

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Profilaxis y tratamiento de las infecciones bacterianas en la cirrosis

J. Fernández, Jefe UCI Hepática

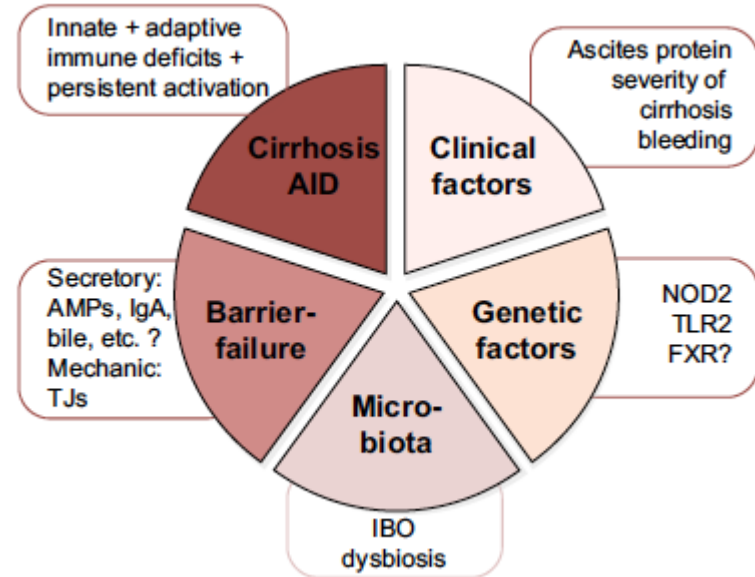
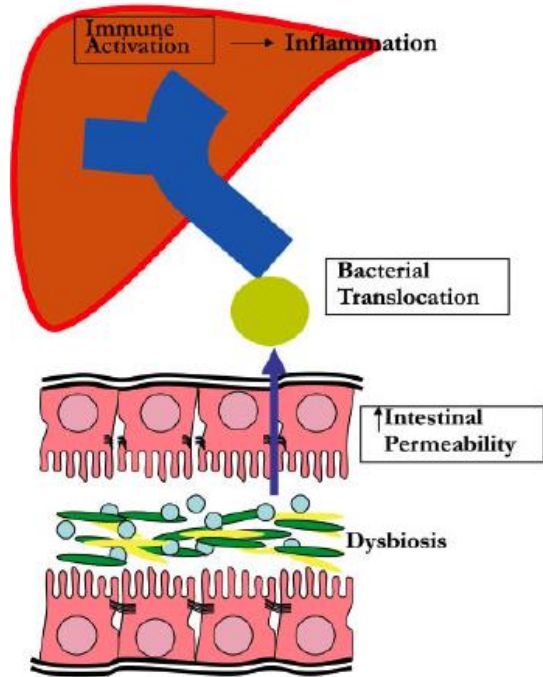
Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, EF-Clif

Índice

- Patogenia
- Prevalencia y tipos
- Impacto clínico/
- Diagnóstico
- Resistencia antibiótica
- Optimización farmacocinética y nuevos antibióticos
- Vigilancia epidemiológica
- Profilaxis antibiótica
- Infección fúngica

