

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



## **TESIS DOCTORAL**

Abscesos hepáticos piógenos en receptores de trasplante hepático y en la población no trasplantada. Comparación de resultados y análisis de factores de riesgo de mortalidad

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Isabel Lechuga Alonso

DIRECTORES

Luis Carlos Jiménez Romero  
Iago Justo Alonso

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-  
QUIRÚRGICAS

ABSCESOS HEPÁTICOS PIÓGENOS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y  
EN LA POBLACIÓN NO TRASPLANTADA. COMPARACIÓN DE RESULTADOS Y  
ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Isabel Lechuga Alonso

DIRECTORES

Luis Carlos Jiménez Romero

Iago Justo Alonso





*A mi padre, porque sin él,  
esto no habría sido posible.*



## **AGRADECIMIENTOS**



Al Profesor Carlos Jiménez Romero, director de esta tesis, por darme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo.

Al Profesor Iago Justo Alonso, mentor y amigo, por creer en mí desde que empecé la residencia, por supervisarme y ayudarme, en el trabajo y en la vida. Por su paciencia infinita.

Al Dr. Marcacuzco Quinto que siempre está cuando le necesitas.

A mis compañeros de trabajo, por apoyarme durante la última etapa de esta tesis.

A Pachi, por darme la tranquilidad y el apoyo que he necesitado.

A Teresa y Nefeli, por aguantar a mi lado en los momentos más duros.

A mis padres y a mi hermana Ester, por compartir conmigo el esfuerzo y la ilusión por este trabajo.

*Muchas gracias a todos.*



## **TABLAS**



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Factores de riesgo poblacional asociados al desarrollo de AHP.....	7
<b>Tabla 2.</b> Principales microorganismos causantes del AHP .....	37
<b>Tabla 3.</b> Esquema de tratamiento antibiótico de los AHP .....	41
<b>Tabla 4.</b> Etiología del AHP en pacientes con TH .....	60
<b>Tabla 5.</b> Revisión de los principales estudios sobre AHP en la población general.	62
<b>Tabla 6.</b> Revisión de las series publicadas sobre AHP en población TH .....	64
<b>Tabla 7.</b> Mortalidad en función de la puntuación MELD.....	80
<b>Tabla 8.</b> Características de los donantes.....	90
<b>Tabla 9.</b> Características del receptor .....	91
<b>Tabla 10.</b> Factores de riesgo predisponentes del receptor .....	92
<b>Tabla 11.</b> Comorbilidades previas entre los grupos .....	94
<b>Tabla 12.</b> Etiología del absceso hepático .....	95
<b>Tabla 13.</b> Distribución de la clínica entre los grupos.....	96
<b>Tabla 14.</b> Distribución de la sintomatología entre los grupos.....	97
<b>Tabla 15.</b> Distribución parámetros bioquímicos entre los grupos.....	97

<b>Tabla 16.</b> Distribución de los parámetros de función hepática entre los grupos ...	98
<b>Tabla 17.</b> Distribución de los parámetros del hemograma entre los grupos.....	99
<b>Tabla 18.</b> Distribución de las técnicas diagnósticas de AH entre los grupos.....	99
<b>Tabla 19.</b> Distribución de la localización del AH entre los grupos .....	100
<b>Tabla 20.</b> Distribución del tamaño y número de AH entre los grupos .....	100
<b>Tabla 21.</b> Distribución de las complicaciones vasculares entre los grupos .....	101
<b>Tabla 22.</b> Tratamiento inicial del AH según los grupos .....	102
<b>Tabla 23.</b> Manejo quirúrgico del AH entre los grupos .....	102
<b>Tabla 24.</b> Distribución de la estancia hospitalaria entre los grupos.....	103
<b>Tabla 25.</b> Causas de mortalidad hospitalaria.....	104
<b>Tabla 26.</b> Causas de mortalidad.....	105
<b>Tabla 27.</b> Resultados del cultivo del AH entre los grupos .....	106
<b>Tabla 28.</b> Resultados de los hemocultivos entre los grupos .....	106
<b>Tabla 29.</b> Características microbiológicas del AH entre los grupos .....	107

## **FIGURAS**



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Absceso hepático único (izquierda). Absceso hepático múltiple (derecha). .....	5
<b>Figura 2.</b> Izquierda: Carcinoma hepatocelular hipervasculoso. Derecha: Necrosis tumoral con formación de absceso hepático después de QETA .....	22
<b>Figura 3.</b> Principales causas de abscesos hepáticos piógenos .....	24
<b>Figura 4.</b> A) Absceso hepático multiloculado en TC con contraste B) Absceso hepático uniloculado con nivel hidroaéreo (flecha larga).....	27
<b>Figura 5.</b> Abscesos hepáticos (flechas cortas). Metástasis hepática (flecha larga). .....	28
<b>Figura 6.</b> Algoritmo de manejo del AHP. Adaptación.....	38
<b>Figura 7.</b> Comunicación biliar del absceso con el árbol biliar mediante inyección de contraste fluoroscópico .....	47
<b>Figura 8.</b> Distribución del sexo en los grupos.....	93
<b>Figura 9.</b> Distribución de la edad por grupos.....	93
<b>Figura 10.</b> Comorbilidades previas al AH entre los grupos.....	94
<b>Figura 11.</b> Distribución de la etiología del AHP entre los grupos .....	96
<b>Figura 12.</b> Complicaciones vasculares entre los grupos .....	101

<b>Figura 13.</b> Necesidad de ingreso en UCI según los grupos.....	103
<b>Figura 14.</b> Riesgo de recidiva del AH entre los grupos.....	104
<b>Figura 15.</b> Patógenos más frecuentes en el AH entre los grupos.....	107
<b>Figura 16.</b> Distribución de la supervivencia entre los grupos.....	109

## **ABREVIATURAS**



**AA:** Absceso aséptico

**AH:** Absceso hepático

**AHA:** Absceso hepático amebiano

**AHP:** Abscesos hepáticos piógenos

**ALT:** Alanina transaminasa

**AST:** Aspartato transaminasa

**BAAR:** Bacilos ácido alcohol resistentes

**CCR:** Cáncer colorrectal

**CHC:** Carcinoma hepatocelular

**CI:** Cardiopatía isquémica

**CID:** Coagulación intravascular diseminada

**CPRE:** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

**CTPH:** Colangiografía transparietohepática

**DM:** Diabetes mellitus

**DP:** Drenaje percutáneo

**DPC:** Duodenopancreatectomía cefálica

**EGC:** Enfermedad granulomatosa crónica

**EH:** *Entamoeba histolytica*

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ERC:** Enterobacterias resistentes a carbapenémicos

**FA:** Fosfatasa alcalina

**FHF:** Fallo hepático fulminante

**FMO:** Fallo multiorgánico

**GGT:** Gamma glutamil transferasa

**GM-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

**IBP:** Inhibidores de la bomba de protones

**ICC:** Insuficiencia cardiaca congestiva

**MMF:** Micofenolato mofetilo

**PAA:** Punción aspiración con aguja

**PET:** Tomografía por emisión de positrones

**QEIA:** Quimioembolización intraarterial

**Re-TH:** Retrasplante hepático

**RFA:** Radiofrecuencia

**RM:** Resonancia magnética

**SAMR:** *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

**SCA:** Síndrome coronario agudo

**SPE:** Síndrome postembolización

**TAH:** Trombosis de la arteria hepática

**TC:** Tomografía computerizada

**TH:** Trasplante hepático

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana



# ÍNDICE



# Índice

<i>Resumen</i> .....	XIX
<i>Summary</i> .....	XXIII
<b>1</b> <i>Introducción</i> .....	<b>1</b>
<b>1.1</b> <b>Absceso hepático en la población general</b> .....	<b>3</b>
1.1.1 Historia.....	3
1.1.2 Definición .....	4
1.1.3 Epidemiología .....	5
1.1.4 Factores de riesgo .....	7
1.1.5 Etiología.....	18
1.1.6 Diagnóstico .....	24
1.1.7 Etiopatogenia.....	30
1.1.8 Tratamiento.....	38
1.1.9 Diagnóstico diferencial.....	47
<b>1.2</b> <b>Abscesos hepáticos en la población trasplantada hepática</b> .....	<b>51</b>
1.2.1 Factores de riesgo asociados al trasplante .....	51
1.2.2 Inmunosupresión e inmunosupresores.....	55
<b>1.3</b> <b>Abscesos hepáticos en trasplante hepático</b> .....	<b>59</b>
1.3.1 Incidencia, patogenia, diagnóstico, tratamiento y resultados.....	59
1.3.2 Series publicadas de absceso hepático en general.....	61
1.3.3 Series publicadas de absceso hepático en trasplante hepático .....	64
<b>2</b> <i>Justificación, hipótesis y objetivos</i> .....	<b>65</b>
<b>2.1</b> <b>Justificación</b> .....	<b>67</b>
<b>2.2</b> <b>Hipótesis</b> .....	<b>67</b>

2.3	<b>Objetivos</b> .....	68
<b>3</b>	<b><i>Material y metodos</i></b> .....	<b>69</b>
3.1	<b>Diseño del estudio</b> .....	71
3.2	<b>Centro, periodo y población del estudio</b> .....	71
3.3	<b>Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	72
3.3.1	Criterios de inclusión.....	72
3.3.2	Criterios de exclusión.....	72
3.4	<b>Definición de la muestra y grupos de estudio</b> .....	72
3.4.1	Protocolo de actuación ante un absceso hepático .....	73
3.4.2	Protocolo de actuación en trasplante hepático .....	74
3.5	<b>Definición de las variables del estudio</b> .....	78
3.5.1	Variables específicas de los pacientes con trasplante hepático .....	78
3.5.2	Características de los pacientes con absceso hepático .....	80
3.5.3	Presentación clínica .....	82
3.5.4	Datos de laboratorio.....	83
3.5.5	Variables específicas de los abscesos .....	84
3.5.6	Microbiología.....	85
3.6	<b>Análisis estadístico</b> .....	87
<b>4</b>	<b><i>Resultados</i></b> .....	<b>88</b>
4.1	<b>Análisis descriptivo de los pacientes que habían sido sometidos a trasplante hepático</b> .....	<b>90</b>
4.1.1	Características del donante.....	90
4.1.2	Características del receptor .....	91
4.1.3	Factores predisponentes en el receptor .....	92

<b>4.2</b>	<b>Análisis descriptivo y bivalente .....</b>	<b>92</b>
4.2.1	Características de los pacientes.....	92
4.2.2	Presentación clínica .....	96
4.2.3	Resultados analíticos .....	97
4.2.4	Características de los abscesos.....	99
4.2.5	Microbiología.....	106
<b>4.3</b>	<b>Análisis multivariante.....</b>	<b>108</b>
<b>4.4</b>	<b>Análisis de supervivencia .....</b>	<b>109</b>
<b>5</b>	<b><i>Discusión</i> .....</b>	<b>110</b>
<b>6</b>	<b><i>Conclusiones</i> .....</b>	<b>127</b>
<b>7</b>	<b><i>Bibliografía</i>.....</b>	<b>130</b>
<b>8</b>	<b><i>Anexo</i> .....</b>	<b>165</b>



## **RESUMEN**



## **Introducción**

A pesar de que los abscesos hepáticos piógenos (AHP) son poco frecuentes, se tiene constancia de ellos desde que Hipócrates los describiera en el año 400 aC. A principios del siglo XX, DeBackey y Oschner describieron la etiología, el tratamiento y la mortalidad del AHP, aceptando el drenaje y otros tratamientos más agresivos como terapia definitiva, con una tasa de mortalidad del 60-80% en la población general. Hoy en día, con técnicas diagnósticas más precisas, tratamientos potenciados y mejoras de los cuidados intensivos, la mortalidad se ha reducido hasta un 5-30% según las series. Sin tratamiento, la enfermedad es casi siempre fatal. La incidencia del AHP en la población general varía entre 1,1 y 2,3 casos por 100.000 habitantes por año en Europa, siendo mayor en los países asiáticos, con aproximadamente 12-18 pacientes por cada 100.000 habitantes por año. En la población trasplantada la incidencia varía del 0,5%-2,9%, con una mortalidad de hasta el 45%.

Existe información limitada en la literatura sobre el tratamiento AHP después del trasplante hepático (TH) con sólo dos estudios grandes y algunos informes de casos.

## **Hipótesis y Objetivos**

Nuestra hipótesis de trabajo es que los pacientes trasplantados de hígado que desarrollan un AHP, por su condición de inmunodeprimidos, deben presentar un mayor riesgo de mortalidad a corto plazo que los pacientes no trasplantados, aunque la supervivencia a largo plazo, una vez superado el proceso agudo, no debe ser diferente.

Por lo tanto, el objetivo es realizar un análisis comparativo entre los pacientes trasplantados y no trasplantados con abscesos hepáticos comparando y analizando:

las variables preoperatorias, las características de los abscesos hepáticos, los tipos de tratamiento realizados (antibioterapia, punción-drenaje y cirugía), la morbimortalidad, supervivencia a 1, 3 y 5 años, recurrencia y los factores de riesgo de mortalidad a 90 días.

## **Material y métodos**

Entre enero de 2000 y diciembre de 2020, se realizaron 1503 TH en la Unidad Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario “12 de Octubre”. Se identificó una muestra de estudio de 296 AHP. Esta muestra se dividió en 2 grupos: pacientes con AHP que habían sido previamente trasplantados (Grupo A, n=26) y pacientes de la población general ingresada por AHP sin TH (Grupo B, n=263), realizándose un análisis descriptivo de la incidencia, las características clínicas, el tratamiento y la supervivencia de los pacientes que desarrollaron un absceso hepático y posteriormente un análisis comparativo de ambos grupos de estudio.

Los análisis estadísticos se realizaron con el software de análisis estadístico SPSS para Windows (Statistical Product and Service Solutions, versión 20.0, SSPS Inc, Chicago, IL, EE. UU.)

## **Resultados**

La incidencia de AHP en la población con TH fue del 1,7%. La mediana de edad fue significativamente mayor en los pacientes sin TH ( $P = 0,001$ ). No se observaron diferencias significativas en los tratamientos. La recurrencia de AHP fue significativamente mayor en los pacientes con TH frente a los no TH (34,6% versus

14,8%;  $P = 0,008$ ). La mortalidad intrahospitalaria fue mayor en el grupo de TH que en el grupo sin TH (19,2% vs 9,1%  $P=0,100$ ). El TH se identificó, en el análisis multivariable, como factor de riesgo de mortalidad a los 90 días ( $P=0,027$ ). La tasa de mortalidad durante el seguimiento no mostró diferencias significativas entre los grupos: 34,6% en pacientes con TH versus 26,2% en pacientes sin TH ( $p = 0,100$ ). Las causas más comunes de mortalidad durante el seguimiento fueron las neoplasias malignas, la infección por Covid-19 y las enfermedades neurológicas. Las tasas de supervivencia actuarial de los pacientes a uno, 3 y 5 años fueron del 87,0 %, 64,1 % y 50,4 %, respectivamente, en pacientes con TH, y del 84,5 %, 66,5 % y 51,0 %, respectivamente, en pacientes con abscesos hepáticos en población sin TH ( $P=0,530$ ).

## **Conclusión**

La mediana de edad fue significativamente mayor en los pacientes sin TH, mientras que la trombosis portal (TP) y de la arteria hepática (TAH) fue significativamente más frecuente en los pacientes con TH. No se observaron diferencias significativas en la ubicación de AHP, las terapias de tratamiento o las tasas de mortalidad en ambos grupos, aunque la recurrencia de abscesos fue significativamente mayor en el grupo TH. El trasplante suele estar indicado en pacientes con TH con asociación de TAH y AHP persistente o recurrente y complicaciones sépticas graves tras el drenaje percutáneo. El TH fue un factor de riesgo de mortalidad a corto plazo en nuestro estudio, pero no se identificaron diferencias en el seguimiento a largo plazo.



## **SUMMARY**



## **Introduction**

Pyogenic hepatic abscesses (PHA) were described by Hippocrates in 400 BC but remain an unusual diagnosis. DeBackey and Oschner described the etiology, treatment and mortality of PHA in 1938, accepting drainage and other more aggressive treatments as definitive therapy, with a mortality rate of 60-80% in the general population. Nowadays, with more accurate diagnostic techniques, enhanced treatments and improvements in intensive care, mortality has been reduced to 5-30% depending on the series. Without treatment, the disorder is nearly always fatal. The incidence of PHA in the general population varies between 1.1 and 2.3 cases per 100,000 inhabitants per year in Europe, being higher in Asian countries, with approximately 12-18 patients per 100,000 inhabitants per year. Among the liver transplanted population, the incidence varies from 0.5%-2.9% with mortality as high as 45%.

There is limited information in the literature on PHA treatment after liver transplantation (LT) with only two large studies and a few case reports.

## **Hypothesis and Objectives.**

Our working hypothesis is that liver transplanted patients who develop PHA, due to their immunosuppressed status, will have a higher risk of short-term mortality than non-transplanted patients, although long-term survival, once the acute process has been overcome, should not be significantly different between both groups.

Therefore, the objective is to perform a comparative analysis between transplanted and non-transplanted patients with liver abscesses comparing and analyzing the

following: preoperative variables, characteristics of the liver abscesses, types of treatment applied (type of antibiotic, puncture-drainage and surgery), morbidity, mortality, survival at 1, 3 and 5 years and recurrence and risk factors for 90-day mortality.

## **Material and methods**

Between January 2000 and December 2020, 1503 LT were performed in the Hepatobiliopancreatic and Abdominal Organ Transplant Unit of the "12 de Octubre" University Hospital. A study sample of 296 PHA was identified. This sample was divided into 2 groups: patients with PHA who had been previously transplanted (Group A, n=26) and patients from the general population admitted for PHA not related to LT (Group B, n=263). We first performed a descriptive analysis of the incidence, clinical characteristics, treatment and survival of patients who developed a liver abscess and then a comparative analysis of both study groups.

Statistical analyses and data tabulation were performed with SPSS statistical analysis software for Windows (Statistical Product and Service Solutions, version 20.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA).

## **Results**

The incidence of PHA in the LT population was 1.7%. The median age was significantly higher in patients with non-LT ( $P = 0.001$ ). No significant differences in therapy techniques were observed. Recurrence of PHA was significantly higher in LT versus non-LT patients (34.6% versus 14.8%;  $P = 0.008$ ). In-hospital mortality was higher in the LT group than in the non-LT group (19.2% vs. 9.1%  $P=0.100$ ). LT

was identified in multivariate analysis as a risk factor for 90-day mortality ( $P=0.027$ ). The mortality rate during follow-up showed no significant differences between groups: 34.6% in LT patients vs. 26.2% in non-LT patients ( $P=0.100$ ). The most frequent causes of mortality during follow-up were malignant neoplasms, Covid-19 infection, and neurological diseases. Actuarial survival rates of patients after 1, 3 and 5 years were 87.0%, 64.1% and 50.4%, respectively, in patients in the LT group, and 84.5%, 66.5% and 51.0%, respectively, in patients with liver abscesses in non-LT population ( $P=0.530$ ).

## **Conclusion**

Median age was significantly higher in patients in the non LT group, while portal vein (PVT) and hepatic artery thrombosis (HAT) were significantly more frequent in LT patients. No significant differences in PHA location, treatment therapies, or mortality rates were observed in both groups, although abscess recurrence was significantly higher in the LT group. Retransplantation is usually indicated in LT patients with association of HAT and persistent or recurrent PHA and severe septic complications after percutaneous drainage. LT was a risk factor for short-term mortality in our study, but not during long-term follow-up.



# **1 INTRODUCCIÓN**



## 1.1 ABSCESO HEPÁTICO EN LA POBLACIÓN GENERAL

### 1.1.1 HISTORIA

Las primeras referencias al absceso hepático piógeno (AHP) datan del año 400 a. C. en Grecia, cuando Hipócrates especuló que el pronóstico de los pacientes estaba relacionado con el tipo de líquido dentro de la colección<sup>1</sup>. Históricamente, su etiología ha sufrido múltiples cambios, siendo hasta finales del siglo XIX, la apendicitis su etiología más frecuente<sup>2</sup>. En 1938, Ochsner y DeBaKey describen la etiología, el tratamiento y la mortalidad del AHP, reseñando que el 45% de los AHP se debían a infecciones intraabdominales con pyleflebitis, predominantemente en varones jóvenes, con una alta tasa de morbilidad y mortalidad (77%)<sup>3</sup>.

Con la llegada de la era antibiótica, el envejecimiento de la población y los avances de la radiología, se produce un cambio en la etiología, de modo que las infecciones intraabdominales no controladas que constituían la principal fuente de los AHP dejan de serlo y las enfermedades del tracto biliar, con su consiguiente manipulación o alteración, van a constituir el origen principal de estos abscesos. Así, a finales del siglo XX la mayoría de los AHP eran de origen biliar, en torno al 50-60% (benigno o maligno)<sup>4</sup> y este porcentaje se mantiene hasta la actualidad. En EE.UU. la etiología biliar (33%) se confirma como la causa más frecuente de AHP, seguida de la hematógena (29%), portal (24%), criptogénica (16%) y yatrogénica (12,5%)<sup>5-7</sup>.

Históricamente, *Escherichia coli* (*E. coli*) ha sido el agente causal predominante en los AHP, debido a que las infecciones intraabdominales especialmente del tracto gastrointestinal (apendicitis, diverticulitis, peritonitis, etc.) eran la causa predominante, accediendo al hígado a través del drenaje venoso portal. Pero en los últimos 30 años, la infección por *E. coli* ha sido reemplazada por *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) como el microorganismo más común aislado en los AHP,

especialmente en Asia. Múltiples hipótesis apoyan este cambio en la etiología del AHP, especialmente el aumento de la diabetes, la resistencia antibiótica, etc<sup>7-12</sup>.

La cirugía constituyó el tratamiento de elección hasta la década de los 80, ya que era considerada como el único tratamiento curativo y definitivo del AHP, pero se asociaba a una alta tasa de mortalidad (40%)<sup>13</sup>. A pesar de la aparición y desarrollo de los antibióticos, la mortalidad del AHP permaneció alta durante los siguientes años, en torno al 10-25%. El drenaje percutáneo (DP) del absceso hepático, fue descrito inicialmente en 1953<sup>14</sup>, pero estaba considerado peligroso e injustificable por el alto riesgo de contaminar las superficies serosas no infectadas (pleura o peritoneo)<sup>3</sup>. En la actualidad, el drenaje percutáneo es una modalidad de tratamiento segura, eficaz y menos invasiva que la cirugía. Su introducción en el manejo del AHP supuso una disminución en la mortalidad asociada a este, gracias, a una disminución en el número de complicaciones, una mayor especificidad antibiótica, menores costes hospitalarios y una estancia hospitalaria más corta<sup>5,7,15</sup>.

Actualmente, la etiología más frecuente del AHP es la criptogénica en aquellos pacientes que no se han sometido a procedimientos hepatobiliares<sup>5,16,17</sup>.

### **1.1.2 DEFINICIÓN**

Los AHP son lesiones focales de origen infeccioso, únicas o múltiples, con necrosis tisular y crecimiento de patógenos, originando cavidades rellenas de pus rodeadas de una membrana piógena. La loculación hace referencia a la presencia de uno o más tabiques en las imágenes radiológicas.

Los abscesos se pueden clasificar según sus características radiológicas en únicos o múltiples (Figura 1). Esta última categoría presenta parénquima hepático intermedio normal que separa los abscesos entre sí en los diferentes segmentos

hepáticos. Estos a su vez, puede ser uniloculados, cuando las lesiones no presentan realce de los tabiques internos en el TC con contraste y multiloculados cuando existe realce de los tabiques internos.



**Figura 1.** Absceso hepático único (izquierda). Absceso hepático múltiple (derecha).

### 1.1.3 EPIDEMIOLOGÍA

En los países desarrollados, más del 90% de los abscesos son piógenos (85% bacterianos y 10% fúngicos). El resto son amebianos, que representan la primera causa en países en vías de desarrollo<sup>18</sup>. En Europa y Canadá la incidencia, oscila entre 1,1 y 2,3 casos por cada 100.000 habitantes por año según los datos registrados en 2001, con una mortalidad del 6 al 10%<sup>19-25</sup>. Esta disminución de la tasa de mortalidad, con respecto a los años anteriores, puede deberse al aumento de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas, que identificarían abscesos más pequeños y en etapas más iniciales, promoviendo el tratamiento precoz del AHP<sup>26</sup>. Algunos estudios lo relacionan también con el aumento de la infección por *K. pneumoniae* y al aumento del drenaje del AHP<sup>7</sup>.

La incidencia del AHP es mayor en los países asiáticos, con aproximadamente 12-18 pacientes por cada 100.000 habitantes por año y una tasa de mortalidad estimada entre el 2-31%<sup>27,28</sup>. En Estados Unidos la incidencia ha aumentado a 3,7 casos por 100.000 habitantes en 2017<sup>6,21,29,30</sup>.

El AHP se ha incrementado en Japón, Corea y Estados Unidos; esto puede explicarse por el envejecimiento de la población, el aumento de la prevalencia de las enfermedades hepatobiliares, la instrumentación sobre la vía biliar (CPRE, CTPH, RFA, QETA, etc.), la diabetes mellitus, la mejoría de las pruebas de imagen y el trasplante hepático. La tasa de mortalidad general en los Estados Unidos fue 0,24 por 100.000 habitantes en 2005<sup>19,21,31</sup>.

Los factores que se han asociado con la mortalidad del AHP a los 30 días son: flora polimicrobiana, ausencia de drenaje del AHP, antecedentes de enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aumento de la bilirrubina total<sup>20,27,29</sup>.

En los últimos años se está comunicando una mayor prevalencia de *K. pneumoniae* en el subcontinente asiático y en los países del primer mundo<sup>30,32,33</sup>. Esto se debe a varios factores, uno es la asociación directa entre el AHP y la infección por *K. pneumoniae* en pacientes con DM sin infección del tracto biliar, otro factor es el aumento de la población asiática e hispana inmigrante donde dicho patógeno es endémico y a una posible predisposición genética subyacente o la transmisión de portadores que viajan desde áreas endémicas<sup>30,34</sup>.

El AHP se presenta principalmente en hombres (3,3 frente a 1,3 en mujeres por 100,000 habitantes) de mediana edad (edad media de 61,0 ± 15,1 años) con predominancia a ser abscesos únicos y en el lóbulo hepático derecho<sup>4,12,19,33,35-38</sup>. Recientemente se ha comunicado que la tasa de AHP aumentaba con la edad en

comparación con los datos registrados entre 1999 y 2003, observando un mayor aumento en el grupo de edad entre 50 a 54 años y de sexo femenino. Esto se justificaba por una mayor frecuencia de coledocolitiasis y procedimientos biliares que en los pacientes masculinos<sup>7,29,39</sup>. Otros estudios del mismo periodo comunicaban una tasa de mortalidad a los 30 días significativamente mayor entre las mujeres que en los hombres<sup>11,25,26</sup>.

#### 1.1.4 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo poblacional más frecuentemente relacionados con el desarrollo del AHP son: diabetes mellitus (DM), cirrosis, hepatopatías virales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía, antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiopatía isquémica (CI), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), malignidad sistémica y enfermedad renal en etapa terminal, triplicándose en esta última condición la incidencia del AHP y duplicando la tasa de mortalidad<sup>7,28-30,40</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Factores de riesgo poblacional asociados al desarrollo de AHP

<b>Factores de riesgo poblacional</b>	
DM	VIH
Cirrosis	Hepatitis viral
CI	ICC
EPOC	Neumonía
Malignidad	Enfermedad renal terminal

Los factores de riesgo independientes asociados con una estancia hospitalaria prolongada en los pacientes con AHP son: DM subyacente, hipoalbuminemia, niveles basales elevados de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) y un diámetro del AHP >5 cm. El mayor tamaño del AHP se asocia a una mayor incidencia de complicaciones (rotura del absceso, derrame pleural, ascitis y sepsis) y manifestaciones extrahepáticas<sup>22,26</sup>.

Los factores de riesgo de mortalidad no inmediata en pacientes con AHP son: la edad (más de 60 años), retraso en el diagnóstico, absceso con gas, rotura, abscesos múltiples, sepsis, desnutrición (albúmina <2,5 g/dl), enfermedad renal (creatinina >1,3 mg/dl), la presencia de enfermedad biliar, malignidad sistémica (cáncer de páncreas metastásico, leucemia/linfoma, cáncer colorrectal metastásico, etc.) inmunosupresión y antecedentes de enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial (HTA), CI, ICC, etc.), de manera que los pacientes que presentan 3 o más factores de riesgo, tienen una alta tasa de mortalidad a los 6 meses asociada al AHP <sup>4,6,7,9,11,12,16,20-22,24,40-43</sup>.

#### **1.1.4.1 Diabetes Mellitus**

La DM se ha identificado en numerosos estudios como factor de riesgo de AHP tanto en hombres como en mujeres <sup>9,30,34,44-46</sup>. La prevalencia de la DM en los pacientes con AHP puede llegar hasta el 35,3%<sup>36</sup> con una incidencia en Asia, Europa y América, del 23% al 44,9%<sup>30,47-49</sup>. Esto se debe a la mayor susceptibilidad de los pacientes diabéticos a infecciones comunes o graves. El estado hiperglucémico del paciente diabético da lugar a una disfunción inmunológica que afecta a la función de los leucocitos en la adherencia, la quimiotaxis y la fagocitosis. Además, se han observado déficits del complemento (C3 o C4) que se asocian a una respuesta disminuida de citoquinas, inhibición de los polimorfonucleares y con la alternación de los sistemas oxidativos responsables de la actividad bactericida, lo que promueve el crecimiento de diversos patógenos en los tejidos<sup>46,50</sup>.

El riesgo de AHP es mayor en pacientes varones con DM tipo 2 recién diagnosticada, DM de menos de 2 años de duración y hombres jóvenes con DM tipo 2 mal controlada (HbA1c >7)<sup>11,19,26,34,37</sup>. La edad media de los pacientes con AHP y DM es mayor que en los pacientes sin DM (en torno a 6 años más), este hecho está relacionado con el deterioro inmunológico y el aumento de la morbilidad que se

asocia a la DM, como enfermedades cardiovasculares y EPOC<sup>9,12</sup>. Asimismo, se ha relacionado una mayor tasa de aparición de cálculos biliares y colecistitis en pacientes con DM tipo 2 lo cual también aumentaría el riesgo de AHP.

El diámetro de los AHP en los pacientes con DM suele ser mayor, con mayor frecuencia son múltiples y con afectación bilobar con respecto a los pacientes no diabéticos. Los abscesos con gas representan el 7-24% de total, presentando una mayor tasa de mortalidad<sup>12,51</sup>. Los pacientes diabéticos con glucemias mal controladas son más susceptibles a los abscesos con gas; esto se debe a que la glucosa plasmática elevada proporciona un ambiente beneficioso para el crecimiento de microorganismos formadores de hidrógeno como producto final de la fermentación ácida mixta. Esto ocurre en el interior de los abscesos por la enzima hidrogenoliasa fórmica producida por los microorganismos<sup>9,12,51</sup>.

Aunque la clínica del AHP puede llegar a ser muy inespecífica, la fiebre mayor de 38,5°C, náuseas, vómitos y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) suelen ser más prevalentes en los pacientes con DM que desarrollan AHP<sup>9,12</sup>.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, aproximadamente el 80% de los pacientes presentan leucocitosis con escasa neutrofilia, lo cual podría explicarse por las alteraciones que presentan los pacientes diabéticos en la madurez, quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos.

En numerosos estudios se han encontrado resultados estadísticamente significativos entre DM y AHP inducidos por *K. pneumoniae*<sup>9,12,29</sup> con una incidencia de hasta el 49,7%<sup>49</sup>. La mayoría de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas en los AHP en pacientes diabéticos son multirresistentes (MRS) a betalactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>9,52</sup>. Se ha asociado la DM como el principal factor de riesgo de infecciones metastásicas (sitio distante de infección aislado con el mismo

patógeno que el AHP) en pacientes con AHP producido por *K. pneumoniae*, siendo los principales sitios de infección el ojo (endoftalmitis), los pulmones (absceso pulmonar) y el sistema nervioso central (meningitis)<sup>32,37</sup>. Las tasas de aislamientos positivos en las muestras de sangre y cultivo del absceso son mayores en los pacientes con DM. La etiología más común asociada a estos abscesos en pacientes con glucemias no controladas<sup>11,12,19,29,37</sup> es la criptogénica.

Durante el manejo de los AHP inducidos por *K. pneumoniae* se ha de mantener un control estricto de las glucemias, ya que se ha demostrado que los pacientes con un mal control glucémico necesitan de una mayor proporción de antibióticos combinados para tratar la infección y presentan un mayor riesgo de infecciones metastásicas graves<sup>37</sup>.

El tratamiento con gliburida en los pacientes con DM aumenta el riesgo del AHP, al contrario que el tratamiento con acarbosa que ha demostrado una menor incidencia del mismo<sup>34</sup>.

Habitualmente el tratamiento en estos pacientes se basa en el drenaje percutáneo y antibioterapia, aunque pacientes con AHP y DM bien controlada suelen mostrar buena evolución con tratamiento conservador sólo con antibioterapia<sup>9,53,54</sup>.

Cuando concurren DM y patología oncológica aumenta el riesgo de desarrollar AHP en hasta 20 veces. Si bien es verdad que al padecer DM el riesgo de AHP es mayor, se ha relacionado con una menor mortalidad, probablemente atribuido a que estos pacientes son más susceptibles a la infección por *K. pneumoniae* negativa para magA y cepas no K1/K2<sup>55,56</sup>. Estos datos hay que tomarlos con cautela ya que la DM en sí modifica el riesgo de aparición, pero no el pronóstico del AHP<sup>7,12,46,57</sup>. Otros estudios han demostrado que los pacientes con AHP y DM tienen una tasa de mortalidad mayor que los pacientes sin DM<sup>46,53</sup>.

#### **1.1.4.2 Enfermedades hepatobiliares preexistentes**

Múltiples artículos han indicado que la enfermedad oncológica es el principal factor de riesgo de AHP<sup>4,20,40,58</sup>. Existe un aumento de la incidencia de AHP en 10 veces y el doble de mortalidad cuando se asocian procesos malignos subyacentes<sup>7,12,46,57</sup>.

La sobreinfección de neoplasias hepáticas primarias o metástasis de otras lesiones (sarcoma, cáncer mama, vesícula biliar o metástasis colorrectales) pueden dar lugar a AHP.

Las manifestaciones clínicas del AHP en pacientes con enfermedad hepatobiliar maligna son inespecíficas y se enmascaran en el contexto de su enfermedad; la ictericia suele ser frecuente en estos pacientes debido a una mayor comunicación biliar intrahepática, asociando leucocitosis con hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia. El cultivo directo del absceso y los hemocultivos muestran una mayor incidencia de infección polimicrobiana con *E. coli* y *K. pneumoniae* como microorganismos predominantes.

El origen de estos abscesos es principalmente debido a la obstrucción biliar tumoral y a la necrosis espontánea o iatrogénica de neoplasias hepáticas primarias sobreinfectadas.

Estas lesiones se tratan con aspiración y/o drenaje y antibióticos al igual que los AHP de origen benigno. Los estudios publicados no demuestran que el tratamiento concomitante de la neoplasia y el AHP (por ejemplo, hepatectomía) tenga buenos resultados. Por lo tanto, en estos casos, el tratamiento óptimo del AHP y el cáncer hepatobiliar sincrónico consiste en resolver la infección de la forma menos invasiva posible. El pronóstico de estos AHP es peor, debido a la mayor frecuencia de complicaciones sépticas y al debilitamiento del paciente por la enfermedad subyacente<sup>40,58,59</sup>.

La sobreinfección de quistes hepáticos ocurre en menos del 2% de los pacientes y generalmente éstos son de un tamaño mayor a 5 cm<sup>60</sup> soliendo producirse por vía hematológica.

Los quistes hidatídicos pueden presentar comunicación con el árbol biliar, lo cual puede provocar sobreinfección del quiste con formación de absceso.

El tratamiento se basa en el drenaje percutáneo del absceso, además del drenaje biliar transhepático percutáneo si es necesario, con buena evolución en la mayoría de los casos.

#### **1.1.4.3 Colelitiasis**

La presencia de colelitiasis se considera un factor de riesgo de AHP, aunque su incidencia es difícil de determinar. El AHP es una complicación rara de presentación de la colecistitis o de la colangitis de origen litiásico. A pesar de ello, las patologías del tracto biliar representan el 26-55% de los AHP. El AHP por colelitiasis complicada se debe principalmente a la obstrucción del tracto biliar que condiciona la infección por bacterias entéricas de la bilis por encima de la obstrucción y su comunicación con el AHP. Se caracteriza por síntomas de fiebre persistente, dolor en cuadrante superior derecho y/o alteraciones en los reactantes de fase aguda en la analítica<sup>4,61</sup>.

Pacientes con AHP por colangitis aguda causada por coledocolitiasis complicada presentan una incidencia de cultivos bacterianos positivos entre el 87%-100% y de infecciones polimicrobianas del 37%-100%<sup>62-69</sup>. El *E. coli* es el patógeno más comúnmente aislado junto con *K. pneumoniae*<sup>17</sup>.

Habitualmente, el éxito del tratamiento del AHP depende de la resolución concomitante de la obstrucción biliar<sup>70</sup>. Por otro lado, la colelitiasis se ha relacionado con un menor riesgo de mortalidad asociada al AHP<sup>7</sup>.

#### **1.1.4.4 Empleo de inhibidores de la bomba de protones**

En estudios recientes se ha observado un efecto protector del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y disminución de la mortalidad a los 30 días en pacientes con AHP<sup>29</sup>. Estos resultados, contrastan con otros estudios<sup>71</sup> en los que se encuentra que el tratamiento con IBP se asocia con un mayor índice de mortalidad en pacientes con AHP. El mecanismo propuesto es el sobrecrecimiento bacteriano en el duodeno y el colon, que promueven una mayor translocación bacteriana a través de la vena porta hacia el hígado<sup>72</sup>. Se ha demostrado que los IBP tienen funciones antiinflamatorias y antioxidantes que pueden afectar al control del foco de infección, debido a que afectan a la regulación de la quimiotaxis y la fagocitosis, así como a la transmigración de los leucocitos desde los vasos hasta el sitio inflamatorio, disminuyendo la producción y adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales<sup>73</sup>. En un estudio observacional de base poblacional se demuestra que el uso de IBP está asociado con un riesgo 7,6 veces mayor de AHP y su efecto fue dependiente de la dosis diaria<sup>72</sup>. El uso de IBP de forma crónica se ha considerado como factor de riesgo de AHP durante años, existiendo dudas de su efecto en el tratamiento de forma puntual<sup>30</sup>.

