

***Manejo de las infecciones bacterianas  
por gérmenes multirresistentes en la cirrosis hepática***

J. Fernández

Jefe UCI Hepática Hospital Clinic de Barcelona, EF-Clif

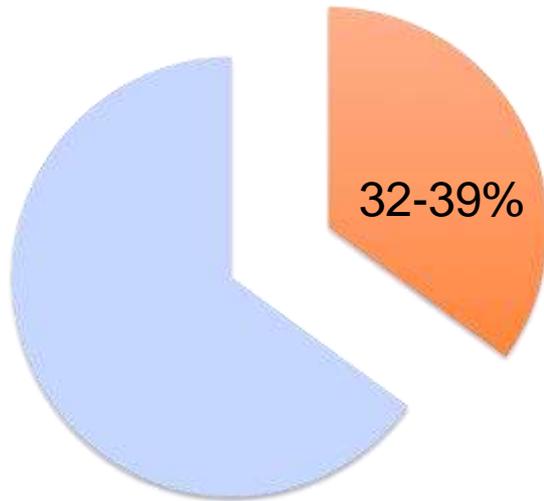
22 Jornadas en Hepatología, Málaga 19 mayo 2023

## Índice

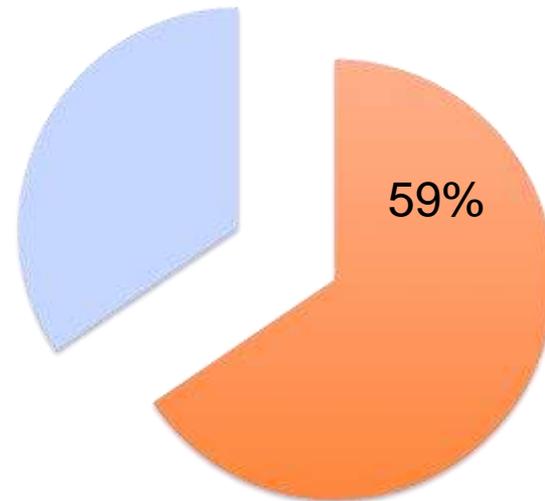
- Introducción
- Resistencia antibiótica: prevalencia e impacto clínico
- Optimización farmacocinética
- Nuevos antibióticos
- Vigilancia epidemiológica

## Prevalencia de las infecciones bacterianas en la cirrosis

**GLOBAL**

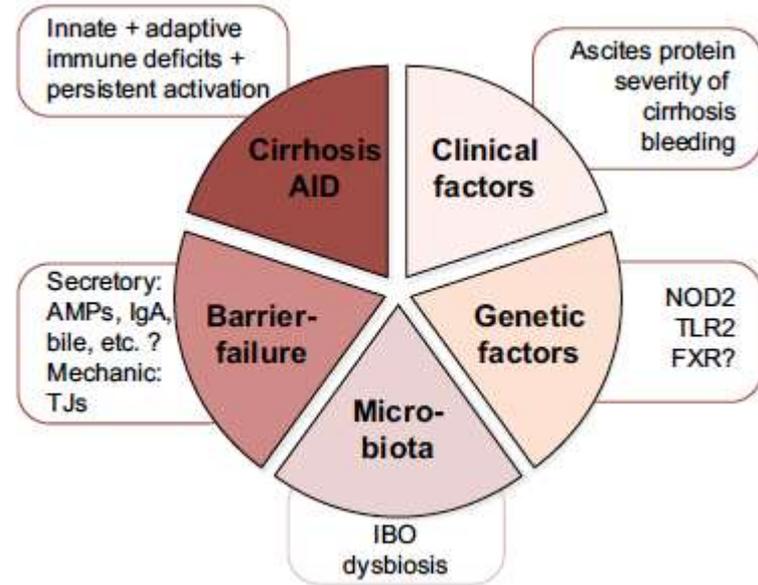
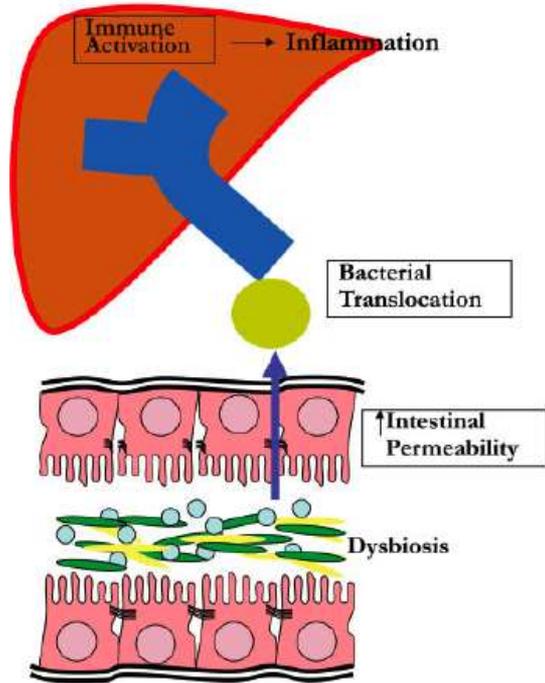


**UCI**



# Infección bacteriana en la cirrosis: un problema multifactorial

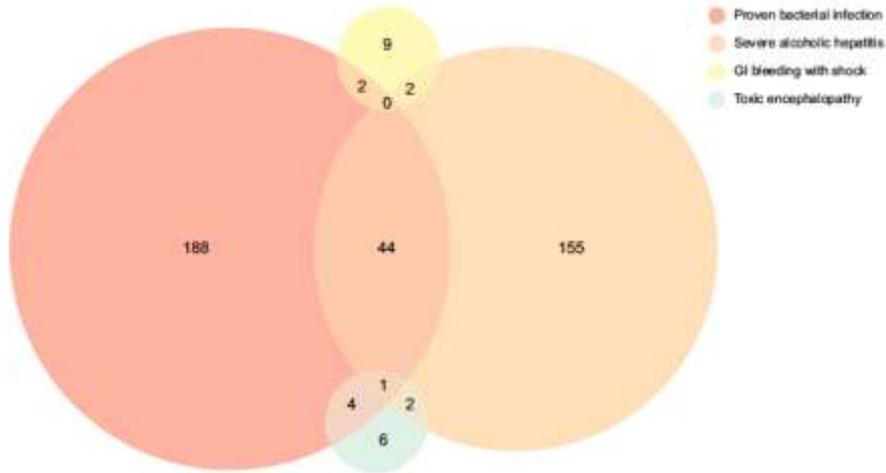
## LIVER DISEASE IN DYSBIOSIS



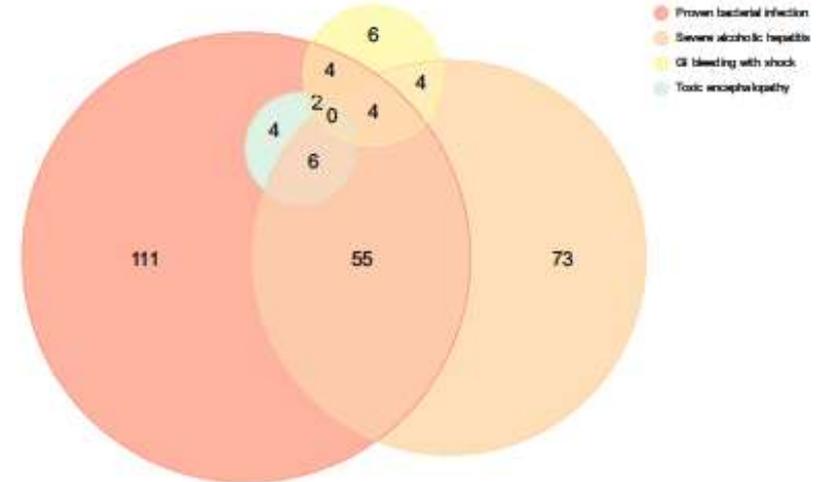
# Infecciones bacterianas

## Un evento precipitante mayor en pacientes con AD y ACLF

### DESCOMPENSACIÓN AGUDA



### ACLF



# Work-up diagnóstico

## Physical Examination

- Vital signs: body temperature (fever/hypothermia), respiratory and heart rates, mean arterial pressure
- Look for abnormal findings at examination:
  - Abdominal pain, tenderness, Blumberg sign, ileus (SBP or secondary peritonitis)
  - Respiratory signs (pneumonia/spontaneous empyema)
  - Skin inflammation (cellulitis)