Infección bacteriana en la cirrosis: un problema multifactorial

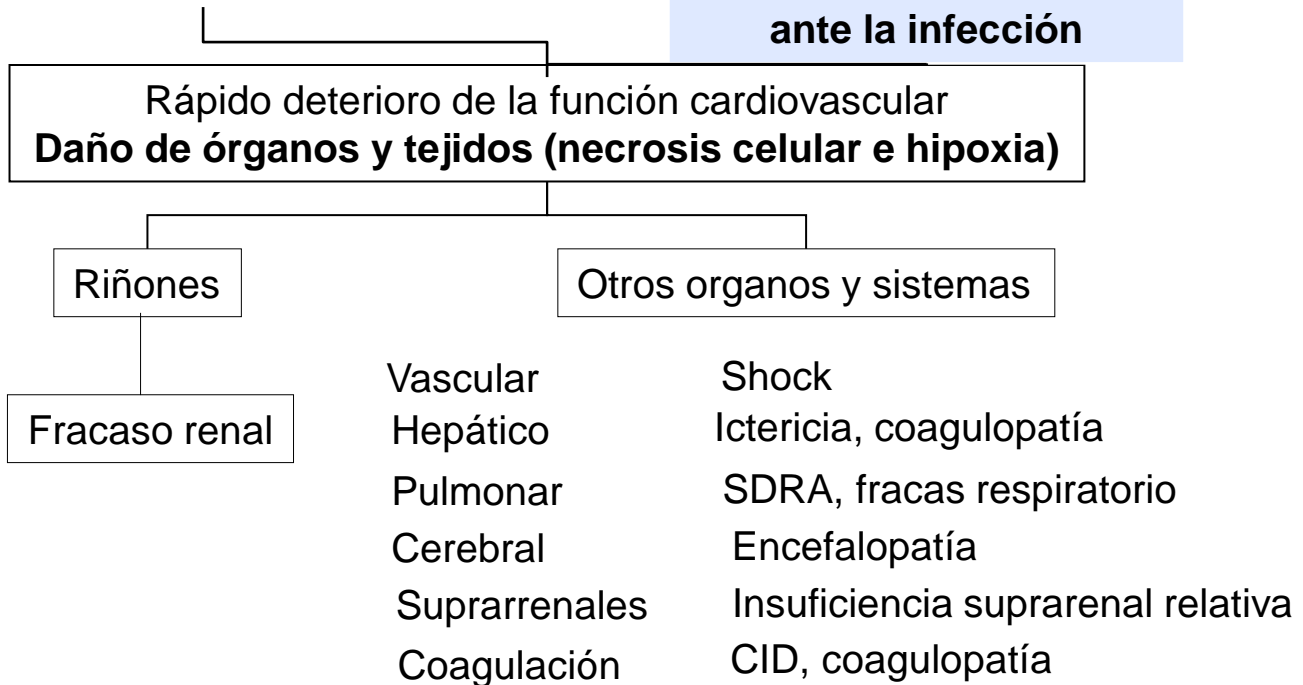
LIVER DISEASE IN DYSBIOSIS



Bases fisiopatológicas del fracaso de órganos en la cirrosis hepática

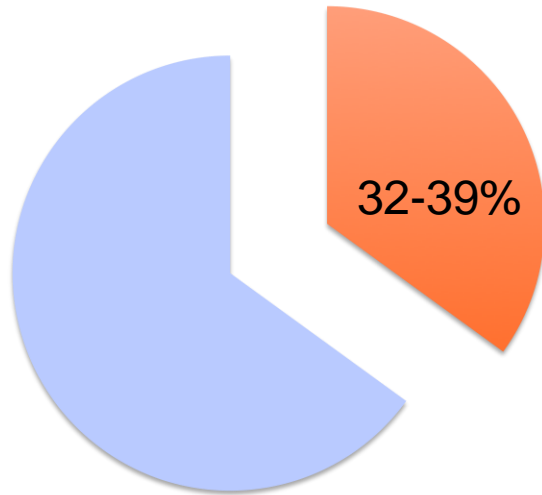
Disfunción circulatoria grave

Respuesta inflamatoria sistémica exacerbada ante la infección

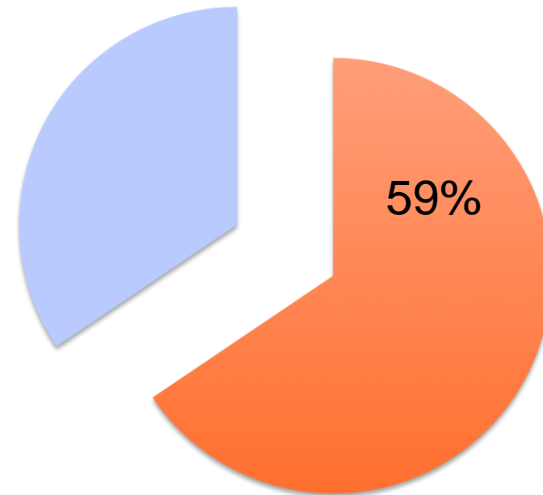


Prevalencia de las infecciones bacterianas en la cirrosis

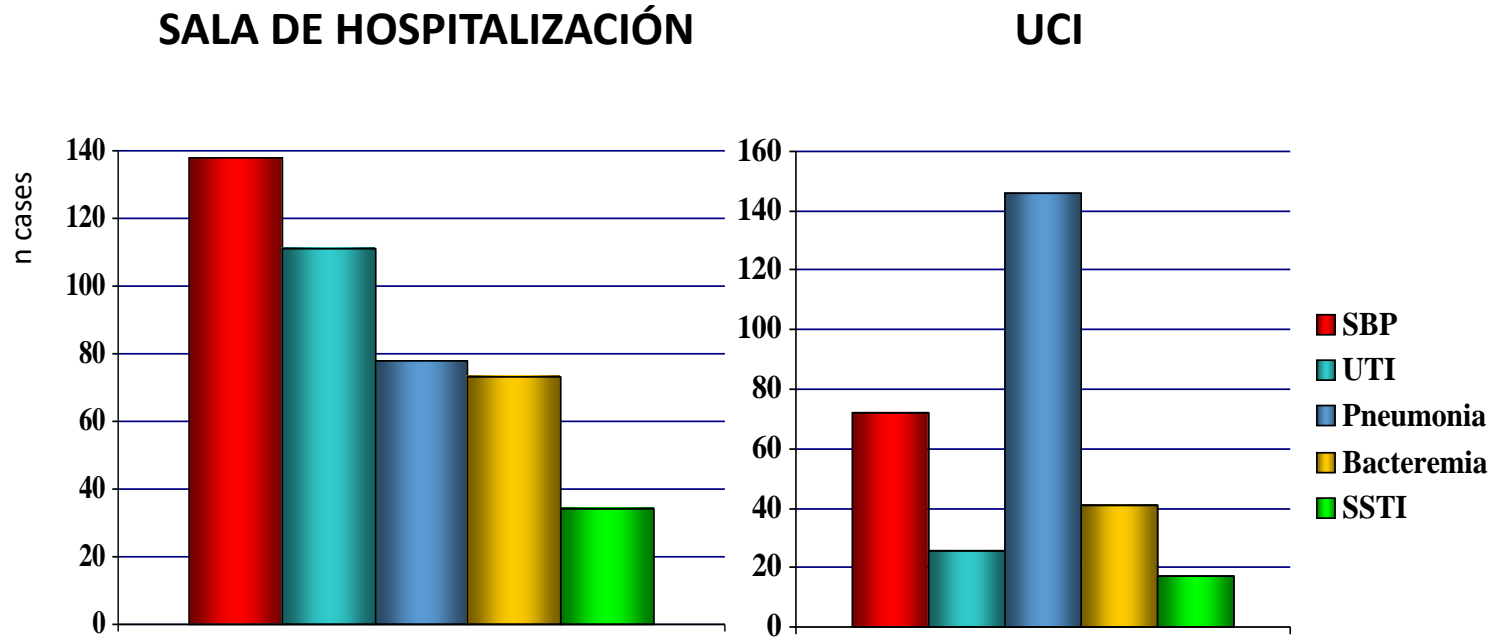
GLOBAL



UCI

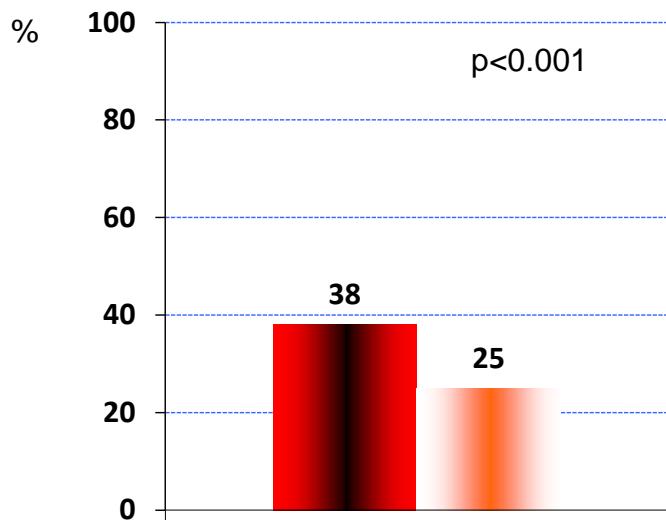


Tipo de infecciones bacterianas

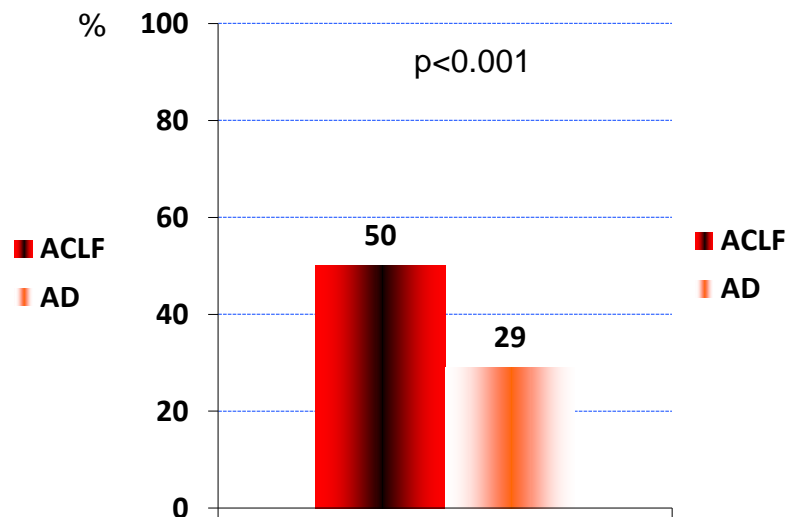


Prevalencia de infección bacteriana ACLF vs AD

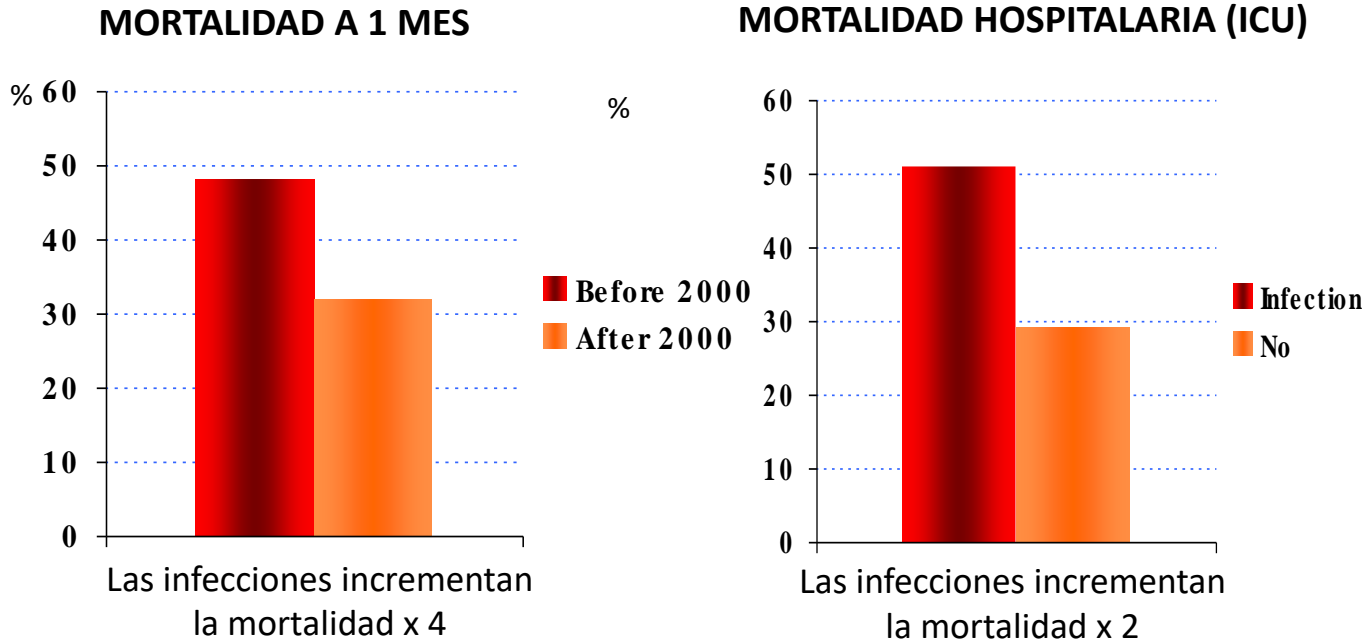
CANONIC



PREDICT



Impacto de la infección bacteriana sobre la mortalidad



Impacto clínico Eventos precipitantes del ACLF

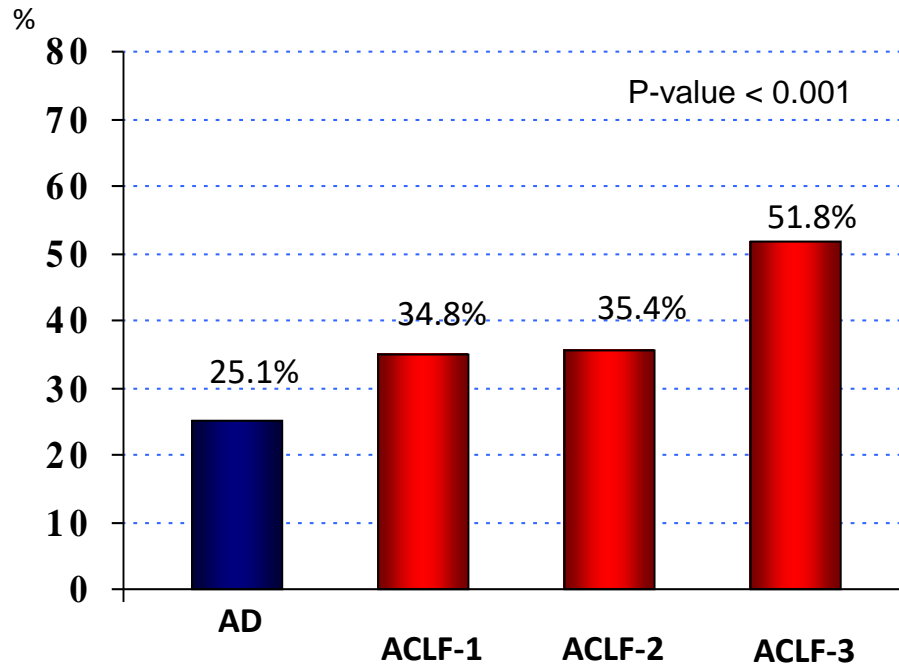
	NO ACLF (N=871)	ACLF (N=417)	p
Infección bacteriana	218 (25%)	160 (38%)	<0.001
Hemorragia GI	99 (16%)	74 (18%)	Ns
Alcoholismo activo*	115 (14%)	89 (23%)	0.0001
Otros EP **	31 (4%)	38 (10%)	<0.001
No EP ***	483 (65%)	124 (43 %)	} <0.001
Cualquier EP ***	327 (39.8%)	215 (54.4 %)	
>1 EP ***	43 (5.2 %)	48 (12.2 %)	<0.0001

* En los 3 meses previos a la inclusión;

** Otros EP: paracentesis evacuadora sin albúmina, TIPS, cirugía mayor, hepatitis aguda .

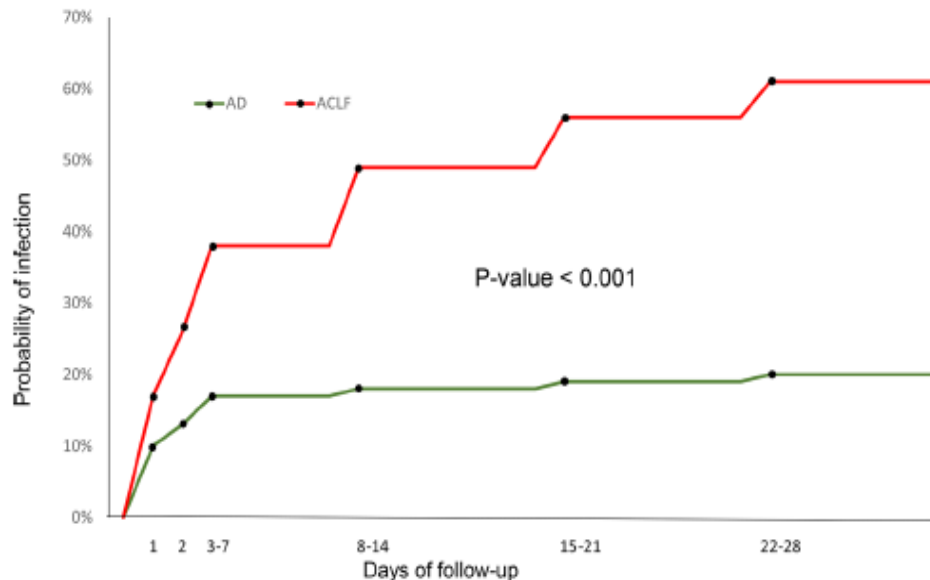
*** Infección bacteriana, alcoholismo activo u otro EP

Prevalencia de infecciones bacterianas en pacientes con AD y con ACLF

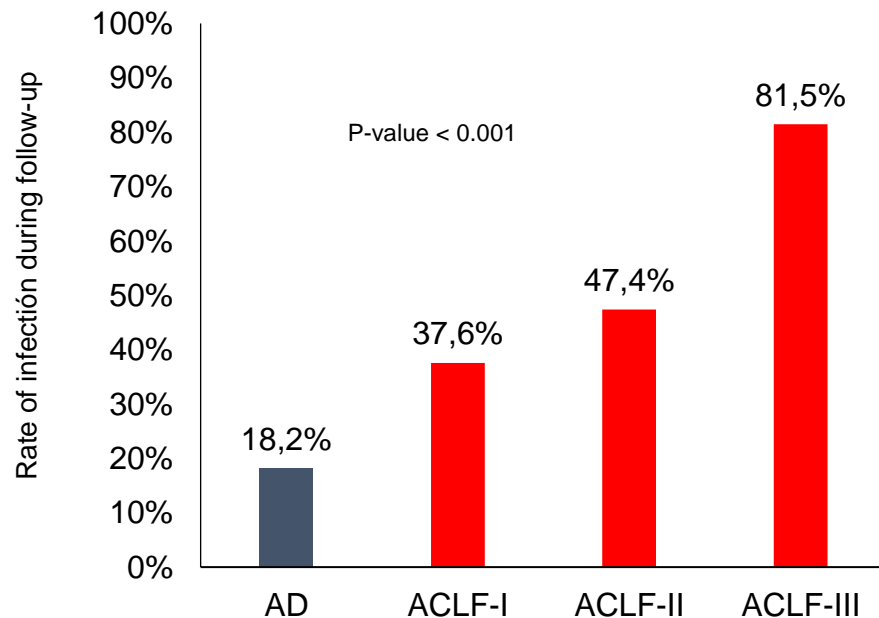


Riesgo de desarrollar infecciones bacterianas en pacientes con AD o ACLF no infectados al ingreso

