

¿Cuál es la mejor estrategia de prevención y tratamiento de infecciones en el paciente con falla hepática fulminante? Análisis de un caso y revisión del tema.

Dra. Mariana Montamat, Residente de Infectología-Argentina, Pasante de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. (Ude LaR).

TUTOR, Dr. Julio Medina, Prof. Agdo la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. (Ude LaR).
Marzo 2012



Caso clínico:

- Paciente de sexo femenino 49 años de edad. Oriunda de Aigua, Maldonado.
- Antecedentes Personales: consumo crónico de AINES, menometrorragia, anemia crónica no estudiada. Niega hábitos tóxicos.
- Antecedentes Epidemiológicos / Factores ambientales: ausentes.
- Niega ingesta de fármacos o hierbas medicinales.

MOTIVO DE CONSULTA: ICTERICIA + COLURIA.



25/12/2011 :

- Paciente refiere comenzar con coluria e ictericia días previos a la consulta. Niega prodromos o síntomas acompañantes .
- Al examen: Hemodinamicamente estable, afebril, sin signos de enfermedad hepática crónica. Ictericia universal.



Glóbulos Blancos (GB)	12000	
Hemoglobina (Hb)	10	
Hematocrito (Hto)	29,7	
Plaquetas	127000	
GOT	1020	
GPT	406	
GGT	104	
Tiempo de Trombina (TP)	20%	
IRN	1,89	
Bilirrubina Directa (BD)	22,9	
Álbumina	4,5	
Glucemia	59	
Factor V	48%	(60-140%)
Factor VIII	269	(55-170)



- Se hace diagnóstico de **Falla Hepática Fulminante.**



Falla Hepática Aguda (FHA)

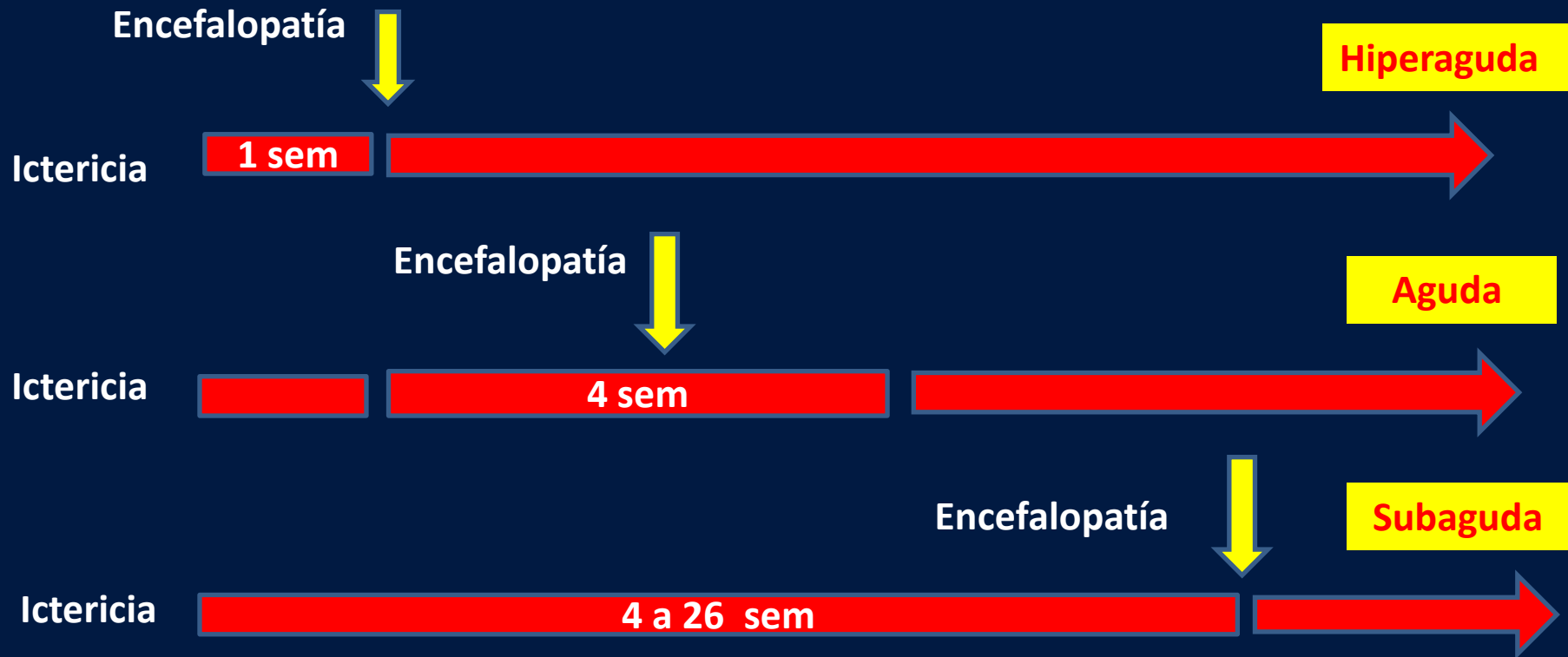
- Desorden potencialmente reversible que resulta en lesión severa hepática con la aparición de encefalopatía dentro de las 8 semanas del inicio de los síntomas en ausencia de enfermedad hepática pre-existente.
- En la actualidad se define: Síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de coagulopatía y cualquier alteración del estado neurológico dentro de las 26 semanas del inicio de una enfermedad hepática aguda.