#### **1.1.4.5 Cirugías de cabeza de páncreas**

La mortalidad después de la duodenopancreatectomía cefálica (DPC) ha disminuido en los últimos 20 años a menos del 5%<sup>74</sup>. A pesar de ello, la incidencia de complicaciones postoperatorias sigue siendo elevada, en torno al 40%<sup>75</sup>. El AHP después de la DPC es una complicación poco frecuente. Existen casos de AHP tras DPC debido a la estenosis o lesión de la arteria hepática y a fuga biliar de la hepaticoyeyunostomía (HY), asociando una morbilidad y mortalidad que varían entre el 8-25%<sup>76-78</sup>. Otra de las causas de AHP tras DPC a más largo plazo es la estenosis de la anastomosis HY o por reflujo entérico a través de la misma. Entre el

6-15% de los pacientes con HY desarrollan colangitis, lo cual promueve la colonización y el crecimiento de bacterias típicas del contenido intestinal en el árbol biliar. El patógeno más frecuentemente aislado en estos casos es el *E. coli*, seguido de *Klebsiella* y *Enterococcus*. El 40% de las infecciones son polimicrobianas<sup>16,17,79,80</sup>.

El pronóstico generalmente es bueno siempre que la elección del antibiótico se base en la sensibilidad bacteriana del cultivo obtenido por punción del absceso o del cultivo de bilis. La estenosis de la anastomosis puede resolverse mediante dilatación percutánea, con o sin colocación definitiva de prótesis, o mediante reintervención.

#### **1.1.4.6 Enfermedad granulomatosa crónica**

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria hereditaria de la infancia. La prevalencia se encuentra entre el 1,5-10,9% de las inmunodeficiencias primarias<sup>81</sup>. Esta enfermedad se caracteriza por la incapacidad de las células fagocíticas para reducir el oxígeno molecular y crear metabolitos de oxígeno reactivos necesarios para la actividad microbicida normal. Los pacientes con EGC tienen infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes que afectan a los ganglios linfáticos, pulmones, tejidos blandos, hueso e hígado y a la formación de granulomas inflamatorios<sup>82,83</sup>. Los AHP son comunes en las personas con EGC, con una incidencia entre 27-35% y puede presentarse como debut de la enfermedad<sup>84,85</sup>. La sintomatología y las alteraciones analíticas son similares a las encontradas en pacientes con AHP sin EGC. El microorganismo más frecuentemente aislado es el *S. aureus*<sup>81,86,87</sup>. El manejo del AHP en pacientes con EGC es controvertido y refractario en la mayoría de los casos a los procedimientos de drenaje y antibioterapia. Varios estudios ponen de manifiesto la asociación de este manejo con la persistencia o recurrencia del absceso<sup>88</sup>. La resección hepática resulta en la resolución completa del absceso, pero depende de la ubicación y el tamaño. A pesar de que existen tratamientos menos invasivos como terapias con interferón gamma,

el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y glucocorticoides, no se ha demostrado que sean tan efectivos como el manejo quirúrgico<sup>87,89-91</sup>.

#### **1.1.4.7 Trasplante hepático**

La incidencia de infecciones bacterianas después del trasplante hepático (TH) varía entre el 35% y el 68%. Los patógenos más frecuentemente implicados son: *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*, así como, *Cándida*, *Aspergillus* y *Citomegalovirus*<sup>61</sup>.

Los factores de riesgo de infección identificados en el TH son la atresia biliar, edad <20 años, hipoalbuminemia preoperatoria, complicaciones postoperatorias vasculares o gastrointestinales, hemodiálisis postoperatoria y duración prolongada de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>92</sup>.

La aparición de AHP después del TH se asocia con colangitis, que suele estar relacionada con estenosis y trombosis de la arteria hepática (TAH). La incidencia de AHP después de TH oscila entre el 0,5 y el 1%<sup>61,93-95</sup>.

El mecanismo que promueve la formación del AHP después del TH es la isquemia de la vía biliar del injerto inducida por la trombosis de la arteria hepática (TAH) o la colangitis isquémica inducida en injertos de donantes con parada cardiocirculatoria que favorecen la infección hepatobiliar<sup>96</sup>.

El tratamiento inicial del AHP es el mismo que en los pacientes no trasplantados, es decir, antibióticos de amplio espectro y drenaje del absceso si es posible. A menudo, es necesario el tratamiento quirúrgico e incluso el retrasplante hepático (re-TH).

#### **1.1.4.8 Factores geográficos**

Existe una marcada diferencia entre las características de los AHP en la población asiática y la occidental. La mayoría de los abscesos hepáticos en los pacientes de

los países asiáticos tienen como etiología subyacente el origen criptogénico o las patologías biliares. El organismo causal más frecuente es la *K. pneumoniae*<sup>10,27</sup>.

La incidencia de cálculos del conducto biliar intrahepático es del 18 al 45% en los países del sudeste asiáticos en comparación con los países occidentales que se encuentra en torno al 1%. Son una causa predominante de colangitis aguda y AHP. Esto se ha relacionado con los hábitos nutricionales, higiene ambiental y nivel de vida en dichos países<sup>16,17,97</sup>.

#### **1.1.4.9 Asociación con neoplasias colorrectales no metastásicas**

El cáncer colorrectal (CCR) es el cuarto cáncer más común en hombres y el tercero más frecuente en mujeres en todo el mundo<sup>98</sup>. Las manifestaciones comunes del CCR son la alteración del hábito intestinal, hemorragia digestiva baja y dolor abdominal. Sin embargo, no es extraño el AHP como manifestación inicial del CCR. La edad media de presentación del AHP relacionado con neoplasias colorrectales no metastásicas se encuentra entre los 60 y 70 años. El patógeno de estos abscesos difiere según el área geográfica, siendo más común la *K. pneumoniae* en Asia oriental y especies de *Streptococcus* y *E. coli* en los no orientales<sup>99</sup>.

Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, caracterizadas por náuseas y vómitos. Sólo el 10% de los pacientes con AHP manifiestan síntomas de CCR.

Las localizaciones más frecuentes de los tumores CCR relacionados con la formación de AHP, son el sigma y el recto. La patogenia informada de estos abscesos se debe principalmente a la diseminación venosa portal, secundaria a la ruptura de la barrera mucosa del colon por la neoplasia colorrectal o iatrogénica después de un tratamiento quimioterápico sistémico.

El tratamiento de los AHP de este origen se basa en el DP y la antibioterapia de amplio espectro, pero la intervención quirúrgica del CCR es crucial ya que se ha asociado a una mayor tasa de recurrencia de estos abscesos solo con el DP<sup>40,99</sup>.

#### **1.1.4.10 Alcoholismo**

El consumo de alcohol como factor de riesgo de AHP es muy controvertido. En un artículo de principios de siglo se identificó el alcohol como un factor de riesgo de AHP<sup>19</sup>, mientras que en otros artículos, que definen de forma más exhaustiva el “consumo excesivo de alcohol” no encuentran esta relación casusa-efecto<sup>29</sup>.

En otro estudio realizado en Taiwán se identifica que la intoxicación por alcohol está asociada a un mayor riesgo (2,6 veces) de AHP<sup>100</sup>.

#### **1.1.4.11 Enfermedad inflamatoria intestinal**

Existe una fuerte asociación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y los abscesos hepáticos asépticos (AA). El AA es aquel que se caracteriza por la presencia de una lesión hepática con criterios clínicos, biológicos y radiológicos de AHP, pero sin los criterios microbiológicos.

Habitualmente son independientes de la actividad de la patología digestiva inflamatoria y pueden preceder al diagnóstico de la enfermedad<sup>78</sup>. Con frecuencia se observan manifestaciones cutáneas. Responden a corticoides y su evolución es siempre favorable.

#### **1.1.4.12 Inmunosupresión**

Los pacientes inmunodeprimidos ya sea farmacológicamente (receptores de trasplante, quimioterapia, DM, terapia con esteroides, etc.) o secundariamente a enfermedades sistémicas, presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas que pueden diseminarse por distintas vías. Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo aumentado de presentar AHP.

### **1.1.5 ETIOLOGÍA**

El AHP se puede clasificar según el origen de la infección (Figura 3), la cual va a orientar su microbiología y su consiguiente tratamiento.

#### **1.1.5.1 Vascular o arterial**

El origen vascular de los AHP se inicia con una invasión preferentemente venosa portal por parte de los patógenos. Posteriormente, pasan a la circulación arterial y la invasión bacteriana llega a la arteria hepática a partir de un foco distante, generalmente a través de una infección pulmonar, del tracto urinario, vías respiratorias superiores, boca, dientes, endocarditis infecciosa, tromboflebitis periférica supurativa, osteomielitis, forunculosis, consumidores de drogas intravenosas y en cualquier condición donde exista sepsis generalizada<sup>3,4</sup>. El AHP de origen arterial suele ser monomicrobiano con hemocultivos positivos<sup>61,101</sup>.

#### **1.1.5.2 Biliar**

Desde 1996, se informa que entre el 50-60% de los AHP son de origen biliar (benigno o maligno)<sup>4</sup>. La patología biliar representa la etiología más común en el sudeste asiático (entre 11-37%) de AHP<sup>17</sup>. Las principales causas de formación de AHP de origen biliar son:

- *Obstrucción del tracto biliar*: litiasis extrahepática o intrahepática, estenosis tumoral.
- *Enfermedades de las vías biliares*: colangitis (inflamatoria/infecciosa, esclerosante o isquémica), enfermedad de Caroli.
- *Comunicaciones bilioentéricas anormales*: hepaticoyeyunostomía, resección o derivación del esfínter de Oddi (esfínterotomía, inserción de endoprótesis, etc.)

Como consecuencia del estasis biliar se produce un sobrecrecimiento bacteriano que produce una diseminación de la infección por el tracto biliar (bacterobilia) y por

extensión a lo largo de los espacios porta a través de los vasos linfáticos o las pequeñas venas de los conductos biliares. Los episodios agudos de colangitis piógena recurrente frecuentemente se complican con sepsis y AHP<sup>3,17</sup>.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en los AHP de origen biliar son *E. coli* (21-36%), *K. pneumoniae* (9-31%) y *Enterococcus*, con una tasa de infecciones polimicrobianas que fluctúa entre 40-68% y de infecciones de bacterias multirresistentes (MRS) entre 31-68%<sup>16,17</sup>.

Las manifestaciones clínicas del AHP de origen biliar son las mismas que las de origen no biliar, pero estos pacientes, a menudo, tienen antecedentes de enfermedades del tracto biliar e historial de tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y aztreonam, que son la principal causa de aparición de BLEE (son beta-lactamasas que se encuentran comúnmente en las enterobacterias y son resistentes a todos los beta-lactámicos excepto cefamicinas y carbapenémicos). Debido a esto, las patologías biliares como litiasis intra o extrahepáticas, anastomosis bilioentéricas y colocación de prótesis biliares, pueden conducir a una mayor frecuencia de colonización de bacterias MRS que pueden resultar en episodios recurrentes de colangitis aguda, bacteriemia y AHP<sup>17,102</sup>.

El tratamiento de estos AHP se basa en el inicio precoz de la antibioterapia basada en carbapenémicos, dada la alta frecuencia de bacterias BLEE, antes de la adquisición de los resultados de los cultivos bacterianos que marcarán los patrones de resistencia. Si hay obstrucción biliar, está recomendado el drenaje mediante CPRE o CTPH<sup>16,70</sup>.

Las tasas de recurrencia en pacientes con AHP de origen biliar (23-37%) son significativamente más altas que las de AHP de origen no biliar (2-4%), así como la mortalidad<sup>102,103</sup>.

### **1.1.5.3 Portal**

Representan entre 10-20% de los AHP bacterianos<sup>4</sup>. Suelen ser infecciones polimicrobianas. Los AHP secundarios a bacteriemia portal (pileflebitis) pueden tener su origen en infecciones intraabdominales: diverticulitis (30%), apendicitis (19%), tumores gastrointestinales (estómago, intestino delgado, colon, etc.) o enfermedad inflamatoria intestinal (6%) (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) donde los microorganismos virulentos se transportan al hígado a través de la vena porta. Hasta el 37% de los casos de pileflebitis se complican con AHP<sup>104</sup>. Microscópicamente, en la pileflebitis se observa infiltración de células redondas de la pared venosa. Hay leucocitos y detritus celulares en el lumen. Las células hepáticas adyacentes exhiben una reacción al proceso inflamatorio con varias etapas de degeneración generalmente demostrables. La necrosis celular caracteriza las áreas de formación de abscesos. Las porciones centrales de los abscesos contienen detritus celulares mientras que una cápsula fibrosa delimita la periferia<sup>3</sup>. El estudio de estos casos debe basarse en TC y colonoscopia<sup>61</sup>. En los últimos años, se ha producido un aumento de la tasa de pileflebitis secundaria a diverticulitis como causa de AHP. Este aumento de la incidencia de pileflebitis probablemente se deba a la alta definición de las pruebas radiológicas y al aumento en la realización de las mismas<sup>105</sup>.

### **1.1.5.4 Infecciones por contigüidad**

La diseminación séptica por contigüidad que afecte al parénquima hepático puede ser consecuencia de cualquier infección cercana al hígado. Puede ocurrir por la perforación de una vesícula biliar infectada como en el caso de la colecistitis, hacia los segmentos IV y V hepáticos. Esta complicación representa menos del 1%<sup>106</sup>. También, puede ser debida al carcinoma de vesícula biliar, diverticulitis derecha perforada, úlcera gastrointestinal, etc. Se han descrito casos de AHP por migración

de cuerpos extraños (hueso de pescado o pollo) al lóbulo hepático izquierdo a través de la pared gastrointestinal<sup>107</sup>.

#### **1.1.5.5 Origen traumático**

La formación de AHP después de un traumatismo hepático, está relacionado con la extensión de la necrosis hepática (secuestro). En este contexto, el mecanismo de formación del AHP se debe a la lesión penetrante que transporte microorganismos al parénquima hepático o por lesión subcutánea que provoque la formación de hematoma y desvitalización del tejido hepático, permitiendo el sobrecimiento de los microorganismos presentes en el hígado. Estos AHP suelen ser únicos y bien delimitados<sup>3</sup>. El 90% de las bacterias aisladas en el tejido necrótico son anaerobias<sup>108</sup>.

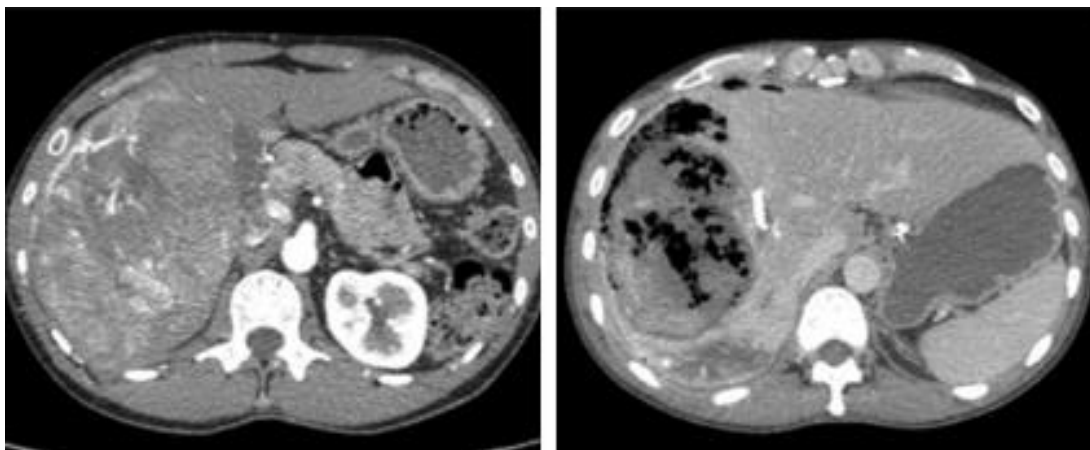
Los factores de riesgo relacionados con la aparición de AHP, tras traumatismo hepático, son la gravedad del trauma y la embolización arterial para el control de la hemorragia hepática. La incidencia de AHP en los traumatismos grado I, III y tras embolización arterial son menor del 1%, 20% y 27%, respectivamente<sup>108,109</sup>.

La sobreinfección de un bilioma es un mecanismo poco frecuente de AHP postraumático y representa menos del 7%. Los AHP se desarrollan en un promedio de 15 días después del trauma (rango 1-90 días)<sup>110</sup>.

#### **1.1.5.6 Origen postterapéutico**

La incidencia del AHP en pacientes sometidos a quimioembolización transarterial (QETA) se encuentra entre 0,1% al 4,5%<sup>111,112</sup>. Por otro lado, la prevalencia de los AHP tras la radiofrecuencia (RFA) es menor al 1%. Se trata de una complicación grave con una tasa de mortalidad del 15% según las series<sup>113</sup>. La formación de estos abscesos se ha relacionado con la necrosis licuefactiva de los tumores después de estas técnicas intervencionistas<sup>114-117</sup> (Figura 2). En la mayoría de los

pacientes los abscesos se presentan como lesiones únicas (67%) y la prueba de elección diagnóstica es el TAC.



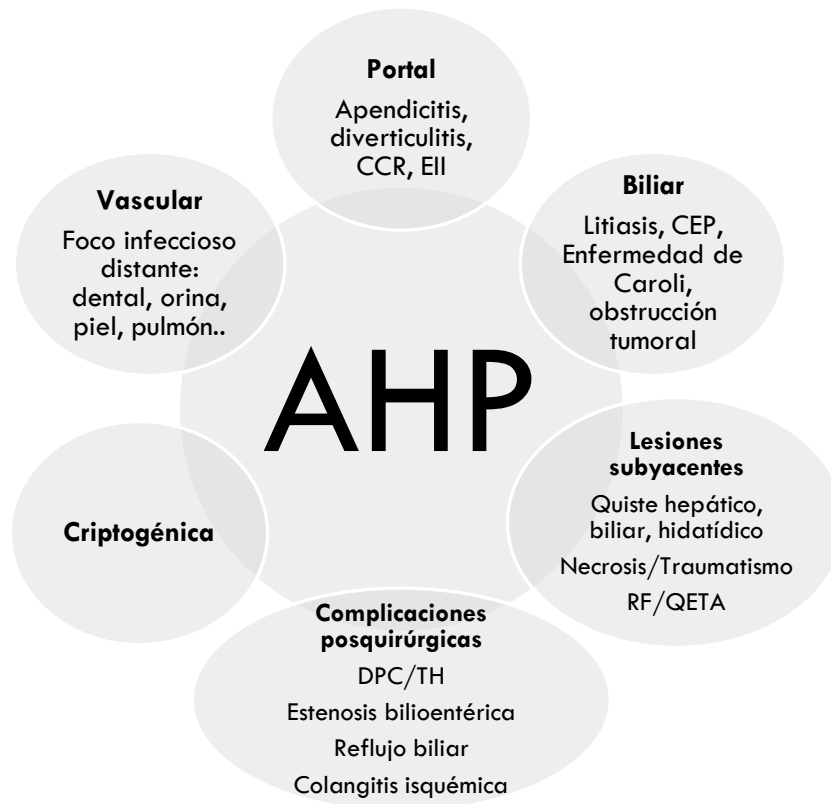
**Figura 2.** Izquierda: Carcinoma hepatocelular hipervascular. Derecha: Necrosis tumoral con formación de absceso hepático después de QETA<sup>61</sup>

Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de AHP tras QETA y/o RFA son: anomalías biliares (anastomosis bilioentéricas, estenosis biliar, compresión/oclusión del conducto biliar, esfinterotomía endoscópica, prótesis y drenaje biliar externo), neumobilia, edad avanzada, la DM, el tamaño tumoral, la oclusión de la vena porta y el número de procedimientos. Los mecanismos subyacentes no están claramente establecidos y algunas de las hipótesis se basan en la isquemia del parénquima hepático, lesión vascular y la eliminación de la barrera antimicrobiana del esfínter de Oddi que baja la presión en el colédoco, lo que puede provocar reflujo del contenido duodenal, colonización bacteriana, formación de biopelículas y oclusión de la endoprótesis, todo lo cual puede resultar en episodios agudos de colangitis, reflujo de bacterias y sus toxinas a las venas cercanas y conductos linfáticos. El AHP se considera una secuela de episodios repetidos de colangitis aguda<sup>17,59,111-113,118</sup>.

Los pacientes sometidos a drenaje biliar preoperatorio por CPRE con colocación de endoprótesis biliar son más propensos a tener bacterobilia e infecciones polimicrobianas, con una incidencia que oscila entre el 50-98% y 20-90% respectivamente. Se ha comunicado una incidencia de AHP del 65% en pacientes con neoplasias hepatobiliopancreáticas sometidos a dicho procedimiento<sup>17,63-65,68</sup>.

#### **1.1.5.7 Criptogénico**

Existe un grupo relativamente amplio de AHP en los que no se puede determinar el antecedente de la lesión. Estos casos se han denominado idiopáticos, criptogénicos o piógenos primarios. Se especula que la causa real de estos AHP son focos distantes infecciosos leves y autolimitados que pasan desapercibidos al haber sido controlados por un tratamiento antibiótico previo<sup>11,18,119</sup>. Por otra parte, se ha sugerido que el AHP criptogénico es un signo de malignidad gastrointestinal oculta<sup>99,120</sup>. Los AHP criptogénicos se asocian con una mejor respuesta clínica, menor tiempo de hospitalización y menor mortalidad que los AHP de etiología biliar, en torno al 2%<sup>11,44,57</sup>. Se trata de la etiología predominante en la mayoría de los estudios realizados sobre AHP en los países asiáticos, con una incidencia del 50 al 70%<sup>9,11,12,16,17,19,27,121</sup> probablemente debido a una disminución de la incidencia de pyleflebitis y enfermedad biliar. Se ha identificado que aquellos pacientes con AHP criptogénico tenían más posibilidades de tener abscesos monomicrobianos e infecciones por *K. pneumoniae*<sup>29</sup>. Estos datos concuerdan con estudios posteriores, en los cuales además informaban que tendían a ser AHP únicos, con mayores tasas de hemocultivos y cultivos del absceso negativos<sup>11</sup>.



*Figura 3. Principales causas de abscesos hepáticos piógenos*

## 1.1.6 DIAGNÓSTICO

### 1.1.6.1 Diagnóstico clínico

La presentación clásica más frecuente del AHP es el dolor abdominal, fiebre y escalofríos con o sin hepatomegalia a la exploración abdominal. Sin embargo, en los últimos años ha existido un cambio en la presentación clínica debido al diagnóstico más precoz del AHP por las pruebas de imagen más sensibles y el uso generalizado de los antibióticos que enmascaran los síntomas en los pacientes con AHP<sup>5,6,78</sup>.

Los signos y síntomas clínicos del AHP son inespecíficos. Generalmente se basan en fiebre (73-93%), escalofríos (43-80%) y dolor en el cuadrante abdominal superior derecho (45-80%). Los escalofríos están asociados con abscesos múltiples<sup>119</sup>. La anorexia, el malestar general, la astenia y la pérdida de peso suelen ser de aparición

temprana<sup>3</sup>. Síntomas torácicos como dolor pleurítico, tos o disnea, están presentes en el 20-25% de los casos y a menudo conducen a un retraso diagnóstico<sup>11</sup>. El AHP también puede debutar con hipotensión y/o sepsis (15-20%), especialmente en los abscesos únicos<sup>18</sup>.

La ictericia se presenta aproximadamente en el 10% de los pacientes y generalmente suele estar asociada a la presencia de fístula biliovascular, sepsis, compresión mecánica de los conductos biliares y/o hepatitis alcohólica coexistente<sup>47,122</sup>. La incidencia de ictericia en el absceso hepático se encuentra entre el 6% y el 29% con un descenso en los últimos años gracias al advenimiento de los antibióticos<sup>123</sup>.

Recientemente se han encontrado diferencias en el pronóstico de los pacientes que presentaban las siguientes características clínicas: derrame pleural, infección pulmonar, fiebre o gas en el absceso. Las enfermedades cardiovasculares, el derrame pleural y la infección pulmonar son factores de riesgo de fallo multiorgánico<sup>32</sup>.

En la exploración clínica, se encuentra dolor a la palpación en el hipocondrio derecho y menos frecuentemente hepatomegalia (30-50%).

### **1.1.6.2 Diagnóstico por imagen**

#### **1.1.6.2.1 Ecografía**

La ecografía tiene una sensibilidad que varía del 85-96% en el diagnóstico de AHP<sup>124-126</sup>. No es tan sensible como el TC, pero continúa siendo una técnica de imagen eficaz, menos costosa, más fácil de realizar (no necesita desplazamiento) y sin exposición ionizante asociada. A pesar de ser radiólogo dependiente, es el procedimiento inicial de elección, que puede ofrecer información sobre la morfología del AHP, grosor de la pared, tamaño de la lesión, presencia o ausencia de septos,

niveles hidroaéreos y detritus. Sus principales desventajas se basan en que puede no detectar AHP localizados en los segmentos altos del lóbulo derecho, de tamaño menor a 2 cm, isoecogénicos y solitarios, o en pacientes con hígado graso que produce que el parénquima hepático esté marcadamente ecogénico<sup>18</sup>. Los abscesos hepáticos con un alto contenido de lípidos proteicos o aquellos que contienen pequeñas burbujas de gas pueden ser muy ecogénicos y ser mal diagnosticados como masa sólida, obteniendo falsos negativos<sup>127</sup>.

El aspecto de las imágenes del AHP detectado por ecografía puede variar según la etapa patológica del AHP. La etapa temprana corresponde a una lesión infecciosa local (sólida) o una cavidad de absceso licuada necrótica más pequeña coexistente (sólido-quística). La etapa tardía corresponde al AHP típico caracterizado por una lesión quística típica o sólido-quística con un reborde claro y realce septal. En la etapa temprana, los AHP pueden confundirse con otras enfermedades intrahepáticas como tumores<sup>17,128</sup>.

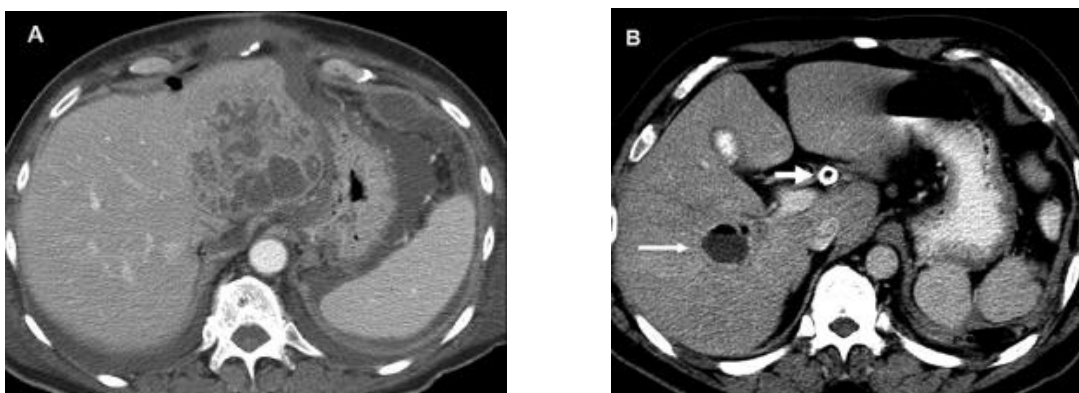
El uso de contrastes ecográficos de segunda generación permiten valorar el patrón de realce del absceso en tiempo real<sup>129</sup>. El comportamiento ecográfico de los abscesos tras la administración de contraste se divide en tres patrones: A) Patrón I: realce anular periférico sin realce central; B) Patrón II o en panal: áreas de ausencia de realce con realce de septos y C) Patrón III: realce de la lesión.

#### **1.1.6.2.2 Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada (TC) es la prueba de imagen más precisa para diagnosticar AHP como informan numerosos estudios<sup>19</sup>. Puede identificar lesiones de hasta 0,5 cm. Su sensibilidad es del 90 al 95%. Como desventaja presenta menor disponibilidad que la ecografía, es más costosa y genera radiaciones ionizantes. Debe realizarse con contraste intravenoso en las 3 fases. En el TC, los AHP son

isodensos en las exploraciones sin contraste y con baja o menor atenuación que el hígado circundante en las imágenes de fase de equilibrio con contraste. Pueden ser multiloculados o uniloculados, con o sin nivel hidroaéreo (Figura 4). El gas puede variar desde múltiples burbujas pequeñas hasta una gran colección. Los AHP suelen tener un borde realzado o cápsula periférica<sup>130,131</sup>.

La evolución en el tiempo del AHP puede cambiar la apariencia del absceso detectado por TC. En la fase presupurativa, las imágenes son heterogéneas, hipodensas, de contornos irregulares mal delimitados que pueden confundirse con tumores hepáticos primarios o secundarios. En la fase supurativa, las imágenes presentan contornos redondeados, claramente delimitados por un borde hiperdenso sin realce central tras la inyección de contraste denominado “signo del anillo”<sup>61</sup>.



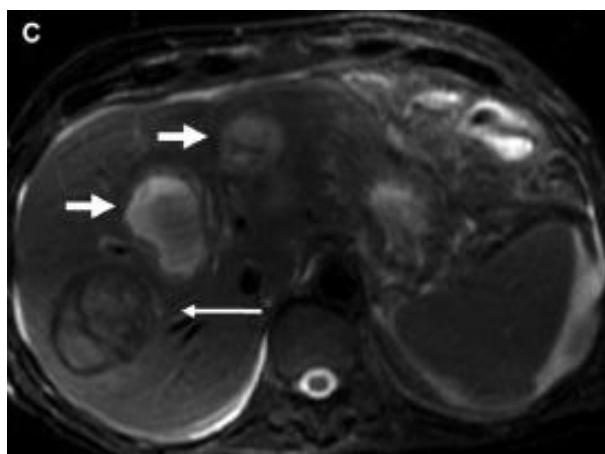
**Figura 4.** A) Absceso hepático multiloculado en TC con contraste B) Absceso hepático uniloculado con nivel hidroaéreo (flecha larga)<sup>130</sup>

### **1.1.6.2.3 Resonancia magnética**

La resonancia magnética (RM) es una técnica de imagen más cara que no genera radiación al paciente. Tiene una discreta mayor sensibilidad sobre el TC en el diagnóstico de lesiones pequeñas. Es útil cuando hay evidencia de patología subyacente en las vías biliares o afectación de las venas hepáticas ayudando a

determinar si la etiología es de origen biliar<sup>132</sup>. Su disponibilidad en la urgencia es limitada.

El AHP se muestra como una imagen hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 con un “halo” o aumento local de la señal que rodea el AHP y corresponde al edema secundario (Figura 5). La mayoría presenta realce periférico tras la administración de gadolinio intravenoso.



**Figura 5.** Abscesos hepáticos (flechas cortas). Metástasis hepática (flecha larga)<sup>130</sup>

#### **1.1.6.2.4 Tomografía por emisión de positrones**

No se emplea de rutina. Se usa para el diagnóstico de sobreinfección de quistes hepáticos y seguimiento de candidiasis hepatoesplénicas. Una buena evolución clínica del AHP se manifiesta mediante la desaparición del trazador (18-fluorodesoxiglucosa) en el absceso<sup>78</sup>.

#### **1.1.6.2.5 Gammagrafía**

La gammagrafía con Tecnecio tiene una sensibilidad de alrededor del 85% para identificar una lesión focal intrahepática de más de 2 cm de diámetro. El uso combinado de coloide de azufre con otros agentes de diagnóstico por imagen, como un agente de sangre o citrato de Galio, permiten aumentar la especificidad. Por regla

general, los AHP absorben con avidez el Galio, aunque pueden producirse falsos negativos<sup>127</sup>.

### **1.1.6.3 Punción diagnóstica del absceso**

En 1953 se describió el drenaje percutáneo de los AHP<sup>14</sup>. A pesar de la alta sensibilidad de las pruebas de imagen para la detección de AHP, no se debe hacer un diagnóstico específico basado solo en las pruebas de imagen, siendo necesaria la confirmación microbiológica del mismo mediante biopsia percutánea por aspiración con aguja<sup>131</sup>. La punción ecoguiada del AHP permite identificar el microorganismo causante hasta en el 85% de los casos<sup>78</sup>.

### **1.1.6.4 Diagnóstico de laboratorio**

#### **1.1.6.4.1 Analítica de sangre**

Los hallazgos de laboratorio más comunes son leucocitosis (68%) con neutrofilia, aumento de la proteína C reactiva (98%) y fibrinógeno (93,9%)<sup>47</sup>. También se ha relacionado con hipoalbuminemia (70-96%) y aumento de los valores de las enzimas hepáticas<sup>9,12,18,19,78</sup>. La existencia de un recuento de glóbulos blancos normales y las pruebas de función hepática normales, no deben excluir la existencia de AHP, ya que va a depender, en muchos casos, de la causa, la extensión del AHP y el desarrollo de enfermedades subyacentes como alteraciones de las vías biliares e isquemia del parénquima hepático<sup>61,133</sup>.

La PCR (sensibilidad del 100%) y la neutrofilia (sensibilidad del 90%) son buenos biomarcadores del AHP, pudiendo ayudar a reducir el diagnóstico erróneo del AHP y también reducir el uso innecesario de estudios de imagen<sup>9,12</sup>.

Se ha relacionado la normalización de la PCR como predictor independiente de efectividad y duración del tratamiento antibiótico después del DP completo. La

disminución significativa de la PCR en la tercera semana del inicio del tratamiento antibiótico indica que el tratamiento está siendo eficaz.

Niveles altos de PCR plasmática en el AHP se han relacionado con complicaciones como bacteriemia, coagulación intravascular diseminada (CID), shock séptico, síndrome coronario agudo (SCA) y mortalidad<sup>134,135</sup>.

#### **1.1.6.4.2 Cultivos**

La sensibilidad de los cultivos del AHP oscila entre el 60 y el 80%<sup>136,137</sup>. Los cultivos del absceso tienden a ser más sensibles que los hemocultivos ya que estos, a menudo, presentan una detección incompleta del contenido microbiano de los AHP. La tasa de cultivos positivos en sangre se encuentra en torno al 50% y del cultivo del líquido del absceso, en el caso de anaerobios, entre el 35 y el 40%<sup>39,44,47,122,138</sup>.

En general, se ha comunicado un bajo rendimiento de los cultivos de sangre y líquido abscesual de los AHP probablemente en relación al uso temprano de antibióticos de amplio espectro antes del drenaje<sup>10,47,136,139</sup>.

La punción aspiración con aguja (PAA) del absceso mejora la tasa de cultivos positivos para orientar la selección de antibióticos frente a los hemocultivos<sup>140</sup>.

Las bacterias anaerobias, uno de los organismos más frecuentes en los AHP (35-45%), son difíciles de aislar y solo se cultivan en el 40-50% de los casos<sup>44</sup>.

La sensibilidad y especificidad de la tinción de Gram de los AHP puede llegar al 100% para cocos Gram positivos y al 94% para bacilos Gram negativos<sup>141</sup>.

#### **1.1.7 ETIOPATOGENIA**

Los principales microorganismos causantes de AHP se describen a continuación (Tabla 2).

### 1.1.7.1 *Escherichia coli*

Históricamente, *E. coli* ha sido el agente causal predominante en los AHP en todo el mundo hasta la década de los 80<sup>10,11,133,142</sup>. En los Estados Unidos y Europa, *E. coli* sigue siendo la bacteria más común causante de los AHP con patología biliar subyacente (anomalía biliar o neoplasia maligna)<sup>20,21,39,47,57,142,143</sup>. Los síntomas y signos más frecuentes son fiebre y/o escalofríos<sup>11,144,137</sup>.

Los principales hallazgos de laboratorios observados en AHP por *E. coli* son hipoalbuminemia, anemia y leucocitosis. Los niveles de bilirrubina total y enzimas hepáticas se encuentra elevados en más del 70% de los pacientes<sup>39,137</sup>. El 50% de los pacientes presentan derrame pleural en las pruebas de imagen.

La fuente predominante del AHP por *E. coli* es la obstrucción del árbol biliar (coledocolitiasis, hepatolitiasis, colangitis piógena, colangiocarcinoma y hepatocarcinoma). Otras causas frecuentes son por extensión directa de una infección contigua (colecistitis, empiema de la vesícula biliar) y de origen digestivo (diverticulitis)<sup>20,21,39,47,57,137,142,143</sup>.

En la mayoría de los estudios realizados se han objetivado cepas *E. coli* resistentes a la mayoría de los antibióticos comunes, usados en la práctica habitual. El *E. coli* se ha asociado a alta positividad para BLEE, lo que limita las opciones de tratamiento y puede afectar al pronóstico de las infecciones causadas por este patógeno<sup>22,145</sup>. Se postula que el uso generalizado de cefalosporinas de tercera generación y aztreonam, en el contexto de colangitis recurrentes por coledocolitiasis, es el principal causante de las mutaciones de las enzimas (TEM1, TEM2 y SHV1) que han dado lugar a la aparición de BLEE, que son betalactamasas que se encuentran comúnmente en la familia de las *Enterobacteriaceae*<sup>146</sup>.

Los cultivos del AHP tienen un mayor rendimiento que los hemocultivos. La mayoría de los AHP causados por *E. coli* son polimicrobianos con una gran prevalencia de microorganismos anaerobios concomitantes como *Bacterioides* y *K. pneumoniae* dentro de los aerobios<sup>4,16,24,39</sup>.

Los factores pronósticos más importantes relacionados con la mortalidad en los AHP causados por *E. coli* son la malignidad subyacente, la hipoalbuminemia (estado nutricional deficiente) y los abscesos múltiples<sup>137</sup>.

Se han relacionado los AHP causados por *E. coli* con una mayor edad, con el sexo femenino y con un mayor riesgo de shock séptico. Esto, unido a una puntuación APACHE II elevada al ingreso, malignidad subyacente y el tratamiento previo con antibióticos ineficaces, debido a la presencia de microorganismos multirresistentes, pueden contribuir a una mayor tasa de mortalidad con respecto a los AHP causados por otros microorganismos<sup>11,20,39,142,145</sup>.

#### **1.1.7.2 Klebsiella pneumoniae**

*K. pneumoniae* es un patógeno común responsable de diversas infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Es el tercer patógeno más común (10%) encontrado en casos de bacteriemia nosocomial, después del *E. coli* (20%) y *S. aureus* (16,5%)<sup>147</sup>. Entre el 72%<sup>148</sup> -88%<sup>149</sup> de las bacteriemias nosocomiales por *K. pneumoniae* son monomicrobianas. En los últimos 30 años, el *E. coli* ha sido reemplazado por *K. pneumoniae* como el microorganismo más comúnmente aislado en los AHP<sup>8,11,12,22,23,27,38,150,151</sup>. Este patógeno puede colonizar el intestino delgado y penetrar la barrera mucosa intestinal en estados patológicos para acceder al hígado a través del sistema portal y posteriormente causar AHP<sup>33</sup>. El AHP causado por *K. pneumoniae* fue descrito por primera vez en 1986 en Taiwan<sup>152,153</sup>. En China, más del 80% de los AHP son causados por *K. pneumoniae*<sup>154</sup>. Estas diferencias en

el espectro microbiológico no están claras, pero se vinculan a la alta prevalencia de bacterias virulentas. Las proteínas de la membrana externa MagA y rmpA contribuyen a la formación de polisacáridos capsulares y coexisten con el serotipo K1 y K2, que han sido identificados como el principal factor de virulencia de *K. pneumoniae* con una fuerte encapsulación de las cepas y resistencia a la fagocitosis<sup>151,155</sup>.