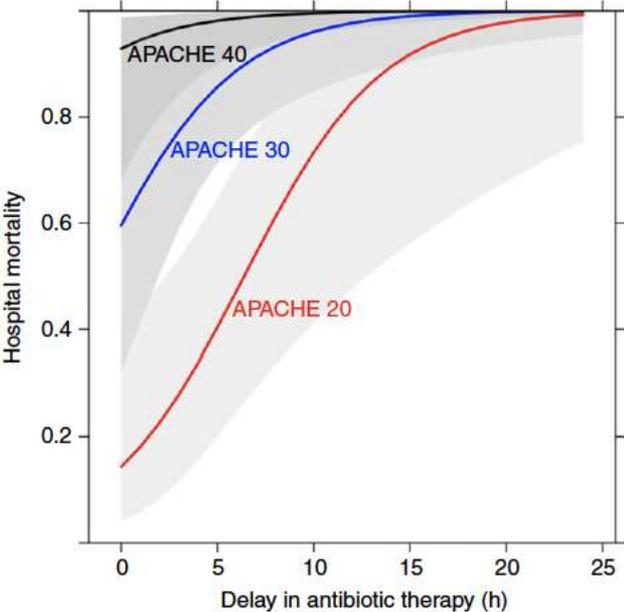
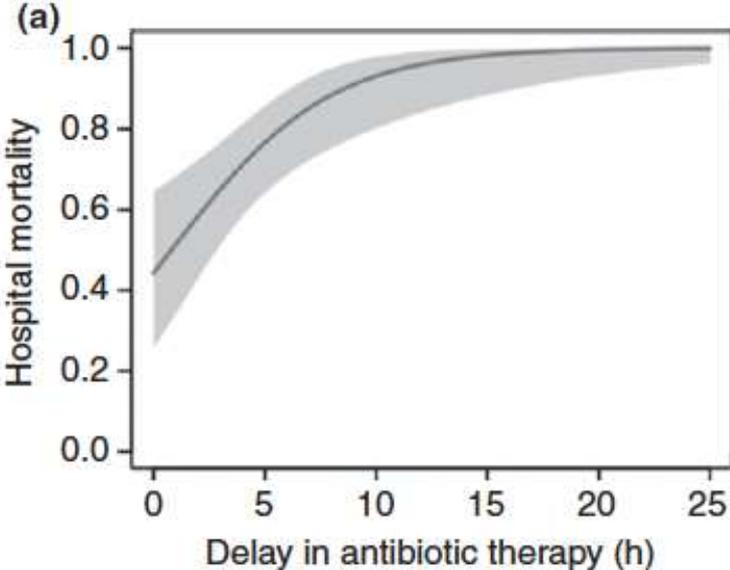
## Assess the Source of Infection

- Blood leukocyte cell count and cultures
- Chest-X ray
- Ascitic/pleural fluid cell count and cultures
- Urine sediment and culture
- Gram staining of sputum and culture
- Rectal/Nasal swab

## Evaluate possible Organ Failures

- Cardiovascular system: lactate levels
- Kidney: serum creatinine, electrolytes, venous blood gases
- Liver: ascites, encephalopathy, serum bilirubin
- Brain: mental status
- Coagulation: bleeding, INR, fibrinogen, platelet count
- Metabolism: serum glucose levels

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

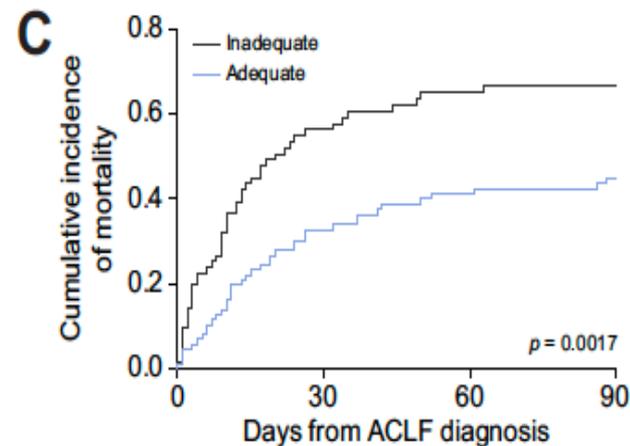
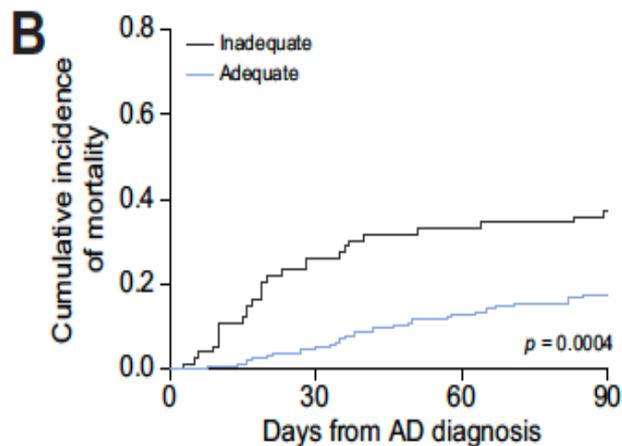
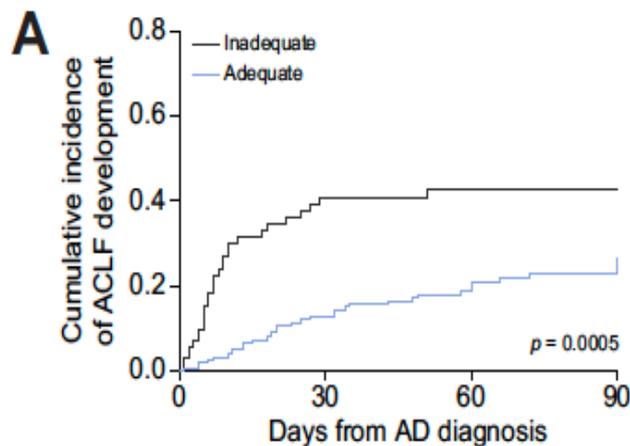