PROBABILIDAD DE INFECCIÓN



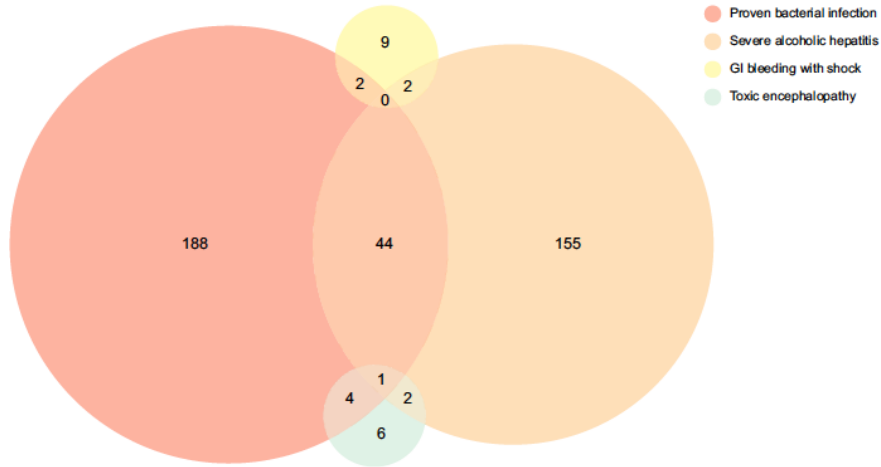
TASA DE INFECCIÓN



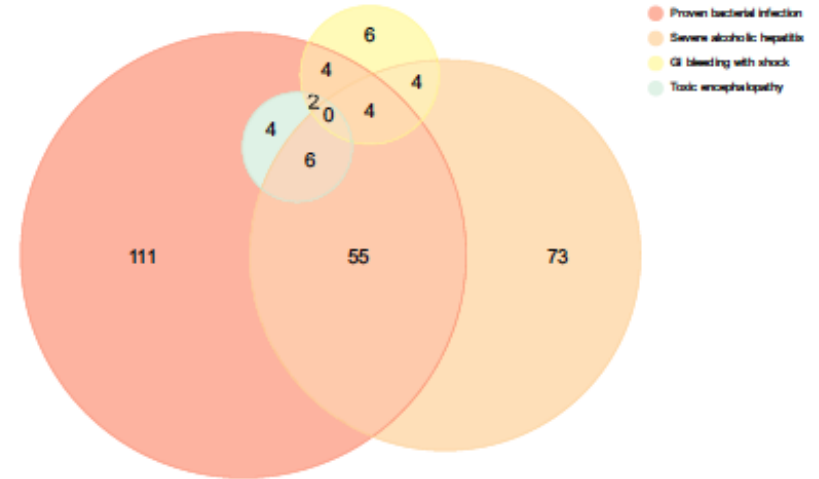
Infecciones bacterianas

Un evento precipitante mayor en pacientes con AD y ACLF

DESCOMPENSACIÓN AGUDA



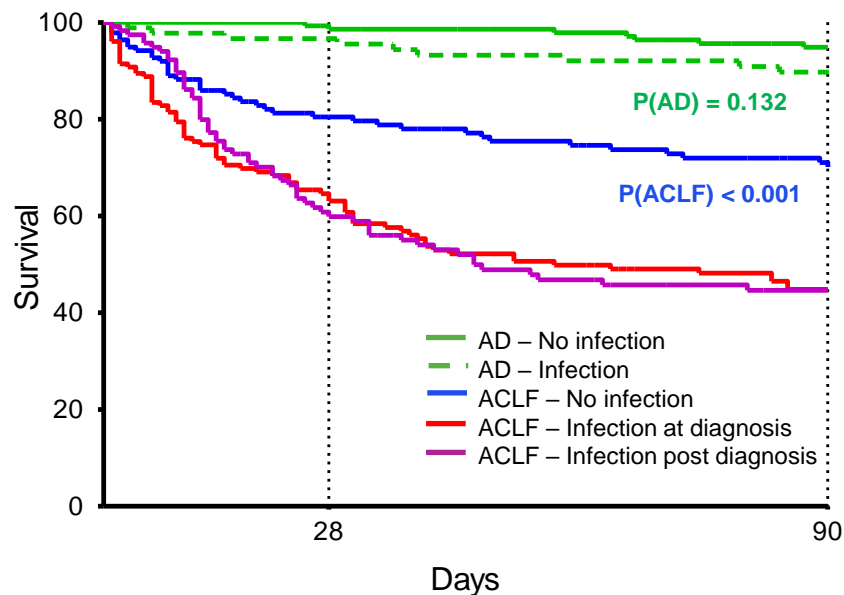
ACLF



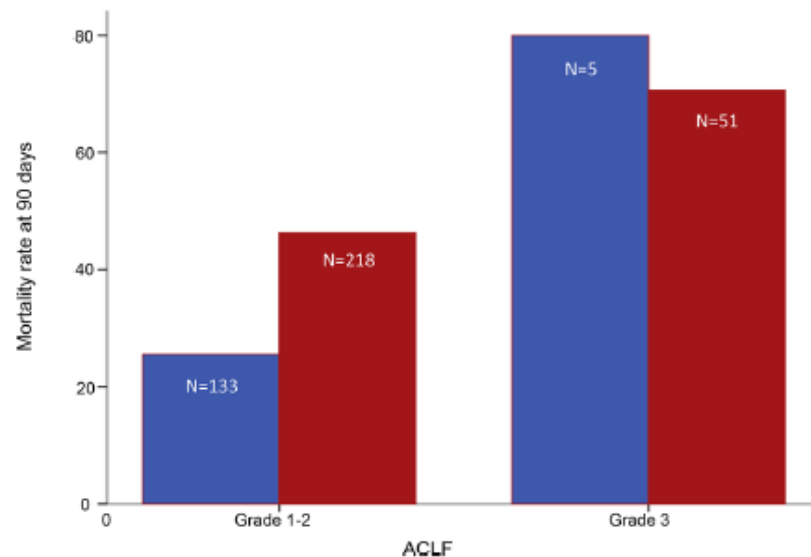
Impacto clínico

Infección bacteriana y supervivencia en pacientes con AD o ACLF

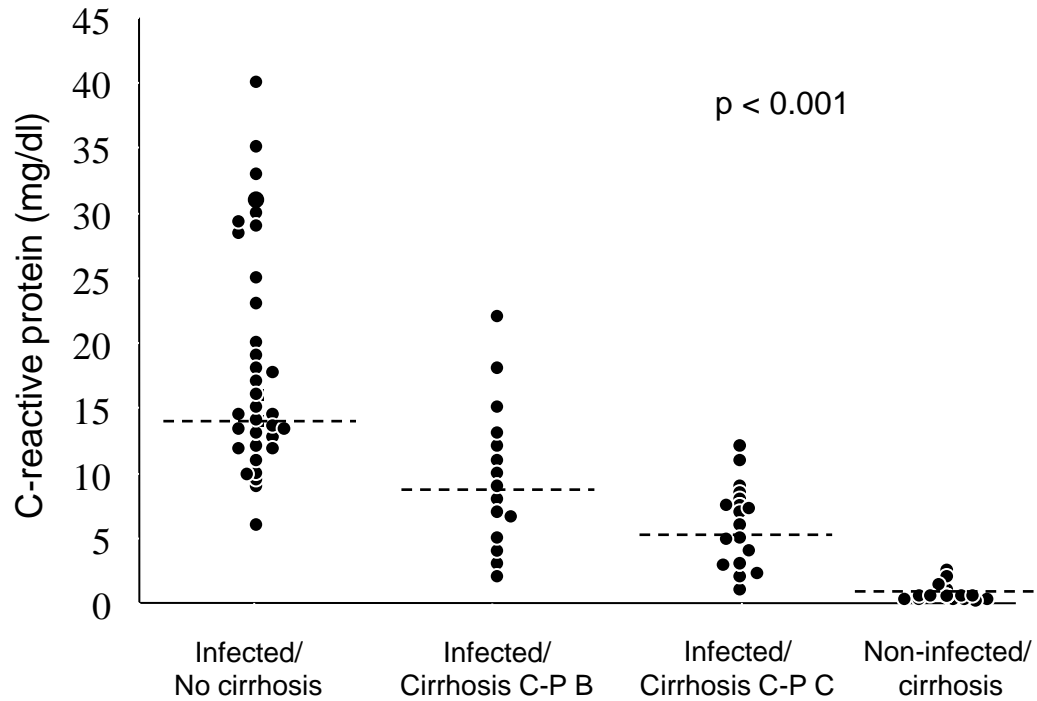
PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA A 90 DIAS



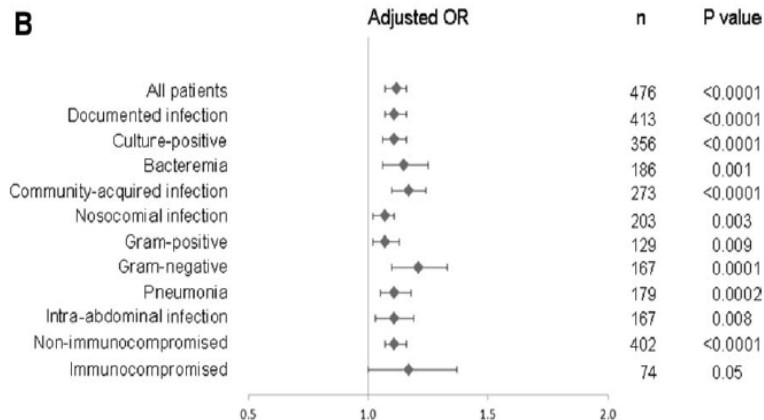
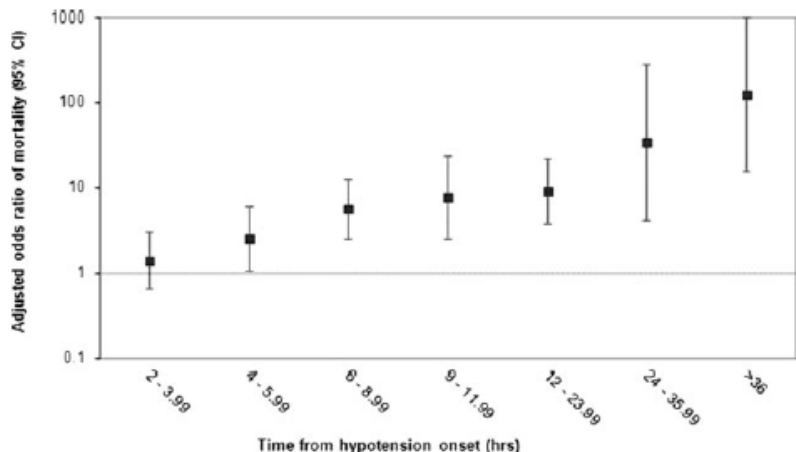
MORTALIDAD A 90 DIAS



Proteina C-reactiva: *E. coli* bacteremia

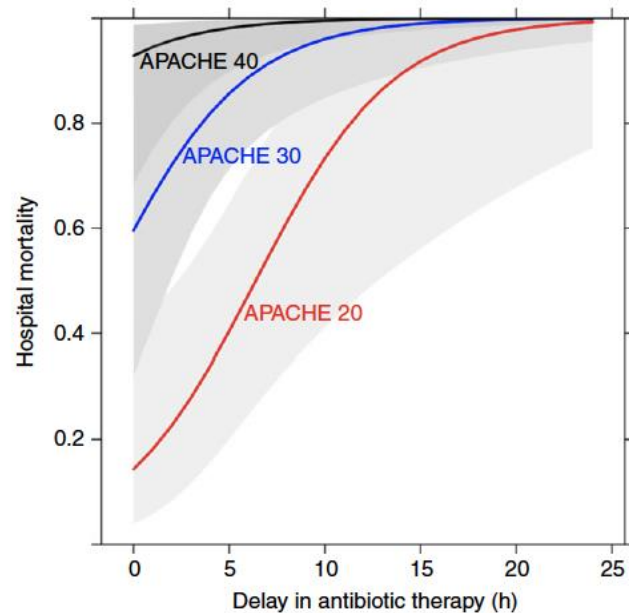
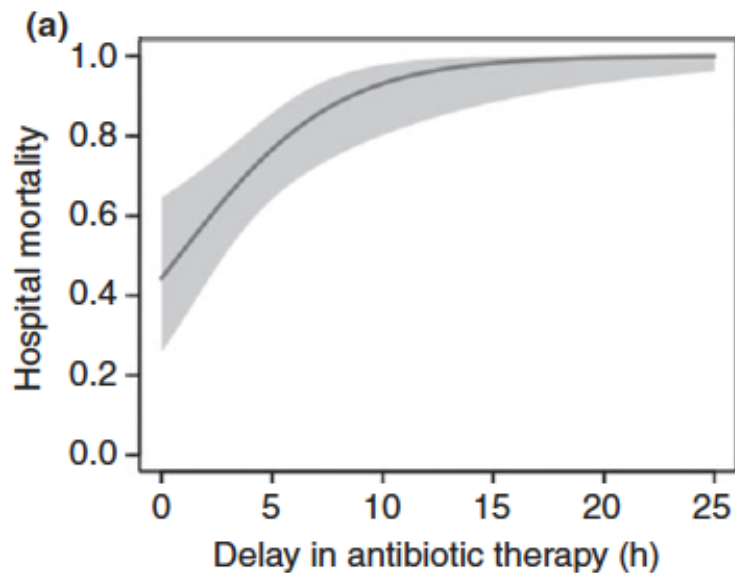


