

Síndrome de absceso hepático invasor por *Klebsiella pneumoniae*, serie de casos

Invasive liver abscess syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae*, case series

Martín Ignacio Lapidus¹, Melisa Altavista¹, Marco Gornatti¹, André Falcón¹, Marina Alonso Serena² y María Belén Bonella¹

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

²Área de Investigación en Medicina Interna. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Los autores no han recibido fuente de financiamiento alguna para la realización del estudio.

Recibido (segunda versión): 11 de agosto de 2020 / Aceptado: 31 de agosto de 2020

Resumen

Introducción: Los abscesos hepáticos primarios producidos por *Klebsiella pneumoniae* y las implicancias sistémicas relacionadas constituyen el *síndrome de absceso hepático invasor por Klebsiella pneumoniae*. **Objetivo:** Describir las características clínicas, epidemiológicas y la evolución de esta entidad en nuestro centro. **Pacientes y Métodos:** Cohorte retrospectiva de pacientes adultos internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de mayo de 2020. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de absceso en cualquier órgano con aislamiento en cultivo de absceso o hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae* para ser analizadas las características epidemiológicas, clínicas y la evolución de aquellos con localización primaria hepática. **Resultados:** 10 pacientes fueron incluidos. Dos (20%) pacientes fueron orientales. La mediana de edad fue 69 años (IIC 64-79), nueve (90%) fueron hombres. La comorbilidad más frecuente fue diabetes mellitus tipo 2 (40%). Cuatro (40%) pacientes tuvieron diseminación a otros órganos. La mediana de internación fue 21,5 días (IIC 15-43), 60% (n: 6) requirió internación en unidad de cuidados intensivos y 30% (n: 3) de los pacientes falleció. **Conclusión:** El síndrome de absceso hepático invasor por *Klebsiella pneumoniae* es una enfermedad infrecuente, potencialmente mortal. Este estudio intenta reportar las características de los pacientes con esta patología en nuestra población.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*; absceso hepático; sepsis.

Abstract

Background: Primary liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae* and their related systemic complications produce the *invasive liver abscess syndrome due to Klebsiella pneumoniae*. **Aim:** To describe the clinical, epidemiological and evolution characteristics in our center. **Methods:** A retrospective cohort of hospitalized adults in Hospital Italiano de Buenos Aires between January 1st, 2001 and May 1st, 2020. We included patients with diagnosis of abscess in any organ with rescue in culture or positive blood culture for *Klebsiella pneumoniae*. Epidemiological, clinical characteristics and prognosis of those with hepatic primary localization were analyzed. **Results:** 10 patients were included. Two (20%) patients were Oriental. Median age was 69 years (interquartile range 64-79), nine (90%) were men. The most frequent comorbidity was type 2 diabetes (40%). Four (40%) patients had spread to other organs. The median hospitalization was 21.5 days (IIC 15-43), 60% (n: 6) were hospitalized in the intensive care unit and 30% (n: 3) died. **Conclusions:** The invasive liver abscess syndrome due to *Klebsiella pneumoniae* is a rare life-threatening disease. Our study reports the characteristics of patients with this syndrome in our population.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; liver abscess; pyogenic liver abscess; sepsis

Correspondencia a:

Martín Ignacio Lapidus
martin.lapidus@hospitalitaliano.org.ar

Introducción

Los abscesos hepáticos producidos por *Klebsiella pneumoniae* con posibilidad de diseminación a otros órganos, en ausencia de enfermedad hepatobiliar o colo-rectal concomitante que pudiera facilitar el ascenso del microorganismo, constituyen el *síndrome de absceso hepático invasor por K. pneumoniae*¹.

Se caracteriza por la aparición de absceso primario hepático con aislamiento monobacteriano de *K. pneumoniae* y, asociado en aproximadamente 12% de los casos, de siembra metastásica del patógeno en otros sitios. Las manifestaciones asociadas a infección metastásica más frecuentemente descritas son endoftalmitis, meningitis y absceso cerebral². La serovariedad de *K. pneumoniae* K1 (antígeno capsular) es la principal responsable de producir el cuadro³.

La diabetes mellitus constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de absceso hepático por *K. pneumoniae*; en series taiwanesas se encuentra en alrededor de 70% de los pacientes². Probablemente esto se deba a la disfunción neutrofílica en pacientes diabéticos con mal control glucémico que disminuye la capacidad de fagocitosis de las variedades capsulares K1 y K2 de *K. pneumoniae*^{4,5}. Otro factor de riesgo probable reportado en un estudio es la presencia de esteatosis hepática⁶.