W Bernal, G Auzinger, A Dhawan, J Wendon . Acute liver failure. *Lancet* **2010**; 376: 190–201
Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, et al: Acute liver failure: Summary of a workshop.
Hepatology **2008**; 47:1401-1415.

Falla Hepática Fulminante

Formas de presentación



O'Grady, Acute Liver Failure. *Lancet* 1993

Falla Hepática Aguda

- Incidencia 1-6 casos/millón/año.
- Causas: criptogénica. Infecciones virales. Fármacos (paracetamol, anticonvulsivantes). Autoinmune.
- Mortalidad elevada, 80% debida a complicaciones infecciosas.



25/12/11 se solicita :

- Estudios complementarios de imagen.
- Serologías.
- Perfil inmunológico.



Diagnósticos presuntivos:

- Ingesta de tóxicos (Amanita Phalloides, Hidrocarburos volátiles) o medicamentos (Paracetamol Halotano Isoniazida Indometacina).
- Infección por virus hepatotropo.
- Enfermedad autoinmune.
- Alteraciones vasculares del hígado. (Síndrome de Budd Chiari, Hígado de shock).



16/02/12: La paciente es derivada al Hospital de Clínicas con diagnóstico de **Falla Hepática Aguda en estudio.**



Resultados:

- Ecografía y TAC abdominal: dentro de parámetros normales.

Fibrogastroscofia (FGC): Normal.

- Serologías para VHB, VHA, VHC, VHE, Chagas : NO REACTIVAS. Toxoplasmosis; IgG147; CMV; IgG; 612.
- Perfil inmunológico: ANA, ASMA, LKM, Anti musculo liso : NEGATIVOS.



20/01/2012 :

- Tendencia al sueño, sin foco neurológico.
- Profundiza encefalopatía.
- Al examen: Hemodinamicamente estable, afebril, Ictericia universal. Encefalopatía grado II, Ascitis.



20/01/12 :

Es derivada al Hospital
Militar para valoración de
Trasplante Hepático.





Resumiendo

Mujer 49 a
AINES meno-
metrorragia
anemia

Sin fiebre
GB y BD
estables

Coluria
ictericia

**Dx: Falla
hepática aguda
de causa no
establecida
(¿ingesta de
indometacina?)**

GOT x20
TP 40%
IgMVHA-
HBsAg-
Antic HB-
VHC – ANA
– ANCA -
LKM -
ASMA-

**Paciente en estado crítico, con FHA y riesgo
de sepsis (disfunción del sistema retículo
endotelial y disminución de la
opsonización).**

Ecografía,
TAC y FGC
s/p



25/12

16/01

Día

¿Qué porcentaje de pacientes con FHA desarrolla una infección?

- 20 %
- 50 %
- 70 %
- 80 %

Los focos infecciosos más frecuentes son el abdominal y el respiratorio, seguidos del urinario.

Sass D, Shakil O. Fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation*, **2005**;11: 594-605
Lumbreras C, Lizasoain M, Moreno E, Aguado JM, Gomez R, García I, et al. Major bacterial infections following liver transplantation: A prospective study. *Hepato-Gastroenterology* **1992**; 39: 287-376.



