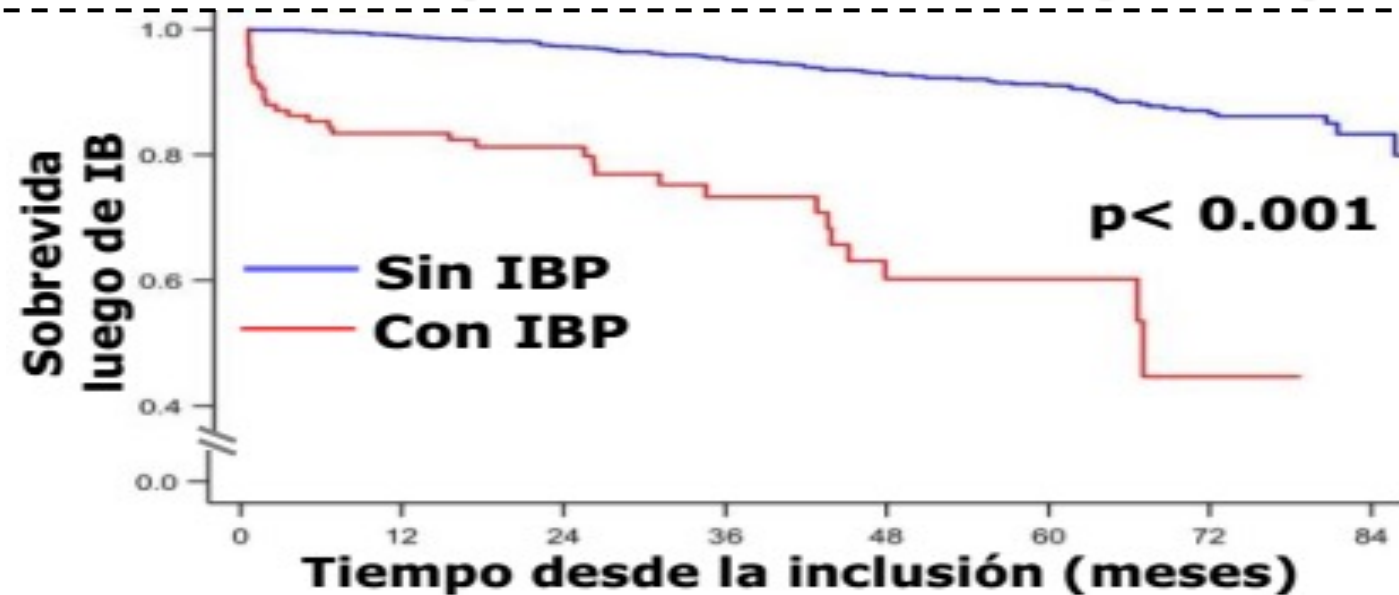
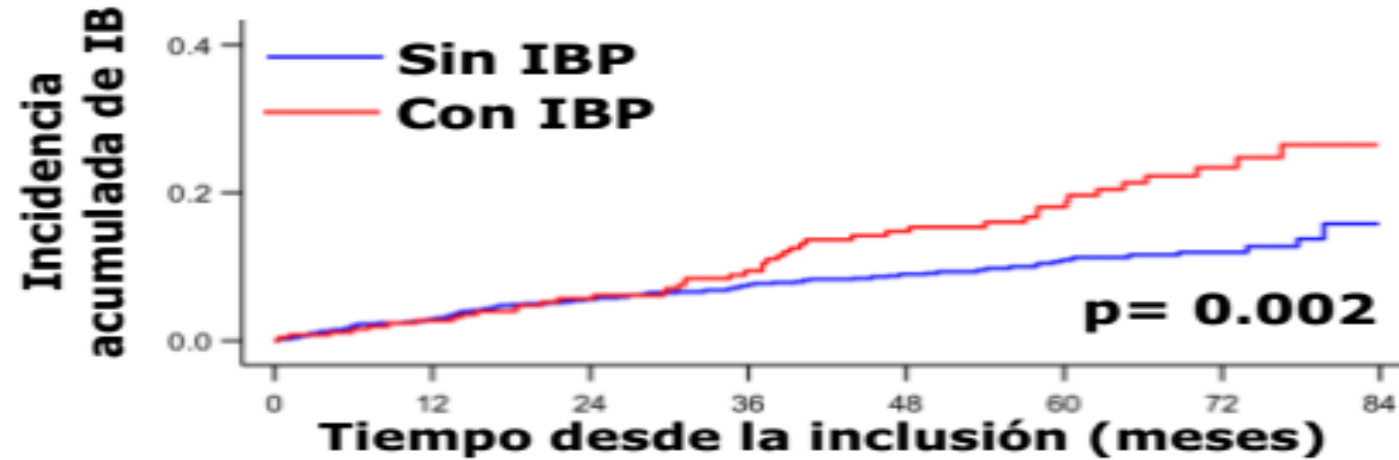
Factores de riesgo