# Impacto clínico de coberturas antibióticas empíricas inadecuadas en pacientes infectados con AD y ACLF

## RIESGO DE ACLF

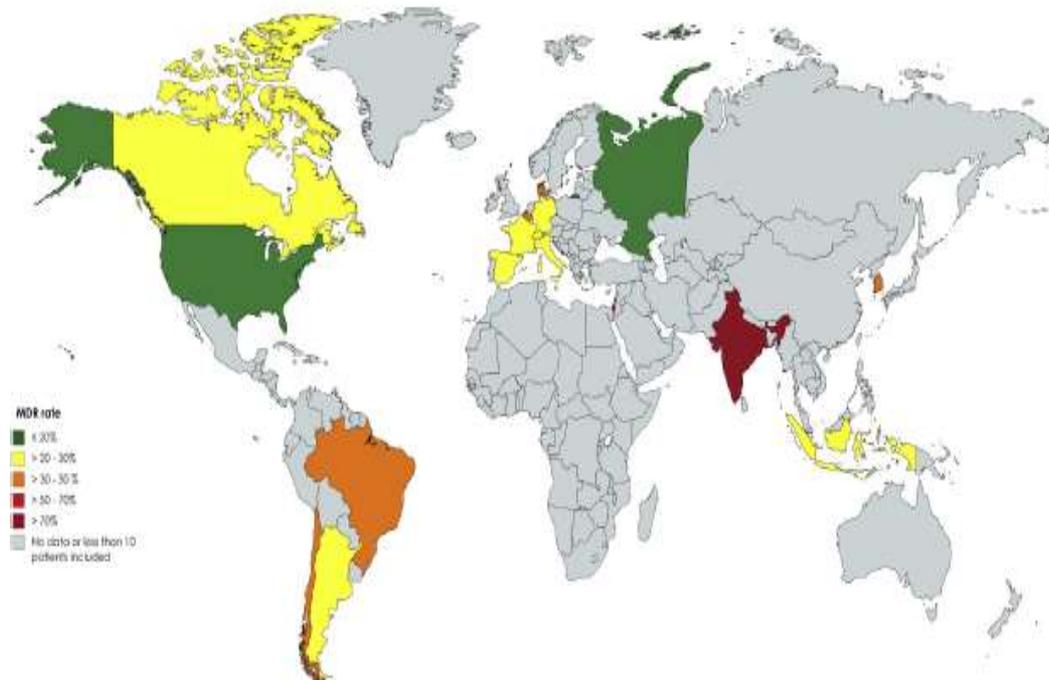
## MORTALIDAD AD

## MORTALIDAD ACLF



# Resistencia antibiótica en la cirrosis

## Datos globales del estudio del IAC



**PREVALENCIA GLOBAL : 34%**

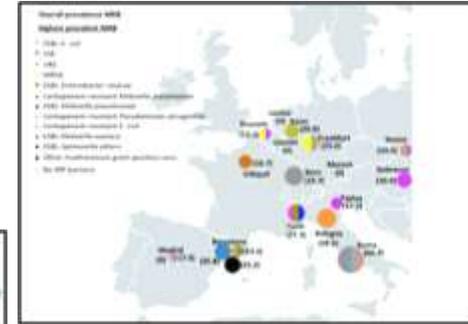
# Incremento de la resistencia antibiótica en la cirrosis



2011: 29%



2015-2016: 34%



2017-2018: 38%



## 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	$\beta$ -lactam hydrolysis	$\beta$ -lactam hydrolysis	Restricted permeability  Efflux pumps  $\beta$ -lactam hydrolysis	$\beta$ -lactam hydrolysis	Target modification	Target modification
Main reservoir	Intestinal tract	Intestinal tract	Intestinal tract	Intestinal tract	Oropharynx	Intestinal tract