La letalidad reportada es baja (cerca a 5%), pero las complicaciones a largo plazo generadas por las lesiones a distancia conllevan una alta morbilidad, por lo que es importante la sospecha clínica, el diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno (drenaje de absceso e inicio de antibioterapia).

La epidemiología descrita para esta entidad resulta de series orientales; no hay información disponible al respecto de la epidemiología local. Nos proponemos describir las características de los pacientes con absceso primario hepático por *K. pneumoniae* atendidos en nuestro hospital.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de absceso primario hepático por *K. pneumoniae* internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de mayo de 2020. Se definió absceso primario hepático a aquel con aislamiento monobacteriano de *K. pneumoniae*, producido en ausencia de enfermedad predisponente hepatobiliar o colo-rectal, en concordancia con la definición propuesta por Wen-Liang Yu en su revisión del síndrome¹. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité institucional de ética de protocolos de investigación.

El HIBA es un hospital universitario de alta complejidad de la ciudad autónoma de Buenos Aires, que

funciona como centro de derivación nacional. Cuenta con un repositorio único de información de cada paciente. Este repositorio se centraliza a través de una historia clínica electrónica (HCE) orientada a problemas. Los problemas, diagnósticos, antecedentes, medicación, procedimientos, estudios e información administrativa, entre otros, se almacenan y codifican utilizando vocabulario controlado.

Como estrategia de cribado para la detección de los pacientes potencialmente incluíbles se generó una lista utilizando vocabulario controlado de todos los pacientes adultos mayores a 18 años que tuvieran cargado el término absceso por *Klebsiella* sp o alguno de los sinónimos, entre los problemas, diagnósticos principales o secundarios o cualquier campo de la epicrisis. Para aumentar la sensibilidad de la búsqueda, se solicitó el listado de pacientes con cultivos positivos para *K. pneumoniae* y el listado de pacientes con cualquier estudio por imagen durante la internación. Se evaluaron los episodios pre-quirúrgicos de los pacientes en quienes se realizara procedimientos percutáneos.

Cuatro médicos entrenados revisaron las HCE de los pacientes detectados y definieron los casos de absceso hepático primario por *K. pneumoniae*. Se revisaron los criterios de inclusión de: edad igual o mayor a 18 años, pacientes con presencia de abscesos en cualquier órgano diagnosticado por imagen o por punción percutánea o drenaje quirúrgico y pacientes con aislamiento en cultivo de absceso o hemocultivos, de *K. pneumoniae*. Se excluyeron a las pacientes embarazadas, portadores de enfermedad hepatobiliar (cirrosis, colangitis, colocación de *stent* biliar o cirugía hepatobiliar) y enfermedad colo-rectal (cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colo-rectal, cirugía por cáncer de colon o cirugía por cáncer de recto). Del listado de casos, se evaluó las características clínicas y de laboratorio. Se decidió excluir a pacientes con antecedente de patología hepatobiliar y colo-rectal para seleccionar a los pacientes con absceso primario y obtener una población similar a la serie publicada por Wang y cols⁷.

Se presentan las variables categóricas como porcentajes y las variables continuas como media y desvío estándar (DE) o medianas e intervalos intercuartílicos (IIC) según distribución observada. El análisis estadístico se realizó con el software STATA versión 14.0.

Resultados

Durante el período evaluado se detectaron 54 potenciales casos, se excluyeron 44 pacientes por cumplir con criterios de exclusión. Se analizaron 10 pacientes con diagnóstico de absceso primario hepático por *K. pneumoniae*.

La media de edad fue 69 años (IIC 64-79), nueve (90%)

eran hombres, dos (20%) pacientes eran orientales. La comorbilidad más frecuente fue diabetes mellitus en cuatro (40%) pacientes, seguida de enfermedad oncológica activa en tres (30%) y esteatosis hepática en tres (30%) (Tabla 1).

En el laboratorio general, sólo tres pacientes tuvieron medida la proteína C reactiva (PCR), con una mediana de PCR de 293 mg/L (rango intercuartil 203-532). Todos los pacientes tuvieron medido un recuento de leucocitos, con una mediana de 17.585/mm³ (rango intercuartil 12.240-21.030).