- Edad
- Albúmina
- IBP
- Infección viral activa



- Mortalidad por IB: 20 (16.5%)

Infecciones bacterianas en cirrosis compensadas y uso de IBP





Infecciones en pacientes hospitalizados con cirrosis

- **Infecciones en pacientes con cirrosis al ingreso o en la internación: 22% - 51%**
- **Incidencia: 5 a 7 veces mayor que en la población general**
- **Segunda infección durante la internación: 21% - 28%; con una bacteria diferente entre 25% - 85%**
- **Hospitalizados con infección: 28% - 35% desarrollan una segunda infección en los 12 meses siguientes**
- **Mortalidad en cirróticos infectados: 3 - 4 veces superior**

Bajaj JS, et al. *Hepatology* 2012;56:2328-2335. Jalan R, et al. *J Hepatol* 2014;60; 1310-1324. Reddy KR, et al. *Liver Transpl* 2015;21:881-888. Righi E. *World J Gastroenterol* 2018; 24:4311-4329. Pianos S, et al. *Gastroenterology* 2019. doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.005.

Infecciones en el paciente con cirrosis

Agenda

- Introducción
- Hígado, inmunidad e infecciones
- Infecciones en la cirrosis
- ***Diagnóstico***
- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)
- Conclusiones





Consideraciones en un paciente con cirrosis potencialmente infectado

- **¿Se conocía portador de una hepatopatía?**
- **¿Cuál es la etiología de la cirrosis?**
- **¿Se internó por progresión de la enfermedad?**
- **¿Cuál era el estadio de su enfermedad antes de la internación?**
- **¿Se descompensó previamente?**
- **¿Es su primera infección?**
- **¿Está con profilaxis antibiótica? ¿Adherente?**
- **¿Tiene factores de riesgo agregados?**

Cirrosis. *Evaluación*

- **Anamnesis: Alcohol, Fármacos (Marcas comerciales/dosis), Hierbas, Catarsis, Diuresis, Ritmo de sueño, Hematemesis, Melena.**
 - **Semiología general**
 - **Estado nutricional**
 - **FC, FR, TA**
 - **Flapping**
 - ***Lesiones en piel y cavidad bucal***
- **Infectados: $\pm 30\%$ asintomáticos**



Diagnóstico

- Laboratorio de rutina (**Recuento de leucocitos**), ECG
- Sedimento urinario
- Rx de tórax/abdomen y ecografía abdominal
- Punción de LA (con o **sin** manifestaciones de infección)
- Pancultivos (LA, Sangre, Orina, Esputo, Lavado broncoalveolar, Materia fecal)
- VEDA

Cirrosis con SAE. *Evaluación*



Cirrosis con SAE. *Evaluación*

Paracentesis diagnóstica

- Primer episodio
- Internados
- Deterioro clínico
- HD, AKI, EH, Ictericia
- Investigar infección (Recuento de leucocitos y ≥ 10 ml en frasco de hemocultivo*)



Conn HO, Fessel JM. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:161–197. *Runyon B, et al. *Gastroenterology* 1988;95:1351–1355.



Paracentesis diagnóstico - terapéutica

- **Sencillo, rápido y costo-efectivo**
- **Raramente complicaciones (<1/1000)**
- **No punzar en zonas de colaterales visibles**
- **No requiere profilaxis por sangrado**

Grabau CM, et al. *Hepatology* 2004; 40:484-488. Biggins SW, et al. *Hepatology* 2021;74:1014-1028.

Cirrosis con SAE. *Evaluación*

Paracentesis

- Recuento celular (EDTA)
- Proteínas totales / Albúmina
- Gradiente Albumina sérica / Albúmina LA
- *Cultivo en frasco de hemocultivo (≥ 10 ml)*

Opcional

- Glucosa
- Amilasa, BIL, pH
- Gram
- LDH



Runyon BA, et al. *Hepatology* 1985;5:257–259. Runyon BA, et al. *J Clin Microbiol* 1990;28:2811–2812. Biggins SW, et al. *Hepatology* 2021;74:1014–1028.

Infecciones en el paciente con cirrosis

Agenda

- Introducción
- Hígado, inmunidad e infecciones
- Infecciones en la cirrosis
- Diagnóstico
- ***Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)***
- Conclusiones



Peritonitis bacteriana espontánea

MEDICINE

Copyright © 1971 by The Williams & Wilkins Co.