¿Cuáles son los microorganismos más frecuentemente hallados en este tipo de pacientes?

- *Staphylococcus* spp.
- *Streptococcus* spp.
- Bacilos Gram Negativos (BGN).

Sass D, Shakil O. Fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation*, **2005**;11: 594-605



Mujer 49 a
AINES meno-
metrorragia
anemia

Coluria
ictericia

GOT x20
TP 40%
IgMVHA-
HBsAg-
Antic HB-
VHC – ANA
– ANCA -
LKM -
ASMA-

Ecografía,
TAC y FGC
s/p

Sin fiebre
GB y BD
estables

**Dx: Falla
hepática
aguda de
causa no
establecida**

Encuesta
microbiológica
e imagenología
s/p.
Paraclínica : Sin
hallazgos a
destacar.

Profundiza
encefalopa-
tía, Sin
foco SNC

Afebril
GOT ↓
GB 12mil
TAC SNC
descarta
edema



25/12

16/01

20/01

Ingreso al Hospital Militar

¿Cuáles son las complicaciones Infecciosas esperadas?

- Infecciones bacterianas:
 1. Aquellas asociadas al cuidado de la salud.
 2. Aquellas relacionadas con el órgano a trasplantar.
 3. Las bacteriemias se presentan en un 20-25%. Los microorganismos mas encontrados son Cocos Gram Positivos (CGP) seguidos de BGN (65% vs 20%). Se plantea en algunas series profilaxis con cefalosporinas de 3G + vancomicina.

Lumbreras C, Lizasoain M, Moreno E, Aguado JM, Gomez R, García I, et al. Major bacterial infections following liver transplantation: A prospective study. *Hepato-Gastroenterology* **1992**; 39: 287-376.



Sass D, Shakil O. Fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation*, **2005**;11: 594-605

49 años
AINES meno-
metrorragia
anemia

Coluria
ictericia

GOT x20
TP 40%
IgMVHA-
HBsAg-
Antic HB-
VHC – ANA
– ANCA -
LKM -
ASMA-

Ecografía,
TAC y FGC
s/p

Flapping
fiebre
GB y
bilirrubina ↑

**Dx: Fallo
hepático
agudo de
causa no
establecida**

Encuesta
microbiológica
e imagenología
s/p.
Paraclínica : Sin
hallazgos
destacar.

Profundiza
encefalopa
tía, Sin
foco SNC

Afebril
GOT ↓
GB 12mil
TAC SNC
descarta
edema

Hemoculti
vo (HC):
coco G+.
Líquido
ascítico:
2500
PMN

**Dx:
Peritonitis
Bacteriana
Espontánea**



25/12

16/01

23/01

20/03 Ingreso al Hospital Militar

- ¿Qué tratamiento empírico iniciaría?
- ¿Iniciaría tratamiento profiláctico antifúngico?
- ¿Cree necesario descontaminar selectivamente su intestino?
- ¿Cómo haría el seguimiento de esta paciente?



¿Qué tratamiento empírico iniciaría?

- Por lo antes comentado el esquema antimicrobiano a elegir debe incluir cobertura para Cocos Gram Positivos (CGP) y en segundo lugar BGN.

Ej; Vancomicina + Cefalosporinas de 3G.

Vancomicina + Piperacilina/tazobactam.

- Deben hacerse ajustes en base a los patrones locales de resistencia.



Mujer 49 a
AINES meno-
metrorragia
anemia

Sin fiebre
GB y BD
estables

Coluria
ictericia

**Dx: Falla
hepática
aguda de
causa no
establecida**

**SE INICIA
TRATAMIENTO
EMPIRICO :**

GOT x20
TP 40%
IgMVHA-
HBsAg-
Antic HB-
VHC – ANA
– ANCA -
LKM -
ASMA-

**Piperacilina/
Tazobactam
(PTZ) 4,5 mg/6
hs**

Ecografía,
TAC y FGC
s/p

Encuesta
microbiológica
e imagenología
s/p.
Paroclínica : Sin
hallazgos a
destacar.

**Vancomicina
2g/d**



25/12

16/01

23/01

20/03 Ingreso al Hospital Militar

¿Iniciaría tratamiento profiláctico antifúngico?