Tratamiento antibiótico empírico precoz y adecuado en el paciente cirrótico con shock séptico. “El concepto de la hora de oro”



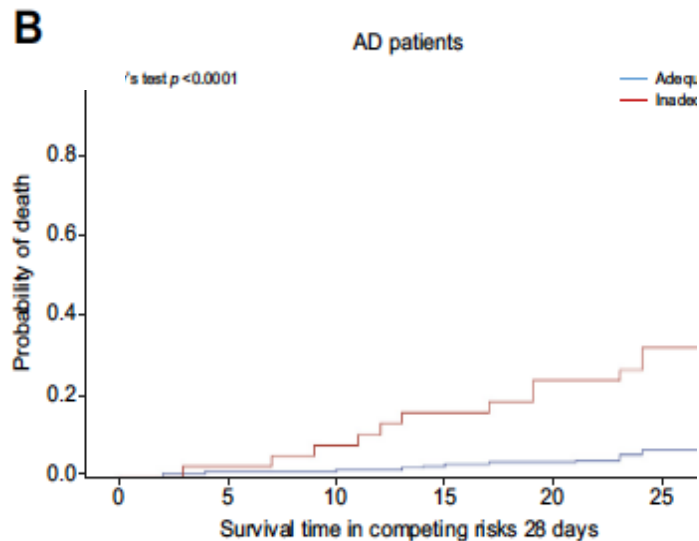
Tratamientos iniciales inadecuados o tardíos aumentan la mortalidad:
8% por hora

Impacto del retraso en la administración del tratamiento antibiótico adecuado en pacientes con PBE y shock séptico

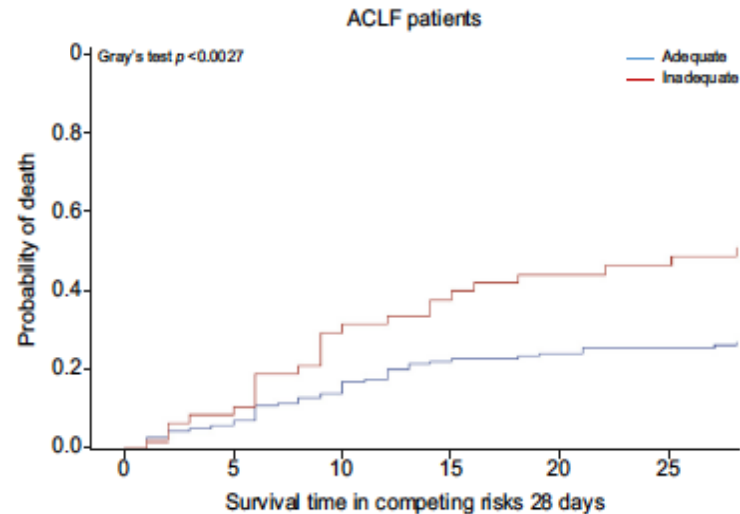


Impacto en la supervivencia de coberturas antibióticas empíricas inadecuadas en pacientes infectados con AD y ACLF

DECOMPENSACIÓN AGUDA



ACLF

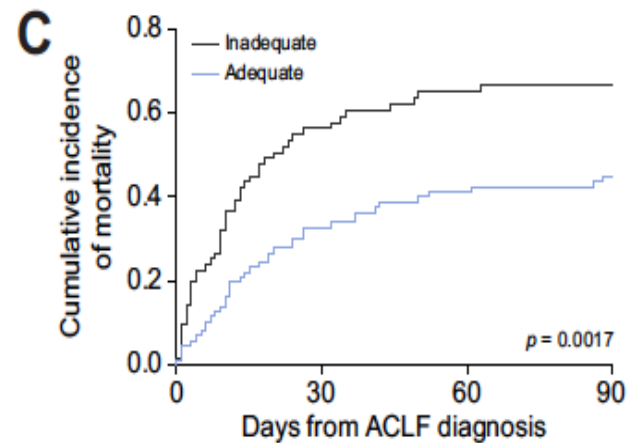
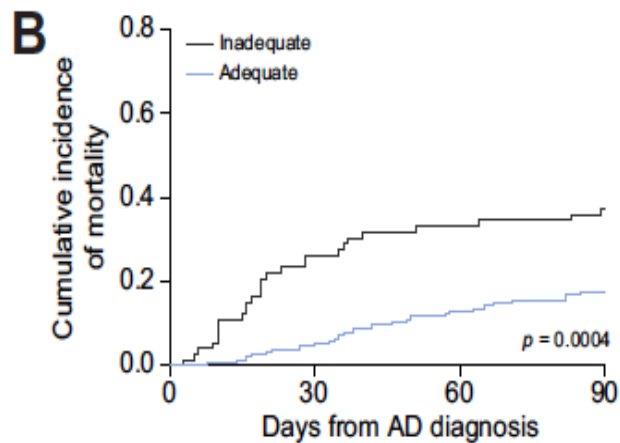
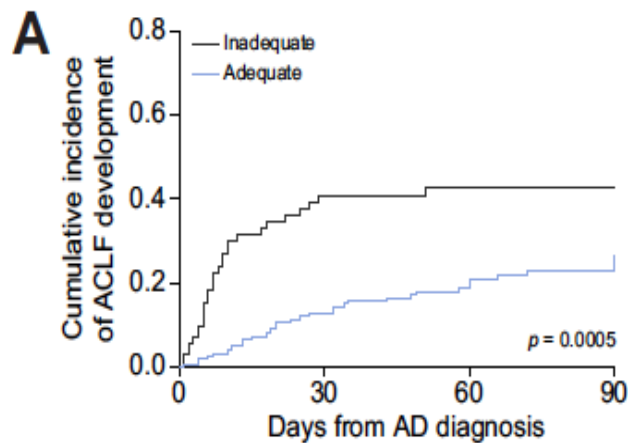


Impacto clínico de coberturas antibióticas empíricas inadecuadas en pacientes infectados con AD y ACLF

RIESGO DE ACLF

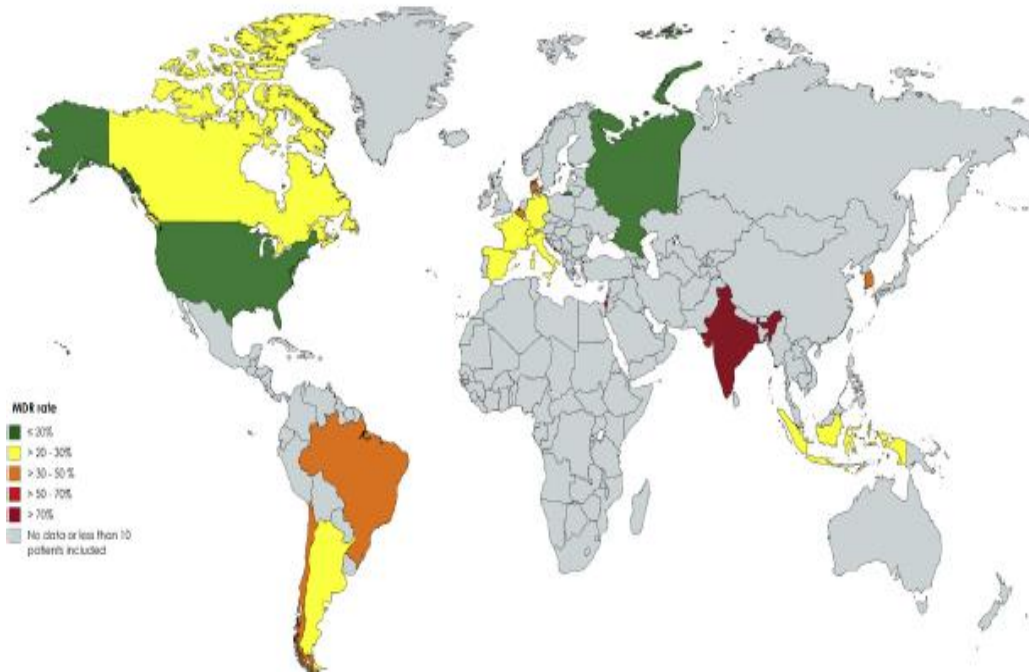
MORTALIDAD AD

MORTALIDAD ACLF



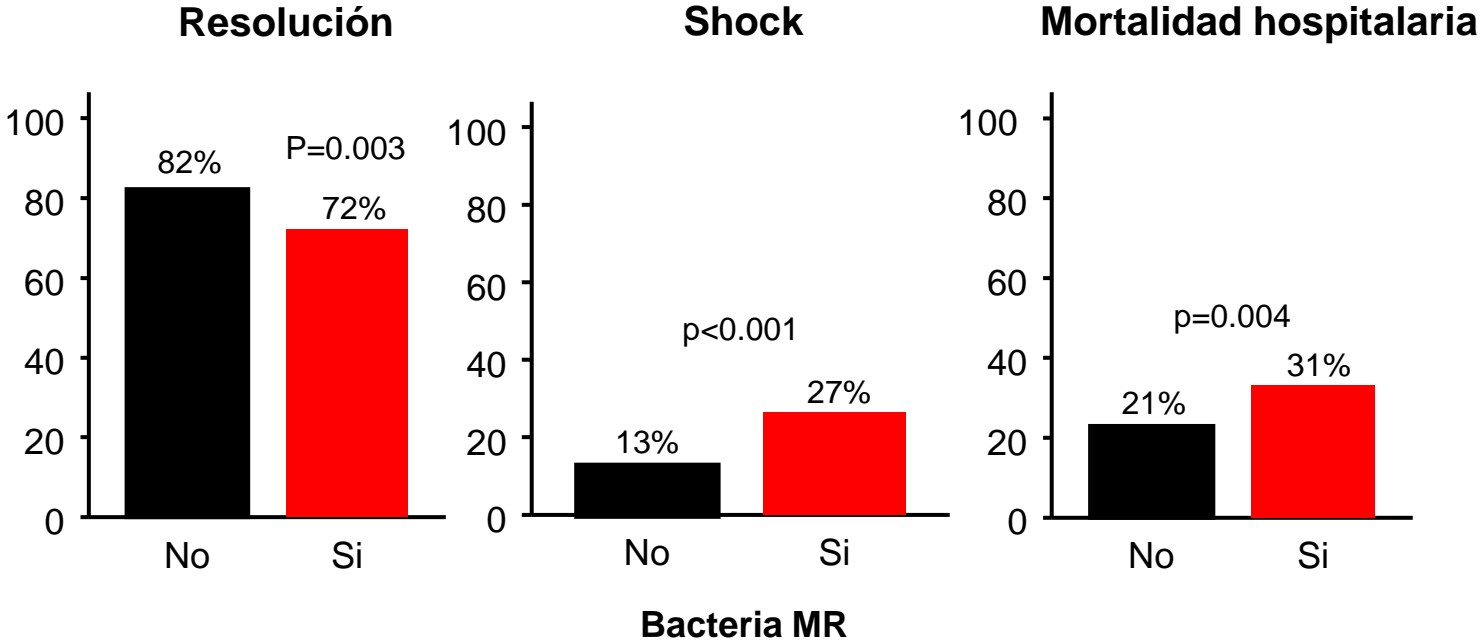
Resistencia antibiótica en la cirrosis

Datos globales del estudio del IAC

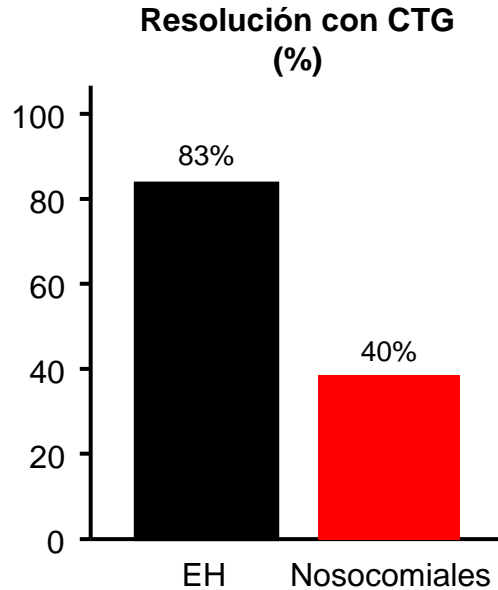


PREVALENCIA GLOBAL : 34%

Impacto clínico de la resistencia antibiótica: global data



Fracaso de las guías basadas en cefalosporinas de tercera generación (CTG)