# 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)

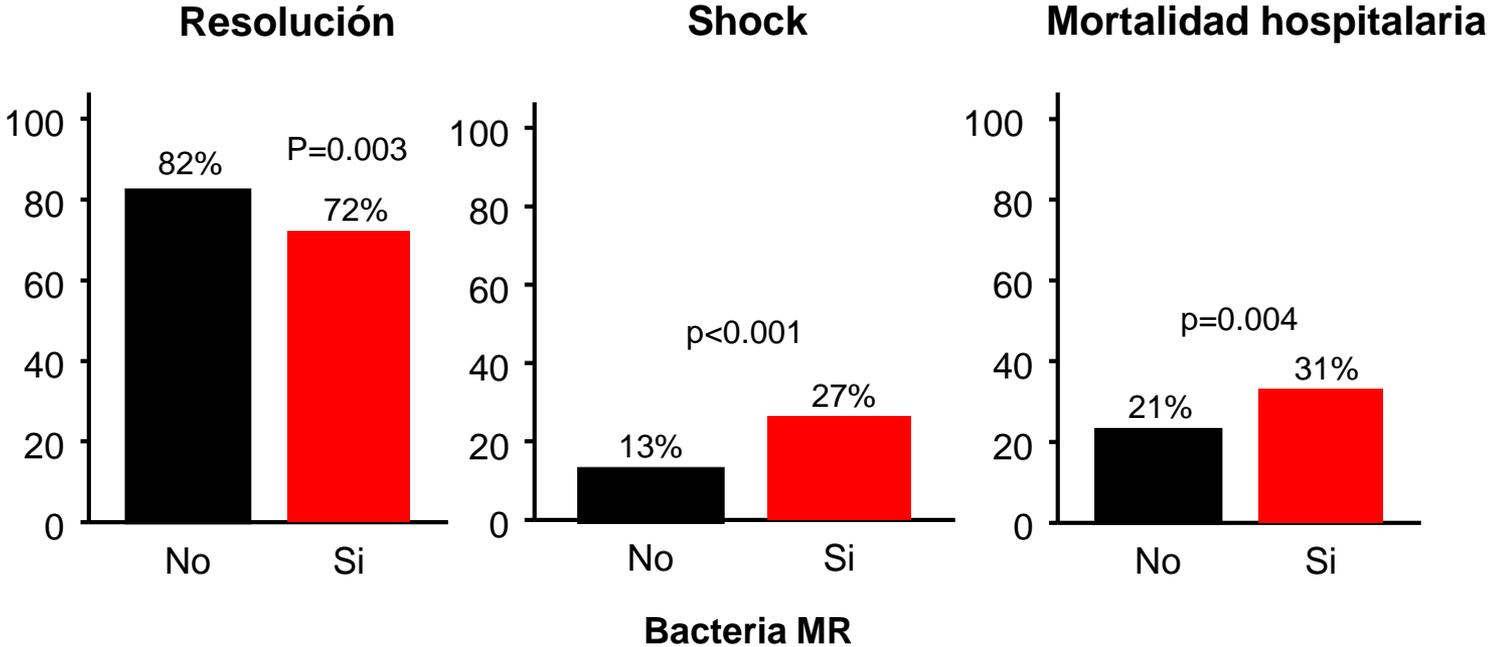
## Potenciales

Decontaminación a largo plazo con norfloxacino

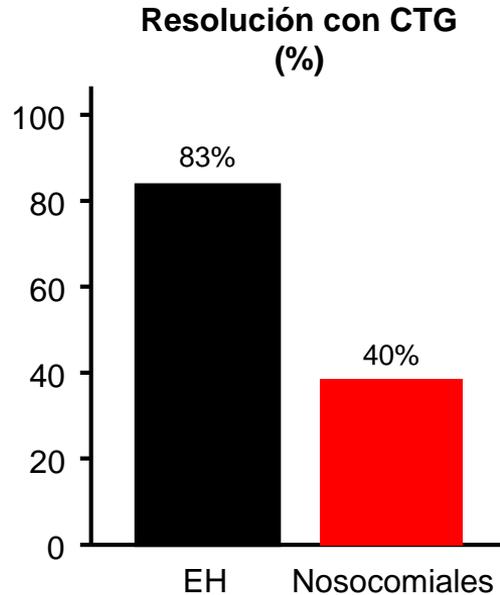
ACLF

Diabetes mellitus

# Impacto clínico de la resistencia antibiótica: global data

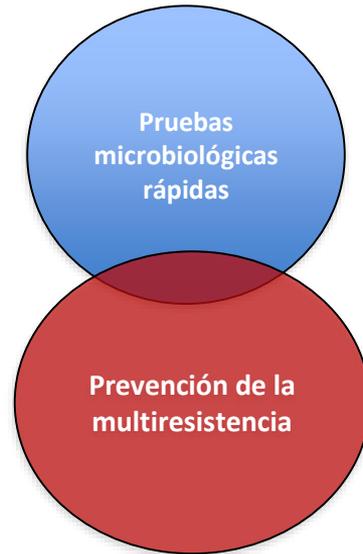


## Fracaso de las guías basadas en cefalosporinas de tercera generación (CTG)



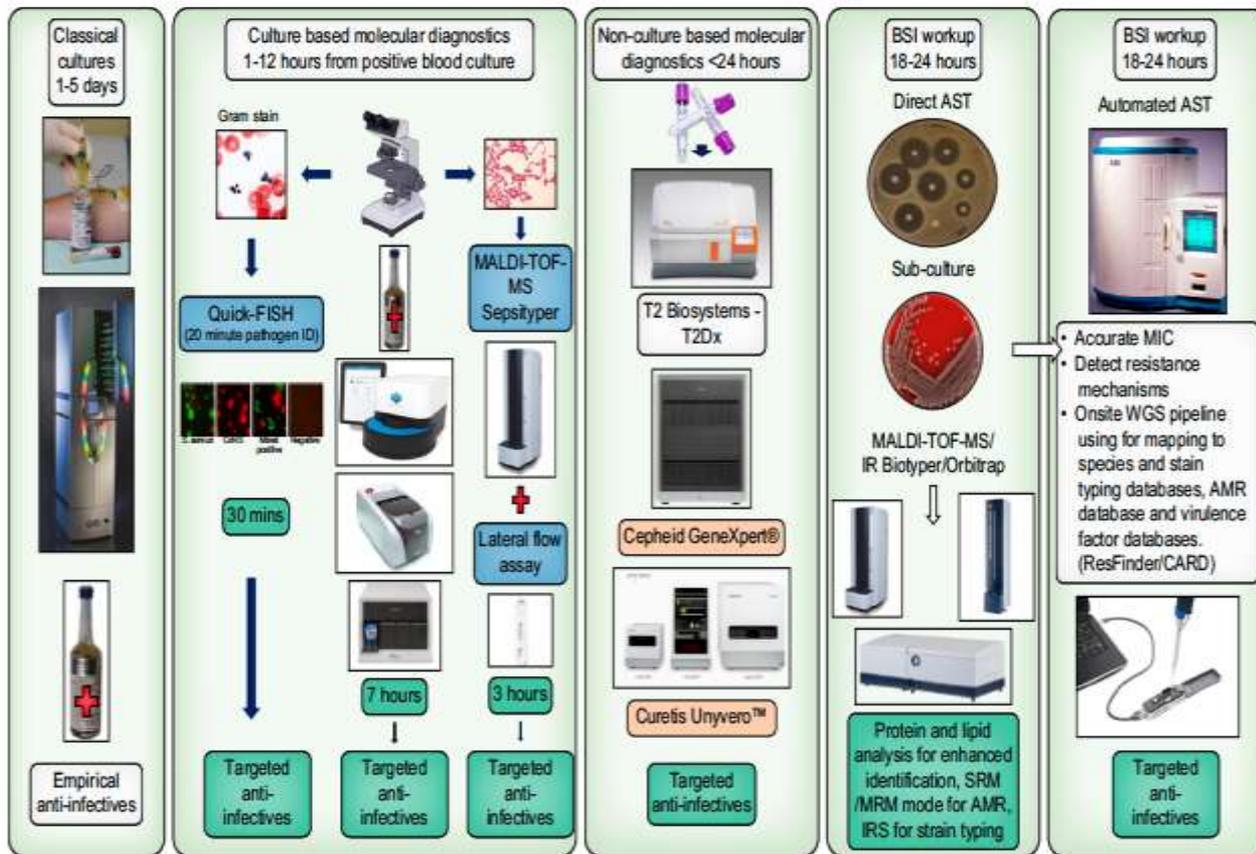
	<b>EH</b>	<b>Nosocomial</b>	<b>p</b>
PBE	78%	26%	<0.001
ITU	90%	29%	<0.001
Bacteriemia	67%	18%	0.05
Celulitis	82%	50%	ns
Neumonía	67%	44%	ns
Otras	91%	65%	0.005

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



# Diagnóstico microbiológico rápido

## Potential future BSI diagnostic workflow and management



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



## Tratamiento antibiótico empírico recomendado en la actualidad

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

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.

<sup>†</sup>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.

<sup>Δ</sup>In areas with a low prevalence of multiresistant bacteria.

<sup>‡</sup>To cover extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*.

<sup>††</sup>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.

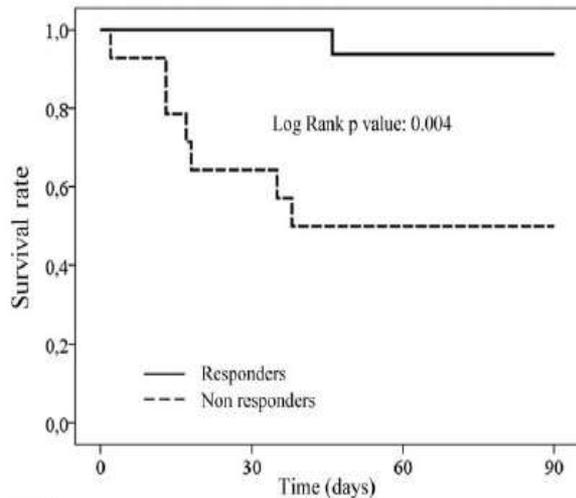
<sup>Δ</sup>Antibiotics active against *Pseudomonas aeruginosa*.

<sup>\*</sup>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



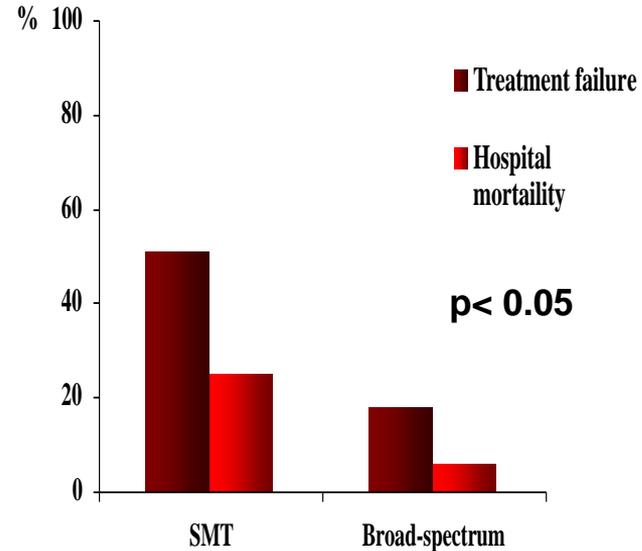
### RESOLUTION RATE:

Cefepime: 25%

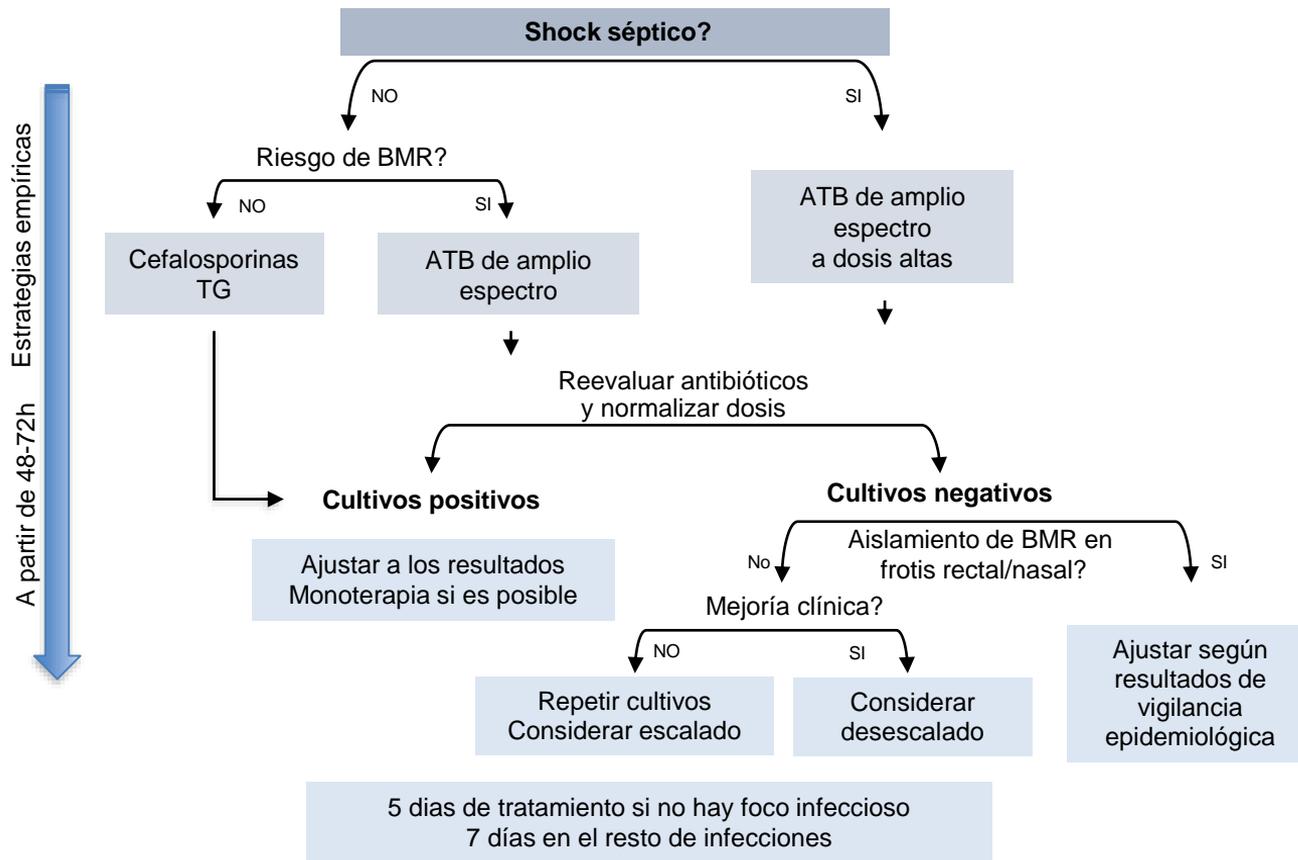
Meropenem+daptomicina: 87%

## INFECCIONES HCA

B-lactámicos vs Imipenem+GPC

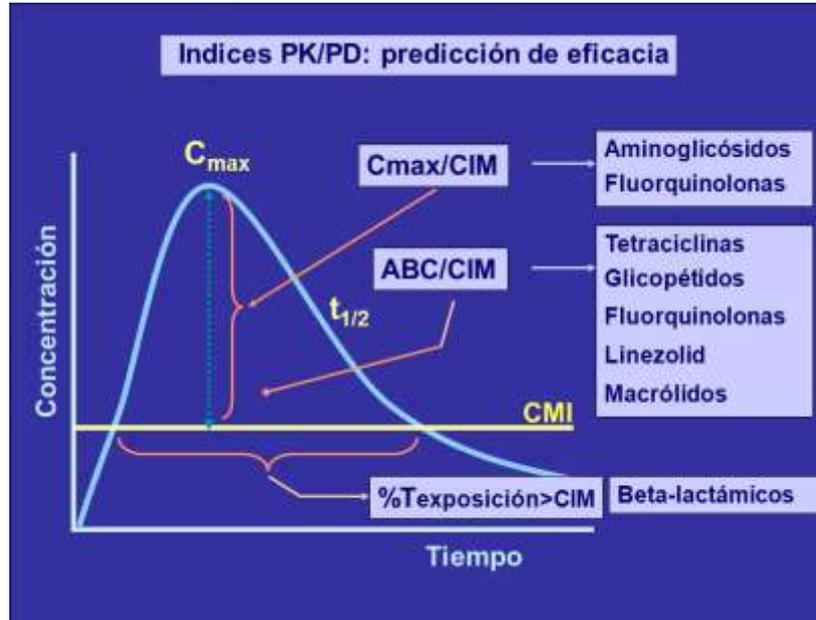


# Esquemas empíricos sugeridos en pacientes con shock séptico y reglas de desescalado



## Indices PK/PD

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

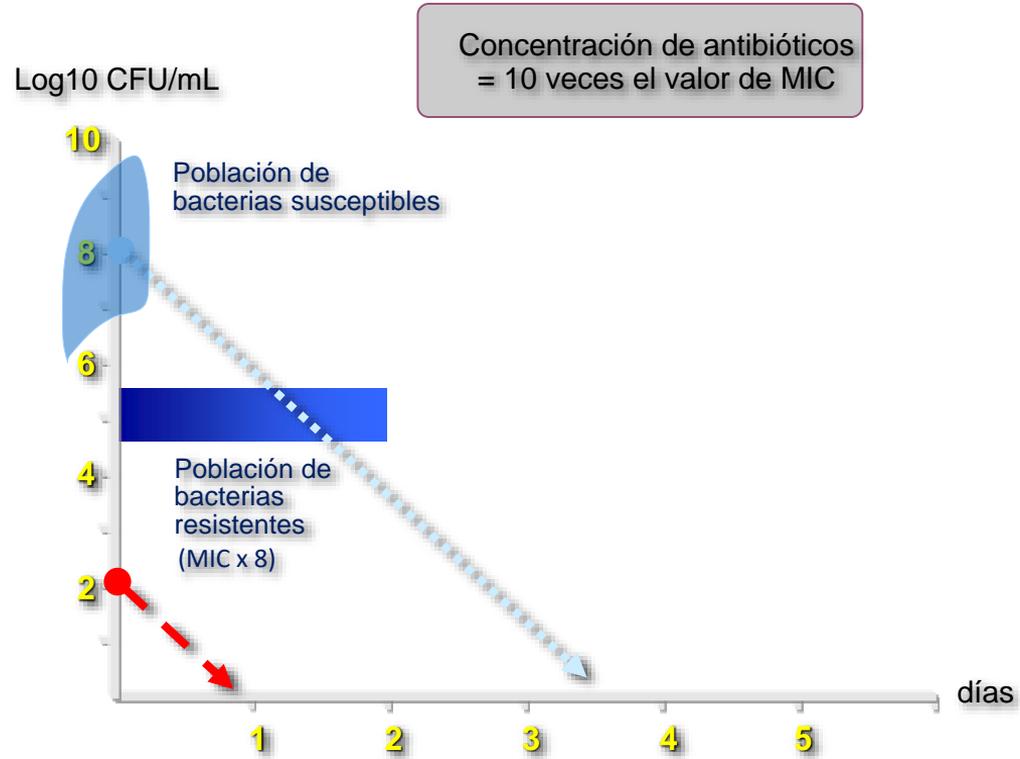


**C<sub>max</sub> o pico/CMI**

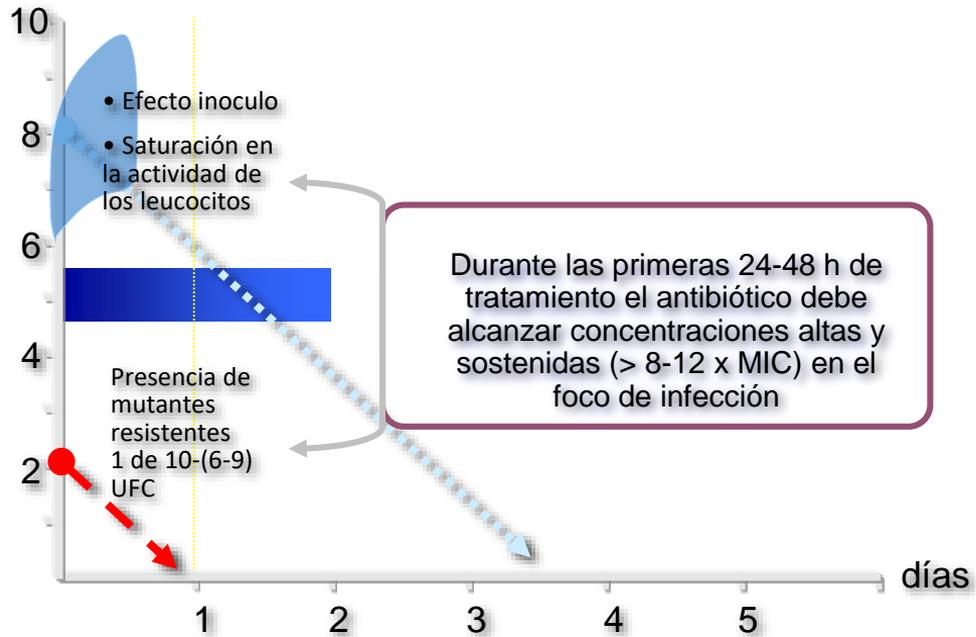
**AUC/CMI**

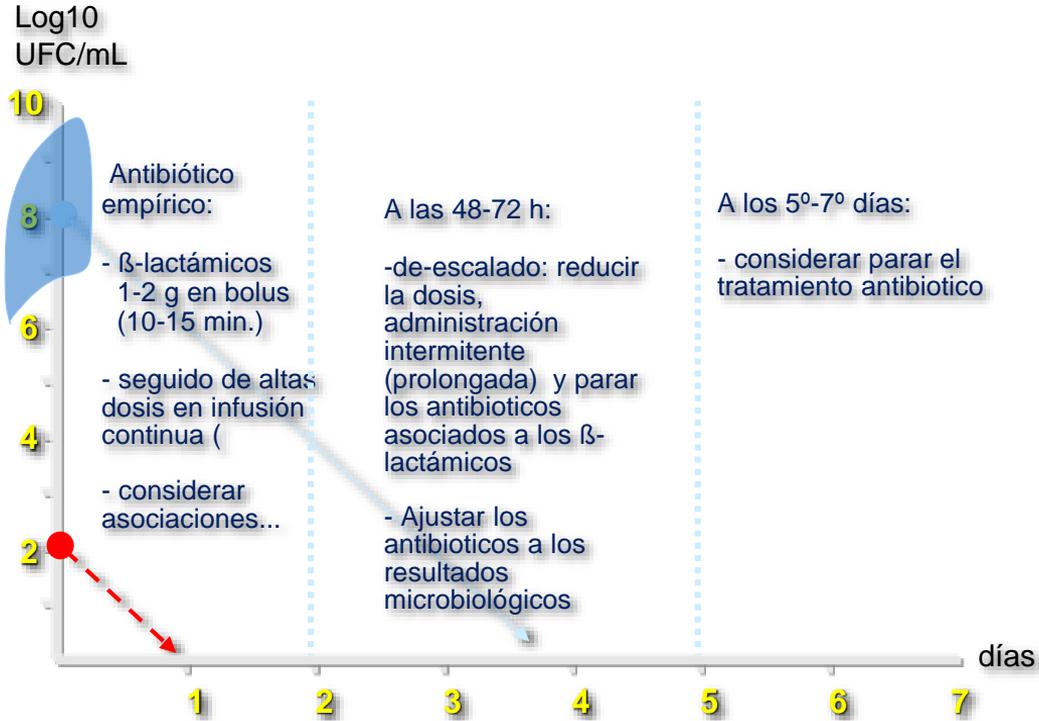