- 1/3 de los pacientes con FHA presentan infección por *Cándida* spp.
- *Cándida* spp. es causa de fungemias y peritonitis (contaminación /translocación).
- La determinación de colonización de mucosas (faringea/ rectal) por hongos orienta a la posibilidad de enfermedad por *Cándida* spp.

Sass D, Shakil O. Fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation*, 2005;11: 594-605

Briegel J, Forst H, Spill B, Haas A, et al. Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:375-82.



¿Iniciaría tratamiento profiláctico antifúngico?

- En el trasplante hepático la estrategia es realizar profilaxis selectiva a los receptores con factores de riesgo de padecer Infección Fúngica Invasiva. (IFI)
- No se dispone de evidencia suficiente en el caso de FHA, al tratarse de pacientes con factores de riesgo podría asumirse la misma estrategia.



Factores de riesgo para infección micótica :

- Colonización intestinal por levaduras.
- Insuficiencia renal.
- Necesidad de grandes cantidades de transfusiones.
- Reintervención.
- Infección con virus inmunomodulador (CMV HVH6).
- Estancia prolongada en cuidados intensivos.



Profilaxis para *Cándida spp.* en pacientes de alto riesgo :

- Caspofungina 70 mg iv carga luego 50 mg/d por 2-3 semana.
- Anfotericina B desoxicolato 1 mg/Kg/d. Si la creatinina >2 Anfotericina liposomal 3 mg/Kg/d.
- Fluconazol 12 mg/Kg/d 1 dosis; luego 6 mg/Kg/d.



49 años
AINES meno-
metrorragia
anemia

Sin fiebre
GB y BD
estables

Coluria
ictericia

**Dx: Falla
hepática
aguda de
causa no
establecida**

**SE INICIA
TRATAMIENTO
EMPIRICO :**

GOT x20
TP 40%
IgMVHA-
HBsAg-
Antic HB-
VHC – ANA
– ANCA -
LKM -
ASMA-

**Piperacilina/
Tazobactam
(PTZ) 4,5 mg/6
hs**

Encuesta
microbiológica
e imagenología
s/p.
Paroclínica : Sin
hallazgos a
destacar.

**Vancomicina
2g/d**

Ecografía,
TAC y FGC
s/p

**Fluconazol
200mg/12hs**



25/12

16/01

23/01

20/03 Ingreso al Hospital Militar

¿Cree necesario descontaminar selectivamente su intestino?

- La descontaminación digestiva selectiva no parece conferir ventaja adicional sobre la profilaxis sistémica.

Rolando N, Wade JJ, Stangou A, et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination in patient with acute liver failure. *Liver Transplantation Surgery*.**1996**;2:8-13.



¿Cómo haría el seguimiento de esta paciente?

- Exploración física minuciosa diaria.
- Hemocultivo.
- Urocultivo.
- Paraclínica (hematimetría, PCR, funcional hepático, función renal).
- Exudados anal y nasal.

Lumbreras C, Lizasoain M, Moreno E, Aguado JM, Gomez R, García I, et al. Major bacterial infections following liver transplantation: A prospective study. *Hepato-Gastroenterology* 1992; 39: 287-376



49 años
AINES meno-
metrorragia
anemia

Sin fiebre
GB y BD
estables

Coluria
ictericia

Dx: Falla
hepática
aguda de
causa no
establecida

GOT x20
TP 40%
IgMVHA-
HBsAg-
Antic HB-
VHC – ANA
– ANCA -
LKM -
ASMA-

SE INICIA
TRATAMIENTO
EMPIRICO :

Se suspende
vancomicina
(*Staphylococcus
epidermidis*
multi S)

Exudado Anal
(EA): *Klebsiella
pneumoniae*
BLEE

R: ampicilina,
amoxicilina,
ampicilina
sulbactam
(AMS)
S: amikacina,
imipenem ,
ciprofloxacina,
TMP/SMX

Estable,
subfebril.
Se retira Via
Central.

Encuesta
microbiológica
e imagenología
s/p.
Paraclínica : Sin
hallazgos a
destacar.