Cuatro (40%) pacientes tuvieron diseminación a otras localizaciones, siendo la más frecuente el líquido pleural, en cuatro (40%) casos (Tabla 2). Cinco (50%) de los pacientes tuvieron hemocultivos positivos con aislamiento de *K. pneumoniae*. Nueve (90%) pacientes tuvieron aislamiento de *K. pneumoniae* en el absceso, cuatro (40%) pacientes tuvieron aislamiento de *K. pneumoniae* en el líquido pleural.

En nueve (90%) de los pacientes se aisló una cepa de *K. pneumoniae* resistente a ampicilina, sensible a ampicilina/sulbactam, cefalosporina de tercera generación y carbapenémicos. Hubo un solo caso de *K. pneumoniae* con resistencia a cefalosporinas, sensibilidad disminuida a carbapenémicos y sensible a amikacina.

Todos los pacientes recibieron drenaje de abscesos y antibioterapia efectiva según antibiograma. Con respecto a la evolución de los pacientes la mediana de internación fue 21,5 días (rango intercuartil 15-43). Seis (60%) de los pacientes requirieron, en algún momento de la estadía hospitalaria, internación en unidad de cuidados intensivos y tres (30%) fallecieron dentro de los 90 días de la internación.

Discusión

El síndrome de absceso hepático invasor por *K. pneumoniae* es una entidad infrecuente, potencialmente letal. Ésta se ha reportado en series de casos de países asiáticos como Taiwán, Corea y China³. Sin embargo, en los últimos años han aumentado los reportes y las series de casos de absceso hepático en países de occidente, como Estados Unidos de América y Chile, aunque en muchos de estos casos, los abscesos no eran exclusivamente producidos por *K. pneumoniae*^{8,9}. En nuestro estudio describimos las características epidemiológicas, clínicas y la evolución de los pacientes con diagnóstico de absceso hepático por *K. pneumoniae*, haciendo foco en aquellos que, por ausencia de factores predisponentes, presumimos que cursaron el síndrome de absceso hepático invasor por *K. pneumoniae*, en un centro en Latinoamérica.

Con respecto a las características epidemiológicas, en nuestro estudio observamos que dos pacientes fueron orientales, dato que resulta de interesante mención

Tabla 1. Características de la población de pacientes con absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae* (n = 10)

Edad media (años), (mediana)	69 (IIC 64-79)
Hombres	9 (90%)
Orientales	2 (20%)
Co-morbilidades	
• Enfermedad respiratoria	1 (10%)
• Diabetes mellitus	4 (40%)
• Insuficiencia cardíaca	-
• Insuficiencia renal crónica	1 (10%)
• Enfermedades oncológicas	3 (30%)
• VIH/SIDA	-
• Enfermedades autoinmunes	-
• Esteatosis hepática	3 (30%)
• Alcoholismo	-

Tabla 2. Localización más frecuente de los abscesos causados por *Klebsiella pneumoniae*

Sitio de localización de abscesos	n = 10
Hepático	10 (100%)
Cavidad pleural	4 (40%)
Oftálmico	2 (20%)
Pulmonar	1 (10%)
Otros órganos	2 (20%)

teniendo en cuenta que la muestra se obtuvo a partir del registro del HIBA con población occidental. Esto refuerza el concepto de que esta patología es de mayor prevalencia en países orientales, donde fue reconocida y descrita por primera vez. Sin embargo, no es claro si los descendientes asiáticos tienen un riesgo genético para estas infecciones o si esta bacteria es de mayor prevalencia en países asiáticos¹⁰. Un estudio que evaluó aislados bacterianos en muestras de materia fecal de individuos sanos de distintos países asiáticos (China, Taiwan, Japón, entre otros) reportó 10% de colonización por *K. pneumoniae* K1/K2¹¹.

La media de edad reportada en nuestro estudio fue mayor en comparación a lo reportado en otras series¹. En concordancia con los estudios previos, la co-morbilidad más frecuente fue diabetes mellitus tipo 2². Es conocido que la diabetes mellitus interfiere con la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos; sin embargo, esta influencia en la función de los macrófagos es todavía desconocida². Estudios identificaron el mal control glucémico como factor de riesgo para susceptibilidad a serotipos K1/K2 en pacientes con absceso hepático por *K. pneumoniae* y endoftalmítis complicada⁵.