**%t > CMI** tiempo entre dos dosis en el que la concentración del fármaco está por encima de la CMI: 50-100%

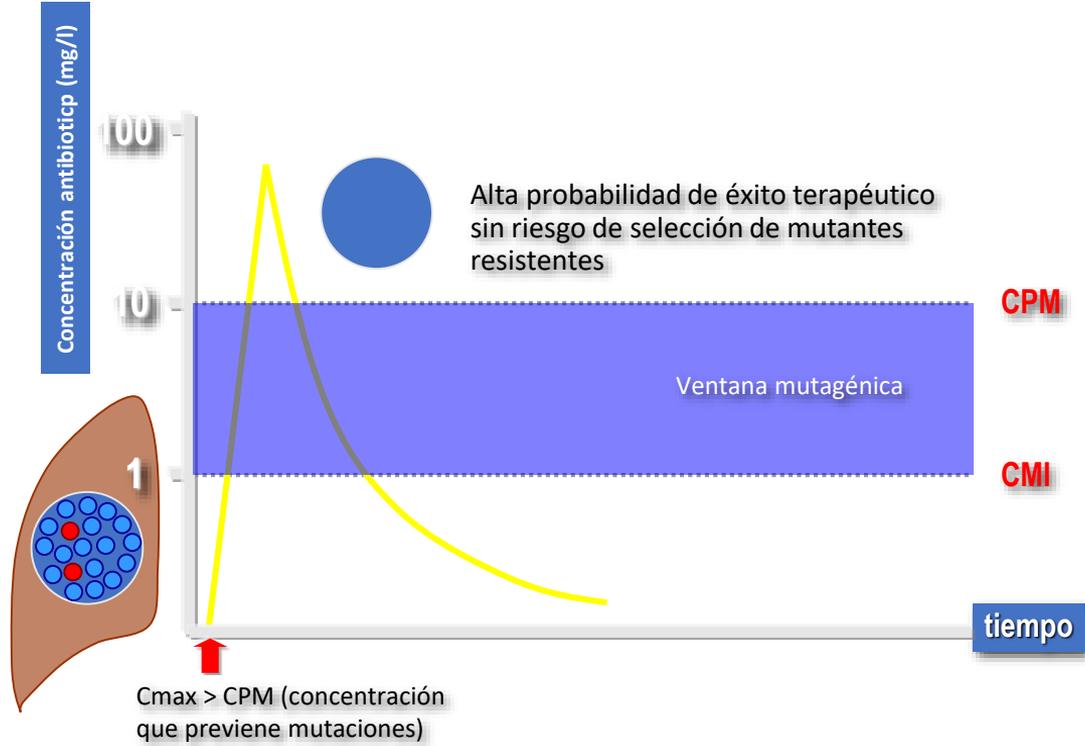
# Optimización farmacocinética de las dosis de antibióticos y de su eficacia



Log10 CFU/mL





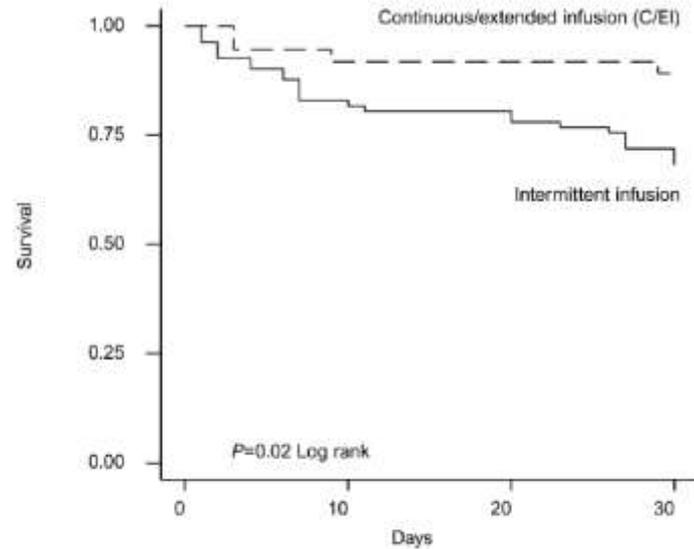


## Optimización farmacocinética en el paciente grave

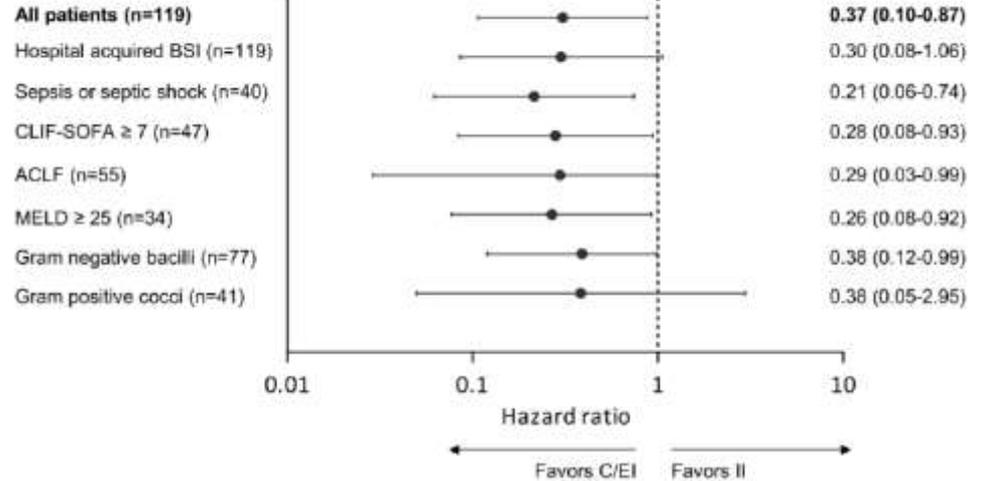
**Table 6. Proposed empirical doses and ways of administration of the main antibiotics in patients with septic shock.**