	EH	Nosocomial	p
PBE	78%	26%	<0.001
ITU	90%	29%	<0.001
Bacteriemia	67%	18%	0.05
Celulitis	82%	50%	ns
Neumonía	67%	44%	ns
Otras	91%	65%	0.005

Tratamiento antibiótico empírico recomendado en la actualidad

Type of infection	Community-acquired infections	Nosocomial infections*
SBP, SBE and spontaneous bacteremia	Cefotaxime or ceftriaxone or amoxicillin/clavulanic acid	Piperacillin/tazobactam ^Δ or meropenem [§] ± glycopeptide [#]
Urinary infections	Uncomplicated: ciprofloxacin or cotrimoxazole If sepsis: cefotaxime or ceftriaxone or amoxicillin/clavulanic acid	Uncomplicated: nitrofurantoin or fosfomicin If sepsis: piperacillin/tazobactam ^Δ or meropenem [§] ± glycopeptide [#]
Pneumonia**	Amoxicillin/clavulanic acid or ceftriaxone + macrolide or levofloxacin or moxifloxacin	Piperacillin/tazobactam ^Δ or meropenem/ceftazidime + ciprofloxacin ± glycopeptide [#] should be added in patients with risk factors for MRSA [†]
Cellulitis	Amoxicillin/clavulanic acid or ceftriaxone + oxacillin	Meropenem/ceftazidime [§] + oxacillin or glycopeptides [#]

SBP, spontaneous bacterial peritonitis; SBE, spontaneous bacterial empyema; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Dosages of antibiotics have not been formally investigated or defined in cirrhotic population and it is advisable to follow standard recommended dosages.

*Recommended empirical treatment also for health-care associate (HCA) urinary infections and pneumonia. Empirical antibiotic treatment of HCA spontaneous infections and cellulitis will be decided on the basis of the severity of infection (patients with severe sepsis should receive the schedule proposed for nosocomial infections) and on the local prevalence of multiresistant bacteria in HCA infections.

^ΔIn areas with a low prevalence of multiresistant bacteria.

[§]To cover extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*.

[#]IV vancomycin or teicoplanin in areas with a high prevalence MRSA and vancomycin-susceptible enterococci (VSE). Glycopeptides must be replaced by IV linezolid in areas with a high prevalence of vancomycin-resistant enterococci (VRE).

**Liver disease is considered as severe comorbidity for community-acquired pneumonia in guidelines.

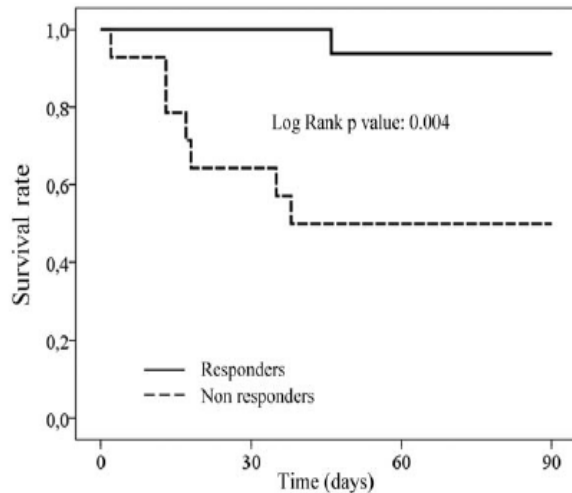
[‡]Antibiotics active against *Pseudomonas aeruginosa*.

[†]Ventilator-associated pneumonia, previous antibiotic therapy, nasal MRSA carriage.

Impacto clínico de coberturas antibióticas activas frente a bacterias multirresistentes adaptadas a la epidemiología local

PBE NOSOCOMIAL

Cefepime vs meropenem+daptomicina



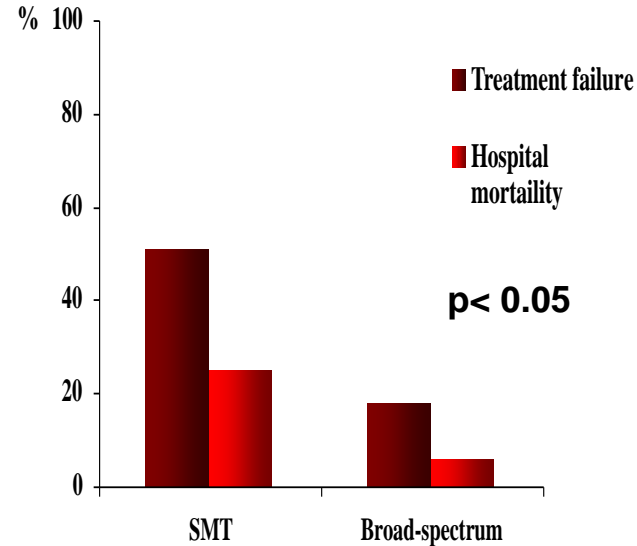
RESOLUTION RATE:

Cefepime: 25%

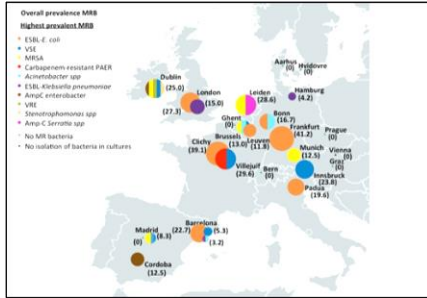
Meropenem+daptomicina: 87%

INFECCIONES HCA

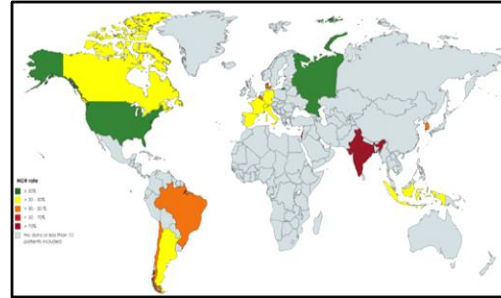
B-lactámicos vs Imipenem+GPC



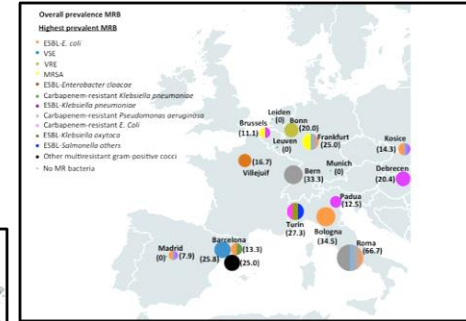
Incremento de la resistencia antibiótica en la cirrosis



2011: 29%

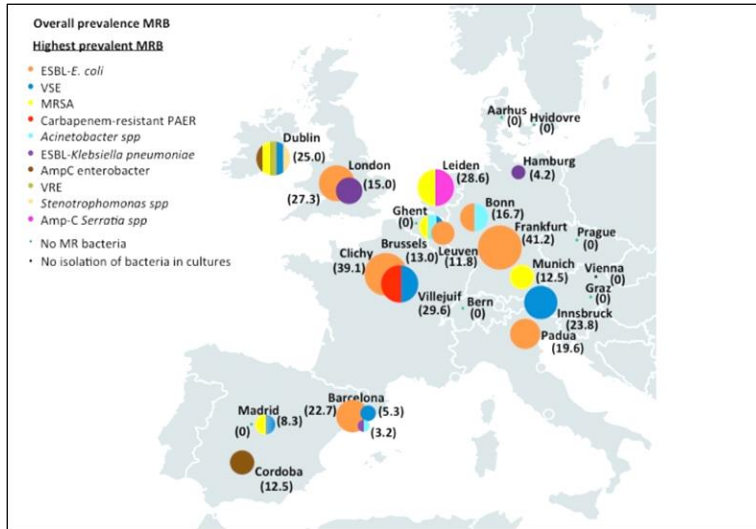


2015-2016: 34%

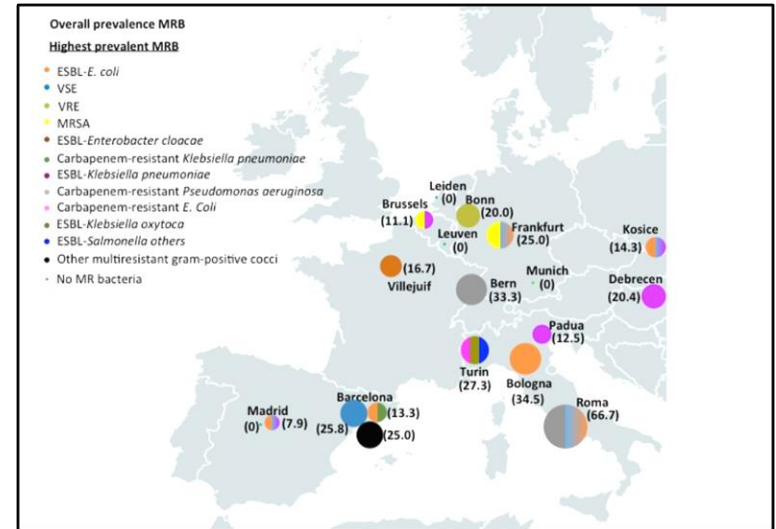


2017-2018: 38%

Incremento de la resistencia antibiótica en la cirrosis



2011: 29%



2017-2018: 38%

Factores de riesgo de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en la cirrosis

Factores de riesgo indiscutibles

Episodio nosocomial

Hospitalización reciente (3 meses)

Antibióticos sistémicos recientes(1 -3 meses)

Procedimiento invasivo reciente (1 mes)

Ingreso en UCI

Infección o colonización reciente por BMR (6 meses)