En series orientales se reportó entre 10 y 12% de enfermedad diseminada a otros órganos, siendo endoftalmitis y el sistema nervioso central los sitios de diseminación más frecuentes³. En nuestra serie encontramos 40% de enfermedad diseminada siendo la pleura el lugar principal de diseminación, seguido de localización ocular (20%). Se ha reportado que *K. pneumoniae*, serovariedad K1, es la principal responsable de producir el absceso hepático primario con eventual diseminación. Dadas las características retrospectivas de nuestro estudio, no se dispuso de serotipificación de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas, pero el antibiograma en nueve de los 10 pacientes presentó un patrón de multisensibilidad similar a la reportada para *K. pneumoniae* K1³.

La letalidad reportada en los estudios es variable: en la serie de casos de Oikonomou y cols., no reportaron fallecidos¹², mientras que en otras series se reportó hasta 11%

de letalidad³. En nuestro estudio se reportó una letalidad de 30% (3/10) dentro de los 90 días de la internación índice.

Conclusión

En comparación a las series orientales, en nuestro estudio se observó un curso más agresivo de la enfermedad con mayor incidencia de enfermedad diseminada y mayor letalidad. El reconocimiento temprano del síndrome con la correspondiente evaluación multisistémica y tratamiento oportuno orientado a drenar los focos abscedados y asegurar la antibioterapia efectiva, podría mejorar los desenlaces clínicos en nuestro medio. Consideramos que un mayor estudio epidemiológico y clínico sobre esta infección permitirá una mejor comprensión y tratamiento de la misma.

Referencias bibliográficas

- 1.- Yu W-L M D. Invasive liver abscess syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae*. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (revisado en julio de 2020).
- 2.- Fung C-P, Chang F-Y, Lee S-C, Hu B-S, Kuo BI-T, Liu C-Y, et al. A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut* 2002; 50: 420-4. doi: 10.1136/gut.50.3.420.
- 3.- Fang C-T, Fang C T, Lai S Y, Yi W C, Hsueh P R, Liu K-L, et al. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 284-93. <https://doi.org/10.1086/519262>.
- 4.- Lin J-C, Chang F-Y, Fung C-P, Xu J-Z, Cheng H-P, Wang J-J, et al. High prevalence of phagocytic-resistant capsular serotypes of *Klebsiella pneumoniae* in liver abscess. *Microbes Infect* 2004; 6: 1191-8. doi: 10.1016/j.micinf.2004.06.003.
- 5.- Lin J-C, Siu LK, Fung C-P, Tsou H-H, Wang J-J, Chen C-T, et al. Impaired phagocytosis of capsular serotypes K1 or K2 *Klebsiella pneumoniae* in type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3084-7. doi: 10.1210/jc.2005-2749.
- 6.- Li J, Fu Y, Wang J-Y, Tu C-T, Shen X-Z, Li L, et al. Early diagnosis and therapeutic choice of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Front Med China* 2010; 4 (3): 308-16. doi: 10.1007/s11684-010-0103-9.
- 7.- Wang J H, Liu Y C, Lee S S, Yen M Y, Chen Y S, Wang J H, et al. Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin. Infect. Dis* 1998; 26: 1434-8. doi: 10.1086/516369.
- 8.- Fantuzzi S A, Albertz A N, Valenzuela V A, Estuardo A N, Castro L A. Hepatic abscess: series of 107 cases and literature review. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 49-53. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000100007>.
- 9.- Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman R S. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1654-9. doi: 10.1086/425616.
- 10.- Mgbemena O, Serota D P, Kumar S, Wozniak J E, Weiss D S, Kempker R R. Peculiar purulence: hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* causing pyomyositis. *Int J Infect Dis* 2017; 65: 90-2. doi: 10.1016/j.ijid.2017.09.030.
- 11.- Lin, Y-T, Siu L K, Lin J-C, Chen T-L, Tseng C-P, Yeh K-M, et al. Seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae* colonizing the intestinal tract of healthy Chinese and overseas Chinese adults in Asian countries. *BMC Microbiol* 2012; 12: 13 doi: 10.1186/1471-2180-12-13.
- 12.- Oikonomou K G, Aye M. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a case series of six Asian patients. *Am J Case Rep.* 2017; 18: 1028-33. doi: 10.12659/AJCR.905191.