Piperacilina/
Tazobactam
(PTZ) 4,5 mg/6
hs

Vancomicina
2g/d

Cultivos
seriados
negativos .
Exudados anal
y nasal seriados

Se rota PZT a
Ciprofloxacina

Fluconazol
200mg/12 hs

Ecografía,
TAC y FGC
s/p



25/12

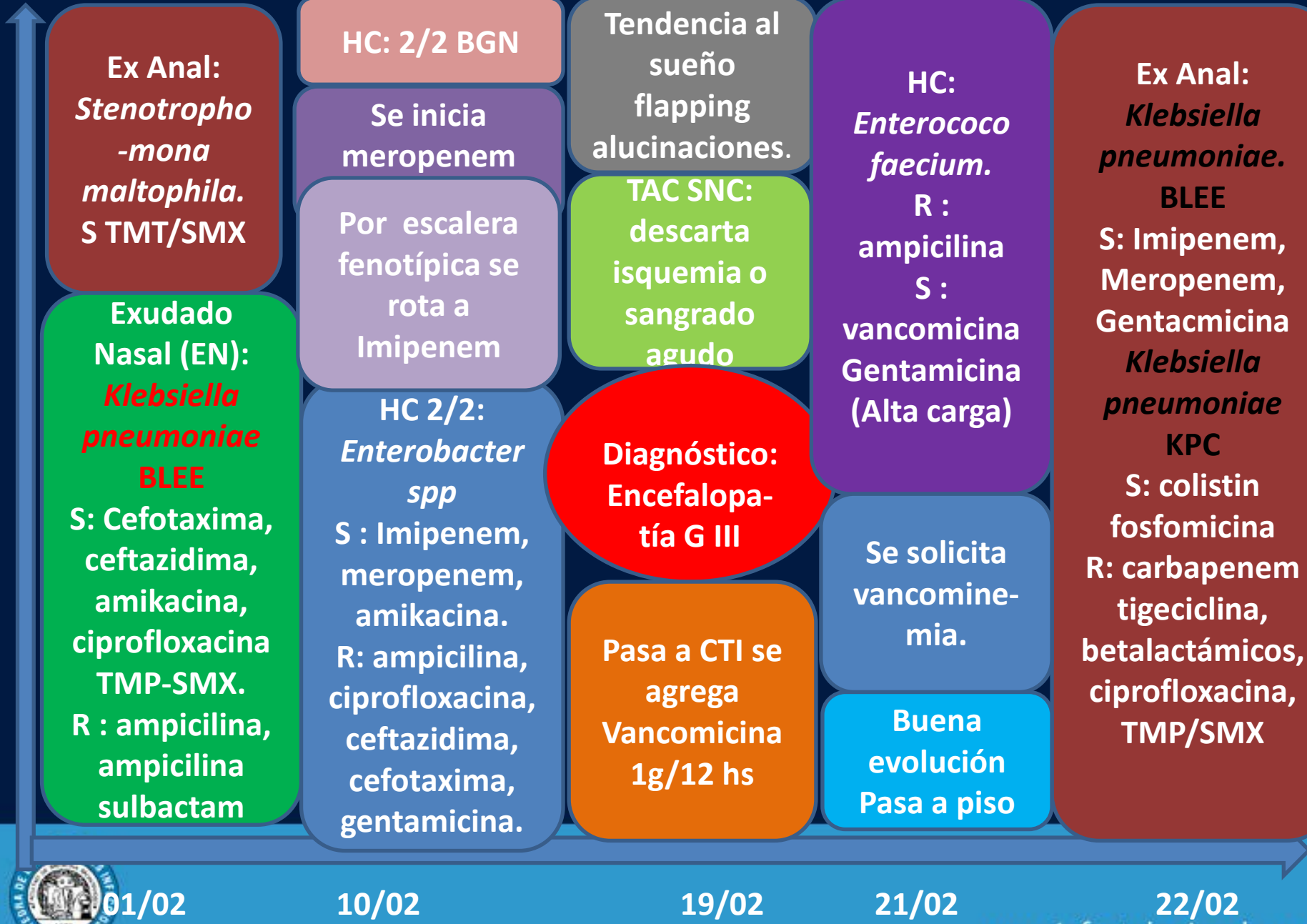
16/01

23/01

24/01

27/01

20/03 Ingreso al Hospital Militar



01/02

10/02

19/02

21/02

22/02

Importancia de la infección por enterobacterias productoras de BLEE :

1. Factores de riesgo para BLEE:

Ingreso hospitalario.