Potenciales

Decontaminación a largo plazo con norfloxacino

ACLF

Diabetes mellitus

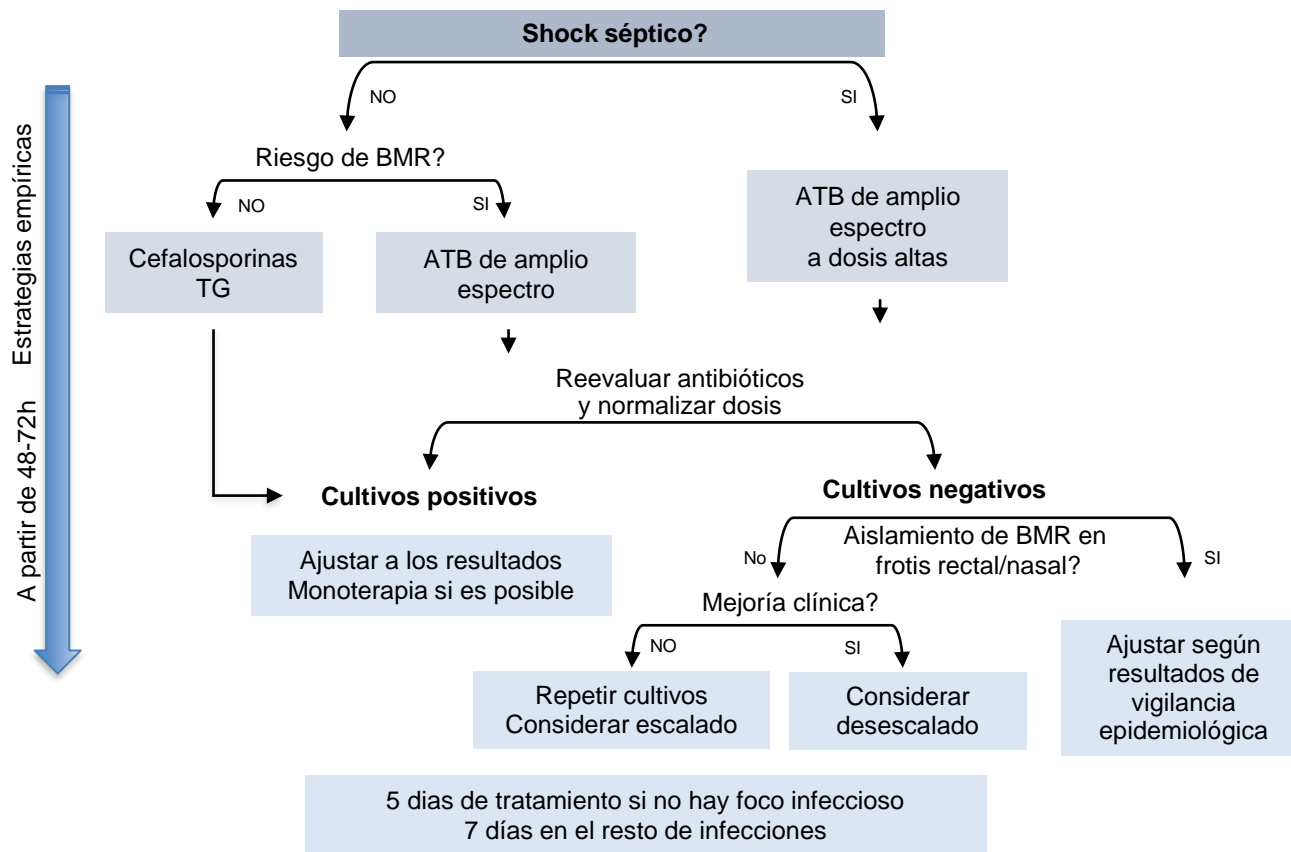
Principales bacterias MR

Bacteria MR	ESBL-producing Enterobacteriaceae	Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae	Carbapenem-resistant non-fermentative bacteria		MRSA	VRE
Main species	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecium</i>
Resistance mechanism	β -lactam hydrolysis	β -lactam hydrolysis	Restricted permeability Efflux pumps β -lactam hydrolysis	β -lactam hydrolysis	Target modification	Target modification
Main reservoir	Intestinal tract	Intestinal tract	Intestinal tract	Intestinal tract	Oropharynx	Intestinal tract

Estrategias sugeridas para prevenir el desarrollo de la resistencia antibiótica en la cirrosis

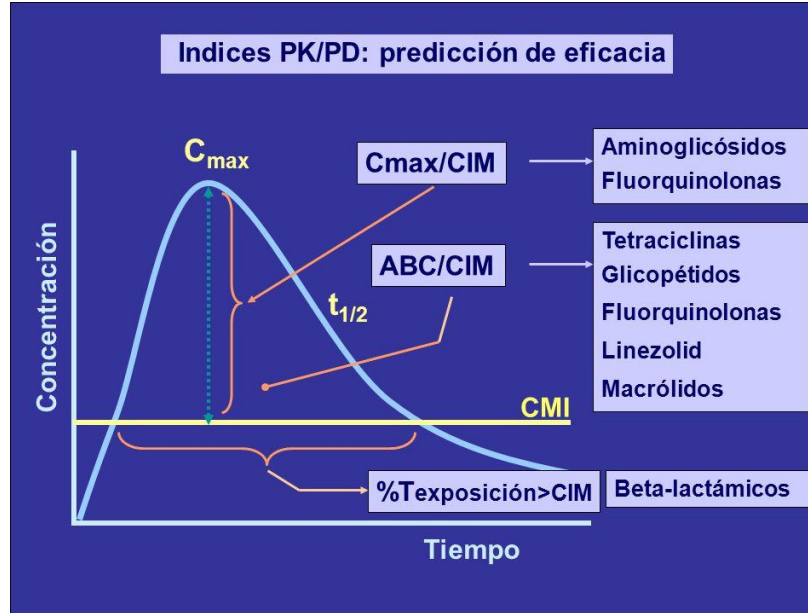


Esquemas empíricos sugeridos en pacientes con shock séptico y reglas de desescalado



Indices PK/PD

Relacionan parámetros PK del antibiótico con su capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano

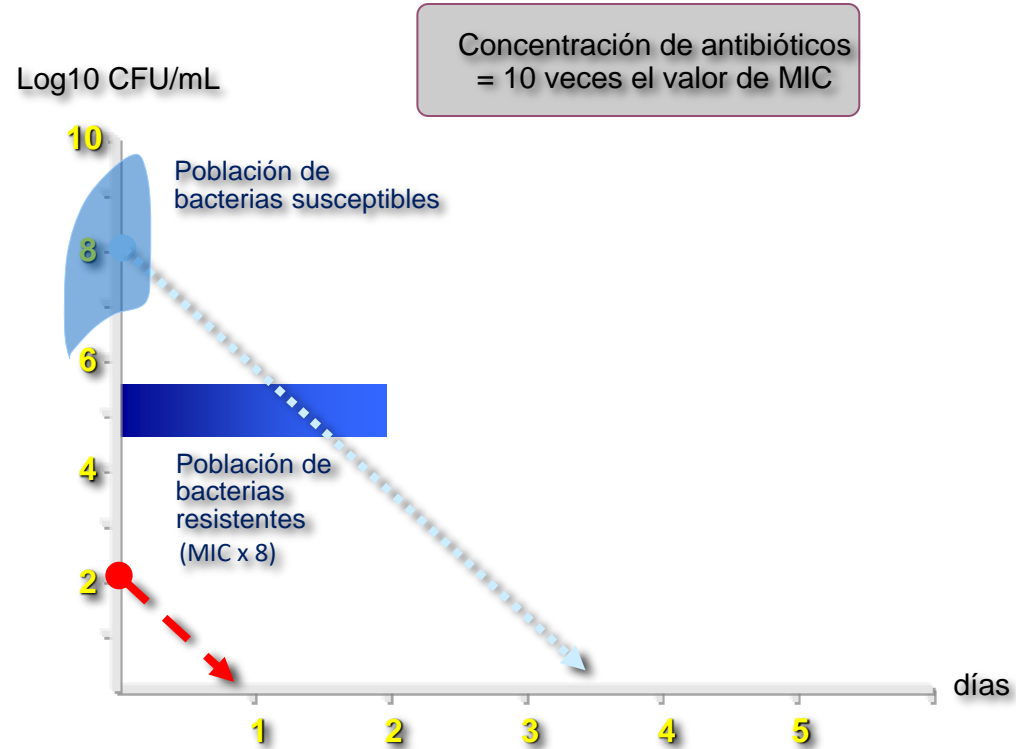


C_{max} o pico/CMI

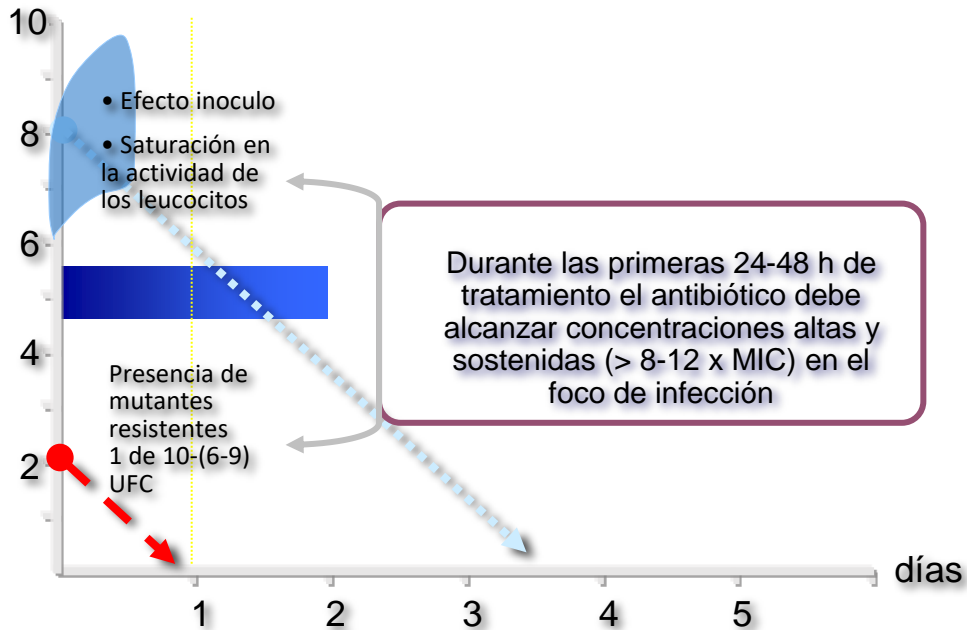
AUC/CMI

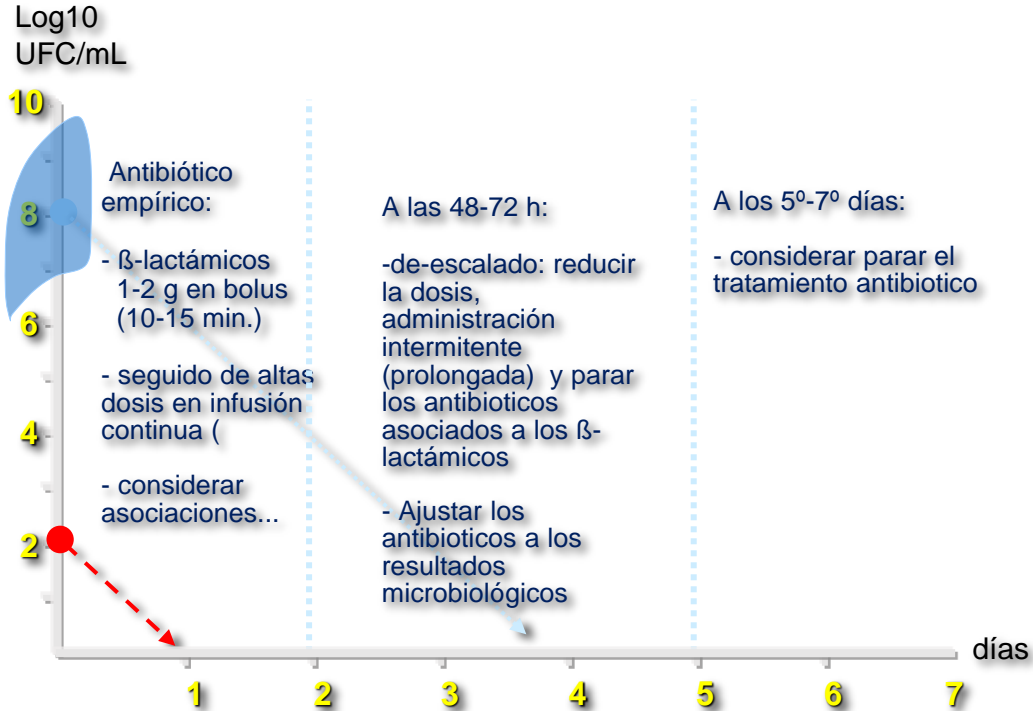
%t > CMI tiempo entre dos dosis en el que la concentración del fármaco está por encima de la CMI: 50-100%