Antibiotic and initial dose*	Doses during the first 48-72 hours and mode of administration	De-escalation after 72 hours <sup>o</sup>
Ceftriaxone 2 g	1 g/12 hours	1 g/12-24 hours
Cefotaxime 2 g	6-8 g/day in continuous infusion <sup>o</sup>	1-2 g/8 hours
Ceftazidime 2 g	6 g/day in continuous infusion <sup>o</sup>	1-2 g/8 hours
Meropenem 2 g	6 g/day in continuous infusion <sup>o</sup>	1-2 g/8 hours
Piperacillin-tazobactam 4 g-0.5g	16-2 g/day in continuous infusion <sup>o</sup>	4 g/6-8h
Ceftazidime-avibactam 2.5 g	7.5 g/day in continuous infusion <sup>o</sup>	7.5 g/day in continuous infusion <sup>o</sup>
Ceftolozane-tazobactam 1.5g (3 g in case of pneumonia)	4.5 or 9 g in continuous infusion <sup>o</sup>	4.5 or 9 g in continuous infusion <sup>o</sup>
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 <sup>#</sup>	100 mg/12 hours <sup>#</sup>	50 mg/12 hours <sup>#</sup>
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 <sup>§</sup>	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 <sup>o</sup>	2 g/6 hours
Colistin 6-9 MIU	4.5 MIU/12 hours	3 MIU/12 hours

# Infusiones extendidas de Beta-lactámicos: impacto clínico



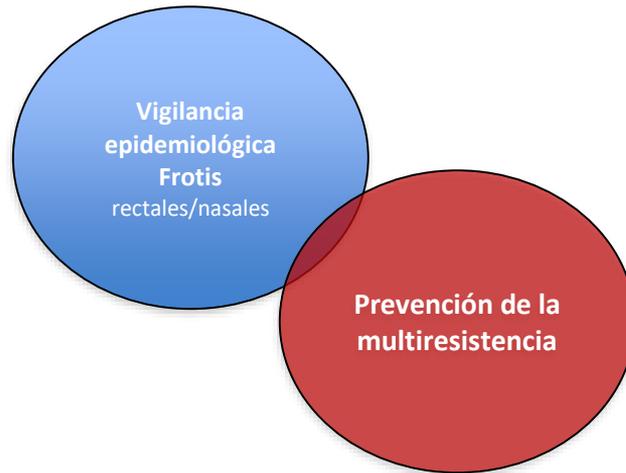
Number at risk				
	0	10	20	30
Intermittent infusion	82	68	66	59
C/EI	37	34	34	33



# Nuevos antibióticos activos frente a bacterias MR

	Ambler Class	Enzimas	Fármacos con actividad in vitro							
			Beta-láctamicos 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							✓		✓

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



# Colonización rectal por BMR en el paciente cirrótico crítico Barcelona

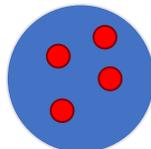
## PREVALENCE

HOSPITAL CLINIC BARCELONA  
2015-2016



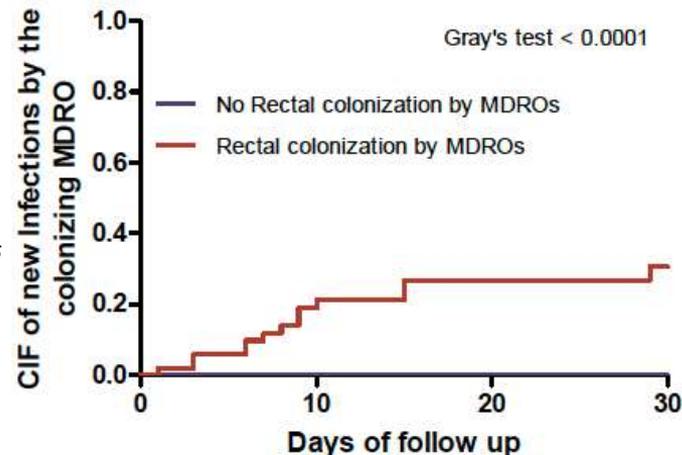
486 critically ill patients, 129 with cirrhosis  
Prevalence of MDRO rectal colonization: **32.7%**  
Prevalence in patients with cirrhosis: **42.6%**

## PREDOMINANT COLONIZING STRAIN



Extended-spectrum  
beta-lactamase-*Enterobacterales*

## RISK OF INFECTION BY THE COLONIZING BACTERIA



# Colonización rectal por BMR en el paciente cirrótico crítico Frankfurt

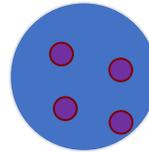
## PREVALENCE

GOETHE UNIVERSITY FRANKFURT  
2010-2018



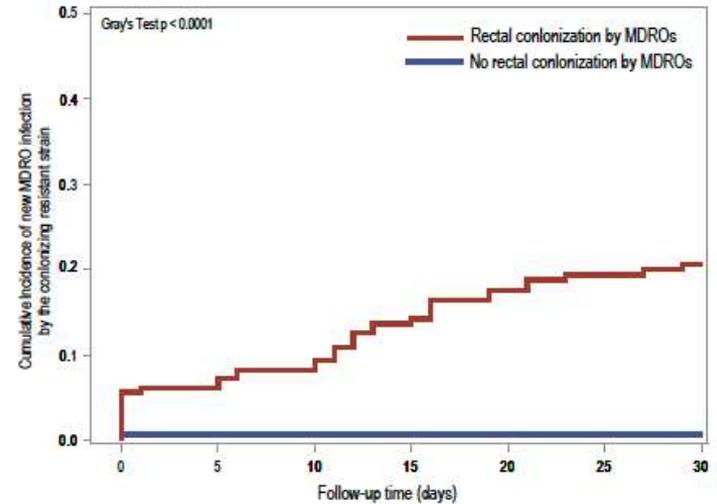
421 critically ill cirrhotic patients  
Prevalence of MDRO rectal colonization: **47%**