Uso de catéteres venosos centrales y/o arteriales.

Asistencia ventilatoria. Hemodiálisis.

Cirugía abdominal. Tratamiento previo con antibióticos

2. Evolución complicada del paciente trasplantado con infección por BGN productor de BLEE.

3. Alta frecuencia de infecciones urinarias recurrentes por BLEE.



Jacoby GA, Muñoz-Price LS. *N Engl J Med* 2005;352:380-91

Rodríguez-Baño et al. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:180–183

www.infectologia.edu.uy

Mecanismos de infección por bacterias BLEE :

1. Infección endógena:

- Reservorio intestinal. Colonización rectal.

2. Transmisión nosocomial:

- *K. pneumoniae* > *E. coli*.



Vancomine-
mia 4
(objetivo 10)
Se aumenta
vancomicina
1g/8

Ex Anal:

*Klebsiella
pneumoniae*
KPC

S : Amikacina,
TMP/SMX,
Colistin (CIM
0,38)

R :

Ampicilina, ce-
falosporinas,
ciprofloxacina
Carbapenem
(CIM>32)
Fosfomicina

Aislamiento
de contacto



24/02

Día



Duración de las precauciones de contacto

- Tratar una infección no implica erradicación del MO en uno o más sitios del organismo.
- Colonización puede permanecer tiempos prolongados.
- Excreción puede ser intermitente y un cultivo fallar en determinar su presencia.
- En BGN MDR no hay suficiente evidencia para determinar cuando discontinuar precauciones de contacto en ellos.



Vancomine-
mia 4
(objetivo 10)
Se aumenta
vancomicina
1g/8

Ex Anal:
***Klebsiella
pneumoniae***
KPC
S : *Amikacina,
TMP/SMX,
Colistin (CIM
0,38)*
R :
*Ampicilina, ce-
falosporinas,
ciprofloxacina
Carbapenem
(CIM>32)
Fosfomicina*

Flapping, DOTE,
Vómitos,
tendencia al
sueño,
incontinencia
urinaria. PCR 64
BT 33 ↑ . Se
drena líquido
ascítico algo
turbio. Se rota
vía periférica.

Por situación
clínica inicia
empíricamente
Colistín.

Se aguardan
cultivos

Cultivos
negativos .
Afebril. 100
PMN en
líquido
ascítico. Se
suspende
Colistín.

Sin elementos
clínicos de
infección
sistémica.
Infección
genital baja:
inicia óvulos
con
Metronidazol

Ex Anal: ***Klebsiella
pneumoniae*** BLEE S:

*Cefepime
Carbapenem
Gentamicina
R: Ampicilina
AMS, TMP/SMX,
ciprofloxacina,
Amikacina,
ceftazidima*
***Klebsiella
pneumoniae*** KPC S:
*Amikacina,
Fosfomicina, colistín
R: Cefalosporinas,
carbapenems,
Ampicilina, AMS,
TMP/SMX.*



24/02

03/03

04/03

08/03

www.infectologia.edu.uy

Síntomas urinarios
bajos. Afebril . GB
3900

UC: 2 BGN .
Amikacina 1g/d iv
TMP/SMX forte 1
comp/8hs iv.

UC: ***Klebsiella pneumoniae* KPC** S:
Amikacina, colistín
(CIM 1)
I: *Meropenem* (CIM
2), *Imipenem* (CIM
4)
Morganella morgani S:
Meropenem,
amikacina.
R: *Colistín*

Estable
mejoría
clínica. UC
intratrata-
miento:
esteril

37,8 C estable, sin
empeoramiento de
encefalopatía.
Aumenta líquido
ascítico, se punza:
250 PMN

Se decide no
iniciar
tratamiento
antimicrobiano
por su
estabilidad
clínica. Su
paraclínica no
evidencia
alteraciones
relevantes. Se
aguardaran
cultivos y PCR.

Ex Anal:
***Klebsiella pneumoniae* BLEE/**
KPC
S: Cefepime
Amikacina
Tigeciclina
Colistin (CIM 0,5)
R: betalactámicos
TMP/SMX
Ciprofloxacina
Gentamicina
Carbapenem



10/03

18/03

20/03

21/03

Dx: Pielonefritis por *Klebsiella* KPC

www.infectologia.edu.uy

UC: ***Klebsiella pneumoniae*** BLEE
S : Carbapenemes
Gentamicina.
R: Betalactámicos
Amikacina
TMP/SMX
Ciprofloxacina
Nitrofurantoina

Asintomática.
Afebril. PCR en
descenso.