La infección por *K. pneumoniae* en el AHP se ha asociado con una mortalidad más baja (2,4%), tendencia a ser monomicrobiana (4,5%) y con menor malignidad subyacente como causa del AHP. Se asocia con DM en el 35% de los casos, por lo que se postula que el aumento de la incidencia anual de DM y neumonía son causa del aumento concomitante de la infección por *K. pneumoniae*<sup>7,11,12</sup>.

La mayoría de los AHP producidos por *K. pneumoniae* son sensibles a la mayoría de los antibióticos, excepto a la ampicilina<sup>22,156</sup> pero en los últimos años se está registrando una incidencia creciente de *K. pneumoniae* BLEE en los hemocultivos. Este aumento de la resistencia se relaciona con el uso generalizado de cefalosporinas y una prevalencia creciente de infecciones por BLEE en todo el mundo por cepas de *K. pneumoniae* hipervirulentas<sup>33,151,155,157</sup>.

Los trastornos metabólicos, hígado graso, la insuficiencia renal crónica y la disfunción hepática son patologías subyacentes comunes en los pacientes con AHP por *K. pneumoniae* y sepsis. Estos casos se han relacionado con “metástasis sépticas” distantes (oculares, pulmonares y/o meníngeas) con una incidencia entre el 5-10%. Estos casos se denominan síndrome de AHP invasivo. Es importante adecuar el tratamiento antibiótico a la sensibilidad de los cultivos para prevenir el aumento de las resistencias y reducir el riesgo de metástasis sépticas posteriores. La presencia de metástasis sépticas, la gravedad clínica de la enfermedad (APACHE II  $\geq$  16, shock séptico e insuficiencia respiratoria aguda) y la presencia de

abscesos formadores de gas en las pruebas de imagen son predictores de mortalidad en pacientes con AHP causado por *K. pneumoniae*<sup>12,22,33,45,55,150,151,156,158,159</sup>.

### 1.1.7.3 *Staphylococcus aureus*

El *S. aureus* es una causa poco común de AHP y representa menos del 10% de los AHP<sup>160</sup>. De estos casos, muy pocos son causados por *S. aureus* meticilin resistentes (SAMR) y adquiridos en la comunidad. A pesar de ello, recientemente se están publicando casos de AHP causados por SAMR con antecedentes de infecciones cutáneas tratadas con antibióticos y en ausencia de ingresos hospitalarios recientes. También en pacientes recién nacidos, ancianos, inmunocomprometidos, pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos abdominales, que tengan neoplasias gastrointestinales o enfermedades biliares<sup>161,162</sup>. Los reclusos tienen un mayor riesgo de infecciones SAMR<sup>163,164</sup>. Este microorganismo se encuentra comúnmente en la piel y las mucosas, pudiendo causar infecciones cutáneas y de tejidos blandos (el 30% provienen de infecciones de las extremidades inferiores), neumonía, intoxicaciones alimentarias y bacteriemia (por endocarditis o pielonefritis en la mayoría de los casos), que por diseminación hematógena llega al hígado causando AHP<sup>165,166</sup>.

Los síntomas clínicos y las alteraciones analíticas son similares a las de los AHP causados por otros microorganismos.

El linezolid y la vancomicina tienen una tasa de curación clínica y microbiológica similar para infecciones por SAMR<sup>161</sup>. El uso de vancomicina conlleva el riesgo de nefrotoxicidad. Además, se están registrando casos de resistencia a vancomicina debidos a la producción excesiva de peptidoglicano en la pared celular. Las ventajas del linezolid frente a la vancomicina son la ausencia de contraindicación por

enfermedad renal, una menor probabilidad de desarrollar resistencia de nueva aparición, debido a su inhibición temprana de la síntesis de proteínas al unirse a las subunidades ribosómicas y una menor estancia hospitalaria al poderse administrar de forma oral<sup>161,162,167</sup>.

#### **1.1.7.4 Enterococcus**

Los Enterococcus son cocos gram positivos presentes en la flora intestinal de los seres vivos. Los organismos causantes de los AHP son frecuentemente de origen entérico como *Enterococcus faecalis*.

Es uno de los microorganismos junto con el *Streptococcus*, más frecuentemente aislado en Estados Unidos (29,5%)<sup>29</sup>.

#### **1.1.7.5 Clostridium**

Las infecciones por *Clostridium* son raras y generalmente están asociadas a edad avanzada, cirrosis, DM, inmunosupresión, neoplasias malignas y procedimientos invasivos. Los AHP causados por *Clostridium* son extremadamente raros. Son habitantes del tracto digestivo y genital de los seres humanos. La incidencia de AHP después de QETA es baja pero se están registrando algunos casos de AHP causados por *Clostridium* tras QETA<sup>111,112</sup>. Las especies más frecuentes son *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile*. Recientemente se han informado casos causados por *Clostridium haemolyticum*<sup>112</sup>.

El AHP por *Clostridium* tiene un tiempo de incubación corto, de 24-48 h. Presenta un curso rápido y potencialmente mortal. En los AHP postraumáticos se relaciona con la isquemia del parénquima hepático en asociación con lesión entérica que promueve un rápido desarrollo de infección por anaerobios<sup>168</sup>.

#### **1.1.7.6 Streptococcus milleri**

El primer caso de AHP causado por *S. milleri* fue publicado en 1975<sup>169</sup>.

El *S. milleri* es un patógeno habitual en la flora normal de las encías, faringe, vagina y tracto gastrointestinal<sup>170,171</sup>. Es uno de los microorganismos más frecuentes aislado en los AHP en América del Norte y el segundo más frecuente junto con *E. coli* en los países occidentales<sup>19,21,24,76,131</sup>. Resultados similares han sido informados en otros estudios, con una incidencia de *Streptococcus* (subespecie *anginosus* anteriormente conocido como *milleri*) de un 52,2%, seguido de *K. pneumoniae* (25%) y *E. coli* (16%) aislados en el AHP<sup>6,141</sup>. El *S. milleri* puede tener la propiedad de formar AHP en ausencia de sinergia con otros microorganismos<sup>172</sup>. Los AHP causados por este microorganismo se manifiestan clínicamente con fiebre, dolor abdominal y diarrea. La hepatomegalia está presente de manera significativa en la mayoría de los casos<sup>172</sup>. Presenta una evolución tórpida y una mayor duración de sus síntomas con respecto a los AHP de otro origen microbiológico. Suelen ser monomicrobianos en el 80% de los casos. Se han documentado numerosos casos de *S. milleri* resistentes al metronidazol, siendo la penicilina el tratamiento de elección en estos abscesos<sup>173,174</sup>.

#### **1.1.7.7 Candida spp**

Antes de la disponibilidad de los nuevos azoles o equinocandinas y el uso generalizado de la profilaxis antifúngica sistemática, la incidencia de candidiasis hepatoesplénica se situaba entre el 2% y el 9% en los pacientes con leucemia aguda o tras el trasplante alogénico de células madre<sup>175,176</sup>. A pesar de ello, la incidencia de AH fúngicos está aumentado en los últimos años debido al mayor número de pacientes inmunodeprimidos.

La infección por *Candida spp* en el AH es rara, pero está fuertemente relacionada con la mortalidad. Se asocia principalmente a pacientes con neoplasias hematológicas, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, soporte nutricional parenteral y catéteres biliares permanentes. También se han informado

casos en inmunodeprimidos VIH y trasplante de órganos sólidos, aunque estos últimos presentan mayor incidencia de AH por *Cryptococcus*. Esto se relaciona probablemente con el sistema inmunológico alterado que presentan estos pacientes<sup>53,76</sup>. La *Candida glabrata* es el hongo más frecuentemente involucrado y es común que presente una coinfección con un patógeno piógeno (absceso mixto) hasta en el 81% de los casos<sup>177</sup>. La presentación clínica y el diagnóstico es similar al de los AHP<sup>178</sup>. Los AH por *Candida* suelen ser lesiones múltiples, pequeñas y de baja atenuación que afectan al hígado y al bazo (candidiasis hepatoesplénica). En el 50% de los casos se detecta fungemia. El examen directo suele ser positivo en el 25% de los casos y el cultivo negativo en aquellos pacientes que han sido sometidos a tratamientos quimioterápicos agresivos, debido al pequeño tamaño y pobre diferenciación histológica de estos abscesos durante la neutropenia<sup>179</sup>.

El uso temprano de Anfotericina B y drenaje/aspiración si precisa, aumenta notablemente la supervivencia.

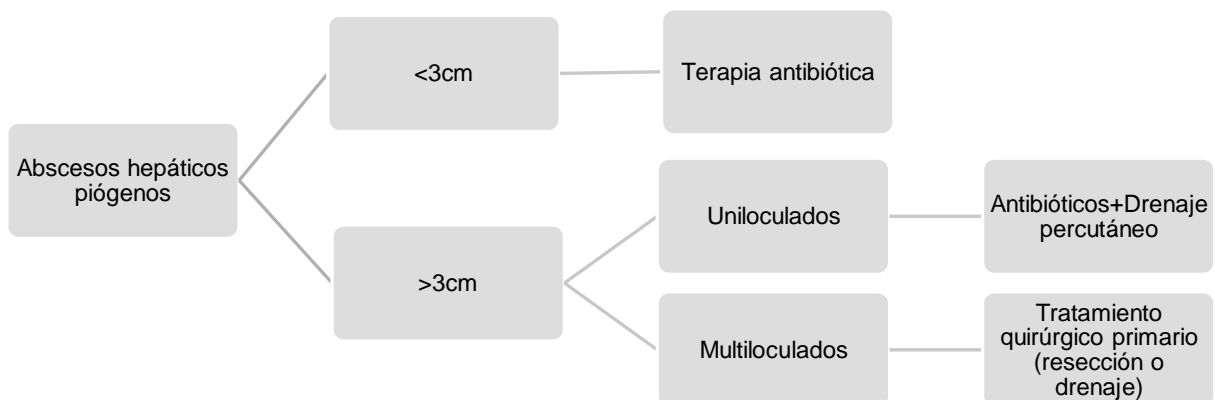
**Tabla 2.** Principales microorganismos causantes del AHP

Género	Especie
Cocos Gram positivos	<i>Streptococcus spp.</i>
	<i>Staphylococcus spp.</i>
	<i>Enterococcus spp.</i>
Bacilos Gram negativos (40-60%)	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>
	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>
	<i>Citrobacteria spp.</i>
Bacilos anaerobios (35-45%)	<i>Clostridium spp.</i>
	<i>Bacteroides spp.</i>
	<i>Peptosteptococcus spp.</i>
	<i>Fusobacterias</i>
Hongos	<i>Candida spp.</i>
	<i>Cryptococcus spp.</i>

### 1.1.8 TRATAMIENTO

El tratamiento del AHP consiste en antibióticos, DP y tratamiento de la enfermedad o causa subyacente en determinados casos. Los primeros criterios de respuesta al tratamiento son la desaparición de la fiebre, del dolor y normalización de la leucocitosis y la PCR. Los cambios en las pruebas de imagen suelen ocurrir más tarde, en torno al cuarto mes de evolución<sup>138</sup>. El tratamiento varía en función de la etiología, y debe ir dirigido tanto al AHP como al foco de origen.

Los pilares del tratamiento del AHP son los antibióticos y el drenaje. Como se ha demostrado históricamente, el tratamiento del AHP no debe ser quirúrgico inicialmente, salvo indicaciones de cirugía urgente o inaccesibilidad del AHP para el DP. La cirugía se debe reservar para el fracaso del DP. Se ha intentado estratificar los pacientes con AHP en 3 tipos, permitiendo determinar un algoritmo de tratamiento óptimo<sup>180</sup>(Figura 6).



**Figura 6.** Algoritmo de manejo del AHP. Adaptación<sup>180</sup>

Factores como la edad, fiebre, fallo multiorgánico y la duración de la estancia hospitalaria, son factores que afectan al mal pronóstico de los pacientes tras el tratamiento del AHP<sup>32</sup>.

#### **1.1.8.1 Antibioterapia**

Los antibióticos deben iniciarse inmediatamente tras el diagnóstico de AHP, tan pronto como se hayan extraído los hemocultivos y antes de los procedimientos de drenaje para evitar la septicemia. Numerosos estudios han encontrado una mayor resistencia de los organismos causantes del AHP a los antibióticos a lo largo del tiempo<sup>4,6</sup>. Esta tendencia refleja el uso frecuente y prolongado de antibióticos en pacientes con infecciones. En 1993, se informó que el porcentaje de organismos resistentes aislados en los AHP era del 25%<sup>7</sup>. En las décadas de 1980 a 2014, se observó un aumento de los organismos resistentes del 14% al 51%, en los Estados Unidos<sup>6</sup>. A nivel mundial, la resistencia a los antimicrobianos es una preocupación en el tratamiento de las infecciones, incluyendo el AHP. Con el aumento de la prevalencia de los microorganismos productores de BLEE y la resistencia a carbapenémicos, la identificación de los organismos causales de AHP y la determinación de la sensibilidad de estos, es cada vez más importante para garantizar un tratamiento óptimo.

El uso de antibióticos de forma aislada se recomienda en aquellos casos donde la presentación clínica del AHP es paucisintomática, tamaño pequeño (3-5 cm), o mejoría clínica con los antibióticos empíricos iniciales, siempre todo ello, a juicio del médico tratante<sup>15,61,180,181</sup>. Se ha informado de una tasa de éxito del 100% en los AHP menores a 3 cm y uniloculares<sup>180</sup>.

El tratamiento del AHP con antibióticos sin drenaje tiene una alta tasa de mortalidad. La edad avanzada, la presencia de múltiples abscesos, la malignidad como etiología

y los pacientes sometidos a intervenciones endoscópicas son predictores independientes del fracaso de la terapia antibiótica aislada. Los pacientes con estado funcional deficiente (ECOG  $\geq$  2) y edad avanzada, tienen una reserva fisiológica pobre por lo que es más probable que fracase el tratamiento conservador<sup>6,27,57,182</sup>. Por tanto, el uso de antibióticos de forma aislada en el tratamiento del AHP es controvertido, con tasas de éxito de hasta el 79%<sup>183</sup> y otras tan bajas como el 7%<sup>184</sup>.

Hay pocos datos formales registrados sobre la duración óptima del tratamiento con antibióticos, utilizando la mayoría de los centros un régimen de tratamiento parenteral de 2 semanas, seguido de un curso más o menos prolongado de antibióticos orales (4-6 semanas)<sup>47,136,138</sup>.

Los antibióticos de amplio espectro con actividad contra bacterias aerobias y anaerobias entéricas han de tenerse en cuenta en el régimen empírico inicial.

Se recomienda el uso de metronidazol combinado con ampicilina (o vancomicina en caso de alergia a penicilinas) y gentamicina, las cefalosporinas de tercera generación y las fluoroquinolonas. Otras opciones son doble terapia amoxicilina/ácido clavulánico (o piperacilina-tazobactam) y metronidazol o monoterapia con carbapenémicos como imipenem, meropenem o ertapenem<sup>18,36,61,136</sup>. La selección de los antibióticos debe basarse en los cultivos y las sensibilidades. En la Tabla 3 se muestra el esquema de tratamiento antibiótico de los AHP.

**Tabla 3.** Esquema de tratamiento antibiótico de los AHP

<b>Primera línea</b>
Cefalosporina 3 <sup>o</sup> generación+Metronidazol
Betalactámico+Metronidazol
Fluoroquinolona+Metronidazol
<b>Segunda línea</b>
Monoterapia con Fluoroquinolonas
Monoterapia con Carbapenémicos
<b>Esquema oral</b>
Amoxicilina/ácido clavulánico
Moxifloxacino

### 1.1.8.2 Drenaje percutáneo

El DP guiado por imagen ha reemplazado a la cirugía en el tratamiento inicial de los AHP en casi todo el mundo. El DP y la terapia con antibióticos se consideran el tratamiento estándar de primera línea para el manejo del AHP<sup>9,11,12,23,25,41,110,181,182</sup>. Las tasas de éxito publicadas con el DP en el AHP son del 77-95% y del AHP complicado (grande, loculado, múltiple o asociado a malignidad) se hallan entre el 33-90%<sup>5,27,38,110,130,144,181,185,186</sup>.

En estudios a gran escala no se han encontrado diferencias significativas asociadas al fracaso del DP en términos de loculación, tamaño máximo, número de AHP, ubicación, distancia desde la cápsula hepática y presencia de gas en el AHP<sup>15</sup>. Sin embargo, el estado funcional ECOG  $\geq$  2, la HTA preexistente y la hiperbilirrubinemia son predictores independientes del fracaso de la terapia percutánea. La tasa de fracaso del DP primario varía entre 0-30%, con una mortalidad relacionada con la infección entre el 0-13,4%<sup>27,38,42,43,110,186-188</sup>.

Algunos autores han llegado a la conclusión de que el DP y la cirugía son igualmente eficaces en términos de curación, pero la cirugía se asocia con una estancia hospitalaria, un coste, una tasa de morbilidad y de complicaciones más elevada<sup>11,12,15,24,110,182,189</sup>. También se ha asociado el tamaño del AHP con mayores tasas de DP múltiples y procedimientos de rescate<sup>22,23,38,144,180</sup>.

En comparación con la aspiración percutánea con aguja, se ha informado de que el DP tiene una mayor tasa de éxito, especialmente en pacientes con AHP mayor o igual a 5 cm<sup>22,185,190,191</sup>.

No existe un consenso definido sobre la indicación de DP en los AHP pero, en términos generales, se considera indicación de drenaje cuando los AHP presentan un tamaño mayor a 3 cm<sup>22,38</sup>.

Las principales complicaciones asociadas al DP son la obstrucción, ruptura o desplazamiento del catéter, rotura del absceso, sangrado y sobreinfección bacteriana secundaria. También se han registrado casos de neumotórax derecho y empiema torácico<sup>38,47,110,144,180</sup>.

La retirada del DP se basa en la respuesta clínica y analítica del paciente junto con una disminución del débito total del catéter, generalmente con menos de 10 ml/día<sup>30,122,186</sup>. La media de permanencia del catéter de drenaje es de 12 días (rango: 4-22 días)<sup>15</sup>.

### **1.1.8.3 Aspiración percutánea con aguja**

El aspirado intermitente con aguja es un método de drenaje que puede ser considerado de primera línea en el tratamiento de los AHP en combinación con antibióticos<sup>140</sup>. Hay múltiples estudios donde se comparan con el DP siendo los resultados muy variables. Las ventajas de este procedimiento frente al DP son: la aguja metálica de 18 G, que se ha considerado adecuada para el drenaje de

coleccionas, es de menor calibre que el catéter de 8 Fr, siendo menos traumática para el hígado, presentando más facilidad para orientar la aguja y atravesar los tabiques de los lóculos del absceso. Al no tratarse de un catéter de drenaje permanente, es más cómodo para los pacientes. Por otro lado, no presenta problemas de obstrucción o desplazamiento del catéter con las complicaciones que puedan suceder. En términos de costes, la aguja de 18 G es más económica que la guía estándar, el dilatador y el catéter de 8 Fr necesarios para el drenaje continuo del catéter. Esta técnica es más fácil, simple y rápida y menos costosa que el DP<sup>23</sup>. La principal desventaja de esta técnica es que puede requerir múltiples sesiones para la resolución completa del AHP. El éxito de la punción aspiración es, por tanto, comparable con el DP en abscesos únicos menores a 5 cm<sup>185</sup>.

#### **1.1.8.4 Cirugía**

En la actualidad, el tratamiento quirúrgico del AHP ha quedado relegado a un segundo plano, en aquellos casos en los que se produce un fracaso del manejo conservador, como es el caso del fracaso del DP o en el contexto de complicaciones del AHP (peritonitis, hemorragia, etc.). Estas complicaciones son más frecuentes cuanto mayor es el AHP<sup>11,41,144</sup>. Históricamente, la cirugía fue el único tratamiento definitivo del AHP<sup>3,15,22</sup>.

En la actualidad, el tratamiento quirúrgico sigue siendo necesario en algunos casos, aunque sus indicaciones siguen sin estar claras. La mayoría de los estudios defienden el drenaje quirúrgico del AHP en aquellos casos donde se requiera acceso transpleural para el drenaje percutáneo, ascitis (aumenta el riesgo de infección peritoneal y adherencias al hígado), coagulopatía, absceso hepático roto o necesidad de tratamiento quirúrgico de la causa subyacente<sup>23,25,41,110,181,182</sup>.

Por otro lado, otros autores continúan favoreciendo el drenaje quirúrgico abierto en lugar del DP en casos de AHP >5 cm o en pacientes críticos con datos de sepsis y abscesos formadores de gas o multiloculados, obteniendo mejores resultados clínicos con el tratamiento quirúrgico en términos de estancia hospitalaria más corta, menor mortalidad y menor número de procedimientos secundarios de rescate<sup>38,43</sup>.

Las ventajas del tratamiento quirúrgico del AHP se basan en una mayor facilidad para el desbridamiento de las loculaciones y un drenaje más completo. Por otro lado, la ecografía intraoperatoria permite una localización más precisa y la planificación de la ruta de drenaje que permita evitar estructuras vasculares y biliares. El drenaje quirúrgico permite también la colocación precisa de catéteres de drenaje de mayor calibre que contribuyen a una mejor evacuación del pus y detritus, siendo la media de días para su retirada menor a la del DP, en torno a 4 días. Por otro lado, una de las desventajas del tratamiento quirúrgico del AHP es que los pacientes con malignidad suelen hallarse desnutridos, se encuentran en tratamiento activo con quimioterapia o en estado funcional subóptimo que impide una cirugía mayor<sup>130,144,192</sup>.

La vía de acceso para el drenaje de los AHP puede ser extraperitoneal (indicada en aquellos casos de absceso único, superficial y localizado en el borde anterior o posteroinferior del lóbulo hepático derecho) o por una vía transperitoneal que se utiliza en la mayoría de los casos.

Los AHP superficiales se pueden tratar con fenestración y drenaje, mientras que los abscesos profundos se pueden tratar con drenaje ecoguiado intraoperatorio o resección hepática limitada. La mortalidad del drenaje a cielo abierto es del 12 al 15%<sup>18</sup>.

El tratamiento quirúrgico laparoscópico del AHP es factible y seguro. Se trata de una alternativa a la cirugía abierta para pacientes donde ha fracasado el DP o este está contraindicado y en aquellos pacientes que se encuentran en situación crítica de sepsis y van a tolerar mejor la cirugía laparoscópica que la abierta. A su vez, presenta ventajas como una recuperación más rápida, menor sangrado intraoperatorio, menos dolor postoperatorio e inmunosupresión, hospitalización más corta y mejor estética. La cirugía laparoscópica permite el drenaje eficaz de los abscesos multiloculados y un lavado peritoneal completo en caso de rotura del absceso. También, se puede realizar ecografía laparoscópica para la localización de abscesos y detectar patología biliar asociada<sup>192,193</sup>. Las principales desventajas de la cirugía laparoscópica son que requiere la ausencia de cirugía mayor previa en el cuadrante superior derecho, que el AHP sea accesible quirúrgicamente con mínimo riesgo de lesión vascular y/o biliar y ausencia de otras patologías que requieran cirugía adicional.

En el caso de un desbridamiento del AHP derecho asistido por video, se trata de un procedimiento mínimamente invasivo, seguro y eficaz que se ha asociado con baja tasas de complicaciones y podría estar indicado en los casos de AHP recurrente en pacientes en los que el abordaje laparoscópico no es factible. Esta técnica permite el drenaje de abscesos cuyo material purulento es muy espeso y con detritus, además de la exéresis de la cápsula y tejido necrótico<sup>194</sup>.

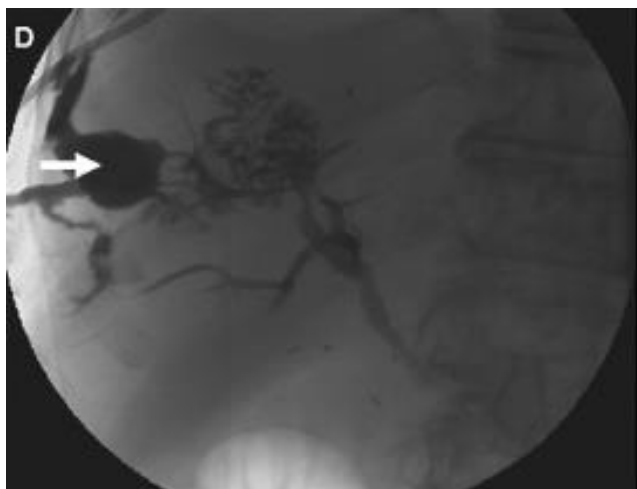
#### **1.1.8.5 Tratamiento de las causas subyacentes**

Como en los casos de colecistitis aguda grado II (moderada) asociada con complicaciones locales graves (AHP). Según las recomendaciones de la conferencia de consenso de Tokio de 2013, el tratamiento debe consistir en colecistectomía urgente (laparoscópica o abierta) combinada con antibióticos sistémicos<sup>195</sup>.

En los casos de colecistitis grado III (con disfunción multiorgánica) el tratamiento debe basarse en DP de la vesícula y/o AHP más tratamiento médico sistémico con colecistectomía secundaria<sup>195</sup>.

La presencia de bilis en el AHP indica que existe una comunicación con el tracto biliar. Esta comunicación puede ser por contigüidad o por isquemia de los conductos biliares<sup>196</sup>. La RM biliar o la colangiografía pueden diagnosticarla (Figura 7)<sup>61</sup>. La comunicación del tracto biliar es un factor asociado con el fracaso del DP en presencia de obstrucción biliar por lo que el tratamiento simultáneo de la obstrucción, endoscópico o percutáneo, está recomendado<sup>110,130,196</sup>. A su vez, la colocación de una prótesis biliar o un drenaje biliar percutáneo permiten ocluir físicamente la comunicación biliar y desviar la bilis lejos del sitio de la fuga. Esto resulta en una descompresión biliar al eliminar el gradiente de presión entre el tracto biliar y el duodeno, permitiendo una rápida reducción de la producción de bilis en el DP y la curación de la fístula. El tiempo medio de retirada del DP tras el procedimiento endoscópico oscila alrededor de los 7 días<sup>110,196</sup>.

Las ventajas del drenaje biliar es la confirmación visual de la descompresión biliar y facilitar la repetición de la colangiografía. Por otro lado, la prótesis presenta menor riesgo de infección secundaria asociada al drenaje percutáneo prolongado, formación de fístulas y pérdida de bilis. No existen pautas definidas para el tratamiento del AHP con comunicación biliar, pero numerosos estudios indican que el drenaje biliar puede ser beneficioso con tasas de curación de hasta el 78%<sup>188,197,198</sup>.



**Figura 7.** Comunicación biliar del absceso con el árbol biliar mediante inyección de contraste fluoroscópico<sup>130</sup>

En aquellos casos donde la causa subyacente sea de origen digestivo, la resección intestinal puede realizarse mediante una cirugía urgente (apendicectomía) o diferida (cáncer, diverticulitis, etc.). En los AHP tras DPC cuya causa se deba a estenosis de la anastomosis bilioentérica o reflujo biliar, se valorará la dilatación con balón, colocación de prótesis o reintervención quirúrgica.

La colangitis isquémica pos-TH como causa de AHP puede tratarse con antibioterapia prolongada, antiagregación plaquetaria y tratamiento endoscópico (drenaje biliar prolongado, prótesis biliar, etc.). Existe un alto riesgo de recidiva de estos AHP por gérmenes multirresistentes donde el trasplante hepático es el único tratamiento eficaz.

### **1.1.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

#### **1.1.9.1 Patología pleuropulmonar**

El 79% de los pacientes que tiene alteraciones radiológicas en la base pulmonar derecha presentan AHP. Es importante el diagnóstico diferencial del AHP con alteraciones del parénquima pulmonar o pleural derecho que muchas veces pasan

desapercibidas, retrasando el diagnóstico y tratamiento, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad asociada al AHP<sup>11,24,122</sup>.

### **1.1.9.2 Lesiones hepáticas malignas (quísticas o necróticas)**

Pueden imitar a los AHP en las pruebas de imagen. El diagnóstico diferencial se llevará a cabo con una anamnesis de posibles síntomas asociados a patología neoplásica, así como factores de riesgo presentes. La biopsia de la lesión guiada por imagen será necesaria para el diagnóstico diferencial.

### **1.1.9.3 Absceso hepático amebiano**

El agente patógeno es la *Entamoeba histolytica* (EH) que predomina principalmente en regiones tropicales y subtropicales. El absceso hepático amebiano (AHA) es la complicación extraintestinal de la infección por EH y afecta al 3-9% de los pacientes con dicha enfermedad. Los trofozoítos llegan al hígado por vía portal al ser ingeridos en el agua o en alimentos contaminados, penetrando a través de la mucosa rectal e infectando el lóbulo hepático derecho en el 80% de los casos, provocando la necrosis del parénquima y la formación de pus “en pasta de anchoas o chocolate”. Los AHA tienen un curso clínico subagudo de varias semanas. Habitualmente se dan en pacientes jóvenes o que han viajado recientemente a lugares endémicos de amebiasis. Son 10 veces más frecuentes en hombres que en mujeres<sup>78</sup>. El AHA puede presentar leucocitosis moderada sin eosinofilia. En su evolución, puede fistulizar a la cavidad pleural, peritoneal y pericárdica más frecuentemente que los AHP. La hemaglutinación indirecta de la *E. histolytica* es positiva en el 95% de los casos de AHA. El 50% de la población en los países endémicos son seropositivos por lo que no suele ser útil para el diagnóstico. La ecografía es la mejor modalidad para el diagnóstico de AHA. La probabilidad de encontrar trofozoítos en el pus es baja por lo que en pacientes seronegativos (fases tempranas del absceso) y con alta

sospecha de AHA, se suele iniciar un tratamiento temprano de prueba con antiparasitarios.

Se recomienda la aspiración con aguja ecoguiada si el absceso es accesible y el drenaje percutáneo en abscesos >10 cm, subcapsulares, en estado prerruptura, sobreinfectados o si hay resistencia al tratamiento médico<sup>18,199</sup>.

#### **1.1.9.4 Quistes equinocócicos complicados**

Es producido por la larva del *Echicococcus granulosus*, cuya forma adulta (tenia) reside en el intestino de los perros parasitados. Los huevos son expulsados en las heces de los perros y pueden ser ingeridos por el ser humano. Estos parásitos atraviesan la mucosa intestinal y llegan por circulación portal al hígado donde generan quistes, que según la actividad de la infección, pueden simular AHP o complicarse con fístula biliar y abscesificación. El diagnóstico diferencial se realiza con estudio serológico por sospecha clínica y examen microscópico del contenido<sup>200</sup>.

#### **1.1.9.5 Tuberculoma o absceso tuberculoso**

La tuberculosis (Tbc) hepática es poco común. Supone menos del 1% de todas las infecciones tuberculosas. Los pacientes suelen estar asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, pérdida de peso y sudoración nocturna, que ante la ausencia de antecedentes de tuberculosis o clínica pulmonar hace que su diagnóstico sea difícil. La Tbc hepática puede ser micronodular o macronodular (más de 2 cm). Los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de Tbc y absceso tuberculoso. La Tbc hepática macronodular única tiene un mayor riesgo de diagnosticarse erróneamente como AHP o lesión neoplásica<sup>201-204</sup>. La alteración del estado general, junto con la procedencia de áreas endémicas y la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico convencional pueden orientar el diagnóstico. El

diagnóstico se confirma con el cultivo del absceso, reacción en cadena de la polimerasa o con la tinción de Ziehl-Neelsen positiva a bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR).

#### **1.1.9.6 AHP por litiasis intrahepática vs. por colangiocarcinoma**

Tanto las litiasis biliares intrahepáticas como el colangiocarcinoma provocan una estenosis u oclusión total de la luz del árbol biliar. El estasis biliar, el sobrecrecimiento bacteriano consecuente y el aumento de la presión intrabiliar, pueden desembocar en episodios agudos de colangitis y AHP. El 80% de los pacientes con AHP por litiasis biliar muestran imágenes características de AHP sólido o sólido-quístico por TAC y/o RM. El 73% de los pacientes con AHP por colangiocarcinoma, con colangitis piógenas recurrentes, muestran trombosis o estenosis portal asociada en las pruebas de imagen. A pesar de ello, las pruebas de imagen actuales no pueden distinguir eficazmente entre lesiones infecciosas y neoplásicas, dado que en ocasiones los segmentos hepáticos afectados tienen colangitis, AHP o lesiones inflamatorias formadoras de masa coexistente. En estos casos son necesarias las biopsias múltiples guiadas por imagen y el seguimiento estrecho del paciente<sup>17</sup>.

#### **1.1.9.7 Síndrome postembolización (SPE)**

Es un tipo de complicación menor y patognomónico de la quimioembolización transarterial (QETA). Puede aparecer inmediatamente tras el procedimiento o en los 10 días siguientes<sup>111</sup>. Ocurre en más del 50% de los pacientes<sup>113</sup>. El AHP y el SPE son complicaciones que pueden surgir tras QETA y pueden presentarse con fiebre, dolor abdominal e íleo. El AHP es una complicación potencialmente mortal que requiere tratamiento antibiótico precoz, mientras que el SPE suele ser autolimitado y no requiere antibióticos<sup>205, 206</sup>.

## **1.2 ABSCESOS HEPÁTICOS EN LA POBLACIÓN TRASPLANTADA HEPÁTICA**

### **1.2.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL TRASPLANTE**

#### **1.2.1.1 Diabetes Mellitus**

En los pacientes trasplantados se estima que se produce DM *de novo* entre un 10% y un 20%. Esta incidencia aumenta con el tiempo y la dosis de inmunosupresión, especialmente con los inhibidores de la calcineurina. Existe una importante asociación entre la DM y la formación de AHP.

En la actualidad, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) supone una de las principales causas de TH. Es una enfermedad asociada con la obesidad y la diabetes<sup>207</sup>.

#### **1.2.1.2 Hepaticoyeyunostomía en Y de Roux**

Cuando la vía biliar del receptor no se puede utilizar o es patológica, se debe practicar una hepático o colédoco-yeyunostomía. La anastomosis se realiza entre la vía biliar del donante y un asa yeyunal del receptor en Y de Roux termino-lateral. Esta reconstrucción biliar se asocia con un riesgo mucho mayor de colangitis después del TH debido al reflujo de microorganismos intestinales al árbol biliar por la ausencia del esfínter ampular del receptor<sup>208</sup>.

#### **1.2.1.3 Estenosis biliar**

La estenosis de la anastomosis biliar pos-TH, se manifiesta clínicamente como un síndrome colestásico. La estenosis de la anastomosis puede producirse por problemas técnicos en la reconstrucción, tiempo prolongado de isquemia fría o caliente, estado de bajo flujo, incompatibilidad AB0, rechazo crónico o estado de hipercoagulabilidad<sup>209,210</sup>. Esta estenosis provoca estasis o la obstrucción al flujo de la bilis lo cual acaba en una inflamación, fibrosis o necrosis del árbol biliar intra o

extrahepático que predispone a cloacas intrahepáticas que se asocian con infección y AHP<sup>208</sup>.

El tratamiento de la estenosis biliar oscila desde dilataciones de las estenosis mediante CPRE o colangiografía transparieto-hepática, que pueden aumentar aún más el riesgo de AHP, hasta reintervenciones quirúrgicas o trasplante hepático.

#### **1.2.1.4 Trombosis de arteria hepática**

La incidencia de complicaciones vasculares después del TH varía entre el 3% y el 25%. La TAH es la más frecuente, con una elevada morbimortalidad ya que provoca una disfunción grave del injerto.

Existen dos formas de presentación. La forma precoz es la que ocurre en el primer mes postrasplante y generalmente está asociada a problemas con la técnica quirúrgica, diferencia de tamaño y resistencia del vaso del donante y receptor, anomalías arteriales, volumen del injerto, flujo portal excesivo, hipercoagulabilidad, etc. La tardía es la que ocurre a partir del primer mes y se asocia con rechazo del injerto. La clínica varía dependiendo del momento de la aparición de la TAH. En la precoz se produce un deterioro brusco de la función hepática que puede requerir trasplante urgente. En la forma tardía, predominan manifestaciones biliares. La TAH provoca isquemia del hígado y de la vía biliar debido a que el hígado trasplantado carece de colaterales hepatoportales y el suministro de sangre al árbol biliar depende del flujo de la arteria hepática, lo que promueve la necrosis del parénquima hepático y bilioma, asociándose con colangitis y formación de AHP. La TAH es la causa de AHP pos-TH en el 13,3-71,4%, según las series consultadas<sup>93,95,211-216</sup>.

### **1.2.1.5 Estenosis de la arteria hepática**

La estenosis de la arteria hepática es un precursor importante de la TAH. La incidencia oscila entre el 4,8-24,6%<sup>217-220</sup>. La TAH es el factor de riesgo más importante de necrosis y lesión del árbol biliar por hipoperfusión que conduce a la fuga de bilis de los conductos intrahepáticos isquémicos y a la formación de colección biliar, complicándose esta, a su vez, con infección secundaria y AHP. Se ha asociado a un aumento del riesgo de TAH de 90 veces<sup>208</sup>.

### **1.2.1.6 Trombosis portal**

La trombosis portal (TP) es una rara complicación después del TH. Se han comunicado incidencias entre el 1-2%<sup>221</sup>. Los factores de riesgo asociados a la misma son los problemas técnicos, cirugía previa sobre el eje esplenoportal y la TP pretrasplante. Puede ser precoz o tardía y su tratamiento varía desde la trombectomía y reconstrucción de la anastomosis portal hasta el retrasplante. La TP puede ser una complicación de la colangitis grave en presencia o ausencia de TH. Se ha asociado a AHP en un 2-3% de los pacientes<sup>122,215</sup>.

### **1.2.1.7 Trasplante hepático con injertos de donante por muerte circulatoria (DMC)**

Estos injertos pueden proceder de pacientes fallecidos fuera del hospital tras maniobras de reanimación infructuosas (DMC no controlada, tipo IIa) o de pacientes fallecidos en el hospital tras retirada de ventilación mecánica en situaciones de gran daño neurológico irreversible (DMC controlada, tipo III).

Se ha descrito un aumento de las complicaciones biliares, principalmente estenosis biliar de tipo isquémico, en pacientes sometidos a TH con injertos de DMC, pudiendo llegar su incidencia al 40% en DMC II<sup>222,223</sup>.

A su vez, el TH con injertos de DMC se asocia con un tiempo más prolongado de isquemia fría y caliente<sup>222,224,225</sup>. Las células del epitelio biliar tienen niveles más bajos de glutatión que los hepatocitos y, por lo tanto, son más sensibles a la lesión por reoxigenación. Se ha estipulado que la combinación de isquemia caliente del donante y la posterior lesión por isquemia fría-reperfusión, aumentan la formación de radicales de oxígeno dentro del epitelio biliar en mayor proporción que en los injertos de donantes en muerte encefálica<sup>226</sup>.

Todo ello promueve que los injertos procedentes de estos donantes tengan un mayor riesgo de estenosis biliar anastomótica y no anastomótica y por lo tanto, de colangitis isquémica y absceso, superior a los pacientes con TH con injertos de donantes en muerte encefálica<sup>225</sup> así como una mayor tasa de fallo primario del injerto<sup>227</sup>.