Vol. 50, No. 3

Printed in U.S.A.

SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN CIRRHOSIS: VARIATIONS ON A THEME¹

HAROLD O. CONN² AND J. MICHAEL FESSEL³

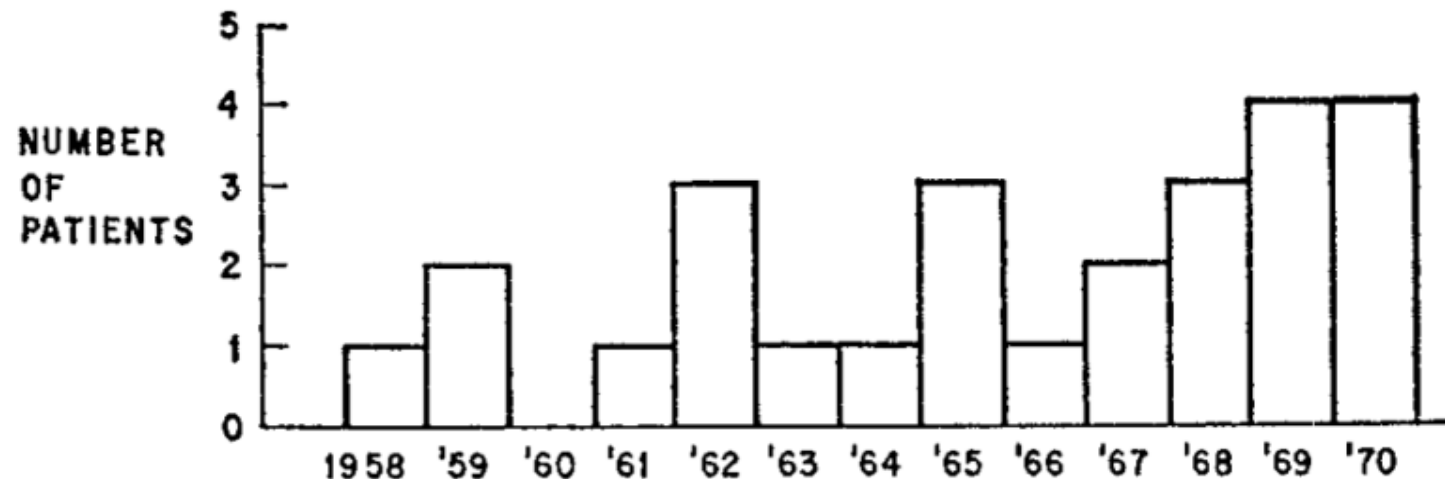


FIG. 1. Chronologic appearance of patients with spontaneous peritonitis at the Veterans Administration Hospital, West Haven, Conn. from January 1958 until August 1970.

Conn HO, Fessel JM. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:161-197.



Infecciones bacterianas en cirrosis

- **Espontáneas: ausencia de un foco intraabdominal o torácico que requiera tratamiento quirúrgico (Colecistitis, Perforación de víscera hueca, Absceso, etc.)**
- **Espontáneas: Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE), Bacteriemia espontánea (BE) y Empiema Bacteriano Espontáneo (EBE)**
- **PBE: $\pm 30\%$ de portadores de cirrosis hospitalizados**
- **Otras infecciones: Urinarias ($\pm 22\%$), Neumonía ($\pm 19\%$), Piel/Tejidos Blandos ($\pm 10\%$)**



PBE *¿Cuándo sospecharla?*

- **Signos/síntomas de peritonitis**
- **Signos de inflamación sistémica**
- **Deterioro del estado general/de la función hepática**
- **Progresión de la hepatopatía: EH, AKI, HD, Ictericia**
- **Shock**
- **Dolor abdominal, fiebre o hipotermia y escalofríos son infrecuentes en cirrosis**

PBE. *Clasificación*

- **PBE: ≥ 250 cel/mm³ con Cultivo (+)**
- **Ascitis neutrocítica sin recuperación de gérmenes (PBE sin recuperación de gérmenes): ≥ 250 cel/mm³ con Cultivo (-)**
- **Bacterioascitis monomicrobiana: < 250 cel/mm³ con Cultivo (+)**

Peritonitis bacteriana secundaria

- **Cultivo (+):** polimicrobiana
- **Neutrófilos:** ≥ 250 cel/mm³
- **Proteínas totales:** > 1 g/dl
- **Glucosa:** < 50 mg/dl
- **LDH:** $\uparrow$ VN sérico