Conducta
antimicrobiana
expectante.

Se realiza
ecografía
abdominal para
guiar
paracentesis:
sin líquido ascítico
en cavidad.
Presencia de
trayectos de
fibrina.

Se inicia profilaxis
para PBE con
Amoxicilina
Ac.Clavulánico
1g/d



23/03

27/03

Antimicrobiano	Inicio	Fin	Duración	Foco probable	MO aislado	Curación
PTZ	23/01	27/01	3 días	Bacteriemia	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Si
Vancomicina	23/01	24/01	1 día	Bacteriemia	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Si
Fluconazol	23/01	Conti- nua	57 días		-----	Profilácti CO
Ciprofloxacina	27/01	10/02	14 días	Digestivo	<i>Klebsiella</i> BLEE	Si
Meropenem	10/02	11/02	1 día	Bacteriemia	<i>Enterobacter</i>	Si



Antimicrobiano	Inicio	Fin	Duración	Foco probable	MO aislado	Curación
Imipenem	11/02	25/02	14 días	Bacteriemia	<i>Enterobacter</i>	Si
Vancomicina	19/02	01/03	10 días	Bacteriemia	<i>Enterococcus faecium</i>	Si
Colistín	03/03	04/03	1 día	Digestivo	-----	Empírico
Metronidazol óvulos	06/03	16/03	10 días	Genital	-----	Si
TMP/SMX	10/03	24/03	14 días	Urinario	<i>Klebsiella</i> KPC	Si
Amikacina	10/03	24/03	14 días	Urinario	<i>Morganella morgani</i>	Si
Amoxicilina Ac. Clavulánico	27/03	Conti- nua		Digestivo	-----	Profilacti- co



Conclusiones :

- El paciente con FHA tiene un alto riesgo de infección.
- Las infecciones bacterianas son la causa más frecuente de complicaciones en pacientes con FHA, con una alta mortalidad.
- Las infecciones bacterianas suelen ser por MO multiresistentes.



Conclusiones :

- Deben tomarse cultivos periódicamente, aún en ausencia de elementos clínicos de infección. (la fiebre no siempre está presente)
- La peoría de encefalopatía debe advertir una alerta de posible infección ya que es manifestación frecuente de la misma.
- Debe plantearse la búsqueda sistematizada de colonización para poder dirigir tratamientos empíricos.



Conclusiones :

- No hay evidencia sobre las ventajas de realizar descontaminación digestiva selectiva .
- No existen protocolos de uso de antimicrobianos. La complejidad de cada paciente hace necesario un tratamiento “a la carta”.
- Debe plantearse profilaxis universal para IFI en este grupo de pacientes .



Conclusiones :

- Paciente con internación prolongada (60 días) en Falla Hepática Aguda.
- Ha cursado complicaciones infecciosas (5) todas ellas resueltas con criterio de curación.
- Se destaca la importancia del seguimiento bacteriológico continuo y minucioso junto con el razonamiento infectológico que permitió realizar tratamientos empíricos precoces y adecuados .



Conclusiones :

- Se destaca la importancia del trabajo en conjunto con el Servicio de Hepatología para decidir conductas terapéuticas.
- Actualmente paciente con criterio de gravedad (MELD de 42), sin foco infeccioso activo a la espera de un transplante hepático.



Agradecimientos:

- Colegas del Servicio de Enfermedades Hepáticas. Programa de Trasplante Hepático. Hospital Militar. Dra Paola Scalone.
- Dra Solange Gerona. Jefa del programa TH-Uruguay.
- Licenciada Sara Gonzalez. Nurse del Programa de Trasplante Hepático.
- Dr. Rafael Vignoli, Prof. Agdo de Bacteriología.
- Dr Julio Medina. Prof. Agdo la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. (Ude LaR).
- Dra Jimena Prieto. Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. (UdeLaR).
- Lic. Silvia Guerra, Docente gdo. III Fac. de Enfermería



MUCHAS GRACIAS!!!!