#### **1.2.1.8 Trasplante hepático de donante vivo**

En estos TH se utiliza la arteria hepática derecha en el injerto hepático derecho y la arteria hepática izquierda o media en el injerto hepático izquierdo.

La incidencia notificada de estenosis de la anastomosis biliar en el trasplante hepático de donante vivo oscila entre el 15-32%<sup>228,229</sup>.

La vascularización de la anastomosis del conducto biliar está regulada no solo por la arteria hepática, sino que depende también del tipo de reconstrucción biliar (colédoco-coledociana, hepaticoyeyunostomía, etc...). La incidencia de TAH en receptores de injertos de donante vivo es de 3,1-22%<sup>217,219,220,230,231</sup>.

Por otro lado, el sexo femenino, las enfermedades metabólicas y la incompatibilidad ABO se han asociado a un alto riesgo de estenosis y/o trombosis de la arteria hepática<sup>217,218</sup>.

### **1.2.1.9 Trasplante hepático con injerto de bipartición hepática (*split*)**

Injerto procedente de donante cadáver, realizándose la bipartición para su uso en dos receptores. La técnica de extracción puede ser “*ex vivo*” o “*in situ*”.

La utilización de estos injertos se asocia a una alta tasa de complicaciones biliares y vasculares en comparación con otros tipos de donantes<sup>232</sup>. Esto está relacionado con las variaciones anatómicas, la complejidad técnica y la fisiología del receptor.

### **1.2.1.10 Tiempo de isquemia prolongado**

El tiempo de isquemia fría (TIF) se define como el intervalo de tiempo desde que se inicia la perfusión del órgano en el donante, se mantiene sumergido con solución de preservación a 4°C hasta que se coloca en el receptor para iniciar las anastomosis.

El TIF y la reperfusión posterior son factores cruciales en el resultado del injerto en el trasplante. Es una de las causas más importantes de fallo primario del injerto y daño isquémico del tracto biliar<sup>233</sup>.

El TIF produce un deterioro de las células endoteliales y la acumulación de leucocitos y plaquetas en las células sinusoidales. La lesión por reperfusión afecta en mayor medida a las células epiteliales de los conductos biliares en comparación con los hepatocitos<sup>222,234</sup>.

La isquemia fría prolongada se ha asociado con estenosis biliares no anastomóticas tanto en pacientes con injertos procedentes de DMC, como de donantes en muerte encefálica<sup>224,235</sup>. El tiempo de isquemia caliente prolongado también se asocia a complicaciones biliares.

## **1.2.2 INMUNOSUPRESIÓN E INMUNOSUPRESORES**

El tratamiento inmunosupresor constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones. Durante el primer mes pos-TH están fundamentalmente

relacionadas con la situación del enfermo antes del trasplante y las complicaciones asociadas al acto quirúrgico y al tipo de injerto. Desde el segundo hasta el sexto mes pos-TH, el tratamiento inmunosupresor es la causa principal de infecciones y está intrínsecamente relacionado con las dosis y niveles de fármacos. La cavidad abdominal es el lugar más común de infección.

Los regímenes de inmunosupresión del trasplante se dividen en tres momentos: la inducción, el mantenimiento y el rescate o tratamiento del rechazo agudo.

Los fármacos inmunosupresores actúan alterando la respuesta del sistema inmune del receptor, implicado en el rechazo al injerto. Los mecanismos celulares responsables en el rechazo del órgano trasplantado son<sup>236</sup>:

- Linfocitos T citotóxicos
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)
- Actividad citotóxica natural (NK)

Los linfocitos T se encargan de la respuesta alogénica basada en el reconocimiento de los antígenos intracelulares y extracelulares en las células presentadoras sobre las moléculas HLA, generando una respuesta de tipo humoral o celular.

Las terapias de inducción actúan disminuyendo la proporción de linfocitos T y disminuyendo la eficacia de la presentación de antígenos. En las terapias de mantenimiento, los fármacos utilizados se centran en la inhibición de la transcripción de citocinas, la inhibición de nucleótidos y la transducción de la señal de los factores de crecimiento. Todo esto genera en el receptor un estado de inmunosupresión que facilita la reactivación endógena de infecciones latentes o infecciones de origen exógeno por microorganismos oportunistas. Estas infecciones pueden evolucionar en un corto periodo de tiempo a un estado de bacteriemia que por vía hematológica

o portal acaban llegando al parénquima hepático precipitando el desarrollo de colangitis y/o AHP.

Por otro lado, determinados fármacos inmunosupresores actúan reduciendo la captación de glucosa por resistencia periférica a la insulina, asociada a su vez a una inhibición de la secreción de insulina y un aumento de la glucogénesis hepática. Todo ello genera en el receptor un estado de hiperglucemia y/o diabetes, que como se ha mencionado previamente, constituye un factor de riesgo potente en el desarrollo de AHP<sup>237</sup>.

La pauta inmunosupresora habitualmente utilizada se basa en la administración de inhibidores de la calcineurina a dosis elevadas junto con corticoides durante el primer mes del TH. Posteriormente, se sigue con una disminución progresiva de las dosis de estos fármacos hasta llegar a una inmunosupresión de mantenimiento. Esta pauta clásica puede variar en determinados casos como la presencia de rechazo agudo o efectos secundarios (nefrotoxicidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, carcinoma hepatocelular o tumores *de novo*).

Dentro de los fármacos inmunosupresores se encuentran:

#### **1.2.2.1 Corticoides**

Actúan inhibiendo la producción de citoquinas (IL-2, IL6, interferón-gamma) necesarias para la activación de las células T y macrófagos frente a antígenos del injerto.

La *metilprednisolona* se usa en la fase de inducción y postrasplante inmediato o en forma de bolos para el tratamiento del rechazo agudo.

La *prednisona* se usa en la etapa de mantenimiento en combinación con otro fármaco inmunosupresor, durante un periodo de 2-3 meses.

Uno de los efectos secundarios de estos fármacos es la DM. La prevalencia de DM inducida por corticoides oscila entre el 5-25%<sup>237</sup>, llegando a sobrepasar el 30% en los pacientes trasplantados, donde existe una alteración del metabolismo de la glucosa en el 17-32%<sup>238,239</sup>. Los esteroides actúan reduciendo la captación de glucosa por resistencia periférica a la insulina, asociada a su vez a una inhibición de la secreción de insulina y un aumento de la glucogénesis hepática. Estos efectos son dosis dependientes. También, se asocian a HTA e infecciones oportunistas<sup>240</sup>.

### **1.2.2.2 Inhibidores de la calcineurina**

La *ciclosporina* actúa inhibiendo la proliferación de células T citotóxicas. Su metabolismo es principalmente hepático y su eliminación es principalmente biliar.

Está asociada con el desarrollo de HTA y DL con el consiguiente aumento de las complicaciones cardiovasculares junto con la DM. La acción inmunosupresora del *tacrolimus* es 100 veces más potente que la ciclosporina. Provoca los mismos efectos secundarios, pero es menos tóxico<sup>240</sup>.

### **1.2.2.3 Antimetabolitos**

La *azatioprina* es un inhibidor de la síntesis de purinas que bloquea la replicación de las células T y B. Sus efectos secundarios más frecuentes son la hepatotoxicidad y la depresión medular<sup>241</sup>. El *micofenolato mofetilo (MMF)* es un inhibidor reversible de las purinas más potente y selectivo que la azatioprina. Es especialmente útil en los pacientes con disfunción renal dada la ausencia de nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Sus principales efectos adversos son hematológicos y gastrointestinales<sup>240,242</sup>.

### **1.2.2.4 Inhibidores mTOR**

El *sirolimus* es estructuralmente similar al *tacrolimus*, pero no inhibe la calcineurina. Su uso en los primeros meses del TH ha condicionado la aparición de dehiscencias

de herida, hernias incisionales e incluso TAH. El *everolimus* presenta efectos adversos similares con el consiguiente aumento del riesgo de TAH asociándose, por tanto, a un mayor riesgo de AHP<sup>240,243</sup>.

### **1.3 ABSCESOS HEPÁTICOS EN TRASPLANTE HEPÁTICO**

#### **1.3.1 INCIDENCIA, PATOGENIA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y RESULTADOS**

Las complicaciones infecciosas son la principal causa de morbimortalidad después del TH. La incidencia de infecciones bacterianas tras el TH es del 35-68% y la mayoría se producen en los primeros 30 días tras el trasplante debido al máximo nivel de inmunosupresión<sup>78</sup>.

Kaplan et al.<sup>19</sup> demostraron que los pacientes con TH tienen un riesgo significativamente mayor (445 veces) de desarrollar AHP. No obstante, el AH es poco frecuente después del TH, con una incidencia que varía del 0,5%-2,9% y una mortalidad hasta del 45%<sup>78,93,95,212-214,244-246</sup>.

El intervalo medio de aparición del AHP tras el TH es de 60 días, aunque existen casos en un periodo mayor de 1 año<sup>93</sup>.

Los síntomas del AHP en TH son similares al de los pacientes no trasplantados<sup>211</sup>. La ecografía-doppler y el TC, son las modalidades diagnósticas más utilizadas para valorar la presencia de AHP y la permeabilidad de la vascularización hepática.

Las causas de desarrollo de AHP tras el TH se recogen en la tabla 4<sup>61,95</sup>.

**Tabla 4.** Etiología del AHP en pacientes con TH

Etiología	Tipo	Frecuencia
Biliar	Fistula biliar, estenosis o colangitis isquémica	+++++
Arterial	Estenosis, trombosis	+++
Injerto de donante marginal	Donante en parada cardiaca, politrauma...	++
Procedimientos endoscópicos o percutáneos	Endoprótesis, drenaje biliar, biopsia hepática	+
Técnica quirúrgica	<i>Split</i> , lesión vía biliar, hepaticoyeyunostomía en Y de Roux, reTH...	++

La principal causa de AHP tras el TH son las complicaciones biliares con una incidencia del 6-34%<sup>93,95,211,214,245</sup>. La lesión biliar y/o estenosis puede producirse debido a un tiempo prolongado de isquemia fría y caliente, bajo flujo, incompatibilidad AB0, estado de hipercoagulabilidad o rechazo crónico<sup>208</sup>. La incidencia de AHP en pacientes con HY en Y de Roux previa oscila entre un 35-88% y la TAH en un 13,3-66% de los casos<sup>93,95,211,214,245</sup>. El factor predisponente más común, es la TAH, con una incidencia que varía del 3,1-25% tras el TH<sup>93,211,212,215,216,218,246</sup>. La TAH conlleva la isquemia del hígado y el tracto biliar del injerto que desemboca en necrosis parenquimatosa y bilioma. Todo esto, promueve la aparición de colangitis y/o formación de abscesos, necrosis hepática fulminante, fuga biliar tardía o bacteriemia recidivante<sup>94,208,221</sup>.

Los injertos procedentes de donantes de muerte circulatoria o politraumatizados tienen mayor riesgo de desarrollar AHP. La fase de isquemia caliente, entre la parada y el enfriamiento del injerto, se ha relacionado con el desarrollo de colangitis isquémica con estenosis y dilatación de las vías biliares<sup>247,248</sup>.

El riesgo de AHP en TH como consecuencia de procedimientos endoscópicos (CPRE, prótesis) o percutáneos (drenaje biliar, biopsia hepática) puede alcanzar hasta el 26%<sup>93</sup>. El uso de la QETA como tratamiento del carcinoma hepatocelular

(CHC) puede traumatizar la arteria hepática; dicho trauma, añadido al estado de hipercoagulabilidad que implica esta neoplasia, aumenta significativamente el riesgo de TAH<sup>215</sup>.

Los patógenos más comúnmente aislados son bacterias aeróbicas gram positivas (50%), aeróbicas gram negativas (30%) y anaerobios y hongos (10%)<sup>93</sup>. Además, es común la infección por bacterias multirresistentes como BLEE, SAMR, enterobacterias resistentes a carbapenémicos y *P. aeruginosa*<sup>249</sup>.

En pacientes con poliquistosis renal y hepática, el riesgo de sobreinfección es mayor en pacientes sometidos a hemodiálisis o trasplante por la inmunosupresión<sup>61</sup>.

El tratamiento quirúrgico del AHP pos-TH presenta una morbilidad asociada que oscila entre el 20-62% para la resección hepática y entre el 63-79% para el retrasplante. La mortalidad varía entre el 0-29% para la resección hepática y entre el 30-67% para el retrasplante<sup>92,249-251</sup>.

### **1.3.2 SERIES PUBLICADAS DE ABSCESO HEPÁTICO EN GENERAL**

Resumen de las series publicadas en los últimos años sobre abscesos hepáticos en la población no trasplantada con un tamaño muestral igual o superior a 200 pacientes (Tabla 5).

**Tabla 5.** Revisión de los principales estudios sobre AHP en la población general

Autor	Año	n	Edad	Sexo	Etiología	Patógenos	Factores de riesgo	Tratamiento	Mortalidad
<b>Chou et al</b>	1994	352	56,2	M:43,4% H:56,5%	Criptogénica Biliar	1° <i>Klebsiella</i> 2° <i>E.coli</i>	Edad >60 años Formación de gas Ruptura absceso Bilobar Sepsis Bilirrubina >2mg/dL BUN >20 mg/dL Cr >2mg/dL Albúmina <2,5 g/dL DM	Antibiótico (40,6%) DP (35,5%) Cirugía (23,8%)	19,6% 20,8% 17,9% <b>T:19,6%</b>
<b>Huang et al</b>	1996	233			Biliar Criptogénica Portal	1° <i>Klebsiella/</i> <i>Streptococo</i> 2° <i>E.coli</i>	Edad >70 Etiología biliar Múltiples AH Malignidad Hipoalbuminemia Sepsis		
<b>Tsai et al</b>	2008	29703	61	M:38,3% H:61,6%		1° <i>Klebsiella</i>	DM (33,3%) Colelitiasis (14,6%) Malignidad (13,9%) Cirrosis (10,4%)		<b>10,9%</b>
<b>Meddings et al</b>	2010	17787	65-85	M:40,1% H:59,9%		1° <i>Streptococo</i> 2° <i>E.coli</i>	Edad >65 Cirrosis IRC Malignidad Sepsis	DP (53%) Cirugía (7%)	<b>5,6%</b>
<b>Lo et al</b>	2014	741	62	M:39,4% H:60,6%	Criptogénica (66%) Biliar (11%)	1° <i>Klebsiella</i> 2° <i>E.coli</i>	DM HTA Anemia IRC Hipoalbuminemia Malignidad I. Endoscópica	ATB (51%) ATB+DP (49%) Cirugía (6%)	17% 9% 3% <b>T:13%</b>
<b>Chen et al</b>	2014	1522	61	H:63,6% M:36,4%		1° <i>Klesiella</i>	DM Colelitiasis Malignidad HBP Cirrosis	ATB	<b>8,2%</b>
<b>Shi et al</b>	2016	569	57 +/- 13	M:34,2% H:65,7%	Criptogénica (60%) Biliar (22%) Arterial (15%) Portal (3%) Traumático (1%)	1° <i>Klebsiella</i> 2° <i>E.coli</i>	DM Malignidad Cirrosis Inmunosupresión Bacteriemia	ATB (11,7%) DP+ATB (85,7%) Cirugía (2,4%)	<b>3-11%</b>

(Continuación Tabla 5)

<b>Poovo rawan et al</b>	2016	7975	52 +/- 17	M:33,9% H:66,1%		1° <i>Burkholderia</i> <i>Pseudomalleri</i> 2° <i>Klebsiella</i>	Edad>60 ERC Cirrosis Inmunosupresión		<b>2,8%</b>
<b>Du et al</b>	2020	227	56	M:40,5% H:59,4%		1° <i>Klebsiella</i> 2° <i>E.coli</i>	DM Edad>60 Cirrosis Alcohol Formación de gas Diámetro AH	ATB (27,7%)  DP (59,9%)  Cirugía (12,3%)	<b>10,5%</b>
<b>Yin et al</b>	2020	1572	58,5 +/- 13,5	M:37,4% H:62,6%	Arterial (70,6%)  Biliar (16%)  Portal (3%)	1° <i>Klebsiella</i> 2° <i>E.coli</i>	DM HTA Enfermedad HBP ERC FMO Inmunosupresión	DP+ATB (95,5%)  Cirugía (3,6%)	<b>1,3%</b>
<b>Lee et al</b>	2021	648	65,7	M:37,3% H:62,7%		1° <i>Klebsiella</i> 2° <i>E.coli</i>	Enfermedad HBP DM Malignidad HTA Hipoalbuminemia ERC Sepsis	ATB (41,7%)  DP (58,4%)	<b>2%</b>
<b>Justo et al</b>	2023	296	68		Biliar (63,4%) Tumoral (17,1%) Vascular (9,8%) Criptogénica (7,3%)		DM Malignidad Cirrosis Inmunosupresión Hipoalbuminemia	ATB (49,8%)  ATB+DP (50,2%)  Cirugía (13,8%)	<b>10,2-12,2%</b>

### 1.3.3 SERIES PUBLICADAS DE ABSCESO HEPÁTICO EN TRASPLANTE HEPÁTICO

A continuación, se resumen las principales características descritas sobre los AHP en la población TH en los estudios publicados hasta la fecha (Tabla 6).

**Tabla 6.** Revisión de las series publicadas sobre AHP en población TH

Autor	Año	Nº caso	Edad	Tiempo (d) desde tx	Micro	HAT	HY	Unico/multiple	ReTx	Muerto
Tachopoulo et al.	2003	14	51	?	5 <i>Enterococos</i> 2 <i>Klebsiella</i> 5 <i>Candida</i> 2 <i>E. coli</i>	9	0	10 /4	5 35,7%	5 35,7%
Nikeghbalian et al.	2009	5	23-42	30-240	4 <i>E. coli</i> 1 <i>Aspergilosis</i>	1	4	3/2	0	2 40%
Kornasiewicz et al.	2016	15	44	215 (30-4290)	5 <i>Enterococos</i> 6 <i>E. coli</i> 3 <i>Acineto</i> 4 <i>Candida</i>	2 (3 estenosis)	6	3/12		5 33,3%
Czerwonko et al.	2018	26	53,7	1299 (17-7367)	9 <i>E. coli</i> 3 <i>Klebsiella</i> 3 <i>Pseudomona</i> 1 <i>Acineto</i>	7	23	6/22	8	4 15,4%
Justo et al.	2018	14	55	1191 (35-8550)	4 <i>Enterococos</i> 3 <i>E. coli</i> 2 <i>Klebsiella</i> 2 <i>S. constellatus</i>	8	2	4/10	2 14,3%	3 21,4%
Lafont et al.	2020	14	55	1020	9 <i>Enterobacteria</i> 4 <i>Enterococcus</i>	10 (4 estenosis)	5	6/8	5 35,7%	2 (pte Retx) 14,3%
Jiménez et al.	2023	26	52	1380 (1-301)	7 <i>Enterococos</i> 6 <i>Klebsiella</i> 4 <i>E. coli</i>	15	2	10/16	2 7,7%	19,2%

## **2 JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS. OBJETIVOS**



## **2.1 JUSTIFICACIÓN**

Las infecciones posteriores al TH son una causa importante de mortalidad y morbilidad. El AHP es una complicación rara tras el TH, pero con un gran impacto sobre la supervivencia del injerto y del paciente.

El motivo de este trabajo ha sido recopilar todos los pacientes con AHP ingresados en nuestro centro y realizar un estudio comparativo entre los casos detectados en la población general y en la población trasplantada de hígado, analizando las variables preoperatorias, clínicas, diagnósticas y terapéuticas, con el objetivo de identificar los eventuales factores de riesgo de mortalidad a corto plazo, el impacto en la supervivencia a largo plazo y el riesgo de recurrencia. En base a los resultados obtenidos se podrían consensuar una serie de pautas diagnósticas y terapéuticas, tanto en pacientes trasplantados o no, que haga posible en un futuro conseguir unos mejores resultados en esta patología asociada a una importante morbimortalidad.

## **2.2 HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis de trabajo es que los pacientes trasplantados de hígado que desarrollan un absceso hepático piógeno, por su condición de inmunodeprimidos, deben presentar un mayor riesgo de mortalidad a corto plazo que los pacientes no trasplantados, aunque la supervivencia a largo plazo, una vez superado dicho proceso agudo, no debe ser significativamente diferente al comparar ambos grupos.

## **2.3 OBJETIVOS**

Análisis comparativo entre los pacientes trasplantados y no trasplantados con abscesos hepáticos:

1. Análisis de las variables preoperatorias.
2. Análisis de las características de los abscesos hepáticos.
3. Análisis de los tipos de tratamiento realizados (antibioterapia, punción-drenaje y cirugía).
4. Análisis de la morbimortalidad, supervivencia a 1, 3 y 5 años y recurrencia.
5. Análisis de los factores de riesgo de mortalidad a 90 días.

### **3 MATERIAL Y METODOS**



### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo entre un grupo de casos (A) o pacientes que desarrollaron un absceso hepático piógeno (AHP) después de un trasplante hepático (TH) y un grupo de controles (B) o pacientes de la población general que también desarrollaron un AHP, pero sin TH previo.

### **3.2 CENTRO, PERIODO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Se realizó una consulta al Servicio de Codificación del centro para investigar el número de casos diagnosticados y tratados por AHP entre enero del año 2000 y diciembre de 2020.

Se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con AHP y se elaboró una base de datos.

Los trasplantes hepáticos y el seguimiento de los pacientes fueron realizados por los miembros de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre.

### 3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### 3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes ingresados en el Hospital 12 de Octubre con diagnóstico de AHP, definido como una colección intrahepática compatible con absceso de acuerdo con las pruebas de imagen (ecografía, tomografía axial computarizada o resonancia magnética), cultivos positivos de la lesión hepática y/o cultivos de sangre y clínica compatible con AHP.

#### 3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Lesiones no compatibles con absceso ni radiológica ni microbiológicamente.
- Abscesos amebianos.
- Pacientes con trasplantes de otros órganos distintos al hepático.

### 3.4 DEFINICIÓN DE LA MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

Teniendo en cuenta el periodo de estudio y la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión, entre enero de 2000 y diciembre de 2020 se identificó en nuestro centro una **muestra de estudio** de 296 AHP. Esta muestra se dividió en 2 grupos:

- **Grupo A (de estudio; n= 26):** pacientes con AHP que habían sido previamente sometidos a un TH.
- **Grupo B (control; n= 263):** pacientes de la población general ingresada por AHP no sometidos a TH.

De la muestra se excluyeron 7 pacientes con AHP que habían sido previamente trasplantados de riñón. Estos pacientes se excluyeron para no interferir con los pacientes con TH.

El seguimiento de los pacientes de la serie ha sido de al menos 1 año, a excepción de las pérdidas ocurridas antes de esa fecha por fallecimiento o por pérdida de seguimiento, siendo enero de 2022 la fecha de cierre del seguimiento.

Durante el referido periodo de estudio se habían realizado 1503 TH en nuestro hospital, sobre los que se calculó la incidencia de AHP en pacientes con TH (1,7%).

### **3.4.1 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN ABSCESO HEPÁTICO**

El absceso hepático se ha sospechado en base a los hallazgos clínicos y anomalías analíticas, siendo confirmado por pruebas de imagen y cultivos de sangre y/o de la propia lesión hepática.

El tratamiento antibiótico se inicia tras la obtención de hemocultivos, el drenaje percutáneo o tras el drenaje quirúrgico de la lesión, siendo ajustado en función de los resultados de los cultivos de sangre o del cultivo del propio absceso.

Nuestro protocolo de tratamiento antibiótico consiste en dos semanas de antibioterapia intravenosa, seguido por un periodo variable, de entre 1 semana y 2-3 meses, de antibioterapia oral en función del grado de éxito del drenaje del absceso, del germen y de la situación del paciente.

La punción del AHP se realizó bajo control de imagen por ecografía o TC, con la consiguiente colocación de un catéter de *pigtail* de calibre 8,5-12 French, dentro de la cavidad abscesificada. Se realizó en abscesos de >3 cm o resistentes a tratamiento.

El tratamiento quirúrgico del absceso consistió en el drenaje abierto o laparoscópico del mismo, asociado o no a hepatectomía. En ciertos casos se efectuó una colecistectomía y exploración de la vía biliar, cuando existía obstrucción biliar.

Se ha indicado la intervención quirúrgica en aquellos casos de fracaso de la estrategia inicial con punción o drenaje, o en aquellos casos en los que había una patología quirúrgica abdominal de base.

La curación se definió como la completa resolución del absceso por pruebas de imagen asociada a la mejoría clínica y de las pruebas de función hepática, tras el cese del tratamiento antibiótico o del tratamiento quirúrgico.

### **3.4.2 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN TRASPLANTE HEPÁTICO**

#### **3.4.2.1 Técnica del trasplante hepático**

La **extracción hepática en el donante** se realiza generalmente de acuerdo con la técnica estándar de extracción, salvo en los casos de donación de vivo o de donación de muerte circulatoria previamente descritas por nuestro grupo<sup>252</sup>.

En cuanto a la técnica de **hepatectomía del receptor**, desde el año 1992 se realiza en nuestro centro la técnica de piggy-back o preservación de vena cava, sin necesidad de circulación extracorpórea dado que se mantiene la circulación portal del hígado en el receptor hasta inmediatamente antes del clampaje de las venas suprahepáticas. Las técnicas de **anastomosis vasculares** son las siguientes:

- *Anastomosis cavo-cava*: 2 suturas continuas con hilo monofilamento no reabsorbible (polipropileno) de 4/0.
- *Anastomosis portal*: 2 suturas continuas con hilo monofilamento no reabsorbible (polipropileno) de 6/0.
- *Anastomosis arterial*: puntos entrecortados o sutura continua (en función del calibre) con hilo monofilamento no reabsorbible (polipropileno) de 6/0 o 7/0.

La **reconstrucción de la vía biliar** se realiza habitualmente mediante anastomosis colédoco-coledociana término-terminal con puntos entrecortados de hilo monofilamento reabsorbible 5/0 o 6/0, sin necesidad de tubo de Kehr, salvo excepciones. Así, se ha optado por la colocación de un tubo en T de Kehr o por la realización de una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux cuando hay una disparidad entre el calibre de la vía biliar del donante y del receptor o la indicación del TH es una atresia de vía biliar o colangitis esclerosante primaria. Las **anastomosis biliares** se clasifican de la siguiente manera:

- *Colédoco-coledocostomía sin tubo de Kehr*
- *Colédoco-coledocostomía con tubo de Kehr*
- *Hepaticoyeyunostomía en Y de Roux*

#### **3.4.2.2 Evaluación de receptores de trasplante hepático**

Todos los candidatos a TH son evaluados y seguidos en la consulta por parte de miembros del equipo de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, con la colaboración de otros especialistas cuando es necesario.

##### **3.4.2.2.1 Protocolo preoperatorio para candidatos a TH**

- *Estudio analítico:* hemograma, estudio de coagulación, bioquímica (perfil hepático, proteinograma, pseudocolinesterasa, perfil férrico, iones en sangre, amoniemia, aclaramiento de creatinina, filtrado glomerular), ceruloplasmina, alfafetoproteína, alfa-1 antitripsina, análisis de orina (sistemático e iones), serologías, grupo sanguíneo y anticuerpos irregulares.
- *Estudio radiológico:* radiografías de tórax, abdomen, columna dorsal y lumbar, ortopantomografía, TC.
- *Ecografía Doppler:* abdominal y específico de hilio hepático.

- *Pruebas de función respiratoria:* gasometría arterial y espirometría.
- *Estudio cardiológico:* electrocardiograma, ecocardiograma y valoración por cardiología.
- Prueba de Mantoux.
- *Colonoscopia* en candidatos mayores de 55 años.
- Mamografía en mujeres.
- Valoración preanestésica.

El día de realización del TH, a la llegada del receptor al hospital, se realiza una analítica completa (hemograma, bioquímica y estudio de coagulación), estudio serológico, hemocultivos y urocultivo.

#### **3.4.2.2.2 Protocolo inmunosupresor**

El tratamiento inmunosupresor más frecuentemente empleado ha sido el que combina tacrolimus y prednisona. El micofenolato mofetilo se introduce al día siguiente del TH en aquellos casos que presentan disfunción renal antes del TH, indicación de TH por hepatocarcinoma, diabetes y tumores *de novo*, realizando a su vez una disminución de la dosis de tacrolimus. La terapia esteroidea se emplea durante un periodo de entre 3-4 meses después del TH. Si no se ha utilizado una inmunosupresión con reducción del tacrolimus en el TH inmediato, al cabo de varios meses se puede llevar a cabo, combinando tacrolimus a dosis reducidas con MMF o everolimus (especialmente en receptores con hepatocarcinoma u otros tumores previos).

#### **3.4.2.2.3 Antibioterapia en el receptor**

La profilaxis de la infección bacteriana después del TH en nuestro centro se realiza con ceftazidima intravenosa (1 g/8 h) y teicoplanina (400 mg/12 h) durante 4 días. En los casos de necesidad de realización de algún procedimiento sobre la vía biliar

o antes de una biopsia hepática, se emplea el mismo régimen antibiótico. Para la profilaxis del *Pneumocystis jirovecii* se utiliza el trimetoprim-sulfametoxazol cuando el paciente reinicia tolerancia oral y se mantiene durante un total de 6 meses después del TH.

## 3.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

### 3.5.1 VARIABLES ESPECÍFICAS DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

#### 3.5.1.1 Variables del donante

##### 3.5.1.1.1 *Edad del donante*

Edad cronológica del donante en años, desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de extracción de órganos.

##### 3.5.1.1.2 *Tipo de donante*

Se ha definido en función de criterios de marginalidad entre donantes en muerte encefálica (considerados óptimos), donante vivo, donante por muerte en parada circulatoria tipo IIA o tipo III<sup>253</sup>, y donación procedente de bipartición hepática (*split*)<sup>254</sup>.

##### 3.5.1.1.3 *Parada cardiaca del donante*

Periodo de parada cardiaca del donante previo a la cirugía de extracción multiorgánica considerando la marginalidad de 30 minutos por sus efectos sobre la vía biliar.

##### 3.5.1.1.4 *Índice de masa corporal del donante*

El **peso y la talla** en kg y cm, respectivamente, se utilizaron para recoger el IMC (kg/m<sup>2</sup>). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define el peso:

- Normal como un IMC <25
- Sobrepeso como un IMC entre ≥25 y ≤30
- Obesidad como un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>.

#### **3.5.1.1.5 Esteatosis del donante**

Se clasifica según el examen histológico en 2 grupos: microesteatosis y macroesteatosis.

#### **3.5.1.1.6 Necesidad de drogas vasoactivas**

Se registró la **necesidad de drogas vasoactivas** en el donante durante el periodo previo a la parada cardiaca.

#### **3.5.1.1.7 Tiempo de isquemia fría**

Tiempo en minutos transcurrido desde el inicio de la perfusión con solución de preservación en el donante hasta la extracción del injerto del líquido de preservación para iniciar las anastomosis en el receptor.

#### **3.5.1.1.8 Tiempo de isquemia caliente**

Tiempo en minutos transcurrido desde el fin de isquemia fría hasta el inicio de la reperfusión venosa del injerto.

### **3.5.1.2 Variables del receptor**

#### **3.5.1.2.1 Indicación del trasplante hepático**

Se consideraron de forma separada cada una de las indicaciones más frecuentes de trasplante. Si en un mismo receptor presentaba dos de ellas, se han considerado de forma independiente.

#### **3.5.1.2.2 Índice de MELD**

Asimismo, se recogió la puntuación MELD, implementado por la United Network for Organ Sharing (UNOS). En este estudio la priorización en lista de espera se ha realizado con el MELD. La puntuación MELD se establece con los valores de bilirrubina, creatinina e INR, estableciendo según la puntuación la mortalidad estimada de los pacientes a los 3 meses (Tabla 7).

**Tabla 7.** Mortalidad en función de la puntuación MELD

<b>Puntuación MELD</b>	<b>Mortalidad a los 3 meses</b>
≥40	71,3 %
30-39	52,6 %
20-29	19,6 %
10-19	6 %
<9	1,9 %

### **3.5.1.2.3 Inmunosupresión**

Se considera la toma de inmunosupresión en el momento del diagnóstico del absceso hepático.

### **3.5.1.2.4 Tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico del absceso**

Se considera el tiempo en meses, desde la fecha del trasplante hepático hasta la fecha de diagnóstico del absceso hepático.

### **3.5.1.3 Factores predisponentes del absceso hepático**

Se han considerado los factores predisponentes más frecuentes en pacientes con TH<sup>210,211,212,214,245</sup>.

## **3.5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ABSCESO HEPÁTICO**

### **3.5.2.1 Edad**

Edad cronológica del paciente en años desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del diagnóstico del absceso hepático.

### **3.5.2.2 Sexo**

Sexo del paciente durante el ingreso.

### **3.5.2.3 Comorbilidades**

#### **3.5.2.3.1 Alcoholismo**

Se clasificará en “bebedores” a los consumidores de más de 40 gramos de etanol al día en mujeres y más de 60 gramos en hombres. En “no bebedores” a las personas con consumos inferiores. Se incluyen en este grupo los pacientes ex-bebedores, considerados como tal los que permanecen en abstinencia desde hace más de 6 meses<sup>255</sup>.

#### **3.5.2.3.2 Diabetes**

Con la intención de simplificar la clasificación para el estudio se han definido como “diabéticos” aquellos pacientes que precisan antidiabéticos orales o insulina para conseguir un adecuado control de los niveles glucémicos<sup>256</sup>.

#### **3.5.2.3.3 Tumor sincrónico**

Se define como la presencia de un tumor, conocido o no, en el momento del diagnóstico del absceso hepático.

### **3.5.2.4 Etiología del absceso hepático**

#### **3.5.2.4.1 Biliar**

Se ha considerado el origen biliar del absceso cuando al mismo se asociaba a infección de la vesícula biliar o de la vía biliar intra o extrahepática.

#### **3.5.2.4.2 Vascular**

Se han considerado aquellos abscesos en los que se presuponía origen arterial, como aquellos en el contexto de endocarditis, neumonías, etc.

#### **3.5.2.4.3 Tumoral**

Se han considerado como tales, aquellos desarrollados en el contexto de un tumor, tanto por necrosis de este (tratamiento de LOEs hepáticas), como por contigüidad (tumores de vesícula biliar con infiltración hepática).

#### **3.5.2.4.4 Diverticular**

Se han considerado como tales los desarrollados en el contexto de una enfermedad diverticular de colon activa, en ausencia de lesiones primarias hepáticas.

#### **3.5.2.4.5 Apendicular**

Se han considerado como tales los desarrollados en el contexto de una enfermedad apendicular activa, en ausencia de lesiones primarias hepáticas.

#### **3.5.2.4.6 Criptogénico**

Se han considerado como tales los desarrollados sin un origen etiológico claro a pesar de las investigaciones realizadas al respecto.

### **3.5.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA**

#### **3.5.3.1 Clínica general**

##### **3.5.3.1.1 Presentación aguda**

Se ha considerado como tal, aquella presentación que dure menos de 10 días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de absceso hepático.

##### **3.5.3.1.2 Dolor abdominal**

Se han considerado aquellos pacientes con dolor abdominal en el momento del diagnóstico del absceso hepático.

##### **3.5.3.1.3 Hepatomegalia**

Se ha considerado como tal en aquellos casos en los que se refleje hepatomegalia en la exploración del paciente con AHP.

#### **3.5.3.1.4 Derrame pleural**

Se han considerado como tal aquellos pacientes con diagnóstico por imagen de derrame pleural ipsilateral o neumonía.

#### **3.5.3.1.5 Pérdida de peso**

Se han considerado como tales aquellos pacientes con pérdida de al menos 2 kg en el mes anterior al diagnóstico del absceso.

#### **3.5.3.1.6 Fiebre**

Se ha considerado la temperatura al ingreso > o igual a 38°C.

#### **3.5.3.1.7 Ictericia**

Se ha considerado la coloración amarilla de la piel y mucosas en el contexto de aumento de bilirrubina >2,5 mg/dL.

#### **3.5.3.1.8 Nauseas**

Se ha considerado como tal la sensación de esfuerzo que acompaña o no al vómito.

#### **3.5.3.1.9 Anorexia**

Falta de apetito o inapetencia en circunstancias patológicas (síndrome febril, enfermedad digestiva, etc.)

### **3.5.4 DATOS DE LABORATORIO**

#### **3.5.4.1 Parámetros de síntesis**

Los referidos en la primera analítica al diagnóstico del absceso hepático.

#### **3.5.4.2 Parámetros de función hepática**

Los referidos en la primera analítica al diagnóstico del absceso hepático.

#### **3.5.4.3 Hemograma**

Los referidos en la primera analítica al diagnóstico del absceso hepático.

### **3.5.5 VARIABLES ESPECÍFICAS DE LOS ABSCESOS**

#### **3.5.5.1 Pruebas de imagen**

Se han considerado las realizadas a su llegada a Urgencias o las primeras realizadas en planta durante el ingreso.

#### **3.5.5.2 Localización de los abscesos**

Se han considerado las opciones de lateralidad hepática o bilateralidad.

#### **3.5.5.3 Características de los abscesos**

##### ***3.5.5.3.1 Tamaño máximo***

Se ha considerado el diámetro máximo de la lesión medido en las primeras pruebas de imagen.

##### ***3.5.5.3.2 Número de abscesos***

Se ha considerado cada una de las lesiones separadas por parénquima hepático intermedio normal y/o en diferentes segmentos hepáticos.

#### **3.5.5.4 Complicaciones vasculares asociadas**

Se han considerado como tales las diagnosticadas en el contexto del absceso hepático

##### ***3.5.5.4.1 Trombosis portal***

Se considerado la obstrucción parcial o completa de la vena porta que puede extenderse o no a las ramas portales intrahepáticas o al eje esplenomesaraico.

##### ***3.5.5.4.2 Trombosis arteria hepática***

Se define como la ausencia de señal doppler de la arteria hepática o la presencia de obstrucción superior al 90% de la misma.

#### **3.5.5.5 Tratamiento inicial**

Se ha considerado como tal el recibido al diagnóstico del absceso hepático

#### **3.5.5.6 Tratamiento quirúrgico**

#### **3.5.5.7 Necesidad de ingreso en UCI**

Se ha considerado la necesidad de UCI inicial en el manejo del absceso hepático y no se han considerado los reingresos o ingresos posteriores al 5º día.

#### **3.5.5.8 Estancia hospitalaria**

Tiempo en días desde la llegada del paciente a Urgencias hasta el último día de ingreso hospitalario por alta o fallecimiento.

#### **3.5.5.9 Recurrencia del absceso**

Se define como tal la recidiva del absceso, independientemente de la localización hepática, tras el alta y tras comprobar la resolución completa del mismo por pruebas de imagen.

#### **3.5.5.10 Causas de mortalidad hospitalaria**

Motivo que desencadena el fallecimiento del paciente durante el ingreso hospitalario.

#### **3.5.5.11 Causas de mortalidad en el seguimiento**

Motivo que desencadena el fallecimiento del paciente en ausencia de ingreso hospitalario.