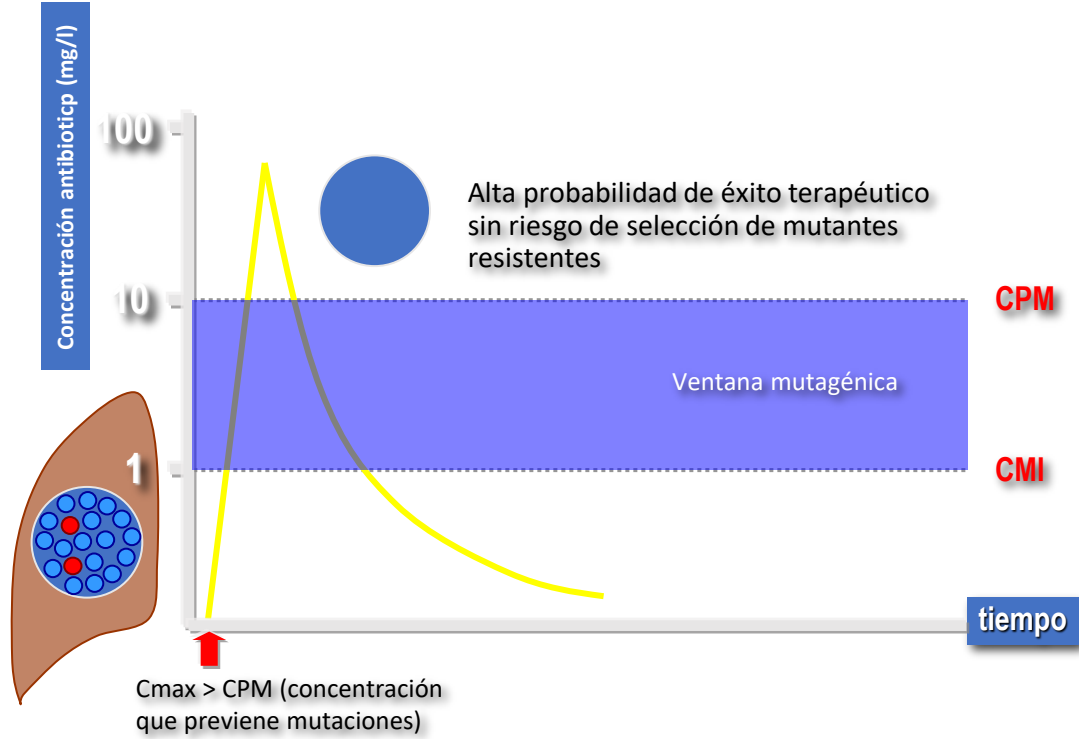
Optimización farmacocinética de las dosis de antibióticos y de su eficacia



Log10 CFU/mL







Optimización farmacocinética en el paciente grave

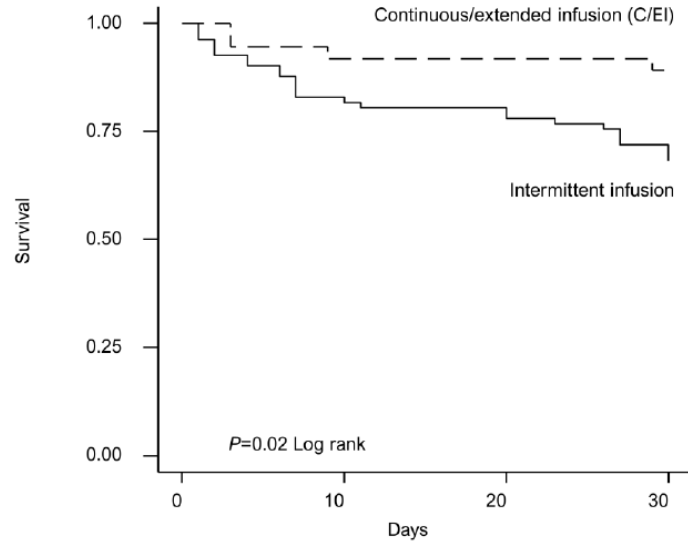
Table 6. Proposed empirical doses and ways of administration of the main antibiotics in patients with septic shock.

Antibiotic and initial dose*	Doses during the first 48-72 hours and mode of administration	De-escalation after 72 hours ^o
Ceftriaxone 2 g	1 g/12 hours	1 g/12-24 hours
Cefotaxime 2 g	6-8 g/day in continuous infusion ^o	1-2 g/8 hours
Ceftazidime 2 g	6 g/day in continuous infusion ^o	1-2 g/8 hours
Meropenem 2 g	6 g/day in continuous infusion ^o	1-2 g/8 hours
Piperacillin-tazobactam 4 g-0.5g	16-2 g/day in continuous infusion ^o	4 g/6-8h
Ceftazidime-avibactam 2.5 g	7.5 g/day in continuous infusion ^o	7.5 g/day in continuous infusion ^o
Ceftolozane-tazobactam 1.5g (3 g in case of pneumonia)	4.5 or 9 g in continuous infusion ^o	4.5 or 9 g in continuous infusion ^o
Levofloxacin 1,000 mg	500 mg/12 hours	500 mg/24 hours
Ciprofloxacin 600 mg	400 mg/8 hours	400 mg/12 hours
Tigecycline 200 mg [#]	100 mg/12 hours [#]	50 mg/12 hours [#]
Metronidazole 1,000 mg	500 mg/6 hours	500 mg/8 hours
Clindamycin 900 mg	600 mg/6 hours	600 mg/6 hours
Vancomycin 20 mg/kg	15-20 mg//kg/12 hours	Adjust by TDM
Teicoplanin 12-15 mg/kg	8-12 mg/kg/day	8 mg/kg/day
Linezolid 600 mg	600 mg/12 hours	600 mg/12 hours
Daptomycin 10-12 mg/kg [§]	8-12 mg/kg/day	6-12 mg/kg/day
Amikacin 25 mg/kg-	20 mg/kg/day	Consider stopping or adjust by TDM
Gentamicin 7-9 mg/kg-	7 mg/kg/day	Consider stopping or adjust by TDM
Tobramycin 7-9 mg/kg-	7 mg/kg/day	Consider stopping or adjust by TDM
Fosfomycin 4 g	200-300 mg/kg/day in continuous infusion ^o	2 g/6 hours
Colistin 6-9 MIU	4.5 MIU/12 hours	3 MIU/12 hours

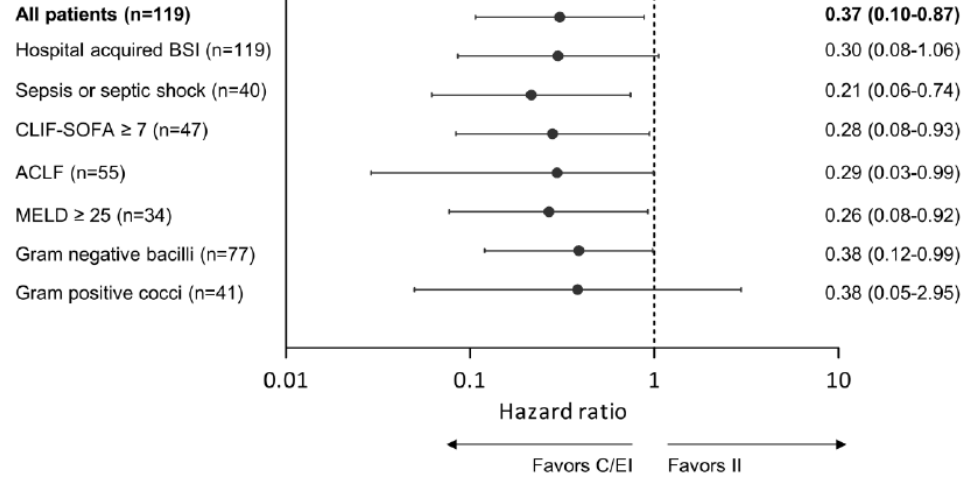
Nuevos antibióticos activos frente a bacterias MR

	Ambler Class	Enzimas	Fármacos con actividad in vitro								
			Beta-láctámicos clásicos	Carbapenems	Ceftazidima-avibactam	Ceftolozano-tazobactam	Cefiderocol	Meropenem vaborbactam	Aztreonam - avibactam		
β-lactamasas	Serina	A	KPC			✓		✓	✓	✓	✓
			CTX-M	+/-	✓	✓	+/-	✓	✓	✓	✓
			TEM, SHV	+/-	✓	✓	+/-	✓	✓	✓	✓
		C	AmpC	+/-	✓	✓	+/-	✓		✓	
		D	OXA-48			✓		✓		✓	
	Metallo	B	NDM					✓		✓	
			VIM					✓		✓	
			IMP					✓		✓	

Infusiones extendidas de Beta-lactámicos: impacto clínico



Number at risk				
	0	10	20	30
Intermittent infusion	82	68	66	59
C/EI	37	34	34	33



Colonización rectal por BMR en el paciente cirrótico crítico

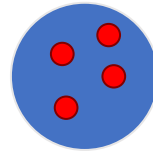
PREVALENCE

HOSPITAL CLINIC BARCELONA
2015-2016



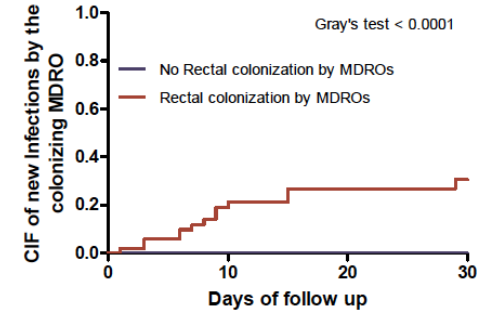
486 critically ill patients, 129 with cirrhosis
Prevalence of MDRO rectal colonization: 32.7%
Prevalence in patients with cirrhosis: 42.6%

PREDOMINANT COLONIZING STRAIN



Extended-spectrum
beta-lactamase-*Enterobacterales*

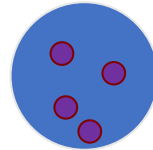
HIGHER RISK OF INFECTION BY THE COLONIZING BACTERIA



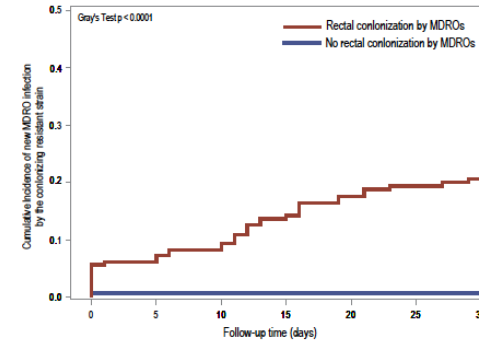
GOETHE UNIVERSITY FRANKFURT
2010-2018



421 critically ill cirrhotic patients
Prevalence of MDRO rectal colonization: 47%