## PREDOMINANT COLONIZING STRAIN



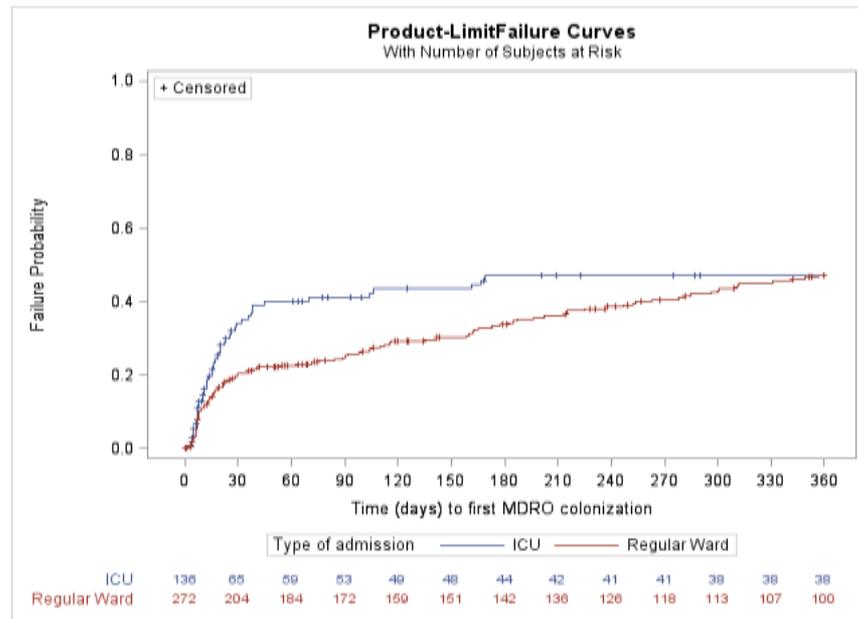
Vancomycin-resistant  
enterococci

## RISK OF INFECTION BY THE COLONIZING BACTERIA

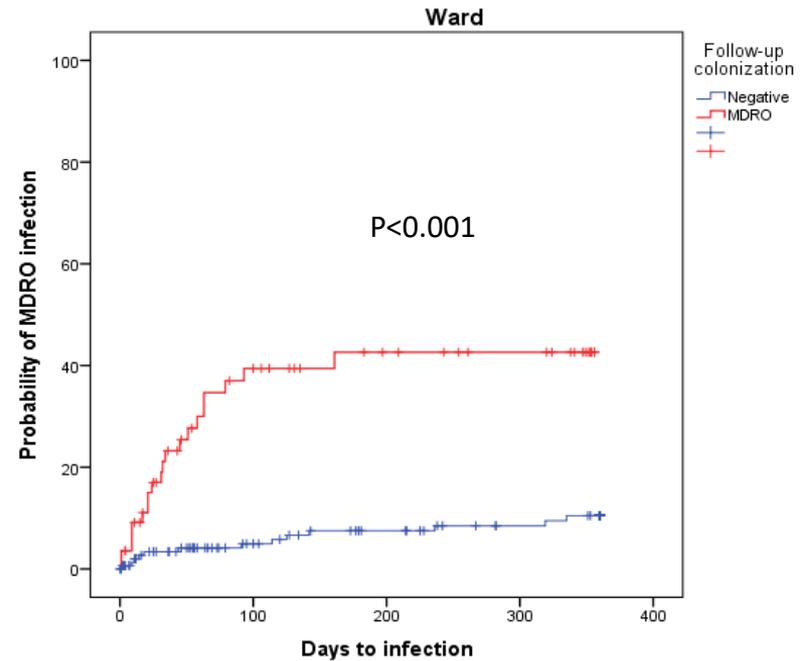
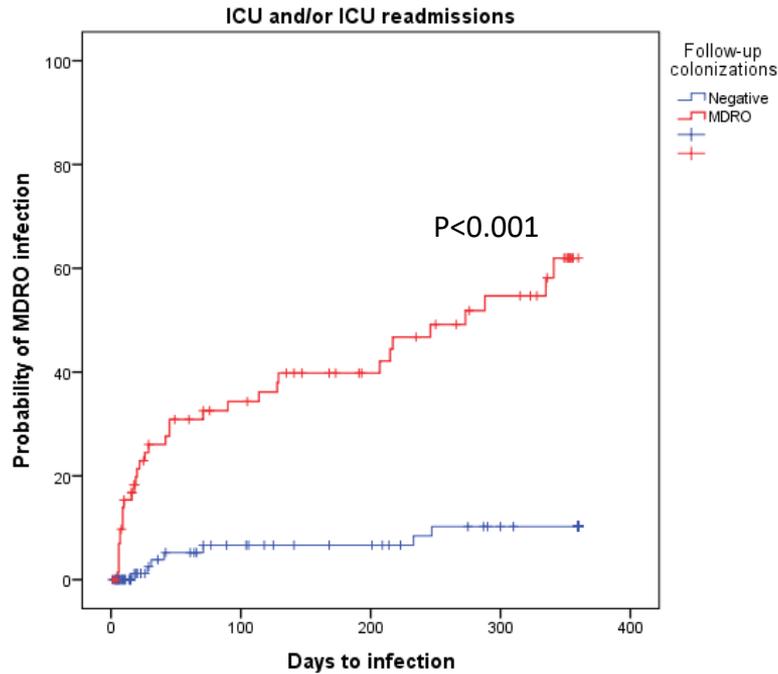


# Colonización rectal por BMR en el paciente cirrótico descompensado vs crítico Barcelona

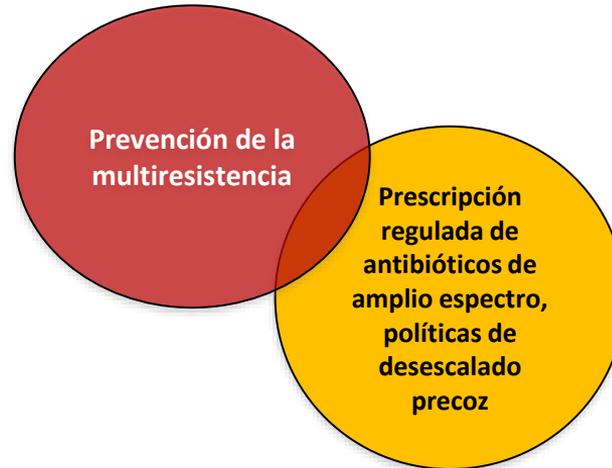
	Regular ward (N=276)	ICU (N=132)	P value
Rectal colonization by MDROs (n patients/%)			
At admission	63 (23)	22 (17)	0.101
During follow-up	90 (33)	45 (33)	1.000



# Colonización rectal y riesgo de infección por BMR UCI vs sala Barcelona

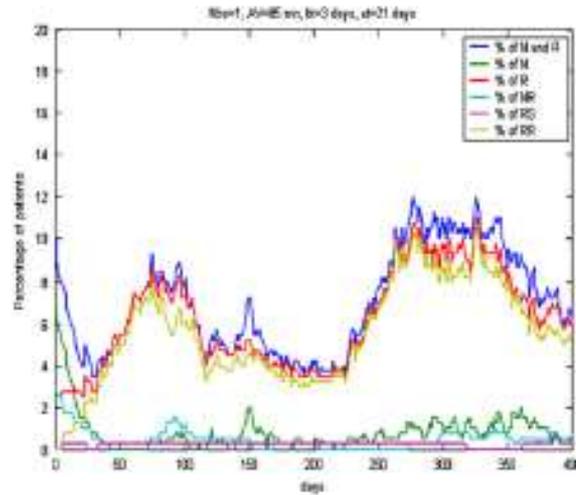


## Estrategias sugeridas para prevenir el desarrollo de la resistencia antibiótica en la cirrosis

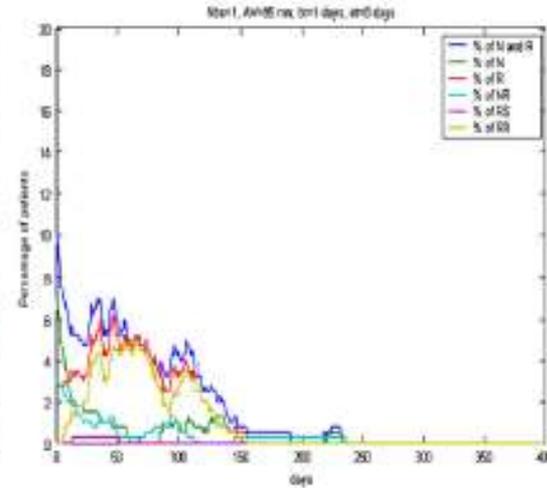


# Modelando la resistencia antibiótica

## 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

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



## Conclusiones

- Las infecciones bacterianas son extremadamente frecuentes en la cirrosis descompensada y frecuentemente causan o complican la evolución de los pacientes.
- 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  $\beta$ -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.).