### **3.5.6 MICROBIOLOGÍA**

#### **3.5.6.1 Cultivos del absceso**

Se han considerados aquellos cultivos obtenidos sobre la punción directa percutánea del absceso o durante la cirugía.

### **3.5.6.2 Cultivos de sangre periférica**

Cultivos obtenidos de la sangre periférica del paciente en el momento del diagnóstico del absceso hepático.

### **3.5.6.3 Patógenos más frecuentes**

Microorganismos más frecuentes aislados en los cultivos de sangre periférica o del líquido abscesual obtenido por punción o cirugía.

### 3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado el análisis de normalidad de las variables cuantitativas empleando el test de Kolmogorov-Smirnov. Debido a que la mayoría de las variables cuantitativas han resultado no normales, expresamos todas las variables cuantitativas como mediana y rango (p0-p100). La comparación entre las variables cuantitativas se ha realizado empleando el test de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas han sido reflejadas como valores absolutos y porcentajes. Las diferencias en las proporciones entre las variables cualitativas se estudiaron mediante el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

Se ha comparado la supervivencia de los pacientes con absceso hepático en función de si eran trasplantados hepáticos o no, empleando las curvas de Kaplan-Meier y comparando las supervivencias con el test de log-rank.

Las variables con significación estadística en el análisis univariante o clínicamente relevantes fueron empleadas en la realización de un análisis multivariable, mediante test de regresión logística binaria, para evaluar la asociación entre las variables con significación y la mortalidad a 90 días tras el diagnóstico del absceso. Todas las variables con valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariante fueron incluidas en el modelo. Los resultados se muestran como odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% (CI). Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Todo el análisis estadístico se realizó empleando el SPSS Statistics, versión 24 (IBM, Armonk, NY).



## **4 RESULTADOS**



## 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES QUE HABÍAN SIDO SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

### 4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

De las características de los donantes de TH con AHP, llama la atención el hecho de que en hasta un 23,1 % procedían de donantes de criterios ampliados. Así mismo, hasta en un tercio de los casos presentaban parada circulatoria, siempre inferior a 30 minutos. Los tiempos de isquemia de dichos donantes han sido largos, con necesidad en casi todos los casos de drogas vasoactivas.

**Tabla 8.** Características de los donantes

<b>Edad del donante (años)</b>	52 (16-79)
<b>Tipo de donante</b>	
Donante en muerte encefálica	20 (76,9%)
Donante vivo	2 (7,7%)
Donante en muerte circulatoria IIA	2 (7,7%)
Donante en muerte circulatoria III	1 (3,8%)
<i>Split</i>	1 (3,8%)
<b>Parada cardíaca del donante (&lt;30 min)</b>	8 (30,8%)
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,6 (17,7-48,9)
<b>Macroesteatosis</b>	4 (15,4%)
<b>Microesteatosis</b>	7 (26,9%)
<b>Necesidad de drogas vasoactivas</b>	22 (84,6%)
<b>Tiempo de isquemia fría (min)</b>	420 (210-885)
<b>Tiempo de isquemia caliente (min)</b>	60 (40-70)

#### 4.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

Con respecto a las características del receptor, la etiología mayoritaria ha sido por cirrosis de causa enólica, seguidas por la etiología VHC y CHC. El tiempo desde el TH hasta el diagnóstico del absceso ha sido muy variable, desde 1 mes hasta 25 años tras el implante.

**Tabla 9.** Características del receptor

<b>Indicación del trasplante hepático</b>	
Cirrosis alcohólica	10 (38,5%)
Hepatocarcinoma	7 (26,9%)
Cirrosis VHC	7 (26,9%)
Cirrosis autoinmune	4 (15,4%)
Cirrosis VHB	3 (11,5%)
Cirrosis criptogénica	2 (7,7%)
<b>Índice de MELD</b>	14 (7-35)
<b>Inmunosupresión</b>	
<b>Tacrolimus</b>	19 (73,1%)
<b>Micofenolato mofetilo</b>	11 (42,3%)
<b>Everolimus</b>	5 (19,2%)
<b>Esteroides</b>	5 (19,2%)
<b>Tiempo desde el TH hasta el AH (meses)</b>	46 (1-301)

### 4.1.3 FACTORES PREDISPONENTES EN EL RECEPTOR

Prácticamente todos los pacientes presentaron factores de riesgo para el desarrollo de absceso hepático, entre los que destacaban las estenosis biliares y las trombosis de la arteria hepática muy frecuentemente asociados.

*Tabla 10. Factores de riesgo predisponentes del receptor*

<b>Factores de riesgo predisponentes</b>	
Estenosis biliar	15 (57,7%)
Trombosis de la arteria hepática	15 (57,7%)
Diabetes mellitus	7 (26,9%)
Trombosis del eje esplenomesaraico	6 (23,1%)
Creatinina sérica >1.5 mg/dL	5 (19,2%)
Hepaticoyeyunostomía en Y de Roux	2 (7,7%)
Retrasplante hepático	2 (7,7%)

## 4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE

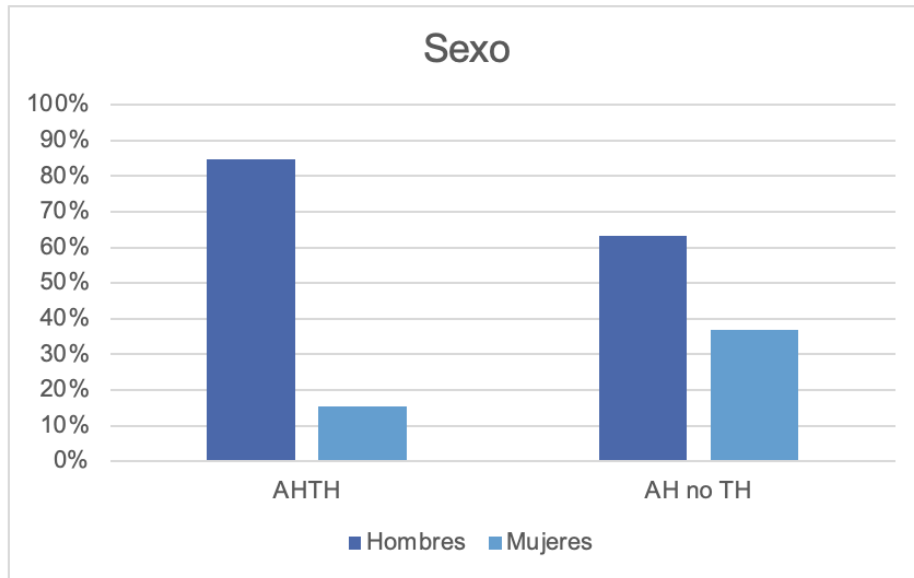
### 4.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

#### 4.2.1.1 Edad y sexo

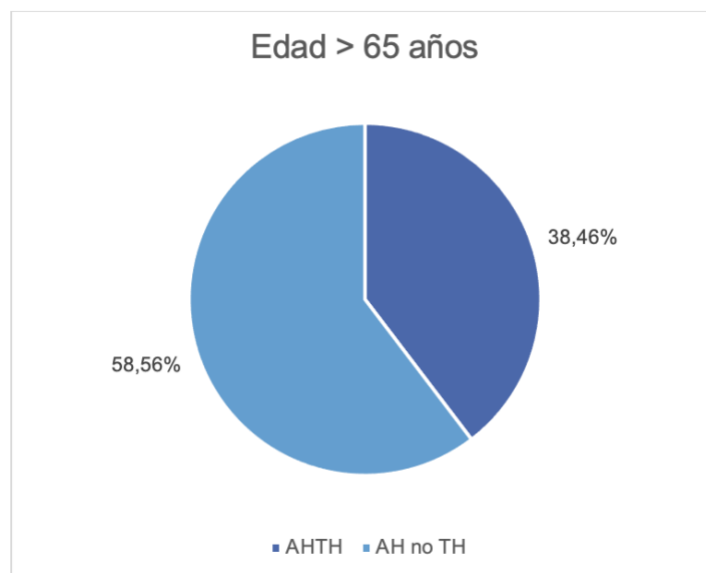
En cuanto al sexo, predominó el masculino en todos los grupos, hallando diferencias significativas ( $p=0,032$ ) en una mayor proporción de hombres en el grupo trasplantado (84,6%) frente al de no TH (63,1%).

La edad media de los pacientes de la muestra fue de 68 años (18-99), encontrándose diferencias ( $p=0,001$ ) respecto a una mayor edad en el grupo de no trasplante (70 años frente a 59 años en TH).

Hemos encontrado una proporción de pacientes mayores de 65 años significativamente superior en el grupo de no TH ( $p=0,049$ ).



**Figura 8.** Distribución del sexo en los grupos



**Figura 9.** Distribución de la edad por grupos

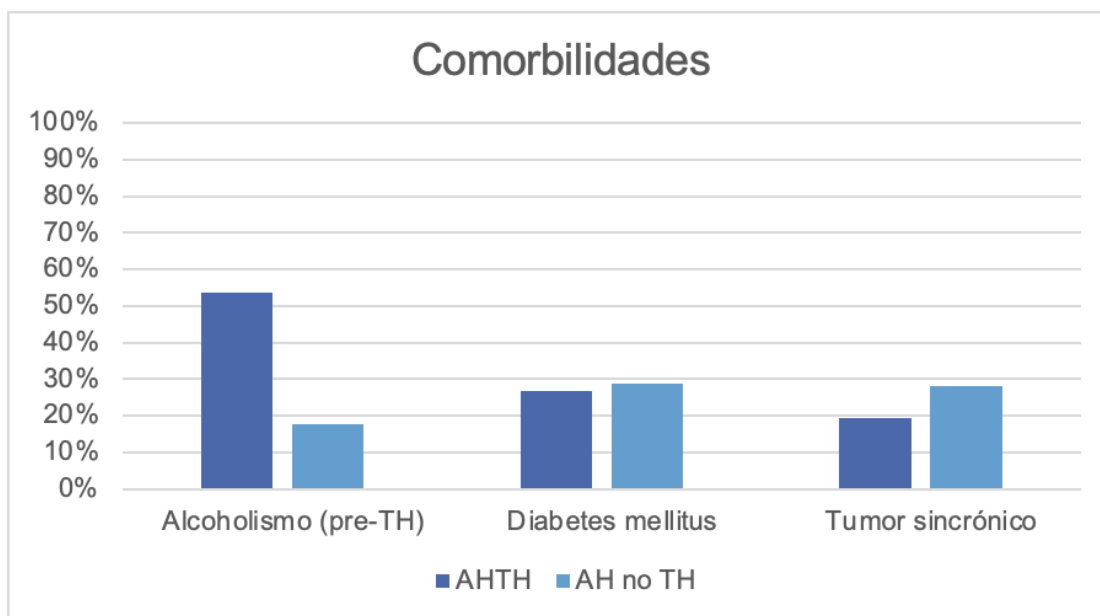
#### 4.2.1.2 Comorbilidades

Respecto a las comorbilidades previas al absceso hemos encontrado antecedentes de alcoholismo con mayor frecuencia en el grupo de trasplante de forma

significativa. Los porcentajes de diabetes han sido similares entre los dos grupos. Existe una mayor proporción de tumor sincrónico en los pacientes sin trasplante hepático, pero no alcanza la significación estadística.

**Tabla 11.** Comorbilidades previas entre los grupos

	AHTH (n=26)	AH no TH (n=263)	p
<b>Alcoholismo (pre-TH)</b>	14 (56,0%)	47 (17,9%)	0,001
<b>Diabetes mellitus</b>	7 (26,9%)	76 (28,9%)	0,834
<b>Tumor sincrónico</b>	5 (19,2%)	74 (28,1%)	0,381



**Figura 10.** Comorbilidades previas al AH entre los grupos

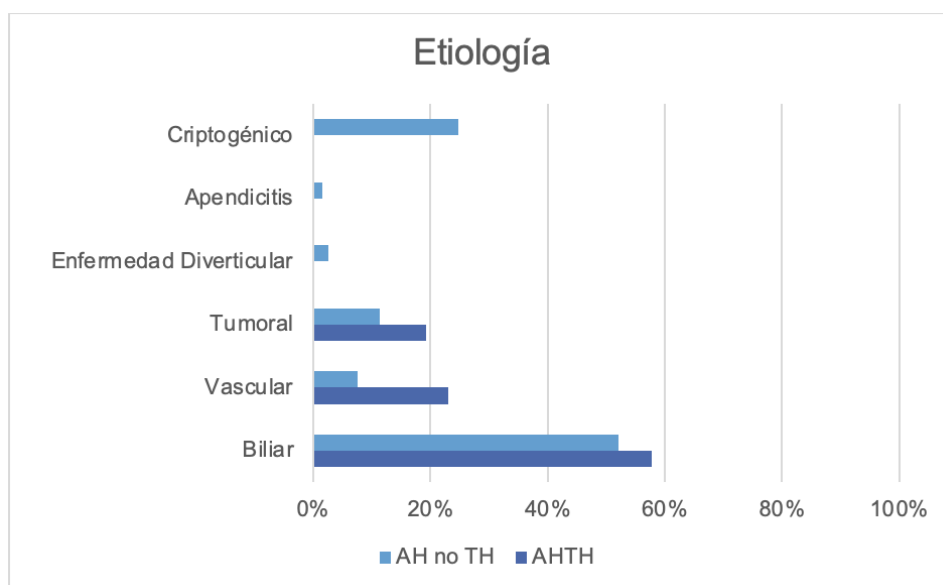
#### 4.2.1.3 Etiología del absceso hepático

Respecto a la etiología del absceso, no hemos visto diferencias en cuanto al origen biliar, similar en ambos grupos. Sí hemos visto una mayor frecuencia de etiología

vascular de forma estadísticamente significativa en el grupo de trasplante hepático. También encontramos con mayor frecuencia origen criptogénico en el grupo de no trasplantados.

**Tabla 12.** Etiología del absceso hepático

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Biliar</b>	15 (57,7%)	137 (52,1%)	0,580
<b>Vascular</b>	6 (23,1%)	20 (7,6%)	0,009
<b>Tumoral</b>	5 (19,2%)	30 (11,4%)	0,210
Vesícula biliar	0	11	
Páncreas	0	9	
Metástasis hepática	0	7	
Hepatocarcinoma	5	0	
Colorrectal	0	3	
<b>Enfermedad Diverticular</b>	0 (0%)	7 (2,7%)	0,400
<b>Apendicitis</b>	0 (0%)	4 (1,5%)	0,530
<b>Criptogénico</b>	0 (0%)	65 (24,7%)	0,001



**Figura 11.** Distribución de la etiología del AHP entre los grupos

## 4.2.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

### 4.2.2.1 Clínica general

No hemos encontrado grandes diferencias respecto a la clínica general en la presentación del absceso. Solo ha resultado estadísticamente diferente la presencia de hepatomegalia, más frecuente en el grupo con trasplante hepático.

**Tabla 13.** Distribución de la clínica entre los grupos

	AHTH (n=26)	AH no TH (n=263)	<i>p</i>
<b>Presentación aguda (&lt;10 días)</b>	14 (53,8%)	161 (61,2%)	0,540
<b>Dolor abdominal</b>	13 (50,0%)	182 (69,2%)	0,120
<b>Hepatomegalia</b>	10 (38,5%)	58 (22,0%)	0,060
<b>Derrame pleural / neumonía</b>	9 (34,6%)	74 (28,1%)	0,430
<b>Pérdida de peso</b>	8 (30,8%)	85 (32,3%)	0,950

#### 4.2.2.2 Sintomatología

Con respecto a la sintomatología en Urgencias, no hemos encontrado diferencias entre los grupos. Si parece existir una mayor tendencia a presentar fiebre la población no inmunosuprimida.

**Tabla 14.** Distribución de la sintomatología entre los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Fiebre</b>	17 (65,4%)	211 (80,2%)	0,142
<b>Ictericia</b>	8 (30,8%)	70 (26,6%)	0,821
<b>Nauseas</b>	7 (26,9%)	105 (39,9%)	0,202
<b>Anorexia</b>	6 (23,1%)	91 (34,6%)	0,324

#### 4.2.3 RESULTADOS ANALÍTICOS

##### 4.2.3.1 Parámetros de síntesis

Con respecto a los parámetros de síntesis observamos una mayor frecuencia de daño renal en la población trasplantada de forma estadísticamente significativa. También hay una tendencia estadística hacia una menor cantidad de albúmina en dicho grupo.

**Tabla 15.** Distribución parámetros bioquímicos entre los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Glucosa sérica (mg/dL)</b>	109 (76-353)	125 (45-1053)	0,191
<b>Creatinina sérica (mg /dL)</b>	1,2 (0,6-5,7)	0,9 (0,2-9,1)	0,008
<b>Albúmina sérica (g/dL)</b>	3,1 (2,2-3,9)	3,5 (1,2-5,1)	0,082
<b>Bilirrubina total sérica (mg/dL)</b>	1,1 (0,4-12)	1,1 (0,9-20)	0,841

#### 4.2.3.2 Parámetros de función hepática

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a las cifras de GGT y a las cifras de fosfatasa alcalina, ambas superiores en el grupo sometido a trasplante hepático. Así mismo, existe una tendencia hacia una mayor concentración de AST en el grupo sometido a trasplante.

**Tabla 16.** Distribución de los parámetros de función hepática entre los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>AST (IU/L)</b>	59 (13-2051)	40 (7-1307)	0,060
<b>ALT (IU/L)</b>	50 (11-3560)	49 (5-1060)	0,986
<b>GGT (IU/L)</b>	249 (22-908)	141 (10-2351)	0,031
<b>Fosfatasa alcalina (IU/L)</b>	322 (101-1348)	175 (39-2412)	0,001
<b>Actividad de protrombina (%)</b>	77 (28-111)	81 (9-128)	0,692

#### 4.2.3.3 Hemograma

Con respecto a los resultados del hemograma, hemos visto una menor concentración de plaquetas en el grupo sometido a trasplante hepático de forma significativa. Así mismo, dicho grupo ha presentado unas concentraciones de hemoglobina significativamente inferiores a las del grupo de no trasplante.

**Tabla 17.** Distribución de los parámetros del hemograma entre los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Plaquetas x 10<sup>3</sup>/μL</b>	177 (47-740)	234 (8-739)	0,021
<b>Leucocitos x 10<sup>3</sup>/μL</b>	10,4 (4,3-34,1)	11,9 (0,4-45,6)	0,553
<b>Neutrófilos (%)</b>	85,7 (67-93,5)	84,6 (27,6-98,1)	0,488
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	11,4 (8,3-13,3)	12,5 (6,9-16,7)	0,010

#### **4.2.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS ABSCESOS**

##### **4.2.4.1 Pruebas de imagen**

Con respecto a las pruebas de imagen realizadas para el diagnóstico del absceso, no hemos encontrado diferencias significativas entre los dos grupos, realizándose el diagnóstico de forma mayoritaria mediante ecografía o TAC.

**Tabla 18.** Distribución de las técnicas diagnósticas de AH entre los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Ecografía</b>	19 (73,1%)	210 (79,8%)	0,624
<b>Tomografía Axial Computarizada</b>	23 (88,5%)	224 (85,2%)	0,371
<b>Resonancia nuclear</b>	8 (30,8%)	101 (38,4%)	0,523

#### 4.2.4.2 Localización

Con respecto a la localización del absceso en el hígado, no hemos encontrado diferencias entre ambos grupos, siendo mayoritario en el lado derecho, en casi dos tercios de los pacientes.

**Tabla 19.** Distribución de la localización del AH entre los grupos

	AHTH (n=26)	AH no TH (n=263)	p
<b>Localización del Absceso</b>			0,861
Lóbulo derecho	15 (57,7%)	143 (54,4%)	
Lóbulo izquierdo	6 (23,1%)	55 (20,9%)	
Bilobar	5 (19,2%)	65 (24,7%)	

#### 4.2.4.3 Características de los abscesos

No hemos encontrado diferencias significativas en el tamaño máximo de los abscesos ni en el número de los mismos, aunque parece existir un mayor porcentaje de abscesos múltiples en la población trasplantada.

**Tabla 20.** Distribución del tamaño y número de AH entre los grupos

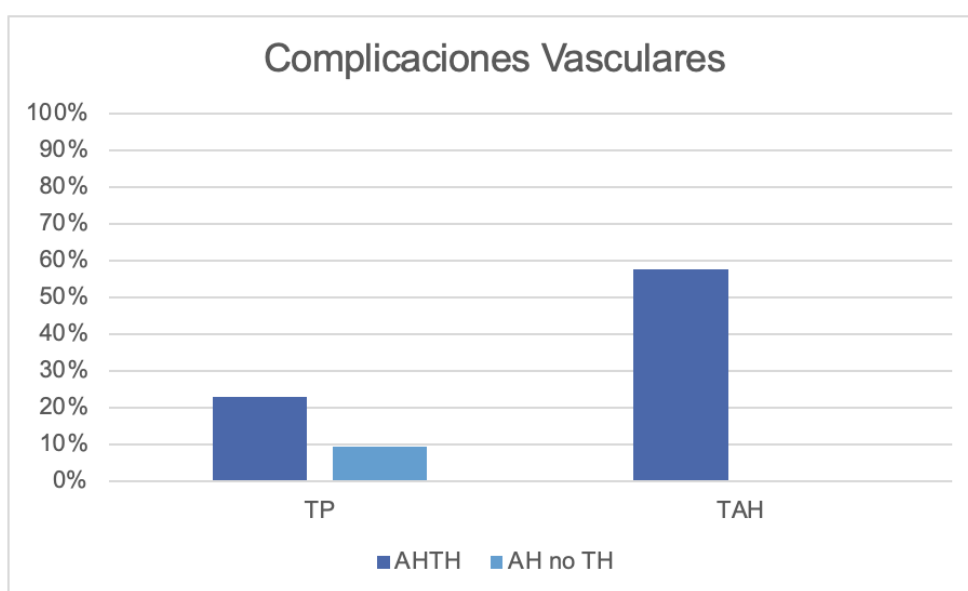
	AHTH (n=26)	AH no TH (n=263)	p
<b>Tamaño máximo del absceso (cm)</b>	5,2 (1-13)	4,5 (1-18)	0,824
<b>Número de abscesos</b>	2 (1-6)	1 (1-6)	0,934
1	10 (38,5%)	126 (47,9%)	0,353
≥2	16 (61,5%)	137 (52,1%)	

#### 4.2.4.4 Complicaciones vasculares asociadas

Hemos encontrado diferencias significativas con respecto a las complicaciones vasculares intercurrentes con el absceso hepático. Así objetivamos una mayor frecuencia de trombosis vascular tanto portal como arterial en los pacientes receptores de trasplante hepático.

**Tabla 21.** Distribución de las complicaciones vasculares entre los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Trombosis portal</b>	6 (23,1%)	25 (9,5 %)	0,032
Vena porta derecha	1 (3,8%)	11 (44%)	
Vena porta izquierda	3 (11,5%)	6 (24%)	
Vena porta principal	2 (7,7%)	8 (32%)	
<b>Trombosis de la arteria hepática</b>	15 (57,7%)	0 (0%)	0,001



**Figura 12.** Complicaciones vasculares entre los grupos

#### 4.2.4.5 Tratamiento inicial

Hemos encontrado diferencias no significativas con respecto al tratamiento inicial del absceso, presentando un mayor número de pacientes solo tratamiento antibiótico en el grupo de no trasplantados.

**Tabla 22.** Tratamiento inicial del AH según los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Tratamiento Inicial</b>			
Antibióticos	7 (26,9%)	115 (43,7%)	0,110
Antibióticos + drenaje percutáneo	12 (46,1%)	115 (43,7%)	0,891

#### 4.2.4.6 Tratamiento quirúrgico

Sin llegar a presentar significación estadística, hemos objetivado mayor necesidad de tratamiento quirúrgico en el grupo de pacientes trasplantados hepáticos. Entre ellos destaca especialmente la necesidad de retrasplante en el grupo de trasplante y de colecistectomía en el grupo de no trasplante.

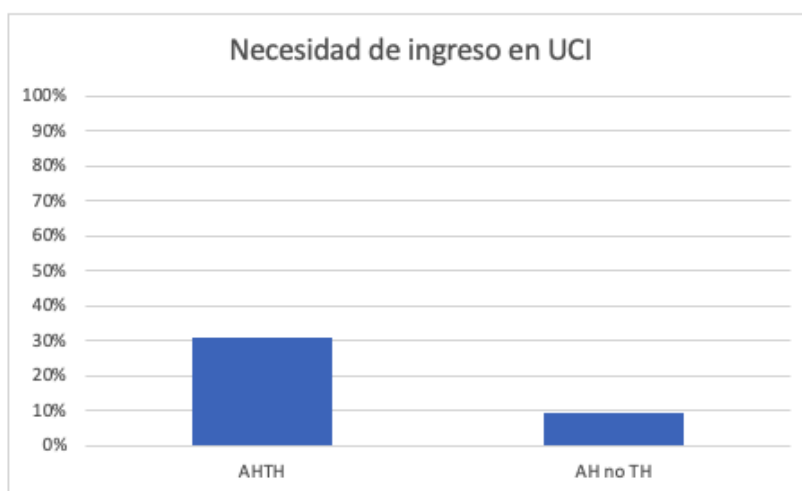
**Tabla 23.** Manejo quirúrgico del AH entre los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	7 (26,9%)	33 (12,5%)	0,171
Colecistectomía + Drenaje	0 (0%)	17 (6,5%)	
Drenaje	1 (3,8%)	9 (3,4%)	
Hepaticoyeyunostomía en Y de Roux + Drenaje	2 (7,7%)	3 (1,1%)	
Retrasplante hepático	4 (15,4%)	0 (0%)	
Segmentectomía lateral izquierda hepática	0 (0%)	2 (0,8%)	
Segmentectomía atípica hepática seg. V	0 (0%)	1 (0,4%)	

Resección ileocecal (tumor) + Drenaje	0 (0%)	1 (0,4%)	
---------------------------------------	--------	----------	--

#### 4.2.4.7 Necesidad de ingreso en UCI

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ) con respecto a la necesidad de ingreso en UCI siendo más frecuente en la población trasplantada (30,8%) frente a la no trasplantada (9,1%).



**Figura 13.** Necesidad de ingreso en UCI según los grupos

#### 4.2.4.8 Estancia hospitalaria

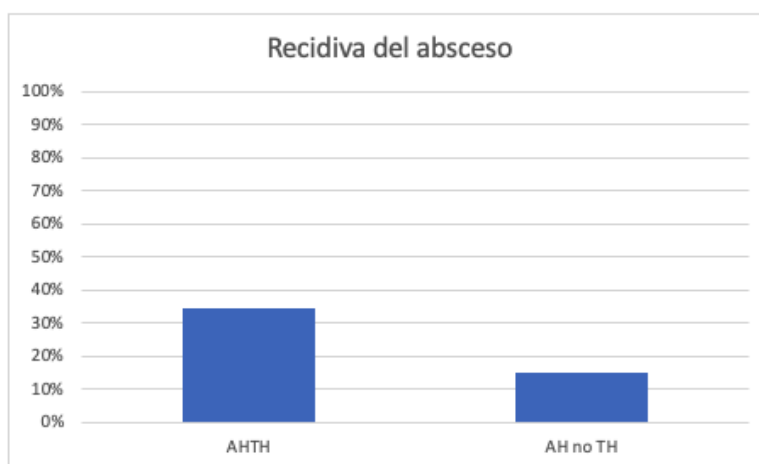
Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas con respecto a la estancia hospitalaria, aunque ha sido superior en el grupo de trasplante.

**Tabla 24.** Distribución de la estancia hospitalaria entre los grupos

	AHTH (n=26)	AH no TH (n=263)	<i>p</i>
<b>Estancia hospitalaria</b>	25 (1-86)	18,5 (2-138)	0,271

#### 4.2.4.9 Recurrencia del absceso

Se ha objetivado en el estudio una mayor frecuencia de recidiva del absceso en el grupo de trasplante hepático (34,6%) de forma significativa ( $p=0,008$ ) con respecto al grupo de no trasplantados (14,8%).



**Figura 14.** Riesgo de recidiva del AH entre los grupos

#### 4.2.4.10 Causas de mortalidad hospitalaria

Hemos encontrado una tendencia estadística a una mayor mortalidad intrahospitalaria en el grupo de pacientes trasplantados hepáticos. Las causas más frecuentes de muerte en este grupo ha sido la sepsis biliar, al igual que en el grupo de no trasplante.

**Tabla 25.** Causas de mortalidad hospitalaria

	AHTH (n=26)	AH no TH (n=263)	<i>p</i>
<b>Causas de mortalidad intrahospitalaria</b>	5 (19,2%)	24 (9,1%)	0,101
Sepsis biliar	4 (15,4%)	17 (6,5%)	
Fallo hepático	1 (3,8%)	0 (0%)	

Enf. metastática hepática (colónica)	0 (0%)	2 (0,8%)	
Infección Covid-19	0 (0%)	1 (0,4%)	
Tumor de vesícula biliar	0 (0%)	1 (0,4%)	
Tumor de Klatskin	0 (0%)	1 (0,4%)	
Linfoma	0 (0%)	1 (0,0%)	
Cirrosis	0 (0%)	1 (0,4%)	

#### 4.2.4.11 Causas de mortalidad en seguimiento

También hemos encontrado una mayor tendencia a la mortalidad en seguimiento en el grupo de pacientes trasplantados hepáticos. La causa principal de mortalidad en ambos grupos ha sido la enfermedad tumoral.

**Tabla 26.** Causas de mortalidad

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Mortalidad en seguimiento (causas)</b>	9 (34,6%)	69 (26,2%)	0,103
Tumoral	3 (11,5%)	21 (8,0%)	
Enfermedad cardiovascular	2 (7,6%)	12 (4,6%)	
Infección Covid-19	2 (7,6%)	3 (1,1%)	
Neurológica	1 (3,8%)	7 (2,7%)	
Otras	1 (3,8%)	26 (9,9%)	

## 4.2.5 MICROBIOLOGÍA

### 4.2.5.1 Cultivos de absceso

Hemos encontrado diferencias no significativas con respecto al cultivo microbiológico de los abscesos, presentando con mayor frecuencia cultivos monobacterianos en el absceso de pacientes trasplantados.

**Tabla 27.** Resultados del cultivo del AH entre los grupos

	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Cultivo del absceso</b>			0,544
Monobacteriano	22 (84,6%)	141 (53,6%)	
Multibacteriano	2 (7,7%)	26 (9,9%)	
Negativo	1 (3,8%)	45 (17,1%)	
No realizado	1 (3,8%)	51 (19,4%)	

### 4.2.5.2 Cultivos de sangre periférica

Con respecto a los cultivos de sangre periférica no hemos encontrado diferencias entre los grupos, siendo en ambos grupos los gérmenes gram negativos los predominantes

**Tabla 28.** Resultados de los hemocultivos entre los grupos

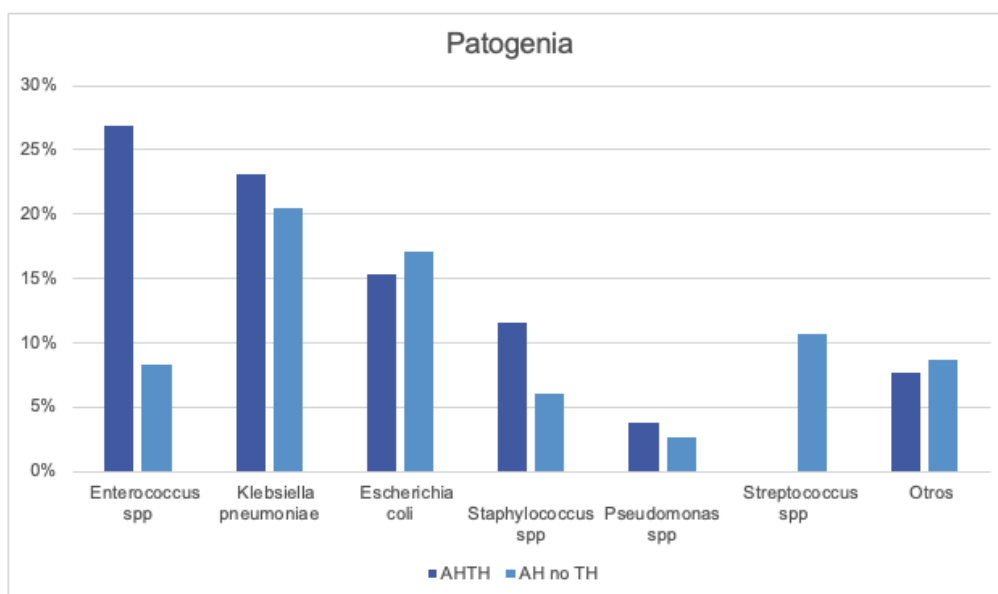
	<b>AHTH (n=26)</b>	<b>AH no TH (n=263)</b>	<b>p</b>
<b>Cultivos de sangre</b>			0,763
Gram-negativo	15 (57,7%)	105 (47,1%)	
Gram-positivo	5 (19,2%)	51 (22,9%)	
Negativos	6 (23,1%)	67 (30,0%)	

### 4.2.5.3 Patógenos más frecuentes

Con respecto a los cultivos microbiológicos hemos objetivado con mayor frecuencia en los pacientes trasplantados la presencia de *Enterococcus*, y con mayor frecuencia en la población no trasplantada los *Streptococcus*. De forma general el germen más frecuente en nuestra serie ha sido la *Klebsiella* seguido de *E. coli*.

**Tabla 29.** Características microbiológicas del AH entre los grupos

	AHTH (n=26)	AH no TH (n=263)	p
<i>Enterococcus spp</i>	7 (26,9%)	22 (8,4%)	0,021
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (23,1%)	54 (20,5%)	0,942
<i>Escherichia coli</i>	4 (15,4%)	45 (17,1%)	0,795
<i>Staphylococcus spp</i>	3 (11,5%)	16 (6,1%)	0,436
<i>Pseudomonas spp</i>	1 (3,8%)	7 (2,7%)	0,522
<i>Streptococcus spp</i>	0 (0%)	28 (10,6%)	0,081
Otros	2 (7,7%)	23 (8,7%)	0,877



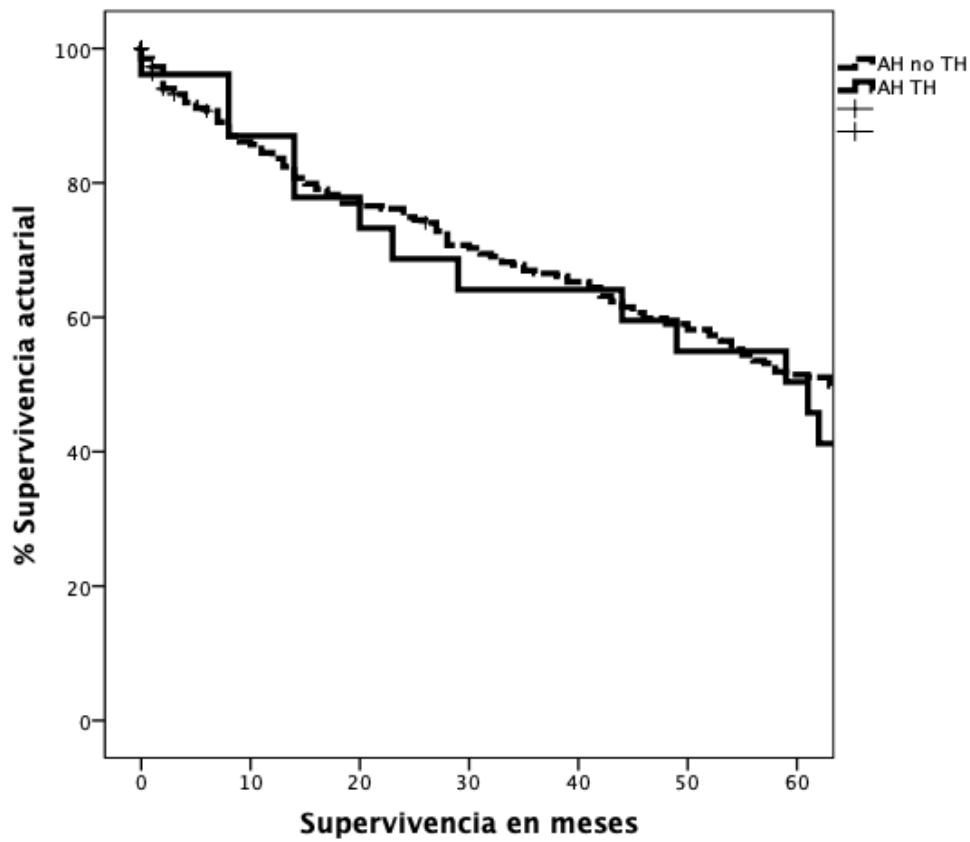
**Figura 15.** Patógenos más frecuentes en el AH entre los grupos

### 4.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	p	IC 95%	OR	p	IC 95%
<b>Trasplante hepático</b>	2,091	0,049	0,998-4,378	2,114	0,027	1,089-4,102
<b>GGT &gt;200 IU/L</b>	1,169	0,541	0,712-1,921			
<b>Plaquetas &gt;200 x 10<sup>3</sup>/μL</b>	0,648	0,084	0,399-1,052	0,652	0,082	0,406-1,047
<b>Creatinina &lt;1.5 mg/dL</b>	0,708	0,291	0,372-1,347			
<b>Hemoglobina &lt;10g/dL</b>	0,582	0,082	0,320-1,058			
<b>Origen vascular</b>	0,907	0,804	0,421-1,957			
<b>Alcoholismo</b>	1,084	0,793	0,604-1,945			
<b>TAH</b>	1,248	0,773	0,282-5,525			
<b>Trombosis portal</b>	0,853	0,673	0,408-1,779			
<b><i>Enterococos spp.</i></b>	0,567	0,062	0,316-1,018	0,607	0,083	0,344-1,072

En el análisis multivariante para evaluar la asociación entre las variables con significación y la mortalidad a 90 días tras el diagnóstico del absceso, se observó que el trasplante hepático es el único factor de riesgo de mortalidad en 2,114 veces de manera estadísticamente significativa ( $p= 0,027$ ).

#### 4.4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA



**Figura 16.** Distribución de la supervivencia entre los grupos

La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de los pacientes con absceso después de trasplante hepático ha sido del 87,0%, 64,1%, y 50,4%, respectivamente, y del 84,5%, 66,5%, y 51,0%, respectivamente, en pacientes sin trasplante hepático ( $p=0,531$ ).

## **5 DISCUSIÓN**



El AHP es una infección infrecuente tanto en la población con trasplante hepático (TH) como en la población general (no TH), con tendencia a ser letal sin el tratamiento adecuado.

La incidencia en la población general ha aumentado casi cuatro veces en los últimos seis años en comparación con un período similar anterior<sup>32</sup>, lo cual puede deberse al aumento de la realización y mejor sensibilidad de las pruebas diagnósticas, que identificaría abscesos más pequeños en procesos infecciosos más iniciales.

En nuestra serie de 1503 TH fueron diagnosticados de AHP 26 pacientes, con una incidencia del 1,7%, similar a las publicadas en estudios previos donde se sitúa entre el 0,9% y el 2,9%<sup>78,93,95,212–214,217,219,220,230–232,244–246</sup>. Sólo una serie previa de 2018 presenta un tamaño muestral igual al de nuestro estudio con una incidencia de AHP pos-TH del 3%<sup>212</sup>.