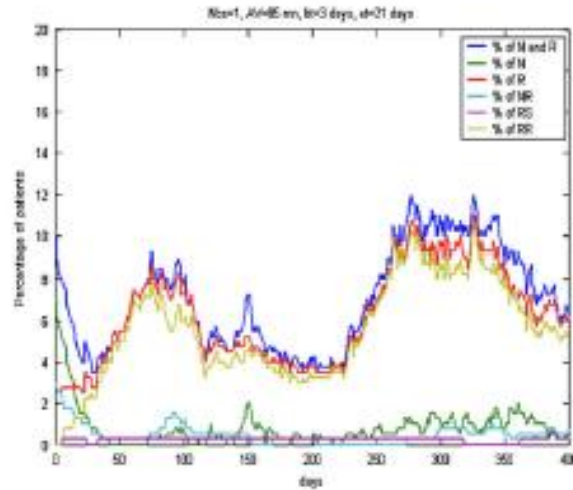


Vancomycin-resistant enterococci

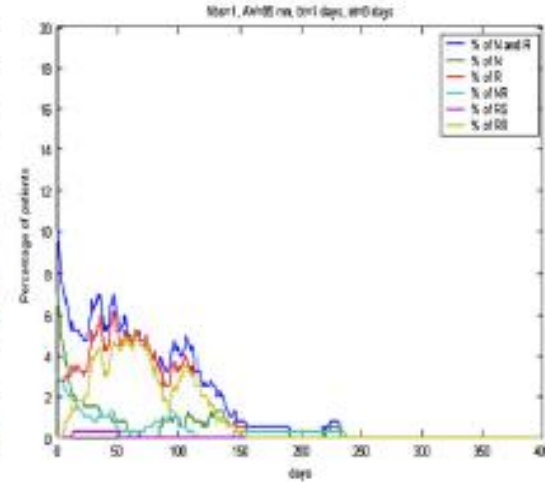


Modelando la resistencia antibiótica

Impacto de minimizar la duración del tratamiento antibiótico

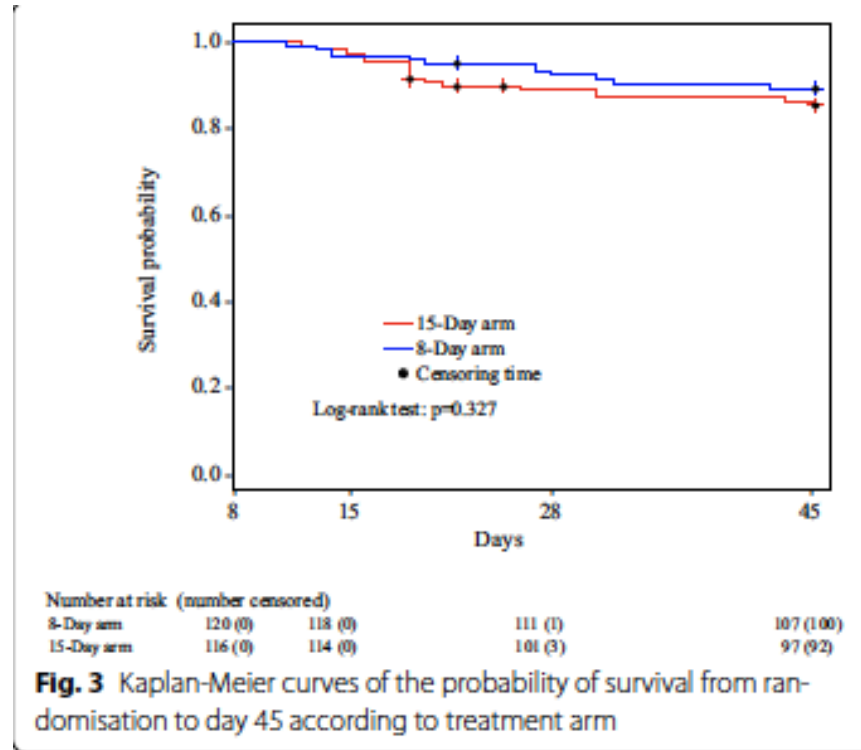


ATB se inician el día 3 y
se paran el 21 →
Las cepas resistentes se se
convierten en endémicas



ATB se inician el día 1 y
se paran el 8 →
Cepas sensibles y
resistentes son eliminadas

Antibioterapia de corta duración en el paciente crítico Infecciones intra-abdominal



Indicaciones actuales de la profilaxis antibiótica en la cirrosis

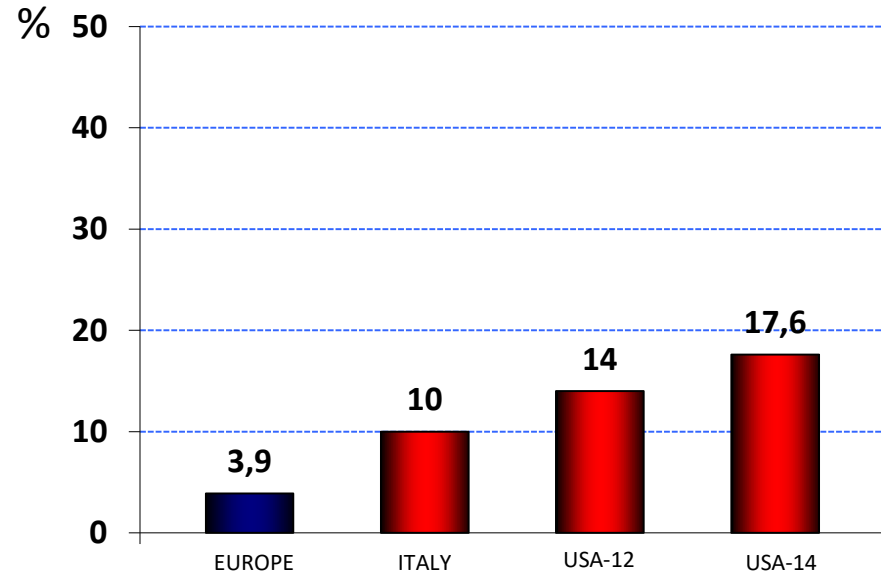
Indication	Antibiotic and dose	Duration
Secondary prophylaxis of SBP Upper gastrointestinal bleeding	Norfloxacin 400 mg/d or ciprofloxacin 500 mg/d PO Norfloxacin 400mg/12h or ciprofloxacin 500 mg/12h PO in compensated cirrhosis IV ceftriaxone 1gr/d in patients with: - Ascites, jaundice, hepatic encephalopathy or malnutrition - Those already on quinolone prophylaxis - In areas with a high prevalence of quinolone-resistant bacteria - Active bleeding IV ertapenem 1gr/d in patients colonized by ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i>	Long-term: until LT Short-term: 5-7 days
Primary prophylaxis of SBP Patients with low protein ascites (<15g/l) and advanced cirrhosis*	Norfloxacin 400mg/d or ciprofloxacin 500 mg/d PO	Long-term: until LT or clinical improvement

Legend: SBP: spontaneous bacteria peritonitis; LT: liver transplantation;

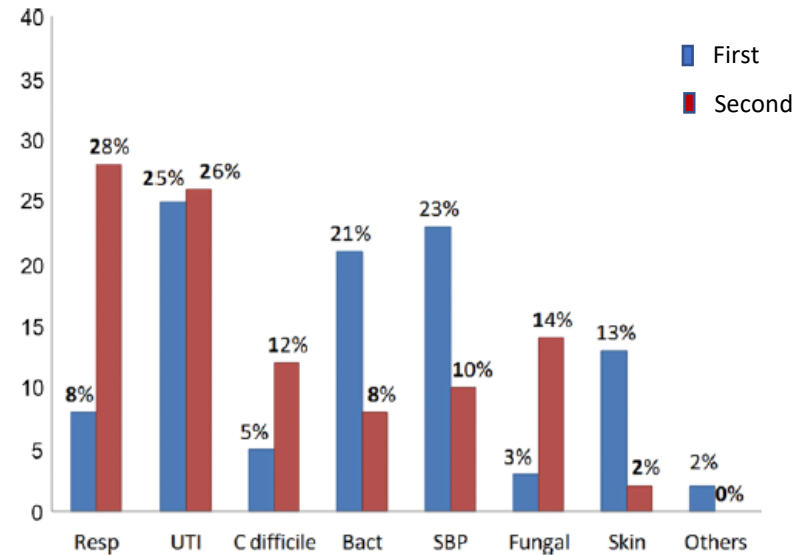
*Child-Pugh C or Child- Pugh ≥ 9 points with serum bilirubin ≥ 3 mg/dl and/or serum creatinine ≥ 1.2 mg/dl, BUN ≥ 25 mg/dl, serum sodium ≤ 130 mEq/L

Infecciones fúngicas en la cirrosis

PREVALENCIA



SEGUNDA INFECCION

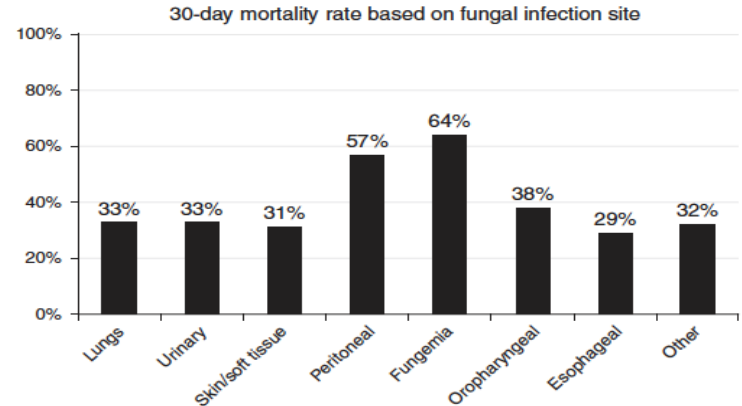


Infección fúngica

FACTORES DE RIESGO

Invasive candidiasis	Invasive aspergillosis
Abdominal surgery Recent broad-spectrum antibiotic exposure Central venous catheter, total parenteral nutrition AKI-Renal replacement therapy Prolonged stay in the ICU Diabetes mellitus	Prolonged steroid therapy Poor liver function Prolonged stay in the ICU
Multifocal colonization by Candida ACLF Steroid therapy Malnutrition	ACLF Renal replacement therapy Malnutrition

MORTALIDAD



Antifungal therapy

Recommendations

- For adults with sepsis or septic shock at high risk of fungal infection, we **suggest** using empiric antifungal therapy over no antifungal therapy
Weak recommendation, low quality of evidence
- For adults with sepsis or septic shock at low risk of fungal infection, we **suggest against** empiric use of antifungal therapy
Weak recommendation, low quality of evidence

Conclusiones

- Las infecciones bacterianas son extremadamente frecuentes en la cirrosis descompensada y frecuentemente causan o complican la evolución de los pacientes.
- Su patogenia es multifactorial. Elemento primordial en infecciones espontáneas: translocación bacteriana.
- Su prevalencia es especialmente alta en pacientes con ACLF grave.
- La resistencia antibiótica constituye un problema especialmente prevalente y relevante en el paciente cirrótico. Estas infecciones aumentan el riesgo de shock, ACLF y la mortalidad a corto plazo
- El tipo de BMR varía de manera marcada entre regiones y hospitales. Las coberturas antibióticas empíricas deben adaptarse a la epidemiología local y a la gravedad de la infección

Conclusiones

- Los pacientes con shock séptico deben recibir coberturas de amplio espectro adaptadas al patrón local de resistencia antibiótica
- Pautas de optimización antibiótica (empleo de altas dosis en las primeras 48-72h; infusiones continuas o extendidas de β -lactámicos) son recomendadas en la actualidad en el paciente grave.
- Los esquemas empíricos deben ser de-escalados rápidamente. La duración del tratamiento debe reducirse a 5-7 días en la mayor parte de las infecciones para prevenir el desarrollo de BMR.
- Las políticas de de-escalado deben basarse en pruebas microbiológicas rápidas y probablemente en la vigilancia epidemiológica.
- El tratamiento de las BMR puede requerir el empleo de nuevos antibióticos activos frente a bacilos gram-negativos (ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, cefiderocol, etc.) o CGP (ceftarolina, ceftobiprole, tedizolid, etc.).
- La infección fúngica suele complicar la evolución de los pacientes con ACLF y se asocia a un mal pronóstico.

Bibliografía principal

- Fernández J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: the MDRO challenge. J Hepatol 2021; 75 suppl 101-117.
- Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. J Hepatol 2016;65:1043-1054.
- Rajiv Jalan; Javier Fernández; Reiner Wiest; et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. Journal of hepatology. 60 - 6, pp. 1310 - 1334. 06/2014. ISSN 1600-0641.
- EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-460.
- <https://easl.eu/publications/clinical-practice-guidelines/>.
- <https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines>.
- <http://ww2.aeeh.es/guías-clínicas/>