Tratamiento: ATB + Cirugía



Peritonitis bacteriana espontánea vs. Secundaria. Clínica

Signos/síntomas	PBE	PB Secundaria
Fiebre	30% - 68%	33%
Dolor abdominal	49% - 72%	67%
Descompresión (+)	0 - 10%	17%
RIA disminuidos	12% - 28%	83%
Alteración del estado mental	54%- 61%	33%

- **PBE: 1.5% - 3.5% en ambulatorios y 10% en hospitalizados**



PBE. *Tratamiento*

- **Antibioticoterapia precoz empírica**
 - **Cefalosporinas EV de 3º generación: Resolución: 80-90%**
 - **Tratamiento empírico antes del resultado del cultivo del LA**
- **Paracentesis diagnóstica >12 h del ingreso incrementa la mortalidad 2.7 veces**

EASL Clinical Practice Guideline. *J Hepatol* 2010;53:397-417. Biggins SW, et al. *Hepatology* 2021;74:1014-1028.



Antibioticoterapia empírica en el paciente con cirrosis infectado

Respetar el patrón local de resistencia antibiótica

Severidad de la infección

Jalan R, et al. *J Hepatol* 2014;60;1310-1324. Simonetto DA, et al. *Hepatology* 2018 Dec 5. doi: 10.1002/hep.30412.
Piano S, et al. *Gastroenterology* 2019.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.005. Marciano S, et al. *Clin Liver Dis* 2020;16:87-90. Bajaj JS, et al. *N Engl J Med* 2021;384:2317-2330.

PBE. *Tratamiento*

- **Albúmina 1.5 g/Kg (día 1) y 1 g/Kg (día 3) + ATB disminuye la progresión al HRS-AKI (de 30% a 10%) y la mortalidad (de 29% a 10%)**
- **Suspensión de beta bloqueantes si la TAM es <65 mmHg o TAS <90 mmHg o progresión a la AKI**
- **Suspensión transitoria de diuréticos**

Punción de LA/LP a las 48 h: ↓ leucocitos >25%



Tratamiento empírico de la PBE/EBE

De la comunidad

- Cefotaxime o Ceftriaxona
- Amoxicilina-clavulánico
- Piperacilina-Tazobactam



Nosocomiales/HCR

- Piperacilina-Tazobactam
- Meropenem/Carbapenem + Glucopéptido
- Levofloxacinina o Moxifloxacinina
- Carbapenem (KPC)+ Colistina

Bacterioascitis. *Conducta*

- **Bacterioascitis monomicrobiana: <250 cel/mm³ con Cultivo (+)**
- **S in ningún signo/síntoma de infección NO deberían recibir ATB (“resuelven la mayoría”)**
- **Con buena evolución clínica/laboratorio, repetir la punción de LA**
- **Sin embargo, en la vida real → ATB**

EASL Clinical Practice Guideline. *J Hepatol* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>. Biggins SW, et al. *Hepatology* 2021;74:1014-1028.

Pronóstico de la PBE

- **Diagnóstico precoz + ATB + Albúmina: resolución de la infección en >90%.**
- **Progresión a la AKI: Predictor independiente de mortalidad en la PBE (~33%).**



Evolución pos PBE

- **Sobrevida al año, 30% - 50% y a los 2 años, 25% - 30%**
- **Luego del primer episodio de PBE derivar a evaluación para trasplante hepático**
- **Recurrencia:**
 - **Placebo: $\pm 70\%$**
 - **Profilaxis con Norfloxacin (o Ciprofloxacina): 20%**
 - **Norfloxacin vs. Rifaximina: Diferencias no significativas, aunque la evidencia es controvertida.**



Profilaxis primaria de la PBE y otras infecciones bacterianas

- **Hemorragia digestiva: Ceftriaxona 1g/24 h, EV, 5-7 días**
- **LA: Albúmina <1.5 g/dl, Child Pugh ≥ 9 con Bil ≥ 3 mg/dl o Función renal alterada (sCr >1.2 mg/dl, sUr 50mg/dl o sNa ≤ 130 mEq/l o en LA): Norfloxacin 400 mg/día**
- **Beta bloqueantes**
- **Suspensión de ATB con mejoría prolongada de la condición clínica y desaparición de la ascitis**