En nuestra serie 6 (23,1%) de los injertos hepáticos empleados procedían de donantes con criterios expandidos: 2 donantes vivos emparentados, 1 hígado dividido (*split*), 2 donantes de muerte circulatoria no controlada y una muerte circulatoria controlada. Ocho (30,8%) donantes sufrieron parada cardiaca y se utilizaron vasopresores en 2 (84,6%). Estos factores han sido descritos como predisponentes al desarrollo de AHP en receptores de TH<sup>93,95,211,212,215,218,225</sup>. En los estudios publicados previamente de AHP en TH todos los injertos procedían de donantes en muerte encefálica (DME)<sup>95,211,212</sup> o no hacen referencia a las características del donante<sup>93</sup>.

Sólo hay un estudio donde se analizan las características del donante que incluye 1 injerto de hígado dividido (*split*) y 1 injerto de hígado auxiliar<sup>214</sup>. El injerto de hígado auxiliar puede ser causa de AHP en el lóbulo hepático que se deja en fallo hepático

fulminante (FHF) pero a su vez, aunque no se ha descrito previamente, podría utilizarse como tratamiento del AHP complicado con FHF. Dicho estudio hace referencia a los tiempos medios de isquemia caliente de 60 minutos (rango 30-152) y fría de 483 minutos (rango 420-800), así como al uso de drogas vasoactivas (57,1%) de los donantes de pacientes con AHP y TH. En nuestro estudio el tiempo de isquemia fría es menor, de 420 minutos, lo cual podría explicar parcialmente la menor incidencia general de AHP en nuestro estudio. Se ha establecido un umbral de 10 horas de TIF a partir del cual aumenta de manera significativa el riesgo de desarrollar estenosis biliar<sup>257</sup>. El uso de drogas vasoactivas necesarias para mantener una adecuada perfusión tisular en el donante se ha asociado con daño microvascular.

El 15,4% de los injertos de nuestro estudio presentaron macroesteatosis, lo que constituye un factor de riesgo predisponente para el desarrollo de lesión biliar isquémica<sup>258</sup>. La acumulación de grasa en los hepatocitos provoca una obstrucción parcial o total de la microcirculación hepática que predispone a un mayor daño por isquemia-reperfusión y aumento de la susceptibilidad a infecciones<sup>259</sup>. Este dato no ha sido registrado en los estudios publicados previamente en relación con el desarrollo de AHP después del TH.

En nuestro estudio, la indicación de TH fue la cirrosis alcohólica en el 38,5%, seguida de cirrosis VHC y CHC. La etiología predominante del trasplante en otros estudios publicados de AHP es la cirrosis por VHC, seguida de la cirrosis alcohólica, cirrosis por hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria<sup>93,95,211,212,214</sup>.

En estudios previos publicados sobre AHP en población con TH se observó que entre el 28-92% de los pacientes estaban en tratamiento con esteroides en el momento del diagnóstico de AHP<sup>93,95,211,212,214</sup>. En nuestro estudio, sólo el 19,2% de los pacientes tomaban esteroides y el 73,1% estaban en tratamiento con tacrolimus,

lo cual puede ser un factor que afecte a una menor incidencia de AHP en nuestro grupo de pacientes con TH con respecto a otros, ya que estudios publicados sobre el tacrolimus han demostrado una reducción de las infecciones bacterianas en comparación con la ciclosporina, probablemente debido a la reducción en la dosis total de corticoides utilizados para los episodios de rechazo<sup>95,260</sup>.

Respecto a las comorbilidades del receptor, solo el alcoholismo pre-TH fue significativamente más frecuente en los pacientes con TH (56% vs. 17,9% en pacientes sin TH). Existen resultados contradictorios en estudios anteriores con respecto a la relación entre el alcoholismo y el AHP en la población general<sup>19,29,100</sup>.

La presencia de DM en nuestra serie fue similar en ambos grupos. Este dato contrasta con los publicados, donde la DM es más prevalente en pacientes con TH<sup>214</sup>. Posiblemente esto se deba a que solo el 19,2% de nuestros pacientes estaban recibiendo corticoides en el momento del diagnóstico del AHP y a que la DM es un factor de riesgo de AHP tanto en hombres como en mujeres<sup>9,30,34,44-46</sup> y la prevalencia en los pacientes sin TH con AHP puede llegar hasta el 35,3%<sup>36</sup> con una incidencia en Asia, Europa y América entre 23% y 44,9%<sup>30,47-49</sup>.

Existe una mayor proporción de tumor sincrónico en los pacientes sin TH, pero no alcanza la significación estadística. Este hecho probablemente sea debido a que la enfermedad oncológica es el principal factor de riesgo de AHP<sup>4,20,40,58</sup> y se ha informado de un aumento de la incidencia de AHP de hasta 10 veces asociado a procesos malignos subyacentes<sup>7,12,46,57</sup>.

La mediana del intervalo de tiempo desde el TH hasta el diagnóstico de AHP fue de 46 días (rango 1-301 días), similar a lo comunicado en la literatura<sup>210,212,214</sup>. Aunque el periodo de tiempo desde el TH hasta la aparición del AHP es muy variable, la mayoría de AHP suele presentarse durante el primer año pos-TH, probablemente

relacionado con el máximo nivel de inmunosupresión y el desarrollo de complicaciones biliares tardías<sup>212</sup>.

Los factores de riesgo predisponentes en los receptores de TH, como estenosis biliar (57,7%), TAH (57,7%), DM (26,9%), TP (23,1%), creatinina sérica >1,5 mg/dl (19,2%), HY en Y de Roux (7,7%) o retrasplante (7,7%) estuvieron presentes en nuestro estudio. Así, la presencia de TAH, junto con las estenosis biliares pos-TH o la presencia de HY en Y de Roux han sido informadas como los factores de riesgo predisponentes más comunes para el desarrollo de AHP después del TH<sup>78,93,95,211,212,245</sup>, con incidencias similares a nuestro estudio.

El factor predisponente más común en la formación de AHP en TH es la TAH con una incidencia que varía entre 3,1% y 25%<sup>93,211,212,215,216,218,246</sup>. Es una complicación grave, siendo más frecuente en TH pediátrico, TH con donante vivo, TH con injerto procedente de bipartición hepática (*split*) y TH con injertos de donantes de muerte circulatoria<sup>93,95,211-216,222,224,225</sup>. Sin embargo, en un estudio comparativo de 2019 de donantes con muerte encefálica frente a donantes con muerte circulatoria no controlada, la incidencia de TAH durante el período de seguimiento (>14 meses después del TH) fue similar en ambos grupos<sup>227</sup>.

La TAH produce isquemia hepática y del tracto biliar del injerto y, finalmente, necrosis parenquimatosa y bilioma, lo que promueve la colangitis y/o la formación de abscesos. Es la causa de AHP tras el TH entre el 13,3-71,4%<sup>93,95,211,214,245</sup>. En estudios anteriores<sup>93,95</sup> se ha demostrado que la mayoría de los AHP se desarrollan durante los 100 días posteriores al diagnóstico de TAH; sin embargo, estudios más recientes<sup>210-212</sup> han informado que la presentación de complicaciones asociadas con la aparición de AHP son posteriores, en relación a una menor incidencia de TAH.

En ausencia de TAH o estenosis, la lesión biliar y posteriormente la estenosis pueden producirse por tiempo prolongado de isquemia fría y caliente, estado de bajo flujo, incompatibilidad ABO, rechazo crónico o estado de hipercoagulabilidad<sup>208, 210,212,214,217,218</sup>.

En cuanto a nuestra experiencia, el 57,7 % de los pacientes con TH presentaron TAH y ninguno en la población sin TH ( $p= 0,001$ ), mientras que la incidencia de TP también fue significativamente mayor en el grupo con TH (23,1 % frente a 9,5 %;  $p= 0,032$ ), hallazgo no publicado previamente en series sobre TH. Sin embargo, la TP se reconoció previamente como una complicación de la colangitis grave y se asoció con AHP entre el 2% y el 3% de los pacientes sin TH<sup>122,215</sup>. La probable patogenia de esta trombosis de la vena porta o una rama de la misma puede deberse a un efecto combinado de la presión intrabiliar elevada por efecto del AHP y la colangitis piógena que provoca inflamación, compresión o estrechamiento y trombosis<sup>16</sup>.

La frecuencia de sexo masculino fue significativamente mayor entre los pacientes con TH que entre los no-TH ( $p= 0,032$ ) y la mediana de edad fue significativamente mayor en los pacientes sin TH ( $p= 0,001$ ). Los pacientes con AHP han sido diagnosticados entre 7,2-46 meses después del TH en pacientes con una edad media entre 33-55 años<sup>93,95,211,214</sup>. Como han informado previamente otros autores, la mediana de edad de nuestros pacientes con TH fue significativamente menor que la de los pacientes sin TH (59 años frente a 70 años). Estos datos concuerdan con publicaciones recientes donde se ha observado un mayor aumento de AHP en el grupo de 50-62 años y del sexo femenino entre los pacientes con AHP sin TH<sup>16,27,32,36</sup>, probablemente asociado a una mayor frecuencia de coledocolitiasis y procedimientos biliares que en los pacientes masculinos en ausencia de TH<sup>7,29,39</sup>.

La enfermedad vascular como origen del AHP fue significativamente más frecuente en el grupo de TH (23,1% frente a 7,6%). El origen vascular se inicia con una

invasión preferentemente venosa portal por parte de los patógenos y posteriormente se propaga a través de la circulación arterial que conduce a la arteria hepática y finalmente llega al hígado con la formación del AHP<sup>3,4,261</sup>. El parénquima hepático puede ser invadido por vía hematológica, biliar o por contigüidad del lecho vesicular. El origen criptogénico fue significativamente más frecuente en el grupo de no-TH (24,7% frente a 0% en TH). Se trata de la etiología predominante en la mayoría de los estudios realizados sobre AHP en los países asiáticos, con una incidencia entre 50-70%<sup>9,11,12,16,17,19,27,121</sup> probablemente debido a una disminución de la incidencia de pyleflebitis y enfermedad biliar. Aun así, hay pocos estudios sobre AHP en TH que nos permitan comparar si está habiendo un aumento de los AHP criptogénicos en la población TH o estos resultados puedan deberse a que los pacientes con TH son pacientes frágiles con importantes comorbilidades en los que ante cualquier síntoma de alarma se realizan múltiples pruebas de estudio para encontrar la causa.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la etiología biliar o tumoral entre los grupos, siendo de origen biliar entre el 50-60% de los AHP en la población no-TH<sup>4</sup>.

La presentación clínica de nuestros pacientes fue similar en la población TH y no-TH, como se ha informado anteriormente<sup>93,211,213,249</sup>. Resultó estadísticamente diferente la presencia de hepatomegalia en el grupo de TH con respecto a los no-TH. Se ha encontrado relación entre el pronóstico de los pacientes y la presentación clínica del AHP, siendo las enfermedades cardiovasculares, el derrame pleural y la infección pulmonar factores de riesgo de fallo multiorgánico<sup>32</sup>. En nuestro estudio, el derrame pleural y la infección pulmonar fue más frecuente en el grupo TH (34,6%), con una mayor tendencia a presentar fiebre en la población no inmunosuprimida (80,2%). La ictericia se presenta en aproximadamente el 10% de los pacientes y generalmente suele estar asociada a la presencia de fístula bilio-vascular, sepsis,

compresión mecánica de los conductos biliares y/o hepatitis alcohólica coexistente<sup>47,122</sup>. La incidencia de ictericia en el absceso hepático se encuentra entre el 6% y el 29% con un descenso en los últimos años gracias al diagnóstico más temprano<sup>123</sup>. La ictericia fue más frecuente en los pacientes con TH que en los no-TH, pero sin significación estadística. Sin embargo, se ha demostrado que la fístula biliar es significativamente más frecuente en pacientes con AHP en el grupo de TH frente a los no-TH<sup>214</sup>.

Los datos analíticos obtenidos demostraron valores significativamente más altos de creatinina sérica, GGT y fosfatasa alcalina en la población trasplantada, así como valores significativamente más bajos de recuento plaquetario y hemoglobina con respecto a los pacientes no-TH. Es de destacar que los pacientes con TAH generalmente presentan valores de enzimas hepáticas elevadas, así como de lactato deshidrogenasa<sup>93,210,211</sup>. El AHP se ha relacionado con aumento de los valores de las enzimas hepáticas, especialmente en los de origen biliar<sup>9,12,16,18,19,78</sup>, aunque en muchos casos va a depender de la causa, la extensión del AHP y el desarrollo de enfermedades subyacentes como alteraciones de las vías biliares e isquemia del parénquima hepático<sup>61,133</sup>. Pocos estudios publicados hacen referencia a los datos de laboratorio sobre la presentación con AHP en los pacientes con TH, observándose en ellos, al igual que en nuestro estudio, una elevación de la GGT y fosfatasa alcalina<sup>95,211</sup> que pueden llegar a elevarse entre 5-10 veces por encima de los valores normales en la población TH<sup>93</sup>.

Un dato importante a reseñar es la presencia de hipoalbuminemia en todos los pacientes con TH tanto en nuestro estudio como en los ya publicados<sup>93,95,211</sup> pero sin alcanzar la significación estadística con respecto a la población no-TH ( $p=0,082$ ). A pesar de ello, la hipoalbuminemia es un factor independiente asociado a

una estancia hospitalaria prolongada<sup>22,26</sup> y mortalidad no inmediata en presencia de AHP en la población general<sup>4,6,7,9,11,12,16,20-22,24,40-43</sup>.

Los procedimientos de diagnóstico, la ubicación, el tamaño y el número de AHP no mostraron diferencias significativas entre los grupos, probablemente debido al aumento en la realización de pruebas de imagen más sensibles, especialmente en la población trasplantada. Las principales técnicas de imagen utilizadas en el diagnóstico de AHP fueron la ecografía y el TC en todas las series publicadas, incluida la nuestra<sup>93,95,210-212,214</sup>. La ecografía está siendo sustituida cada vez más por el TC en el diagnóstico de AHP con respecto a series anteriores<sup>124-126</sup> debido a la mayor sensibilidad que permite un mejor diagnóstico diferencial de otros focos abdominales. La mayor disponibilidad del TC ha reducido el retraso del diagnóstico de los AHP. En nuestro estudio, casi el 90% de los AHP fueron diagnosticados por TC tanto en pacientes con TH como en no-TH. El uso de la RM es escaso<sup>93,95,210-212,214</sup> y generalmente se utiliza cuando hay evidencia de patología subyacente en las vías biliares o afectación de las venas hepáticas<sup>132</sup>.

En un reciente artículo<sup>122</sup> más de la mitad de los pacientes presentan AHP solitarios, con un tamaño del absceso entre 7,04-2,87 cm, un volumen medio de 154 cc y un diámetro máximo de 18 cm. Al igual que en nuestra serie, la mayoría de los AHP se localizan en el lóbulo hepático derecho, mayoritariamente en el segmento VII, seguido del VIII y VI<sup>93,95,262</sup>. Esto puede ser debido a la anatomía de la vena porta, al mayor volumen del parénquima hepático derecho y a una red más densa de canalículos biliares. A pesar de ello, la descripción del AHP pos-TH varía mucho en la literatura<sup>211,212,245</sup> siendo predominantes los abscesos múltiples, bilobares y con un tamaño inferior a 5 cm.

Los AHP bilobares se han asociado con una duración más corta de los síntomas (mediana de 8 días) y un mayor riesgo de rotura del absceso. En nuestro estudio,

fueron más frecuentes en la población no-TH, pero sin significación estadística, probablemente debido al mayor porcentaje de DM en la población no-TH de nuestro estudio, ya que los AHP bilobares y múltiples se han asociado a pacientes con DM<sup>9,12,51</sup>.

Los pacientes con AHP grandes (mayor 10 cm) presentan ictericia y un mayor riesgo de complicaciones como rotura hacia el tracto biliar, rotura intraperitoneal y trombosis de la vena porta<sup>122</sup>. No hemos encontrado diferencias significativas en el tamaño máximo de los abscesos ni en el número de los mismos, pero parece existir un mayor porcentaje de abscesos múltiples en los pacientes con TH<sup>211,212</sup>, siendo esto probablemente debido a la alta incidencia de colangitis por lesión del tracto biliar como origen de los AHP en los pacientes trasplantados.

Los AHP localizados en el lóbulo izquierdo suelen ser menos frecuentes y más pequeños, además de presentar con menor frecuencia los síntomas típicos de fiebre y dolor abdominal. Esta localización se ha asociado con un mayor porcentaje de rotura, probablemente relacionada con el menor volumen hepático que constituye el lóbulo hepático izquierdo y que no puede contener un absceso de rápida expansión. Las principales complicaciones asociadas al AHP son la rotura localizada o difusa (peritonitis), comunicación biliar, compresión o trombosis de la vena porta o arteria hepática e infecciones bacterianas secundarias.

Los organismos causales más frecuentemente identificados en los AHP en la población general no-TH son anaerobios y bacilos aerobios gramnegativos, particularmente *E. coli* y *K. pneumoniae*<sup>4,16,22,27,32,44,53,136,263</sup>. El *E. coli* ha sido reemplazado por *K. pneumoniae* como el microorganismo más común aislado en los AHP en la población general<sup>8,11,12,22,23,27,38,150,151</sup>. Este patógeno puede colonizar el intestino delgado y penetrar la barrera mucosa intestinal en estados patológicos para acceder al hígado a través del sistema portal y posteriormente causar AHP<sup>33</sup>.

Las infecciones por *K. pneumoniae* tienden a ser monomicrobianas en el 4,5%<sup>7,11,12</sup>. Los cultivos de abscesos en nuestro estudio mostraron especies monobacterianas como el hallazgo más frecuente sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

*E. coli* sigue siendo la bacteria más común causante de los AHP con patología biliar tanto en la población con TH como no-TH<sup>20,21,39,47,57,142,143</sup>.

En cuanto a los hemocultivos, las bacterias gramnegativas fueron más frecuentes en el grupo de TH y las gram positivas en los no-TH, sin diferencias significativas entre los grupos. En el estudio publicado en 2019<sup>214</sup> el porcentaje de patógenos gram positivos era igual entre los grupos.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en ambos grupos fueron *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus spp* y *Streptococcus spp*, similar a lo informado en los estudios previos en TH<sup>93,95,210–212,214</sup>. Solo el *Enterococcus spp* fue significativamente más frecuente en el grupo de TH (26,9 % frente a 8,4 % en no- TH; p= 0,021) tanto en cultivos de sangre y aspirados de AHP, posiblemente por la mayor cantidad de HY en el grupo con TH. Este dato no ha sido reflejado en estudios previos. No se han encontrado diferencias microbiológicas entre los pacientes con TH y no-TH siendo la proporción de enterobacterias, cocos grampositivos y abscesos polimicrobianos similares entre los grupos<sup>214</sup>.

Se ha identificado ocasionalmente *Candida albicans* en nuestro estudio. Se trata del hongo más frecuentemente involucrado en los AHP y es común que presente una coinfección con un patógeno piógeno (absceso mixto) hasta en el 81% de los casos, siendo identificado en el aspirado del absceso sólo en pacientes que tenían cultivos bacterianos positivos. Por lo tanto, la terapia antifúngica debería considerarse de forma rutinaria en estos pacientes<sup>93,177,211</sup>.

No hubo diferencias significativas con respecto a la terapia inicial (antibióticos o antibióticos + DP) o procedimientos de terapia quirúrgica entre los grupos, concordando con la literatura<sup>214</sup>.

La antibioterapia se ajusta según cultivo de sangre y/o drenaje hepático. Así, nuestro manejo inicial de los pacientes tras el diagnóstico de AHP fue realizar una antibioterapia aislada en 122 (42,2%) pacientes, antibióticos + DP en 127 (43,9%) pacientes o tratamiento quirúrgico en 40 (13,8%) pacientes, no encontrando diferencias con respecto a la terapia entre los grupos, pero con un mayor porcentaje de pacientes tratados sólo con antibióticos dentro del grupo de no-TH (43,7% frente a 26,9% en pacientes TH), similar a lo publicado por otros autores sobre AHP en población no-TH donde el uso de antibioterapia sola se sitúa entre 11,7-51% de los casos<sup>16,22,27,53,263,264</sup>.

El uso de antibióticos de forma aislada se recomienda en aquellos casos donde la presentación clínica del AHP es leve, tamaño pequeño (3-5 cm), o mejoría clínica con los antibióticos empíricos iniciales<sup>15,61,180,181</sup>. Se ha informado de una tasa de éxito del 100% en los AHP menores de 3 cm y uniloculares<sup>180</sup>. La edad avanzada, la presencia de múltiples abscesos, la malignidad como etiología y los pacientes sometidos a intervenciones endoscópicas son predictores independientes del fracaso de la terapia antibiótica aislada.

Hay pocos datos formales registrados sobre la duración óptima del tratamiento con antibióticos. Como en experiencias anteriores<sup>93,95,210-212,214</sup>, manejamos a nuestros pacientes utilizando un régimen de tratamiento parenteral específico durante 2 a 6 semanas hasta que los síntomas desaparecieron y los AHP fueron controlados por pruebas de imagen, seguido de un curso más prolongado de antibióticos orales al alta (4-6 semanas) hasta la resolución completa del AHP<sup>47,93,136,138,212</sup>. Un estudio publicado sobre AHP en pacientes con TH mantiene la antibioterapia oral durante

meses incluso después de la resolución de los síntomas, debido a la ausencia de un tratamiento estandarizado para tales condiciones como son la alta probabilidad de recurrencia, riesgo de fallo del injerto, inmunosupresión y elevada mortalidad<sup>211</sup>.

La antibioterapia seguida de DP fue el tratamiento de elección en la mayoría de nuestros pacientes. Se realizó en el 46,1% de los pacientes con TH y en el 43,7% de los no-TH. Este tratamiento lo consideramos como el manejo estándar de primera línea en los AHP tanto en pacientes con TH como no-TH.

Dentro de los principales estudios publicados sobre AHP en población no-TH, el porcentaje de manejo del AHP con DP y antibióticos se sitúa entre el 35,5% en las series más antiguas<sup>4,263</sup> y el 95,5% en las más recientes<sup>16,21,22,27,32,53,264</sup>. Dentro de la población con TH, el DP y la antibioterapia se sitúa entre el 60 y el 91,6% de las series<sup>93,95,210-212,214</sup>.

La retirada del DP se basa en la respuesta clínica y de laboratorio del paciente junto con una disminución del débito total del catéter, generalmente con menos de 10 ml/día<sup>30,122,186</sup>. La media de duración del catéter de drenaje es de 12 días (rango: 4-22 días)<sup>15</sup> en la población general y entre 25-170 días en los TH según las series publicadas<sup>93,211</sup>.

Es de destacar que la terapia quirúrgica se usó con mayor frecuencia en pacientes con TH, aunque sin diferencias significativas entre los grupos. La colecistectomía + DP o la resección hepática parcial fueron los procedimientos más frecuentes en el grupo sin TH frente a HY y trasplante en pacientes con TH. El AHP secundario a colecistitis complicada no se registró en el grupo de TH, ya que estos no presentan vesícula biliar al realizarse la colecistectomía en el momento del TH.

El manejo de la TAH requiere frecuentemente un trasplante hepático<sup>221</sup>. Esto se ha señalado en varias series, con una incidencia de trasplante entre 14,3-41,6%

de los casos en los que había asociación de TAH con AHP<sup>78,93,95,211,212,245</sup>. En nuestra serie 4 (15,4%) pacientes con TH fueron retrasplantados por persistencia de AHP y complicaciones sépticas graves tras la DP y fallo del injerto, semejante a lo referido por otros autores<sup>95,210-212,214</sup>

El drenaje quirúrgico abierto se recomienda en lugar del DP en casos de AHP >5 cm o en pacientes críticos con datos de sepsis y abscesos formadores de gas o multiloculados, obteniendo mejores resultados clínicos en términos de estancia hospitalaria más corta, menor mortalidad y menor número de procedimientos secundarios de rescate<sup>38,43</sup>. Hay pocos casos informados de drenaje abierto en pacientes con TH, y los datos publicados hacen referencia a obstrucción intestinal asociada a AHP<sup>95</sup>, fístula biliar no controlada con tratamiento conservador<sup>214</sup>, peritonitis tras DP<sup>214</sup> y fallo del DP pero con función del injerto hepático conservada<sup>211,212</sup>. En general, se trata de un porcentaje muy bajo de pacientes en comparación con la población general, probablemente en relación con el intento de evitar terapias más invasivas en la población trasplantada.

En nuestro estudio se objetivó que los pacientes con TH necesitaron ingreso en la UCI con una frecuencia significativamente mayor que los pacientes sin TH (30,8% vs. 9,1%;  $p= 0,001$ ). Este dato no había sido informado previamente en ningún estudio.

La estancia media hospitalaria publicada para los pacientes con AHP sin TH es de 12 a 24 días con una mortalidad hospitalaria entre 2,2-19%<sup>22,42,47,95,122,191</sup>. No hemos encontrado diferencias significativas con respecto a la estancia hospitalaria entre los grupos, aunque esta ha sido mayor en la población con TH. La tasa de mortalidad informada en pacientes con AHP pos-TH es entre 14,3-40%<sup>93,95,211,212,214,245</sup> siendo la sepsis, la insuficiencia respiratoria y el fallo multiorgánico las causas más comunes de muerte.<sup>211,212,214</sup> La tasa de mortalidad hospitalaria fue mayor, aunque

no significativa, en nuestro grupo de TH. Cinco (19,2%) pacientes fallecieron en el grupo de TH y las causas fueron sepsis biliar e insuficiencia hepática, mientras que las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes sin TH fueron la presencia de sepsis biliar y tumores hepatobiliares o pancreáticos subyacentes, como se ha señalado previamente<sup>99,130,214</sup>. Nuestra mortalidad es menor a la descrita en publicaciones anteriores.

En un estudio constituido por 8423 pacientes con diagnóstico de AHP, se afirmaba que la infección por VIH es una de las comorbilidades más importantes asociada a la mortalidad hospitalaria en pacientes con AHP<sup>28</sup>, sugiriendo la mayor mortalidad en la población inmunosuprimida como es la del TH. Dentro de la población general, aquella que se somete a tratamiento quirúrgico presenta una mayor mortalidad, que oscila entre el 14 y el 27,3 %<sup>20,22</sup>, mientras que en la población con TH, la mortalidad varía entre el 0 y el 29% para la resección hepática y entre el 30 y el 67% para el trasplante<sup>92,249-251</sup>.

La recurrencia del AHP fue significativamente mayor en los pacientes con TH (34,6% en TH vs. 14,8% en no- TH;  $p= 0,008$ ), dato que contrasta con otros publicados.<sup>214</sup>

Otras experiencias muestran una tasa de recurrencia del AHP entre el 20 y el 42,9% en pacientes con TH<sup>211,212,214</sup> y una tasa entre el 5 y el 24% en pacientes sin TH con AHP de origen hepatobiliopancreático<sup>16,188,265</sup>. Esta mayor incidencia en la recurrencia del AHP en la población de TH puede estar asociada a una mayor frecuencia de hipoalbuminemia preoperatoria, complicaciones vasculares, hemodiálisis postoperatoria y estancia más prolongada en UCI después de la cirugía que predispone a un mayor riesgo de infección después del TH<sup>93,95,212,211,266</sup>.

Se ha descrito un aumento de la frecuencia de infecciones polimicrobianas y por *Enterococcus* en AHP recidivados frente a los AHP primarios, con una tendencia a

una mayor producción de *Enterobacteriaceae* BLEE y *Candida*. Se sugiere que el drenaje biliar previo y la colangitis isquémica persistente podrían favorecer la colonización biliar y explicar la documentación polimicrobiana de todos los AHP recurrentes en pacientes con TH<sup>214</sup>.

La mortalidad de los pacientes con AHP se incrementa a lo largo del seguimiento, generalmente relacionada con el origen tumoral, recidiva del AHP o enfermedad cardiovascular<sup>17</sup>. Las principales causas de mortalidad de nuestros pacientes durante el seguimiento fueron malignidad (recurrencia de CHC en el grupo de TH y tumores hepatobiliopancreáticos o colorrectales en el grupo sin TH), cardiovascular, infección por Covid-19 y neurológica. En cuanto a nuestra experiencia, no encontramos diferencias significativas en las tasas generales de supervivencia actuarial de los pacientes a 1, 3 y 5 años. Estas fueron del 87,0 %, 64,1 % y 50,4 %, respectivamente, en pacientes del grupo TH, y del 84,5 %, 66,5 % y 51,0 %, respectivamente, en pacientes con abscesos hepáticos en población sin TH ( $p=0,531$ ). Este hecho contrasta con otro estudio donde la supervivencia a los 5 años era significativamente mayor en pacientes sin TH (89%) que en pacientes con TH (49%)<sup>212</sup>. Según nuestro análisis multivariante, solo el TH se demostró como factor de riesgo para mortalidad a los 90 días, mostrando significación estadística ( $p=0.027$ ), sin embargo, no se demostraron diferencias en la supervivencia actuarial a 5 años.

Existe información limitada en la literatura sobre el tratamiento AHP después del TH con sólo dos estudios grandes y algunos informes de casos.

Existen algunas limitaciones de este estudio ya que los datos se recopilaron retrospectivamente durante un largo período de tiempo, estando sujetos a los sesgos típicos de este tipo de estudios.



## **6 CONCLUSIONES**



Del estudio comparativo realizado se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. La mediana de edad fue significativamente mayor en los pacientes sin TH, mientras que la trombosis portal y de la arteria hepática (TAH) fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con TH.
2. No se observaron diferencias significativas en la ubicación y tamaño de los AHP, aunque existió una mayor frecuencia de abscesos múltiples en la población TH. La etiología vascular fue significativamente más frecuente en el grupo de TH.
3. No se observaron diferencias significativas en el tipo de tratamiento realizado en ambos grupos. El trasplante se indicó en pacientes trasplantados con TAH y AHP persistente o recurrente y complicaciones sépticas graves tras el drenaje percutáneo.
4. La supervivencia de los pacientes a 1, 3 y 5 años fue similar en ambos grupos, siendo las neoplasias malignas, las enfermedades cardiovasculares, neurológicas y la infección por Covid-19 las causas más comunes de exitus durante el seguimiento. La recurrencia de los abscesos fue significativamente mayor en el grupo de TH.
5. El TH se demostró como un factor de riesgo en la supervivencia a los 90 días en el análisis multivariante; sin embargo, no se demostraron diferencias significativas entre los grupos respecto a la supervivencia actuarial a 5 años.



## **7 BIBLIOGRAFÍA**



1. Hippocrates eds. ABNYWW& C. Hippocrates. The genuine works of Hippocrates, Translation (from the Greek with a preliminary discourse and annotations). 1886. 57,58,266,267.
2. Fitz HR. Perforating inflammation of the vermiform appendix. *Am J M SC*. 1886;92:321.
3. Ochsner A, DeBakey M, Murray S. Pyogenic abscess of the liver. II. An analysis of forty-seven cases with review of the literature. *Am J Surg*. 1938;40(1):292–319.
4. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Pyogenic hepatic abscess: Changing trends over 42 years. *Ann Surg*. 1996;223(5):600–9.
5. Zibari G, Maguire S, Aultman D, McMillan R MJ. Pyogenic liver abscess. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004;1(1):15–21.
6. Sharma A, Mukewar S, Mara KC, Dierkhising RA, Kamath PS, Cummins N. Epidemiologic Factors, Clinical Presentation, Causes, and Outcomes of Liver Abscess: A 35-Year Olmsted County Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2018;2(1):16–25.
7. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, Wang JT. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1592–600.
8. Pope J V., Teich DL, Clardy P, McGillicuddy DC. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: An emerging problem in North America. *J Emerg Med*. 2011;41(5):e103–5.
9. Tian LT, Yao K, Zhang XY, Zhang ZD, Liang YJ, Yin DL, et al. Liver abscesses in adult patients with and without diabetes mellitus: An analysis

- of the clinical characteristics, features of the causative pathogens, outcomes and predictors of fatality: A report based on a large population, retrospective study in China. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(9):E314–30.
10. Cerwenka H. Pyogenic liver abscess: Differences in etiology and treatment in Southeast Asia and central Europe. *World J Gastroenterol.* 2010;16(20):2458–62.
  11. Seeto RK, Rockey DC. Pyogenic Liver Abscess: Changes in Etiology, Management, and Outcome. Vol. 75, *Medicine.* 1996. p. 99–113.
  12. Foo NP, Chen KT, Lin HJ, Guo HR. Characteristics of pyogenic liver abscess patients with and without diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):328–35.
  13. Verlenden WL, Frey CF. Management of liver abscess. *Am J Surg.* 1980 Jul 19;140(1):53–9.
  14. McFadzean AJ, Chang KP WC. Solitary pyogenic abscess of the liver treated by closed aspiration and antibiotics; a report of 14 consecutive cases with recovery. *Br J Surg.* 1953;41(166):141–52.
  15. Rismiller K, Haaga J, Siegel C, Ammori JB. Pyogenic liver abscesses: a contemporary analysis of management strategies at a tertiary institution. *Hpb.* 2017;19(10):889–93.
  16. Shi S, Xia W, Guo H, Kong H, Zheng S. Unique characteristics of pyogenic liver abscesses of biliary origin. *Surg (United States).* 2016;159(5):1316–24.
  17. Shi SH, Zhai ZL, Zheng S Sen. Pyogenic Liver Abscess of Biliary Origin: The Existing Problems and Their Strategies. *Semin Liver Dis.* 2018;38(3):270–83.

18. Robles R PP. Guía Cirugía Hepática. 2018. 269–272 p.
19. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(11):1032–8.
20. Alvarez Pérez JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L, Carreño G, Junco A, et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg*. 2001;181(2):177–86.
21. Meddings L, Myers RP, Hubbard J, Shaheen AA, Laupland KB, Dixon E, et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the united states: Incidence, mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):117–24.
22. Lee CH, Jo HG, Cho EY, Song JS, Jung GM, Cho YK, et al. Maximal diameter of liver abscess independently predicts prolonged hospitalization and poor prognosis in patients with pyogenic liver abscess. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–10.
23. Yu SCH, Ho SSM, Lau WY, Yeung DTK, Yuen EHY, Lee PSF, et al. Treatment of Pyogenic Liver Abscess: Prospective Randomized Comparison of Catheter Drainage and Needle Aspiration. *Hepatology*. 2004;39(4):932–8.
24. Mohsen AH, Green ST, Read RC, McKendrick MW. Liver abscess in adults: Ten years experience in a UK centre. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2002;95(12):797–802.
25. Chu KM, Fan ST, Lai EC, Lo CM WJ. Pyogenic Liver Abscess An Audit of Experience Over the Past Decade. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. :131: 148–52.

26. Jepsen P, Vilstrup H, Schönheyder HC, Sørensen HT. A nationwide study of the incidence and 30-day mortality rate of pyogenic liver abscess in Denmark, 1977-2002. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(10):1185–8.
27. Lo JZW, Leow JJJ, Ng PLF, Lee HQ, Mohd Noor NA, Low JK, et al. Predictors of therapy failure in a series of 741 adult pyogenic liver abscesses. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(2):156–65.
28. Poovorawan K, Pan-Ngum W, Soonthornworasiri N, Kulrat C, Kittittrakul C, Wilairatana P, et al. Burden of liver abscess and survival risk score in Thailand: A population-based study. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(3):683–8.
29. Losie JA, Lam JC, Gregson DB, Parkins MD. Epidemiology and risk factors for pyogenic liver abscess in the Calgary Health Zone revisited: a population-based study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–9.
30. Mukthinuthalapati VVPK, Attar BM, Parra-Rodriguez L, Cabrera NL, Araujo T, Gandhi S. Risk Factors, Management, and Outcomes of Pyogenic Liver Abscess in a US Safety Net Hospital. *Dig Dis Sci.* 2020;65(5):1529–38.
31. Hansen PS, Schönheyder HC. Pyogenic hepatic abscess. A 10-year population-based retrospective study. *Apmis.* 1998;106(3):396–402.
32. Yin D, Ji C, Zhang S, Wang J, Lu Z, Song X, et al. Clinical characteristics and management of 1572 patients with pyogenic liver abscess: A 12-year retrospective study. *Liver Int.* 2021;41(4):810–8.
33. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: A new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(11):881–7.
34. Wang TY, Lai HC, Chen HH, Wang ML, Hsieh MC, Chang CT, et al. Pyogenic Liver Abscess Risk in Patients With Newly Diagnosed Type 2

- Diabetes Mellitus: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Front Med.* 2021;8(May):1–9.
35. Kong H, Yu F, Zhang W, Li X. Clinical and microbiological characteristics of pyogenic liver abscess in a tertiary hospital in East China. *Med (United States).* 2017;96(37).
  36. Chen YC, Lin CH, Chang SN, Shi ZY. Epidemiology and clinical outcome of pyogenic liver abscess: an analysis from the National Health Insurance Research Database of Taiwan, 2000–2011. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(5):646–53.
  37. Lin YT, Wang F Der, Wu PF, Fung CP. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in diabetic patients: Association of glycemic control with the clinical characteristics. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):1.
  38. Tan YM, Chung AYW, Chow PKH, Cheow PC, Wong WK, Ooi LL, et al. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg.* 2005;241(3):485–90.
  39. Chen SC, Wu WY, Yeh CH, Lai KC, Cheng KS, Jeng L Bin, et al. Comparison of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses. *Am J Med Sci.* 2007;334(2):97–105.
  40. Yeh T Sen, Jan YY, Jeng L Bin, Hwang TL, Chao TC, Chien RN, et al. Pyogenic liver abscesses in patients with malignant disease: A report of 52 cases treated at a single institution. *Arch Surg.* 1998;133(3):242–5.
  41. Ng SSM, Lee JFY, Lai PBS. Role and outcome of conventional surgery in the treatment of pyogenic liver abscess in the modern era of minimally invasive therapy. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):747–51.
  42. Pang TCY, Fung T, Samra J, Hugh TJ, Smith RC. Pyogenic liver abscess:

- An audit of 10 years' experience. *World J Gastroenterol.* 2011;17(12):1622–30.
43. Alkofer B, Dufay C, Parienti JJ, Lepennec V, Dargere S, Chiche L. Are pyogenic liver abscesses still a surgical concern? A Western experience. *HPB Surg.* 2012;2012.
  44. Johannsen EC, Sifri CD ML. Pyogenic liver abscesses. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14:547–63.
  45. Wang JH, Liu YC, Lee SSJ, Yen MY, Chen YS, Wang JH, et al. Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis.* 1998;26(6):1434–8.
  46. Thomsen RW, Jepsen P, Sorensen HT. Diabetes mellitus and pyogenic liver abscess: Risk and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(9):1194–201.
  47. Serraino C, Elia C, Bracco C, Rinaldi G, Pomero F, Silvestri A, et al. Characteristics and management of pyogenic liver abscess. A European experience. *Med.* 2018;97(19):(e0628).
  48. Li W, Chen H, Wu S, Peng J. A comparison of pyogenic liver abscess in patients with or without diabetes: A retrospective study of 246 cases. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):1–9.
  49. Qian Y, Wong CC, Lai S, Chen H, He X, Sun L, et al. A retrospective study of pyogenic liver abscess focusing on *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen in China from 1994 to 2015. *Sci Rep.* 2016;6(November):1–12.
  50. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):281–8.
  51. Lee HL, Lee HC, Guo HR, Ko WC, Chen KW. Clinical significance and

- mechanism of gas formation of pyogenic liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2004;42(6):2783–5.
52. Braiteh F, Golden MP. Cryptogenic invasive *Klebsiella pneumoniae* liver abscess syndrome. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):16–22.
  53. Du Z, Zhou X, Zhao J, Bi J, Ren Y, Zhang J, et al. Effect of diabetes mellitus on short-term prognosis of 227 pyogenic liver abscess patients after hospitalization. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–11.
  54. Ko MC, Lin WH, Martini S, Chang YH, Chiu CT, Li CY. A cohort study of age and sex specific risk of pyogenic liver abscess incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med (United States)*. 2019;98(17):1–7.
  55. Lee SSJ, Chen YS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Huang CK, et al. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):642–50.
  56. Yu WL, Chan KS, Ko WC, Lee CC, Huang Y. Lower Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with *Klebsiella pneumoniae* primary liver abscess caused by isolates of K1/ K2 than with non-K1/K2 capsular serotypes. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1529 – 30 ; author reply 1532 – 3.
  57. Chen SC, Yen CH, Tsao SM, Huang CC, Chen CC, Lee MC, et al. Comparison of pyogenic liver abscesses of biliary and cryptogenic origin: An eight-year analysis in a University Hospital. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(23–24):344–51.
  58. Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC. Hepatic abscess: Changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg*. 1990;212(6):655–62.
  59. Law ST, Li KK. Is hepatic neoplasm-related pyogenic liver abscess a

- distinct clinical entity? *World J Gastroenterol.* 2012;18(10):1110–6.
60. Reid-Lombardo KM, Khan S, Sclabas G. Hepatic Cysts and Liver Abscess. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):679–97.
  61. Lardièrre-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, et al. Hepatic abscess: Diagnosis and management. *J Visc Surg.* 2015;152(4):231–43.
  62. Herzog T, Belyaev O, Hessam S, Suelberg D, Janot M, Schrader H, et al. Bacteribilia with resistant microorganisms after preoperative biliary drainage - The influence of bacteria on postoperative outcome. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(7):827–35.
  63. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2005;92(3):356–61.
  64. Howard TJ, Yu J, Greene RB, George V, Wairiuko GM, Moore SA, et al. Influence of Bactibilia After Preoperative Biliary Stenting on Postoperative Infectious Complications. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(4):523–31.
  65. Limongelli P, Pai M, Bansi D, Thiallinagam A, Tait P, Jackson J, et al. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery.* 2007;142(3):313–8.
  66. Lübbert C, Wendt K, Feisthammel J, Moter A, Lippmann N, Busch T, et al. Epidemiology and resistance patterns of bacterial and fungal colonization of biliary plastic stents: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2016;11(5):1–18.
  67. Cammann S, Timrott K, Vonberg RP, Vondran FWR, Schrem H, Suerbaum

- S, et al. Cholangitis in the postoperative course after biliodigestive anastomosis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;401(5):715–24.
68. Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Preoperative Biliary Drainage: Impact on Intraoperative Bile Cultures and Infectious Morbidity and Mortality after Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 1999;3(5):496–505.
69. Sahu MK, Chacko A, Dutta AK, Prakash JAJ. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in acute bacterial cholangitis. *Indian J Gastroenterol.* 2011;30(5):204–8.
70. Prost À La Denise J, Kianmanesh R, Castel B, Flamant Y, Msika S. Systemic sepsis after cholecystectomy. *J Chir (Paris).* 2008;145(3):278–83.
71. Bettinger D, Martin D, Rieg S, Schultheiss M, Buettner N, Thimme R, et al. Treatment with proton pump inhibitors is associated with increased mortality in patients with pyogenic liver abscess. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(6):801–8.
72. Lin HF, Liao KF, Chang CM, Lin CL, Lai SW. Correlation between proton pump inhibitors and risk of pyogenic liver abscess. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):1019–25.
73. Namazi MR, Jowkar F. A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(3):215–7.
74. Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2002;236(2):137–48.

75. Büchler MW, Wagner M, Schmied B, Waldemar MD, Friess H ZK. Changes in Morbidity After Pancreatic Resection. *Arch Surg*. 2003;138:1310–4.
76. Ruiz-Hernández JJ, León-Mazorra M, Conde-Martel A, Marchena-Gómez J, Hemmersbach-Miller M, Betancor-León P. Pyogenic liver abscesses: Mortality-related factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(10):853–8.
77. Gaujoux S, Sauvanet A, Vullierme MP, Cortes A, Dokmak S, Sibert A, et al. Ischemic complications after pancreaticoduodenectomy: Incidence, prevention, and management. *Ann Surg*. 2009;249(1):111–7.
78. Rossi G, Lafont E, Rossi B, Dokmak S, Ronot M, Zarrouk V, et al. Absceso hepático. *EMC - Tratado Med*. 2018;22(1):1–10.
79. Chuang JH, Lee SY, Chen WJ, Hsieh CS, Chang NK, Lo SK. Changes in bacterial concentration in the liver correlate with that in the hepaticojejunostomy after bile duct reconstruction: Implication in the pathogenesis of postoperative cholangitis. *World J Surg*. 2001;25(12):1512–8.
80. Laukkarinen J, Chow P, Sand J, Kärkkäinen P, Yu S, Somanesan S, et al. Long-Term Changes in Hepatobiliary Physiology After Roux-en-Y Hepaticojejunostomy. *J Surg Res*. 2007;143(2):270–5.
81. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease: Report on a national registry of 368 patients. *Vol. 79, Medicine*. 2000. p. 155–69.
82. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F CT. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81.
83. SM H. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am*.

- 2013;27(1):89–99.
84. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W SR, G K. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy C*. 2011;9(1):10.
  85. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D BT, S O. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;60(8):1176–83.
  86. Chen LE, Minkes RK, Shackelford PG, Strasberg SM, Kuo EY, Langer JC. Cut it out: Managing hepatic abscesses in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr Surg*. 2003;38(5):709–13.
  87. Pilania RK, Rawat A, Vignesh P, Guleria S, Jindal AK, Das G, et al. Liver Abscess in Chronic Granulomatous Disease—Two Decades of Experience from a Tertiary Care Centre in North-West India. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):552–64.
  88. Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN, Kauffman H, Gallin JI, Malech HL, et al. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg*. 2002;235(3):383–91.
  89. Roback SA, Weintraub WH, Good RA. Chronic granulomatous disease of childhood: surgical considerations. *J Pediatr Surg*. 1971;6:601–11.
  90. Mulholland MW, DeLaney JP SR. Gastrointestinal complications of chronic granulomatous disease: surgical implications. *Surgery*. 1983;94:569–75.
  91. Forrest CB, Forehand JR AR. Clinical features and current management of chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1988;2:253–66.
  92. Guckelberger O, Stange B, Glanemann M, Lopez-Hänninen E, Heidenhain

- C, Jonas S, et al. Hepatic resection in liver transplant recipients: Single center experience and review of the literature. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2403–9.
93. Tachopoulou OA, Vogt DP, Henderson JM, Baker M, Keys TF. Hepatic abscess after liver transplantation: 1990-2000. *Transplantation.* 2003;75(1):79–83.
94. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, Patch D, Raimondo ML, Davidson B, et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant.* 2003;9(6):605–11.
95. Nikeghbalian S, Salahi R, Salahi H, Bahador A, Kakaie F, Kazemi K, et al. Hepatic abscesses after liver transplant: 1997-2008. *Exp Clin Transplant.* 2009;7(4):256–60.
96. Sheiner Patricia A.; Varma, C. V.R. Rathna; Guarrera, James V.; Cooper, James; Garatti, Marco; Emre, Sukru; Guy, Stephen R.; Schwartz, Myron E.; Miller CM. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation J.* 2022;106.
97. Su CH, Lui WY, P'eng FK. Relative prevalence of gallstone diseases in Taiwan - A nationwide cooperative study. *Dig Dis Sci.* 1992;37(5):764–8.
98. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2020.
99. Qu K, Liu C, Wang ZX, Tian F, Wei JC, Tai MH, et al. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: An increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol.*

- 2012;18(23):2948–55.
100. Wang YC, Yang KW, Lee TYP, Lin CL, Liaw GW, Hung DZ, et al. Increased risk of pyogenic liver abscess in patients with alcohol intoxication: A population-based retrospective cohort study. *Alcohol*. 2017;64:23–8.
  101. Abbas MT, Khan FY, Muhsin SA, Al-Dehwe B, Abukamar M, Elzouki AN. Epidemiology, clinical features and outcome of liver abscess: A single reference center experience in Qatar. *Oman Med J*. 2014;29(4):260–3.
  102. Law ST, Li KK. Is pyogenic liver abscess associated with recurrent pyogenic cholangitis a distinct clinical entity? A retrospective analysis over a 10-year period in a regional hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(9):770–7.
  103. Cheng H-C, Chang W-L, Chen W-Y, Kao A-W, Chuang C-H, Sheu B-S. Long-term Outcome of Pyogenic Liver Abscess. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(10):1110–5.
  104. Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Theodossiades G, Koskinas J, Archimandritis AJ. Pylephlebitis: An overview of non-cirrhotic cases and factors related to outcome. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(11–12):804–11.
  105. Santosh D, Low G. Pylephlebitis with Liver Abscess Secondary to Chronic Appendicitis: A Radiological Conundrum. *J Clin Imaging Sci*. 2016;6(3):1–5.
  106. Stefanidis D, Sirinek KR, Bingener J. Gallbladder perforation: Risk factors and outcome. *J Surg Res*. 2006;131(2):204–8.
  107. Matrella F, Lhuair M, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, Maestraggi Q, et al. Liver hilar abscesses secondary to gastrointestinal perforation by ingested fish bones: surgical management of two cases. *Hepatobiliary Surg Nutr*.

- 2014;3(3):156–62.
108. Dabbs DN, Stein DM, Scalea TM. Major hepatic necrosis: A common complication after angioembolization for treatment of high-grade liver injuries. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2009;66(3):621–7.
  109. Mohr AM, Lavery RF, Barone A, Bahramipour P, Magnotti L, Osband A, et al. Angiographic embolization for liver injuries; Low mortality, high morbidity. *J Trauma*. 2003;55(6):1077–82.
  110. Liu CH, Gervais DA, Hahn PF, Arellano RS, Uppot RN, Mueller PR. Percutaneous Hepatic Abscess Drainage: Do Multiple Abscesses or Multiloculated Abscesses Preclude Drainage or Affect Outcome? *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(8):1059–65.
  111. Marcacuzco Quinto A, Nutu OA, San Román Manso R, Justo Alonso I, Calvo Pulido J, Manrique Municio A, et al. Complications of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of liver tumors. *Cir Esp*. 2018;96(9):560–7.
  112. Son DJ, Hong JY, Kim KH, Jeong YH, Myung DS, Cho SB, et al. Liver abscess caused by *Clostridium haemolyticum* infection after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma A case report. *Med (United States)*. 2018;97(19):2–5.
  113. Shin JU, Kim KM, Shin SW, Min SY, Park SU, Sinn DH, et al. A prediction model for liver abscess developing after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2014;46(9):813–7.
  114. Woo S, Chung JW, Hur S, Joo SM, Kim HC, Jae HJ, et al. Liver abscess after transarterial chemoembolization in patients with bilioenteric anastomosis: Frequency and risk factors. *Am J Roentgenol*.

- 2013;200(6):1370–7.
115. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD, Dupuy DE, Gervais DA, Gillams AR, et al. Image-guided tumor ablation: Proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology*. 2003;228(2):335–45.
  116. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: Complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003;226(2):441–51.
  117. Park JG, Park SY, Tak WY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, et al. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years. *Clin Radiol*. 2017;72(8):692.e9-692.e15.
  118. Ashwin Rammohan, Jeswanth Sathyanesan, Sukumar Ramaswami, Anand Lakshmanan, Perumal Senthil- Kumar, Ulagendra Perumal Srinivasan, Ravi Ramasamy PR. Embolization of liver tumors: Past, present and future. *World J Radiol*. 2012;4(9):405.
  119. Rothenberg RE LW. The single pyogenic abscess: a study of 24 cases. *Surg Gynecol Obs*. 1934;59:31–40.
  120. Lai HC, Lin HC. Cryptogenic pyogenic liver abscess as a sign of colorectal cancer: A population-based 5-year follow-up study. *Liver Int*. 2010;30(9):1387–93.
  121. Shen DX, Wang J, Li DD. *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):390–1.
  122. Jindal A, Pandey A, Sharma MK, Mukund A, Vijayaraghavan R, Arora V,

- et al. Management Practices and Predictors of Outcome of Liver Abscess in Adults: A Series of 1630 Patients from a Liver Unit. *J Clin Exp Hepatol* 2021;11(3):312–20.
123. Singh V, Bhalla A, Sharma N, Mahi SK, Lal A, Singh P. Pathophysiology of jaundice in amoebic liver abscess. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(4):556–9.
124. Lodhi S, Sarwari AR, Muzammil M, Salam A, Smego RA. Features distinguishing amoebic from pyogenic liver abscess: A review of 577 adult cases. *Trop Med Int Heal*. 2004;9(6):718–23.
125. McKaigney C. Hepatic abscess: Case report and review. *West J Emerg Med*. 2013;14(2):154–7.
126. Lin ACM, Yen DY, Hsu YH, Wu CC, Chang H, Jang TN, et al. Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department. *Emerg Med J*. 2009;26(4):273–5.
127. Rubinson HA, Isikoff MB HM. Diagnostic Imaging of Hepatic Abscesses : a retrospective analysis. *AJR*. 1980;135:735–40.
128. Liu GJ, Wang W, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Zheng YL, et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound imaging of focal liver lesions in fatty liver. *Clin Imaging*. 2010;34(3):211–21.
129. Fontanilla Echevestea T, Mendo González M, Cañas Maciá T, Pérez Arangüena R, Velasco Marcos MJ, Cortés León C. Diagnóstico y diagnóstico diferencial de abscesos hepáticos mediante ecografía con contraste (SonoVue). *Radiologia*. 2009;51(4):403–10.
130. Mezhir JJ, Fong Y, Jacks LM, Getrajdman GI, Brody LA, Covey AM, et al. Current Management of Pyogenic Liver Abscess: Surgery is Now Second-

- Line Treatment. *J Am Coll Surg*. 2010;210(6):975–83.
131. Halvorsen RA, Korobkin M, Foster WL, Silverman PM, Thompson WM. The variable CT appearance of hepatic abscesses. *Am J Roentgenol*. 1984;142(5):941–6.
  132. Santos-Rosa OMD, Lunardelli HS R-J. Pyogenic liver abscess: diagnostic and therapeutic management. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):194–7.
  133. Trillos-Almanza MC, Restrepo Gutierrez JC. How to manage: Liver abscess. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(3):225–31.
  134. Gao HN, Yuan WX, Yang MF, Zhao H, Hu JH, Zhang X, et al. Clinical significance of C-reactive protein values in antibiotic treatment for pyogenic liver abscess. *World J Gastroenterol*. 2010;16(38):4871–5.
  135. Law ST, Li KK. Role of C-reactive protein in response-guided therapy of pyogenic liver abscess. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(2):179–86.
  136. Sharara AI RD. Pyogenic liver abscess. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2002;5:437–42.
  137. Chen SC, Yen CH, Lai KC, Tsao SM, Cheng KS, Chen CC, et al. Pyogenic liver abscesses with *Escherichia coli*: Etiology, clinical course, outcome, and prognostic factors. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(23–24):809–15.
  138. Pizarro J. C. Estudio y tratamiento de los abscesos hepáticos. *Gastroenterol latinoam*. 2013;24:81–4.
  139. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296–327.
  140. He S, Yu J, Wang H, Chen X, He Z, Chen Y. Percutaneous fine-needle aspiration for pyogenic liver abscess (3-6 cm): A two-center retrospective

- study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–8.
141. Chemaly RF, Hall GS, Keys TF, Procop GW. Microbiology of liver abscesses and the predictive value of abscess gram stain and associated blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;46(4):245–8.
  142. Ruiz-Hernández JJ, Conde-Martel A, Serrano-Fuentes M, Hernández-Meneses M, Merlán-Hermida A, Rodríguez-Pérez A, et al. Pyogenic liver abscesses due to *Escherichia coli* are still related to worse outcomes. *Ir J Med Sci.* 2020;189(1):155–61.
  143. O'Farrell N, Collins CG, McEntee GP. Pyogenic liver abscesses: Diminished role for operative treatment. *Surgeon].* 2010;8(4):192–6.
  144. Barakate MS, Stephen MS, Waugh RC, Gallagher PJ, Solomon MJ, Storey DW, et al. Pyogenic liver abscess: A review of 10 years' experience in management. *Aust N Z J Surg.* 1999;69(3):205–9.
  145. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: Predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):568–74.
  146. Shi SH, Feng XN, Lai MC, Kong HS, Zheng S Sen. Biliary diseases as main causes of pyogenic liver abscess caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Liver Int.* 2017;37(5):727–34.
  147. Eisenstein, BI Zaleznik D. *Enterobacteriaceae*. In: Mandell GL Bennett JE, Dolin R, editors *Principles and practice of infectious diseases* 5th ed Philadelphia, USA: Churchill Livingstone; 2000. p. 2294—310.
  148. Watanakunakorn C, Jura J. *Klebsiella* bacteremia: A review of 196 episodes during a decade (1980-1989). *Scand J Infect Dis.*

- 1991;23(4):399–405.
149. Garcia de la Torre M, Romero-Vivas J, Martinez-Beltran J, Guerrero A, Meseguer M, Bouza B. Klebsiella bacteremia: An analysis of 100 episodes. *Rev Infect Dis.* 1985;7(2):143–50.
  150. Fung CP, Chang FY, Lee SC, Hu BS, Kuo BIT, Liu CY, et al. A global emerging disease of Klebsiella pneumoniae liver abscess: Is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut.* 2002;50(3):420–4.
  151. Chung DR, Lee SS, Lee HR, Kim HB, Choi HJ, Eom JS, et al. Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype Klebsiella pneumoniae in Korea. *J Infect.* 2007;54(6):578–83.
  152. Liu YC, Cheng DL LC. Klebsiella pneumoniae liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med.* 1986;(146):1913–6.
  153. Cheng D L , L iu Y C , Y en M Y , L iu C Y W ang RS. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with Klebsiella pneumoniae bacteremia in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1991;151:1557–9.
  154. Qu T ting, Zhou J cang, Jiang Y, Shi K ren, Li B, Shen P, et al. Clinical and microbiological characteristics of Klebsiella pneumoniae liver abscess in East China. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):1–8.
  155. Chuang YP, Fang CT, Lai SY, Chaing SC, Wang JT. Genetic determinants of capsular serotype K1 of Klebsiella pneumoniae causing primary pyogenic liver abscess. *J Infect Dis.* 2006;193(5):645–54.
  156. Li S, Yu S, Peng M, Qin J, Xu C, Qian J, et al. Clinical features and development of Sepsis in Klebsiella pneumoniae infected liver abscess

- patients: a retrospective analysis of 135 cases. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–11.
157. Kohayagawa Y, Nakao K, Ushita M, Niino N, Koshizaki M, Yamamori Y, et al. Pyogenic liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae* genetic serotype K1 in Japan. *J Infect Chemother.* 2009;15(4):248–51.
  158. Ma LC, Fang CT, Lee CZ, Shun CT, Wang JT. Genomic heterogeneity in *Klebsiella pneumoniae* strains is associated with primary pyogenic liver abscess and metastatic infection. *J Infect Dis.* 2005;192(1):117–28.
  159. Yoon JH, Kim YJ, Jun YH, Kim S II, Kang JY, Suk KT, et al. Liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for metastatic infection. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(1):21–6.
  160. Johanssen EC ML. Infections of the liver and biliary system. In: Principles and practice of infectious disease 6th ed Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Philadelphia. 2005.
  161. Wong VWY, Cheung YS, Wong J, Lee KF, Lai PBS. A community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* liver abscess. *Hong Kong Med J.* 2010;16(3):227–9.
  162. Cherian J, Singh R, Varma M, Vidyasagar S, Mukhopadhyay C. Community-acquired methicillin-resistant pyogenic liver abscess: A case report. *J Investig Med High Impact Case Reports.* 2016;4(3):3–5.
  163. M. Befus, D. V. Mukherjee, C. T. A. Herzig, F. D. Lowy and E, Larson. Correspondence analysis to evaluate the transmission of *Staphylococcus aureus* strains in two New York State maximum- security prisons. *Epidemiol Infect.* 2017;145:2161–5.
  164. A. E. Aiello, F. D. Lowy, L. N. Wright and ELL. Meticillin- resistant

- Staphylococcus aureus among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:335–41.
165. Igbinedion S, Mavuram MS, Boktor M, Bienvenu J. Pyogenic Liver Abscess Caused by Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus in a 21-Year-Old Male . *Case Reports Hepatol.* 2018;2018:1–4.
166. Chung SD, Tsai MC, Lin HC. Increased risk of pneumonia following pyogenic liver abscess: A nationwide population-based study. *Int J Infect Dis.* 2013;17(8):e634–7.
167. Nyabera A, Shaban L, Hijazin K, Tumarinson T. Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Hepatic Liver Abscess. *Cureus.* 2021;13(1):10–3.
168. Hsieh CH, Chen RJ, Fang JF, Lin BC, Hsu YP, Kao JL, et al. Liver abscess after non-operative management of blunt liver injury. *Langenbeck's Arch Surg.* 2003;387(9–10):343–7.
169. Bateman NT, Eykyn SJ PI. Pyogenic liver abscess caused by Streptococcus milleri. *Lancet.* 1975;1:657–9.
170. Poole PM WG. Occurrence and cultural features of Streptococcus milleri in various body sites. *J Clin Pathol.* 1979;32:764–8.
171. Mejari B E. S. Streptococcus milleri (Guthot): an indigenous organism of the human oral cavity. *Arch Oral Biol.* 1975;20:757–62.
172. Chua, D., Reinhart, HH y Sobel J. Pyogenic liver abscess caused by Streptococcus milleri. *Rev Infect Dis.* 1989;11(2):197–202.
173. Corredoira J, Casariego E, Moreno C, Villanueva L, López Alvarez MJ, Varela J, et al. Prospective study of Streptococcus milleri hepatic abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17(8):556–60.

174. J G. Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. *Rev Infect Dis.* 1988;10:257–85.
175. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: Emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res.* 2005;29(5):493–501.
176. Chen CY, Chen YC, Tang JL, Yao M, Huang SY, Tsai W, et al. Hepatosplenic fungal infection in patients with acute leukemia in Taiwan: Incidence, treatment, and prognosis. *Ann Hematol.* 2003;82(2):93–7.
177. Lipsett PA, Huang CJ, Lillemoe KD, Cameron JL, Pitt HA. Fungal Hepatic Abscesses: Characterization and Management. *J Gastrointest Surg.* 1997;1(1):78–84.
178. Georges, Renee N.; Deitch EA. Pyogenic hepatic abscess. *Ann SurgSouthern Med J.* 1993;86(11):1233–5.
179. De Castro N, Mazoyer E, Porcher R, Raffoux E, Suarez F, Ribaud P, et al. Hepatosplenic candidiasis in the era of new antifungal drugs: A study in Paris 2000-2007. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(6):E185–7.
180. Hope WW, Vrochides D V., Newcomb WL, Mayo-Smith WW, Iannitti DA. Optimal treatment of hepatic abscess. *Am Surg.* 2008;74(2):178–82.
181. Pearce NW, Knight R, Irving H, Menon K, Prasad KR, Pollard SG, et al. Non-operative management of pyogenic liver abscess. *Hpb.* 2003;5(2):91–5.
182. Ferraioli G, Garlaschelli A, Zanaboni D, Gulizia R, Brunetti E, Tinozzi FP, et al. Percutaneous and surgical treatment of pyogenic liver abscesses: Observation over a 21-year period in 148 patients. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):690–6.

183. Herbert DA, Fogel DA, Rothman J et al. Pyogenic liver abscesses: successful non-surgical therapy. *Lancet*. 1982;1:134–6.
184. Mccorkell SJ, Niles NL. Pyogenic liver abscess: another look at medical management. *Lancet*. 1984;1:803–6.
185. Zerem E, Hadzic A. Sonographically guided percutaneous catheter drainage versus needle aspiration in the management of pyogenic liver abscess. *Am J Roentgenol*. 2007;189(3):138–42.
186. Haider SJ, Tarulli M, McNulty NJ, Hoffer EK. Liver abscesses: Factors that influence outcome of percutaneous drainage. *Am J Roentgenol*. 2017;209(1):205–13.
187. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: Recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1654–9.
188. Lai KC, Cheng KS, Jeng L Bin, Huang CC, Lee YT, Chang HR, et al. Factors associated with treatment failure of percutaneous catheter drainage for pyogenic liver abscess in patients with hepatobiliary-pancreatic cancer. *Am J Surg*. 2013;205(1):52–7.
189. Giorgio A, De Stefano G, Di Sarno A, Liorre G, Ferraioli G. Percutaneous needle aspiration of multiple pyogenic abscesses of the liver: 13-Year single-center experience. *Am J Roentgenol*. 2006;187(6):1585–90.
190. Zhu X, Wang S, Jacob R, Fan Z, Zhang F, Ji G. A 10-year retrospective analysis of clinical profiles, laboratory characteristics and management of pyogenic liver abscesses in a Chinese hospital. *Gut Liver*. 2011;5(2):221–7.
191. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, Cheng Y, Yang C, Lin YX, et al. Percutaneous

- needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: A systematic review and meta-analysis. *Hpb*. 2015;17(3):195–201.
192. Wang W, Lee WJ, Wei PL, Chen TC, Huang M Te. Laparoscopic drainage of pyogenic liver abscesses. *Surg Today*. 2004;34(4):323–5.
193. Hansen P, Ludemann R SL. Minimally invasive approaches to hepatic surgery. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:37–40.
194. Klink CD, Binnebösel M, Schmeding M, Van Dam RM, Dejong CH, Junge K, et al. Video-assisted hepatic abscess debridement. *Hpb*. 2015;17(8):732–5.
195. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):89–96.
196. Sugiyama M, Atomi Y. Pyogenic hepatic abscess with biliary communication. *Am J Surg*. 2002;183(2):205–8.
197. Sharma BC, Garg V, Reddy R. Endoscopic management of liver abscess with biliary communication. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):524–7.
198. Sandeep SM, Banait VS, Thakur SK, Bapat MR, Rathi PM, Abraham P. Endoscopic biliary drainage in patients with amebic liver abscess and biliary communication. *Indian J Gastroenterol*. 2006;25(3):125–7.
199. Delmont J, Pichard E, Jaureguiberry S, Marchou B, Parola P, Simon F, et al. E. Pilly: *Maladies infectieuses tropicales*. 2012. p764-8 p.
200. Manterola C, Otzen T, Muñoz G, Alanis M, Kruise E, Figueroa G. Cirugía de la hidatidosis hepática. Factores de riesgo y variables asociadas al desarrollo de morbilidad postoperatoria. Revisión global de la evidencia

- existente. *Cir Esp*. 2017;95(10):566–76.
201. Pereira JM, Madureira AJ, Vieira A, Ramos I. Abdominal tuberculosis: Imaging features. *Eur J Radiol*. 2005;55(2):173–80.
202. Chong VH. Hepatobiliary tuberculosis: A review of presentations and outcomes. *South Med J*. 2008;101(4):356–61.
203. Kakkar C, Polnaya AM, Koteswara P, Smiti S, Rajagopal K V., Arora A. Hepatic tuberculosis: a multimodality imaging review. *Insights Imaging*. 2015;6(6):647–58.
204. Forgione A, Tovoli F, Ravaioli M, Renzulli M, Vasuri F, Piscaglia F, et al. Contrast-enhanced ultrasound LI-RADS LR-5 in hepatic tuberculosis: Case report and literature review of imaging features. *Gastroenterol Insights*. 2021;12(1):1–9.
205. Shim JH, Park JW, Choi J II, Kim HB, Lee WJ, Kim CM. Does Postembolization Fever after Chemoembolization Have Prognostic Significance for Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma? *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(2):209–16.
206. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(3):321–6.
207. Schreuder TCHA, Verwer BJ, van Nieuwkerk CMJ, Mulder CJJ. Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2008;14(16):2474–86.
208. Said A, Safdar N, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, et al. Infected Bilomas in Liver Transplant Recipients, Incidence, Risk Factors

- and Implications for Prevention. *Am J Transplant*. 2004;4(4):574–82.
209. Theilmann L, Kuppers B, Kadmon M, Roeren T NH et al. Biliary tract strictures after orthotopic liver transplantation: diagnosis and management. *Endoscopy*. 1994;26:517–22.
210. Jimenez-Romero C, Marcacuzco A, Caso O, Lechuga I, García-Sesma A et al. Pyogenic liver abscesses in liver transplant recipients versus non-transplant population. Outcome and risk factors of patient survival. *Clinical Transplantation*. 2023.
211. Kornasiewicz O, Hołówko W, Grąt M, Gorski Z, Dudek K, Raszeja-Wyszomirska J, et al. Hepatic abscess: a rare complication after liver transplant. *Clin Transplant*. 2016;30(10):1230–5.
212. Czerwonko ME, Huespe P, Elizondo CM, Pekolj J, Gadano A, Barcán L, et al. Risk factors and outcomes of pyogenic liver abscess in adult liver recipients: a matched case-control study. *Hpb*. 2018;20(7):583–90.
213. Fujiki M, Hashimoto K, Palaios E, Quintini C, Aucejo FN, Uso TD, et al. Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *Surg (United States)*. 2017;162(5):1101–11.
214. Lafont E, Roux O, de Lastours V, Dokmak S, Leflon V, Fantin B, et al. Pyogenic liver abscess in liver transplant recipient: A warning signal for the risk of recurrence and retransplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(6):1–10.
215. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):896–903.

216. Pomposelli JJ. Hepatic Artery Thrombosis after Liver Transplant: Not A Surgical Problem? *Transplantation*. 2016;100(11):2251.
217. Marubashi S, Kobayashi S, Wada H, Kawamoto K, Eguchi H, Doki Y, et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: Risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture. *World J Surg*. 2013;37(11):2671–7.
218. Ikegami T, Hashikura Y, Nakazawa Y, Urata K, Mita A, Ohno Y, et al. Risk factors contributing to hepatic artery thrombosis following living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(2):105–9.
219. Park YS, Kim KW, Lee SJ, Lee J, Jung DH, Song GW, et al. Hepatic arterial stenosis assessed with Doppler US after liver transplantation: Frequent false-positive diagnoses with tardus parvus waveform and value of adding optimal peak systolic velocity cutoff. *Radiology*. 2011;260(3):884–91.
220. Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Iida T, Mihara M, Makuuchi M, et al. Single artery reconstruction in left liver transplantation. *Surgery*. 2011;149(6):841–5.
221. Langnas AN, Marujo WC, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg*. 1991;161:76–82.
222. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: An increased incidence of biliary complications. *Transplantation*. 2003;75(10):1659–63.
223. Suárez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2008;85(1):9–14.

224. Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2003;76(7):1068–73.
225. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, et al. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*. 2005;242(5):724–31.
226. Noack K, Bronk SF, Kato A GG. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. *Transplantation*. 1993;56:495.
227. Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, Caso Ó, Marcacuzco A, García-Sesma Á, et al. Liver Transplantation Using Uncontrolled Donors after Circulatory Death: A 10-year Single-center Experience. *Transplantation*. 2019;103(12):2497–505.
228. Shah JN, Ahmad NA, Shetty K, Kochman ML, Long WB, Brensinger CM, et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1291–5.
229. Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H H, N, Ijichi H et al. Biliary strictures in living donor liver transplantation: incidence, management, and technical evolution. *Liver Transplant*. 2006;12:979–86.
230. Chen CL, Fan ST, Lee SG, Makuuchi M, Tanaka K. Living-donor liver transplantation: 12 Years of experience in Asia. *Transplantation*. 2003;75(3 SUPPL.):6–11.
231. Lin CC, Chuang FR, Wang CC, Chen YS, Chen CL, Liu YW, et al. Early postoperative complications in recipients of living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(8):2338–41.
232. Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-Liver

- Transplantation in the United States: Outcomes of a National Survey. *Ann Surg.* 2004;239(2):172–81.
233. Lemasters JJ TR. The many facets of reperfusion injury. *Gastroenterology.* 1995;108:1317.
234. McKeown CMB, Edwards V, Phillips MJ, Harvey PRC P, CN SS. Sinusoidal lining cell damage: The critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat. *Transplantation.* 1988;46:78.
235. Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, González FX, et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2001;14(3):129–34.
236. Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(2):143–54.
237. Saigi Ullastre I, Perez Perez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin la Fund Esp Reumatol.* 2011;12(3):83–90.
238. Dayana Lucio P GE. Respuesta hiperglucémica inducida por corticoides. *Rev Sanit Investig.* 2023;4(2660–7085).
239. Shah P, Kalra S, Yadav Y, Deka N, Lathia T, Jacob JJ, et al. Management of Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Diabetes, Metab Syndr Obes.* 2022;15(February 2022):1577–88.
240. Mukherjee S, Mukherjee U. A Comprehensive Review of Immunosuppression Used for Liver Transplantation. *J Transplant.* 2009;2009:1–20.
241. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1355–68.
242. Gelb B FS. ICU Management of the Liver Transplant Patient. *Intensive*

- Care Med. 2008;3(6):763–76.
243. Dumortier J, Dharancy S, Calmus Y, Duvoux C, Durand F, Salamé E, et al. Use of everolimus in liver transplantation: The French experience. *Transplant Rev.* 2016;30(3):161–70.
244. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplant.* 2003;9(6):612–20.
245. Justo I, Jiménez-Romero C, Manrique A, Caso O, Calvo J, Cambra F, et al. Management and Outcome of Liver Abscesses After Liver Transplantation. *World J Surg.* 2018;42(10):3341–9.
246. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JAC, Mirza DF BS. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transplant.* 2006;12:146–51.
247. Mateos Rodriguez AA. Acerca de los abscesos hepáticos tras trasplante de hígado de donante a corazón parado. *Med Clin (Barc).* 2012;139(6):274.
248. Cowie SE, Yoshida EM, Ryan AG, Chung SW, Buczkowski AK, Ho SG, et al. Hepatic abscesses after liver transplantation secondary to traumatic intrahepatic bile duct injuries in a cadaveric allograft donor. *Transpl Int.* 2004;17(7):379–83.
249. Haidar G, Green M. Intra-abdominal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):1–14.

250. Crivellin C, De Martin E, Germani G, Gambato M, Senzolo M, Russo FP, et al. Risk factors in liver retransplantation: A single-center experience. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1110–3.
251. Sommacale D, Dondero F, Lacaille F, Durand F, Farges O, Sauvanet A, et al. Surgical issues related to donor selection and recipient risk. *Transplant Proc.* 2003;35(3):918–9.
252. González-Chamorro A, Loinaz Seguro C, Moreno González E, Jiménez Romero C, González-Pinto Arrillaga I, Gomez Sanz R, Garcia Garcia I, Manzanera Diaz M ACO. Graft mass and volume calculation in living related donors for liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 45(20):510–3.
253. De Carlis R, Paolo Muesan, Taner B. Donation after circulatory death: Novel strategies to improve the liver transplant outcome. *J Hepatol.* 2023;78(6):1169–80.
254. Muhammad H, Zaffar D, Tehreem A, Ting PS, Simsek C, Turan I, et al. An update on usage of high-risk donors in liver transplantation. *J Clin Med.* 2022;11(1).
255. Stockwell T, Chikritzhs T, Holder H, Single E, Elena M, Jernigan D, et al. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Harm. *World Heal Organ.* 2000;1–193.
256. Association AD. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37(SUPPL.1):14–80.
257. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.*

- 2010;23(1):14–22.
258. Frongillo F, Lirosi MC, Sganga G, Grossi U, Nure E, Avolio AW, et al. Graft steatosis as a risk factor of ischemic-type biliary lesions in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(7):2293–4.
259. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Kishikawa K, Yoshizumi T, Hashimoto K, et al. Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2003;76(2):344–8.
260. Kusne S, Fung J, Alessiani M, Torre-Cisneros J, Irish W OL. Infections during a randomized trial comparing cyclosporine to FK506 immunosuppression in liver transplantation. *Transpl Proc.* 1992;24(1):429–30.
261. Kajiya T, Uemura T, Kajiya M, Kaname H, Hirano R, Uemura N, et al. Pyogenic liver abscess related to dental disease in an immunocompetent host. *Intern Med.* 2008;47(7):675–8.
262. Ghosh S, Sharma S, Gadpayle AK, Gupta HK, Mahajan RK, Sahoo R, et al. Clinical, laboratory, and management profile in patients of liver abscess from Northern India. *J Trop Med.* 2014;(142382).
263. Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, Chen MC, Chen FC T DI. Prognostic factors for pyogenic abscess of the liver. *J Am Coll Surg.* 1994;179:727–32.
264. Justo I, Vega V, Marcacuzco A, Caso Ó, García-Conde M, Manrique A, et al. Risk factors indicating the need for surgical therapy in patients with pyogenic liver abscesses. *Langenbeck's Arch Surg].* 2023;408(1):97.
265. Njoku VC, Howard TJ, Shen C, Zyromski NJ, Schmidt CM, Pitt HA, et al. Pyogenic Liver Abscess Following Pancreaticoduodenectomy: Risk





- Factors, Treatment, and Long-Term Outcome. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(5):922–8.
266. Colonna JO, Winston DJ, Brill JE, Goldstein LI, Hoff MP, Hiatt JR, et al. Infectious Complications in Liver Transplantation. *Arch Surg.* 1988;123(3):360–4.