Antibioticoterapia empírica en cirrosis

Infección	De la comunidad (CA)	Nosocomial (NA)
PBE, EBE, Bacteremia espontánea	Cefotaxime o CEF o Amoxicilina- Clavulánico	Piper-Tazobactan o Meropenem + Glucopéptido
ITU no complicada	Ciprofloxacina o Cotrimoxazole	Nitrofurantoína o Fosfomicina
ITU + Sepsis	Cefotaxime o CEF o Amoxi-Clavulánico	Piper-Tazobactan o Meropenem + Glucopéptido
Neumonía	Amoxi-Clavulánico o CEF + Macrólido o Levofloxacina o Moxifloxacina	Piper-Tazobactan o Meropenem/Ceftazidime + Ciprofloxacina ± Glucopéptido
Celulitis	Amoxi-Clavulánico CEF + Oxacilina	Meropenem/Ceftazidime + Oxacilina o Glucopéptido



Infecciones en el paciente con cirrosis

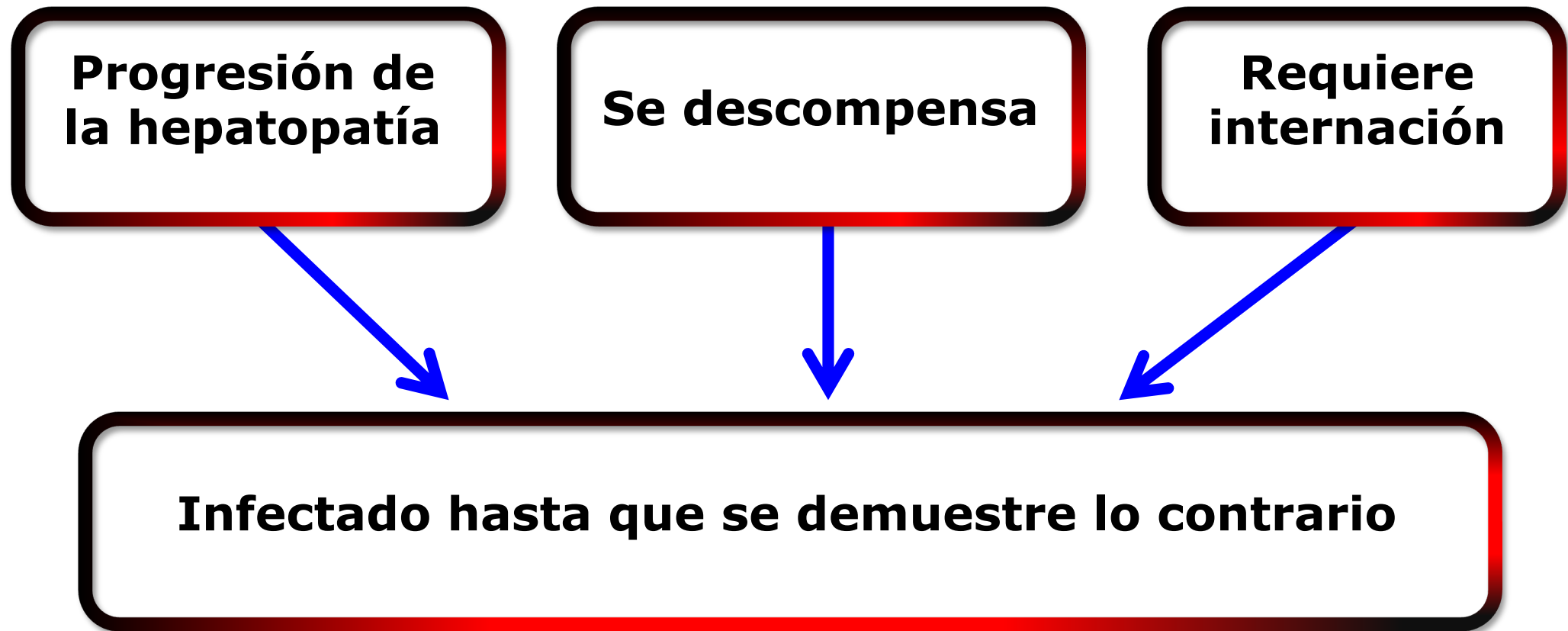
Agenda

- Introducción
- Hígado, inmunidad e infecciones
- Infecciones en la cirrosis
- Diagnóstico
- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)
- ***Conclusiones***



Infecciones bacterianas en la cirrosis

- Los portadores de cirrosis son susceptibles a las infecciones



Infecciones bacterianas en la cirrosis

- **Mayor incidencia de infecciones:**
 - Severidad de la hepatopatía
 - Child-Pugh C
 - HDA
- **Infecciones más frecuentes: PBE, urinarias, respiratorias y bacteriemias**
- **Manifestaciones clínicas heterogéneas**
- **PBE, elevada mortalidad al año; Derivar para evaluación en un centro de trasplante**
- **Respetar el patrón local de resistencia**



¡MUCHAS GRACIAS!