## **8 ANEXO**



# Pyogenic liver abscesses in liver transplant recipients versus non-transplant population. Outcome and risk factors of patient survival

Carlos Jiménez-Romero<sup>1</sup>  | Alberto Marcacuzco<sup>1</sup> | Óscar Caso<sup>1</sup>  | Isabel Lechuga<sup>1</sup> | Alejandro Manrique<sup>1</sup> | Álvaro García-Sesma<sup>1</sup> | Jorge Calvo<sup>1</sup> | José María Aguado<sup>2</sup> | Francisco López-Medrano<sup>2</sup>  | Rafael San Juan<sup>2</sup> | Iago Justo<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Unit of HPB Surgery and Abdominal Organ Transplantation, "Doce de Octubre" University Hospital, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

<sup>2</sup>Unit of Infectious Diseases, "Doce de Octubre" Hospital, Research Institute (imas12), Faculty of Medicine, Complutense University, Complutense University, Madrid, Spain

## Correspondence

Iago Justo Alonso, Unit of HPB Surgery and Abdominal Organ Transplantation, "Doce de Octubre" University Hospital, Instituto de Investigación (imas12), Department of Surgery, Faculty of Medicine, Complutense University, 4ª Planta, Ctra Andalucía Km 5, 4, 28041-Madrid, Spain.  
 Email: [iagojusto@hotmail.com](mailto:iagojusto@hotmail.com)

## Abstract

Pyogenic liver abscess (PLA) is a life-threatening infection in both liver transplant (LT) and non-LT patients. Several risk factors, such as benign and malignant hepatopancreatobiliary diseases and colorectal tumors have been associated with PLA in the non-LT population, and hepatic artery stricture/thrombosis, biliary stricture, and hepaticojunostomy in the LT patients. The objective of this study is to compare the outcomes of patients with PLA in LT and non-LT patients and to determine the risk factors associated with patient survival. From January 2000 to November 2020, a total of 296 adult patients were diagnosed of PLA in our institution, of whom 26 patients had previously undergone liver transplantation (LTA group), whereas 263 patients corresponded to the non-LTA population. Seven patients with PLA who had undergone previous kidney transplantation were excluded from this retrospective study. Twenty-six patients out of 1503 LT developed PLA (incidence of 1.7%). Median age was significantly higher in non-LTA patients ( $p = .001$ ). No significant differences were observed in therapy. PLA recurrence was significantly higher in LTA than in non-LTA (34.6% vs. 14.8%;  $p = .008$ ). In-hospital mortality was greater in the LT group than in the non-LT group (19.2% vs. 9.1%  $p = .10$ ) and was identified in multivariable analysis as a risk factor for mortality ( $p = .027$ ). Mortality rate during follow-up did not show significant differences between the groups: 34.6% in LTA patients versus 26.2% in non-LTA patients ( $p = .10$ ). The most common causes of mortality during follow-up were malignancies, Covid-19 infection, and neurologic disease. 1-, 3-, and 5-year actuarial patient survival rates were 87.0%, 64.1%, and 50.4%, respectively, in patients of LTA group, and 84.5%, 66.5%, and 51.0%, respectively, in patients with liver abscesses in non-LTA population ( $p = .53$ ). In conclusion, LT was a risk factor for in hospital mortality, but not during long-term follow-up.

## KEYWORDS

abdominal infections, hepatic artery thrombosis, liver abscess, liver transplantation

## 1 | INTRODUCTION

Pyogenic liver abscess (PLA) is a rare but a life-threatening infection both in liver transplantation (LT) and non-LT population, with tendency to be lethal without appropriate therapy. In a recent Chinese series of 1572 PLA, the incidence of PLA in a general population has increased nearly four times in the last six years comparing to a similar previous period.<sup>1</sup> The incidence of PLA in non-LT population has also been reported much higher in Taiwan (ranging from 15.4% cases to 17.6% per 100 000 population per year)<sup>2,3</sup> than in the United States or Canada (ranging from 2.3% to 3.9% cases per 100 000 population per year).<sup>4,5</sup>

The commonest etiologies of PLA in non-LT patients are biliary tract diseases<sup>6,7</sup> surgical procedures for hepatopancreatobiliary<sup>8,9</sup> or colorectal tumors<sup>10</sup> hepaticojejunostomy procedure<sup>9</sup> radiofrequency ablation or chemoembolization for hepatocarcinoma<sup>11,13</sup> and liver trauma.<sup>14</sup> On the other hand, PLA in LT recipients is a severe complication mostly associated with predisposing risk factors, such as hepatic artery thrombosis (HAT) or arterial stenosis, biliary stricture, cholangitis, liver biopsy, hepaticojejunostomy, living donor LT, split LT, LT with grafts from donation after circulatory death, longer liver graft ischemia time, and diabetes mellitus.<sup>15,21</sup> The incidence of PLA among LT series is between .9% and 2.9%.<sup>15,19,23</sup> The presence of diabetes, immunosuppression, and denutrition have also been demonstrated as predisposing risk factors for developing PLA in LT and non-LT patients.<sup>3,5,21</sup>

The purpose of this retrospective study was to compare the outcomes and risk factors for patient survival of the patients who developed PLA after LT (LTA group) versus patients who developed PLA in non-LT population (non-LTA group).

## 2 | PATIENTS AND METHODS

### 2.1 | Study population and design

Between January 2000 and December 2020, we performed 1503 LT. During this period, we reviewed all medical charts of adult patients of our institution with diagnosis of PLA. A total of 296 patients were diagnosed of PLA, of which 26 patients had previously undergone liver transplantation (LTA group), whereas 263 patients corresponded to a non-LT population (non-LTA group). The remaining seven patients with PLA underwent kidney transplantation, that were excluded to no interfere in this comparative study between LTA and non-LTA.

PLA was defined as an intrahepatic collection consistent with abscess according to radiological images (ultrasonography, computed tomography [CT] or magnetic resonance imaging [MRI]), positive liver and/or blood cultures, and compatible clinical features. PLA was suspected based on clinical findings and abnormal values of laboratory parameters, and was verified by radiological procedures and microbiological examination. Antibiotic therapy was started before percutaneous drainage (PD) or surgical treatment (ST) and was after adjusted depending on the result of blood/liver drainage cultures.<sup>24</sup> Our antibiotic therapy protocol consisted in a 2-week course of intravenous antibiotics followed by a variable course of oral antibiotics accord-

ing to the degree of success of the PLA drainage procedures (ranging from one week to 2–3 months). PD was performed under ultrasonography or CT scan by placing an 8.5–12 French pigtail catheter inside the PLA cavity; whereas ST consisted of PLA debridement or segmental hepatectomy, as well as cholecystectomy and bile duct exploration in the presence of biliary disease. ST was indicated in cases of non-ST (antibiotic therapy or PD) failure and/or underlying intraabdominal pathologies. Cure was defined as complete resolution of the PLA through radiological imaging with improvement of symptoms and liver function after discontinuation of non-ST or ST. Recurrence was defined as reappearance throughout the follow-up after cure of the PLA. Inhospital mortality was defined as death during hospitalization. The patients were followed for at least 14 months after PLA therapy.

Regarding LT technique, donor procurement was usually carried out according to standard technique, and recipient hepatectomy was performed using the vena cava sparing technique. Biliary reconstruction was routinely performed by means of an end-to-end choledochocholedochostomy without a T-tube.

Prophylaxis of bacterial infection after LT was performed with intravenous ceftazidime (1 g/8 h) and teicoplanin (400 mg/12 h) for 4 days, and also when a liver biopsy or any biliary duct procedure was performed. Trimethoprim-sulfamethoxazole as prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* was started when the recipient resumed an oral diet and was maintained during the first 6 months after LT. Data collection for this study included general donor and LT recipient characteristics of patients who developed PLA, as well as variables in both groups concerning patient demographics, comorbidities, etiology of the PLA, clinical presentation, laboratory values, radiological procedures, characteristics of the abscesses, types of therapies, rates of recurrence and mortality, actuarial patient survival, and blood and pus cultures in both groups of patients. Multivariate analysis investigated the risk factors associated with patient survival.

This study was consistent with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, and was approved by our Institutional Review Board. The need for local clinical research ethics committee approval was waived due to retrospective nature of the research. No organs from executed prisoners were used.

### 2.2 | Immunosuppression

Immunosuppression regimen comprised tacrolimus and prednisone. Tacrolimus trough levels were maintained at 10–15 ng/mL during the first month, at 8–12 ng/mL until the sixth month, and at 5–8 ng/mL thereafter. Mycophenolate mofetil (MMF) was introduced on observing renal dysfunction, following by a reduction of tacrolimus. Steroids were usually discontinued between 3 and 6 months. Currently, we use a tacrolimus-based regimen with decreased doses, to maintain trough levels at the lower limit of the target ranges at 5–6 ng/mL, including MMF or everolimus during renal dysfunction, hypertension, diabetes, hepatocellular carcinoma, or the presence of de novo tumors. We usually try to minimize immunosuppression in the presence of a liver abscess in LT patients.

## 2.3 | Statistical analysis

We analyse quantitative variables normality with Kolmogorov test. Due to the fact that most of them were not normal we expressed quantitative variables as median values with ranges (0–100). Qualitative variables were expressed as percentages. Differences in properties between qualitative variables were assessed by chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Comparison of quantitative variables was made by the Mann-Whitney U test. Variables with statistical significance in the univariate analysis were subsequently investigated in a multivariate analysis using logistic binary regression to evaluate the association between variables present at baseline evaluation and the development of inhospital mortality. All variables achieving  $p$  values  $<.10$  in the univariate analysis were included in the model. Results were expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier estimator, using the Log-rank test. A  $p$  value of  $<.05$  was considered statistically significant. Analyses of these data were performed with SPSS Statistics, version 24 (IBM, Armonk, NY).

## 3 | RESULTS

From January 2000 to December 2020, 26 patients of our series of 1503 LT were diagnosed of PLA after LT (incidence of 1.7%). Median donor age was 52 (16–79) years. Of note, 6 (23.1%) liver grafts came from higher-risk grafts (2 living related donors, 1 split liver, 2 uncontrolled circulatory death, and 1 controlled circulatory death), 8 (30.8%) donors suffered cardiac arrest, and vasopressors were used in 22 (84.6%) donors. The median period from LT to diagnosis of PLA was 46 months (range, 1–301). Additionally, predisposing risk factors of LT patients for the development of PLA such as biliary stricture (57.7%), HAT (57.7%), diabetes mellitus (26.9%), portal vein thrombosis (23.1%), serum creatinine  $>1.5$  mg/dL (19.2%), Roux-en-Y hepaticojejunostomy procedure (7.7%), and retransplantation (7.7%) are detailed in Table 1.

Male sex frequency was significantly higher among LTA patients than in non-LTA ( $p = .03$ ), and median age was significantly higher in non-LTA patients ( $p = .001$ ). Regarding comorbidities, only pre-LT alcoholism was significantly more frequent in LTA patients. Vascular origin of PLA was significantly more frequent in LTA patients, and on the contrary cryptogenic origin was significantly more frequent in non-LTA. No significant differences were detected regarding clinical presentation between the groups. Comparative analysis of laboratory parameters showed significantly higher values of serum creatinine, AST, GGT, and alkaline phosphatase in LTA patients, whereas median values of platelets and hemoglobin were significantly higher in non-LTA patients (Table 2). Diagnostic procedures, location, size, and number of PLA did not show significant differences between the groups. The incidence of portal thrombosis was significantly higher in LTA group (23.1% in LTA vs. 9.5% in non-LTA;  $p = .03$ ).

There were no significant differences concerning the initial therapy (antibiotics or antibiotics + PD) or surgical therapy procedures

**TABLE 1** Donor and recipient characteristics of the 26 LT patients with PLA.

Donor characteristics	
Donor age (yr)	52 (16–79)
Donor type	
Brain death	20 (76.9%)
Living-related donor	2 (7.7%)
Uncontrolled circulatory death	2 (7.7%)
Controlled circulatory death	1 (3.8%)
Split-liver donor	1 (3.8%)
Cardiac arrest (<30 min)	8 (30.8%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 (17.7–48.9)
Macrosteatosis	4 (15.4%)
Microsteatosis	7 (26.9%)
Vasopressor use	22 (84.6%)
Cold ischemia time (min)	420 (210–885)
Warm ischemia time (min)	60 (40–70)
Recipient characteristics	
Indication of liver transplantation	
Alcoholic cirrhosis	10 (38.5%)
Hepatocellular carcinoma	7 (26.9%)
Viral C cirrhosis	7 (26.9%)
Autoimmune cirrhosis	4 (15.4%)
Viral B cirrhosis	3 (11.5%)
Cryptogenic cirrhosis	2 (7.7%)
MELD score	14 (7–35)
Immunosuppression	
Tacrolimus	19 (73.1%)
Micophenolate mofetil	11 (42.3%)
Everolimus	5 (19.2%)
Steroids	5 (19.2%)
Period from LT to PLA diagnosis (months)	46 (1–301)
Predisposing risk factors for liver abscess	
Biliary stricture	15 (57.7%)
Hepatic artery thrombosis	15 (57.7%)
Diabetes mellitus	7 (26.9%)
Portal vein thrombosis	6 (23.1%)
Serum creatinine $> 1.5$ mg/dL	5 (19.2%)
Roux-en-Y hepaticojejunostomy	2 (7.7%)
Re-LT	2 (7.7%)

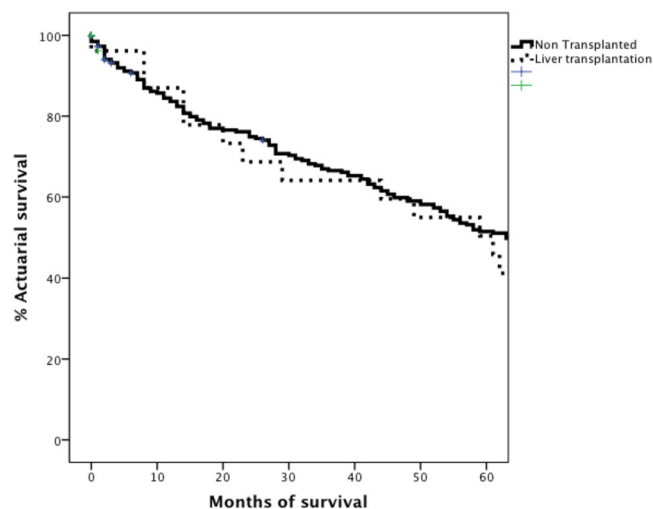
Abbreviations: LT, liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease; PLA, pyogenic liver abscess.

between the groups. Patients of LTA group need to be significantly more frequent admitted in ICU than non-LTA (30.8% vs. 9.1%;  $p = .001$ ). The inhospital mortality rate was higher, although not statistically significant, in LTA group (19.2% vs. 9.1%;  $p = .10$ ). Inhospital stay was also higher but statistical insignificant in LTA group ( $p = .27$ ).

**TABLE 2** Clinical characteristics of patients with pyogenic liver abscesses.

*	LTA (n = 26)	Non-LTA (n = 263)	p value
Sex (M/F)	22/4 (84.6%/15.4%)	166/97 (63.1%/36.9%)	.03
Age (yr)	59 (18–70)	70 (18–99)	.001
Age >65 yr	10 (38.5%)	154 (58.6%)	.049
<b>Comorbidities</b>			
Alcoholism (pre-LT)	14 (56.0%)	47 (18.1%)	.001
Diabetes mellitus	7 (26.9%)	76 (28.9%)	.83
Synchronous tumor	5 (19.2%)	74 (28.1%)	.38
<b>Etiology</b>			
Biliary	15 (57.7%)	137 (52.1%)	.58
Vascular	6 (23.1%)	20 (7.6%)	.009
Tumoral	5 (19.2%)	30 (11.4%)	.21
Gallbladder	0	11	
Pancreas	0	9	
Liver metastasis	0	7	
Hepatocellular carcinoma	5	0	
Colorectal	0	3	
Diverticular disease	0 (0%)	7 (2.7%)	.40
Appendicitis	0 (0%)	4 (1.5%)	.53
Cryptogenic	0 (0%)	65 (24.7%)	.001
<b>Clinical presentation</b>			
Fever	17 (65.4%)	211 (80.2%)	.14
Acute presentation (<10 days)	14 (53.8%)	161 (61.2%)	.54
Abdominal pain	13 (50.0%)	182 (69.2%)	.12
Hepatomegaly	10 (38.5%)	58 (22.0%)	.06
Pleural effusion/pneumonia	9 (34.6%)	74 (28.1%)	.43
Weight loss	8 (30.8%)	85 (32.3%)	.95
Jaundice	8 (30.8%)	70 (26.6%)	.82
Nausea	7 (26.9%)	105 (39.9%)	.20
Anorexia	6 (23.1%)	91 (34.6%)	.32
<b>Laboratory values</b>			
Serum glucose (mg/dL)	109 (76–353)	125 (45–1053)	.19
Serum creatinine (mg/dL)	1.2 (.6–5.7)	.9 (.2–9.1)	.008
Serum albumin (g/dL)	3.1 (2.2–3.9)	3.5 (1.2–5.1)	.08
Total serum bilirubin (mg/dL)	1.1 (.4–12)	1.1 (.9–20)	.84
AST (IU/L)	59 (13–2051)	40 (7–1307)	.06
ALT (IU/L)	50 (11–3560)	49 (5–1060)	.98
GGT (IU/L)	249 (22–908)	141 (10–2351)	.03
Alkaline phosphatase (IU/L)	322 (101–1348)	175 (39–2412)	.001
Prothrombin rate (%)	77 (28–111)	81 (9–128)	.69
Platelets x 10 <sup>3</sup> /μL	177 (47–740)	234 (8–739)	.02
Leukocytes x 10 <sup>3</sup> /μL	10.4 (4.3–34.1)	11.9 (.4–45.6)	.55
Neutrophils (%)	85.7 (67–93.5)	84.6 (27.6–98.1)	.48
Hemoglobin (g/dL)	11.4 (8.3–13.3)	12.5 (6.9–16.7)	.01

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase.



**FIGURE 1** Overall 1-, 3-, and 5-year actuarial patient survival rates were 87.0%, 64.1%, and 50.4%, respectively, in patients with liver abscesses after LT, and 84.5%, 66.5%, and 51.0%, respectively, in patients with liver abscesses in non-LT population ( $p = .53$ ).

Recurrence of the PLA was significantly higher in LTA (34.6% in LTA vs. 14.8% in non-LTA;  $p = .008$ ). Mortality rate during follow-up did not show significant differences between the groups: 9 (34.6%) in LTA patients versus 69 (26.2%) patients in non-LTA patients ( $p = .10$ ). The commonest causes of mortality during follow-up were malignancy (3 cases of HCC recurrence in LTA group, and 21 other tumors in non-LTA group), cardiovascular disease, Covid-19 infection, and neurologic disease (Table 3). Overall 1-, 3-, and 5-year actuarial patient survival rates were 87.0%, 64.1%, and 50.4%, respectively, in patients of LTA group, and 84.5%, 66.5%, and 51.0%, respectively, in patients with liver abscesses in non-LTA population ( $p = .53$ ) (Figure 1).

Abscess cultures showed monobacterial species as the most frequent finding without statistically significant differences between the groups. Regarding blood cultures gram-negative bacteria were more frequent in LTA group, and gram-positive in non-LTA without significant differences between the groups. The most frequently isolated microorganisms in both groups were *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Staphylococci spp*, and *Streptococcus spp*. Only *Enterococcus spp* was significantly more frequent in LTA group (26.9% in LTA vs. 8.4% in non-LTA;  $p = .02$ ) (Table 4).

Multivariate analysis showed that LT was the only risk factor for inhospital mortality, showing statistical significance ( $p = .027$ ) (Table 5). The significance of this risk factor was not demonstrated during the long-term follow-up.

## 4 | DISCUSSION

Analyzing the presence of risk factors of our recipients who developed PLA after LT, 6 (23.1%) patients received higher-risk grafts (living-related, split-liver, control-, and uncontrolled circulatory death), showing also the majority several predisposing known risk factors such

as biliary stricture, HAT, diabetes mellitus, portal thrombosis, serum creatinine  $>1.5$  mg/dL, Roux-en-Y-hepaticojejunostomy, or retransplantation). Thus, HAT together with post-LT biliary strictures or the presence of Roux-en-Y hepaticojejunostomy have been reported as the commonest predisposing risk factors for the development of PLA after LT,<sup>15,19–21,23,24</sup> reporting a previous Roux-en-Y hepaticojejunostomy procedure between 35.7% and 88.5% of LT patients who were diagnosed of PLA.<sup>19–20,23</sup>

HAT is a severe complication after LT with a reported incidence between 3.1% and 25%, being more common in pediatric LT, living donor LT, split liver, and the use of donors from circulatory death.<sup>17,18,22,24–26</sup> However, in our comparative study using brain death donors versus uncontrolled circulatory death donors the incidence of HAT during the follow-up period ( $>14$  months after LT) was similar in both groups.<sup>27</sup> HAT is followed by liver and graft biliary tract ischemia and eventually parenchymal necrosis and biloma, promoting cholangitis and/or abscess formation,<sup>28–30</sup> being the cause of PLA between 13.3% and 71.4% of the abscesses reported after LT.<sup>15,19,20–23</sup> In the absence of HAT or stenosis, biliary injury and subsequently stricture can be produced by prolonged cold ischemia time, low flow state, ABO incompatibility, chronic rejection, or hypercoagulability state.<sup>30</sup>

Concerning our experience, 57.7% of LTA patients showed HAT and none in non-LTA population ( $p = .001$ ), whereas the incidence of portal thrombosis was also significantly higher in LTA group than in non-LTA (23.1% vs. 9.5%;  $p = .03$ ), a finding not previously reported in LTA series. However, portal thrombosis has been previously recognized as complication of severe cholangitis and associated with PLA in 3.2% of patients in a non-LTA series.<sup>31</sup>

Vascular disease as origin of the PLA was significantly more frequent in our LTA group. It has been suggested that the vascular origin initiates with a preferently portal venous invasion by the pathogens and subsequently spread through the arterial circulation leading to hepatic artery and finally PLA formation.<sup>32</sup> Liver parenchyma can be invaded by three ways, such as hematogenous, biliary ducts, and contiguity by gallbladder bed.<sup>33</sup> Cryptogenic origin was significantly more frequent in our non-LTA group, finding not significant differences regarding tumoral disease or clinical symptoms between the groups.

LTA patients has been diagnosed between a median period of 7.2–46 months after LT in patients with a mean age between 33 and 55 years.<sup>15,19,20,23</sup> As previously reported by other authors,<sup>21</sup> the median age of our LTA patients was significantly lower than non-LTA patients (59 vs. 70 years). Other non-LTA series publish mean age between 52 and 62 years.<sup>1,3,7,34</sup>

As has been previously reported,<sup>15,20,23,35</sup> the clinical presentation of our patients was similar in LT and non-LT population. Concerning laboratory parameters, a significantly higher values of serum creatinine, GGT and alkaline phosphatase, and significantly lower values of platelet count and hemoglobin were demonstrated in our LTA patients. PLA are suspected by clinical and laboratory findings and confirmed by ultrasonography, CT scan, or MRI,<sup>35</sup> being more frequently located in the right lobe, although without significant differences between our groups.

**TABLE 3** Diagnosis, treatment, and outcomes of patients with PLA.

	LTA (n = 26)	Non-LTA (n = 263)	p value
Ultrasonography	19 (73.1%)	210 (79.8%)	.62
CT scan	23 (88.5%)	224 (85.2%)	.37
MRI	8 (30.8%)	101 (38.4%)	.52
Location of the abscess			.86
Right lobe	15 (57.7%)	143 (54.4%)	
Left lobe	6 (23.1%)	55 (20.9%)	
Both lobes	5 (19.2%)	65 (24.7%)	
Abscess size; maximum diameter (cm)	5.2 (1-13)	4.5 (1-18)	.82
Number of abscesses	2 (1-6)	1 (1-6)	.93
1	10 (38.5%)	126 (47.9%)	.35
≥2	16 (61.5%)	137 (52.1%)	
Portal thrombosis	6 (23.1%)	25 (9.5%)	.03
Right portal vein	1 (3.8%)	11 (4.4%)	
Left portal vein	3 (11.5%)	6 (2.4%)	
Main portal vein	2 (7.7%)	8 (3.2%)	
Hepatic artery thrombosis	15 (57.7%)	0 (0%)	.001
Initial treatment			
Antibiotics	7 (26.9%)	115 (43.7%)	.11
Antibiotics + percutaneous drainage	12 (46.1%)	115 (43.7%)	.89
Surgical treatment	7 (26.9%)	33 (12.5%)	.17
Cholecystectomy + ST	0 (0%)	17 (6.5%)	
ST alone	1 (3.8%)	9 (3.4%)	
Roux-en-Y-hepaticojejunostomy + ST	2 (7.7%)	3 (1.1%)	
Liver retransplantation	4 (15.4%)	0 (0%)	
Left liver lateral segmentectomy	0 (0%)	2 (.8%)	
Atypical liver segmentectomy V	0 (0%)	1 (.4%)	
Ileocecal resection (tumor) + ST	0 (0%)	1 (.4%)	
Need for ICU admission	8 (30.8%)	24 (9.1%)	.001
Inhospital mortality (causes)	5 (19.2%)	24 (9.1%)	.10
Biliary sepsis	4 (15.4%)	17 (6.5%)	
Liver failure	1 (3.8%)	0 (0%)	
Metastatic liver disease (colon origin)	0 (0%)	2 (.8%)	
Covid-19 infection	0 (0%)	1 (.4%)	
Gallbladder tumor	0 (0%)	1 (.4%)	
Klatskin tumor	0 (0%)	1 (.4%)	
Lymphoma	0 (0%)	1 (.0%)	
Cirrhosis	0 (0%)	1 (.4%)	
Hospital stay	25 (1-86)	18.5 (2-138)	.27
Abscess recurrence	9 (34.6%)	39 (14.8%)	.008
Follow-up mortality (causes)	9 (34.6%)	69 (26.2%)	.10
–Malignancy	3 (11.5%)	21 (8.0%)	
–Cardiovascular disease	2 (7.6%)	12 (4.6%)	
–Covid-19	2 (7.6%)	3 (1.1%)	
–Neurologic	1 (3.8%)	7 (2.7%)	
–Other	1 (3.8%)	26 (9.9%)	

Abbreviations: CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; MRI, magnetic resonance imaging; PLA, pyogenic liver abscess; ST, surgical treatment.

**TABLE 4** Blood and pus cultures of pyogenic liver abscesses.

	LTA (n = 26)	Non-LTA (n = 263)	p value
Abscess cultures			.54
Monobacterial	22 (84.6%)	141 (53.6%)	
Multibacterial	2 (7.7%)	26 (9.9%)	
Negative	1 (3.8%)	45 (17.1%)	
Not done	1 (3.8%)	51 (19.4%)	
Blood cultures			.76
Gram-negative	15 (57.7%)	105 (47.1%)	
Gram-positive	5 (19.2%)	51 (22.9%)	
Negative	6 (23.1%)	67 (30.0%)	
Pathogen			
<i>Enterococcus spp</i>	7 (26.9%)	22 (8.4%)	.02
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (23.1%)	54 (20.5%)	.94
<i>Escherichia coli</i>	4 (15.4%)	45 (17.1%)	.79
<i>Staphylococci spp</i>	3 (11.5%)	16 (6.1%)	.43
<i>Pseudomonas spp</i>	1 (3.8%)	7 (2.7%)	.52
<i>Streptococcus spp</i>	0 (0%)	28 (10.6%)	.08
Others	2 (7.7%)	23 (8.7%)	.87

**TABLE 5** Univariate and multivariate analysis. Risk factors for in-hospital mortality.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	p value	IC 95%	OR	p value	IC 95%
Liver transplantation	2.091	.049	.998–4.378	2.114	.027	1.089–4.102
GGT >200 IU/L	1.169	.54	.712–1.921			
Platelets >200 × 10 <sup>3</sup> /μL	.648	.08	.399–1.052	.652	.08	.406–1.047
Creatinine <1.5 mg/dL	.708	.29	.372–1.347			
Hb <10 g/dL	.582	.08	.320–1.058			
Vascular origin	.907	.80	.421–1.957			
Alcoholism	1.084	.79	.604–1.945			
HAT	1.248	.77	.282–5.525			
Portal thrombosis	.853	.67	.408–1.779			
<i>Enterococcus spp.</i>	.567	.06	.316–1.018	.607	.08	.344–1.072

Abbreviations: GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; Hb, hemoglobin; HAT, hepatic artery thrombosis.

*E. coli*, *Enterococcus*, and *K. pneumoniae* have been the commonest bacteria isolated in blood and PLA aspirate cultures, occasionally identifying *Candida albicans*.<sup>15,19–21,23</sup> In the present study, the commonest bacteria were *K. pneumoniae* (20.8%), *E. coli* (17%), and *Enterococcus* (10%), and comparing both groups only *Enterococcus* was significantly more frequent in LTA group.

Antibiotic therapy is adjusted according to culture of blood and/or liver drainage. Thus, our initial management of patients after diagnosis of PLA was to perform an antibiotic therapy alone in 122 (42.2%) patients, antibiotics + PD in 127 (43.9%) patients or surgical treatment

in 40 (13.8%) patients, not finding significant differences regarding therapy between the groups. Of note, surgical therapy was more frequently used in LTA patients, although without significant difference between the groups. Concerning surgical therapy, cholecystectomy+PD or partial liver resection were the commonest procedures in non-LTA group versus hepaticojejunostomy and retransplantation in LTA patients. Management of HAT frequently requires retransplantation,<sup>28</sup> that has been indicated in several series between 14.3% and 41.6% of the cases when there was an association of HAT with PLA.<sup>19–21,23</sup> In our series 4 (15.4%) LTA patients underwent retransplantation due

to persistent PLA and severe septic complications after PD. Our LTA patients also needed ICU admission significantly more frequent than non-LTA patients.

The mortality rate in patients with PLA after LT has been reported between 14.3% and 40%,<sup>15,19–21,23</sup> being sepsis, respiratory insufficiency, and multiorgan system failure the most common causes of death.<sup>19–21</sup> The in-hospital mortality rate was higher, although statistically insignificant, in our LTA group. Five (19.2%) patients died among our LTA group and the causes were biliary sepsis and liver failure, whereas the commonest causes of mortality of our non-LTA patients were the presence of biliary sepsis and underlying hepatobiliary or pancreatic tumors, as other authors have previously reported.<sup>10,11</sup> The in-hospital mortality rate of non-LTA patients have been referred between 2.2% and 19%.<sup>3,5,6,36–39</sup> In addition, patients who underwent surgical therapy showed higher mortality, ranging between 14% and 27.3%.<sup>6,37,40</sup>

The recurrence rate was significantly higher in our LTA patients than in non-LTA (34.6% vs. 14.8%;  $p = .008$ ). Other experiences report a rate between 20% and 42.9% in LTA patients,<sup>20,21,23</sup> and a rate between 5% and 24% in non-LTA patients with PLA of hepatopancreatobiliary origin.<sup>7,9,41</sup> PLA studies are usually showing few data regarding long-term survival of PLA patients after therapy. The mortality is increased throughout the follow-up of the patients, usually related with tumoral origin, recurrence of PLA or cardiovascular disease,<sup>42</sup> being very important to review the death certificates to calculate a true rate of mortality and long-term patient survival.<sup>43</sup> The main causes of mortality of our patients during follow-up were malignancy (HCC recurrence in LTA group, and hepatopancreatobiliary or colorectal tumors in non-LTA group), cardiovascular, Covid-19 infection, and neurological. Concerning our experience, we did not find significant differences in 5-year patient survival rates between the groups (50.4% in LTA vs. 51% in non-LTA), in contrast with other study showing significantly higher 5-year survival in non-LTA patients (89%) than in LTA patients (49%).<sup>21</sup> According to multivariate analysis, only LT was demonstrated as a risk factor for in-hospital mortality, showing statistical significance ( $p = .027$ ).

There are some limitations of this study because the data were collected retrospectively for a long period of time, consequently subject to the biases typical for such studies.

In conclusion, a median age was significantly higher in non-LT patients, whereas hepatic artery and portal thrombosis was significantly more frequent in LTA patients. No significant differences in PLA location, therapies, or mortality rates were observed in both groups, although abscess recurrence was significantly higher in LTA group. Retransplantation is usually indicated in LTA patients with association of HAT and persistent or recurrent PLA and severe septic complications after PD. Overall 1-, 3-, and 5-year patient survival were similar in both groups, being malignancies, cardiovascular and neurological diseases, and Covid-19 infection the commonest causes of death during follow-up. LT was demonstrated as a risk factor for in-hospital mortality in multivariate analysis, but not during long-term follow-up.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Carlos Jiménez-Romero and Iago Justo participated in the data analysis, research design and in the writing of the article. Alberto Marcacuzco, Óscar Caso, Isabel Lechuga, Alejandro Manrique, and Álvaro García-Sesma participated in the performance of the research. Jorge Calvo, José María Aguado, Francisco López-Medrano, and Rafael San Juan participated in the data analysis.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank to the students of Medical School Irina Machín, Paula Sánchez-Beato, and Kenza Sefrioui of “Complutense University” of Madrid for their invaluable help in acquisition of data for this study.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## ORCID

Carlos Jiménez-Romero  <https://orcid.org/0000-0002-8953-269X>

Óscar Caso  <https://orcid.org/0000-0002-1965-0666>

Francisco López-Medrano  <https://orcid.org/0000-0001-5333-7529>

Iago Justo  <https://orcid.org/0000-0002-0553-5835>

## REFERENCES

1. Yin D, Ji C, Zhang S, et al. Clinical characteristics and management of 1572 patients with pyogenic liver abscess: a 12-year retrospective study. *Liver Int*. 2021;41:810-818.
2. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, Wang JT. Pyogenic liver abscess as endemic disease. *Taiwan Emerg Infect Dis*. 2008;14:1592-1600.
3. Chen YC, Lin CH, Chang SN, Shi ZY. Epidemiology and clinical outcome of pyogenic liver abscess: an analysis from the National Health Insurance Research Database of Taiwan, 2000–2011. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49:646-653.
4. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1032-1038.
5. Meddings L, Myers RP, Hubbard J, et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:117-124.
6. Alvarez Pérez JA, González JJ, Baldonado RF, et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscesses. *Am J Surg*. 2001;181:177-186.
7. Shi S, Xia W, Guo H, Kong H, Zheng S. Unique characteristics of pyogenic liver abscesses of biliary origin. *Surgery*. 2016;159:1316-1324.
8. Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, et al. Pyogenic liver abscesses in patients with malignant disease. *Arch Surg*. 1998;133:242-245.
9. Njoku VC, Howard TJ, Shen C, et al. Pyogenic liver abscess following pancreaticoduodenectomy: risk factors, treatment, and long-term outcome. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:922-928.
10. Qu K, Liu C, Wang ZX, et al. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2948-2955.
11. Mezhir JA, Fong Y, Jacks LM, et al. Current management of pyogenic liver abscess: surgery is now second-line treatment. *J Am Coll Surg*. 2010;210:975-983.

12. Shin JU, Kim KM, Shin SW, et al. A prediction model for liver abscess developing after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2014;46:813-817.
13. Park JG, Park SY, Tak WY, et al. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years. *Clin Radiol.* 2017;72:692.e9-692e15.
14. Dabs DN, Stein DM, Scalea TM. Major hepatic necrosis: a common complication after angioembolization for treatment of high-grade liver injuries. *J Trauma.* 2009;66:621-629.
15. Tachopoulou OA, Vogt DP, Henderson JM, Baker M, Keys TF. Hepatic abscess after liver transplantation: 1990-2000. *Transplantation.* 2003;75:79-83.
16. Foley DP, Fernández LA, Levenson JM. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation: 1990-2000. *Ann Surg.* 2005;242:724-731.
17. Ikegami T, Hashikura Y, Nakazawa Y, et al. Risk factors contributing to hepatic artery thrombosis following living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:1541-1543.
18. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg.* 2009;20(208):896-903. discussion 903-905.
19. Nikeghbalian S, Salah R, Salah H, et al. Hepatic abscess after liver transplantation: 1997-2008. *Exp Clin Transplant.* 2009;4:256-260.
20. Kornasiewicz O, Hotowko W, Grat M, et al. Hepatic abscess: a rare complication after liver transplant. *Clin Transplant.* 2016;30:1230-1235.
21. Czerwonko ME, Huespe P, Elizondo CM, et al. Risk factors and outcomes of pyogenic liver abscess in adult liver recipients: a matched case-control study. *HPB.* 2018;20:583-590.
22. Fujiki M, Hashimoto K, Palaiois E, et al. Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *Surgery.* 2017;162:1101-1111.
23. Lafont E, Roux O, Lastours V, et al. Pyogenic liver abscess in liver transplant recipients: a warning signal for the risk of recurrence and retransplantation. *Transpl Infect Dis.* 2020;22:e13360.
24. Justo I, Jiménez-Romero C, Manrique A, et al. Management and outcome of liver abscesses after liver transplantation. *World J Surg.* 2018;42:3341-3349.
25. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl.* 2006;12:146-151.
26. Pomposelli JJ. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: not a surgical problem? *Transplantation.* 2016;100:2251.
27. Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, et al. Liver transplantation using uncontrolled donors after circulatory death: a 10-year single center experience. *Transplantation.* 2019;103:2497-2505.
28. Langnas AN, Marujo WC, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg.* 1991;161:76-82.
29. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:605-611.
30. Said A, Safdar N, Lucey MR, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients, incidence, risk factors and implications for prevention. *Am J Transplant.* 2004;4:574-582.
31. Jindal A, Pandey A, Sharma MK, et al. Management practices and predictors of outcome of liver abscess in adults: a series of 1630 patients from a liver unit. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11:312-320.
32. Kajiya T, Uemura T, Kajiya M, et al. Pyogenic liver abscess related to dental disease in an immunocompetent host. *Int Med.* 2008;47:675-678.
33. Lardiere-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, et al. Hepatic abscess: diagnosis and management. *J Visc Surg.* 2015;152:231-243.
34. Lo JZW, Leow JJJ, Ng PLF, et al. Predictors of therapy failure in a series of 741 adult pyogenic liver abscesses. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:156-165.
35. Haidar G, Green M. Intra-abdominal infections in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13595.
36. Poovorawan K, Pan-ngum W, Soonthornworasiri N, et al. Burden of liver abscess and survival risk score in Thailand: a population-based score. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95:683-688.
37. Lee CH, Jo HG, Cho EY, et al. Maximal diameter of liver abscess independently predicts prolonged hospitalization and poor prognosis in patients with pyogenic liver abscess. *BMC Infect Dis.* 2021;21:171.
38. Alkofer B, Dufay C, Parienti JJ, Lepenne V, Dargere S, Chiche L. Are pyogenic abscesses still a surgical concern? A Western experience. *HPB Surg.* 2012;2012:316013.
39. Jepsen P, Vilstrup H, Schonheyder HC, Sorensen HT. A nationwide study of the incidence and 30-day mortality rate of pyogenic liver abscess in Denmark, 1977-2002. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1185-1188.
40. Mischinger HJ, Hauser H, Rabl H, Werkgartner G, Rubin R, Deu E. Pyogenic liver abscess: studies of therapy and analysis of risk factors. *World J Surg.* 1994;18:852-858.
41. Lai KC, Cheng KS, Jeng LB, et al. Factors associated with treatment failure of percutaneous catheter drainage for pyogenic liver abscess in patients with hepatobiliary-pancreatic cancer. *Am J Surg.* 2013;205:52-57.
42. Shi S, Zhai Z, Zheng S. Pyogenic liver abscess of biliary origin: the existing problems and their strategies. *Semin Liv Dis.* 2018;38:270-283.
43. Sharma A, Mukewar S, Mara KC, Dierkhising RA, Kamath PS, Cummins N. Epidemiologic factors, clinical presentation, causes, and outcomes of liver Abscess: a 35-year Olmsted County study. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out.* 2018;2:16-25.

**How to cite this article:** Jiménez-Romero C, Marcacuzco A, Caso Ó, et al. Pyogenic liver abscesses in liver transplant recipients versus non-transplant population. Outcome and risk factors of patient survival. *Clin Transplant.* 2023;37:e14966. <https://doi.org/10.1111/ctr.14966>