

Universidad Miguel Hernández  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Clínica



**INFLUENCIA DE LA DESCONTAMINACIÓN  
INTESTINAL SELECTIVA CON  
NORFLOXACINA COMO PROFILAXIS DE LA  
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA  
EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS  
INFECCIONES BACTERIANAS EN  
PACIENTES CIRRÓTICOS**

**Tesis doctoral**

Félix de Vera Almenar  
Alicante, 2004

Universidad Miguel Hernández  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Clínica



**INFLUENCIA DE LA DESCONTAMINACIÓN  
INTESTINAL SELECTIVA CON  
NORFLOXACINA COMO PROFILAXIS DE LA  
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA  
EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS  
INFECCIONES BACTERIANAS EN  
PACIENTES CIRRÓTICOS**

Félix de Vera Almenar

Directores de la tesis: Dr. D. Miguel Pérez-Mateo Regadera  
Dr. D. José Such Ronda

Alicante, 2004

## **AGRADECIMIENTOS**



- A los Drs. José Such y Miguel Pérez-Mateo por la dirección de la tesis, tarea para la que han utilizado bastante tiempo, abundantes y sabios consejos e ingentes dosis de paciencia. Muy en especial agradezco el mantenimiento de la confianza que en su día depositaron en mí.

- A la Dra. María Ángeles Arroyo, del Laboratorio de Microbiología, por asumir el procesado de las numerosas muestras biológicas que precisó el estudio. Extiendo este agradecimiento a todo el personal de dicha unidad.

- A mis compañeros de residencia, Dr. Rodrigo Jover, Dra. Ana Gutiérrez, Dr. José Ramón Aparicio, Dra. Eva Girona, Dra. Mar López, Dr. Germán Belda, Dra. Cristina Quilez, Dr. Jesús Sáez y Dra. Pilar Griñó, por su colaboración en el reclutamiento de pacientes a su ingreso.

- A todo el personal de enfermería de la Unidad Hepática, por las numerosas muestras de sangre, orina y exudado rectal que recogieron, en ocasiones en horarios intempestivos, con la única finalidad de colaborar en el estudio.

- A Herminia, abnegada secretaria de la 4ª C.

- Al Dr. José Sánchez Payá, por su apoyo para el diseño del estudio y diversos aspectos estadísticos.

- Al Dr. José López Arlandis, por ayudarme a comprender el manejo del paquete estadístico SPSS.

- A Carmen, mi mujer, por su apoyo incondicional y por marcar mi norte, y a mi hijo Fèlix, por existir.

- A mis padres, mis suegros y mis hermanos.

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

<b>ANCN</b>	Ascitis neutrocítica con cultivo negativo
<b>BA</b>	Bacteriascitis
<b>BGN</b>	Bacilos Gram negativos
<b>CGP</b>	Cocos Gram positivos
<b>DIS</b>	Descontaminación intestinal selectiva
<b>DPPI</b>	Derivación portocava percutánea intrahepática
<b>ECRQ</b>	<i>E. coli</i> resistente a quinolonas
<b>ER</b>	Exudado rectal
<b>HDA</b>	Hemorragia digestiva alta
<b>HTP</b>	Hipertensión portal
<b>LA</b>	Líquido ascítico
<b>PBE</b>	Peritonitis bacteriana espontánea
<b>PI</b>	Permeabilidad intestinal
<b>PMN</b>	Leucocitos polimorfomucleares
<b>RQ</b>	Resistentes a quinolonas
<b>SBI</b>	Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
<b>SRE</b>	Sistema retículo-endotelial
<b>TB</b>	Translocación bacteriana

# ÍNDICE

	Página
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	4
<b>2. LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN EL CIRRÓTICO</b>	7
2.1 Incidencia de las infecciones bacterianas en la cirrosis	8
2.2 Características de las infecciones bacterianas en nuestro medio	14
<b>3. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA</b>	17
3.1 Patogenia	18
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal	20
- Alteraciones anatómicas y de la permeabilidad intestinal	23
- Traslocación bacteriana	24
- Sistema inmune sistémico	26
- Actividad fagocítica del sistema retículoendotelial	27
- Mecanismos de defensa del líquido ascítico	27
3.2 Factores predisponentes	30
- Factores confirmados	32
- Factores posibles pero no confirmados	34
- Factores que probablemente no predisponen a la PBE	37
3.3 Tratamiento	38
- Terapia antimicrobiana	38
- Expansión intravascular con albúmina	43
- Otras medidas	44

	Página
3.4 Profilaxis	46
- Concepto de descontaminación intestinal selectiva	49
- Profilaxis en pacientes hospitalizados con hemorragia digestiva	52
- Profilaxis a largo plazo en pacientes con episodios previos de PBE	56
- Profilaxis en pacientes hospitalizados con niveles bajos de proteínas totales en LA	58
- Profilaxis a largo plazo en pacientes con niveles bajos de proteínas en LA	60
<b>4. CONSECUENCIAS DEL USO DE LA DESCONTAMINACIÓN INTESTINAL SELECTIVA CON NORFLOXACINA PARA LA PROFILAXIS DE LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA</b>	64
4.1 Efecto de la DIS sobre la flora bacteriana intestinal	66
4.2 Consecuencias de la DIS sobre la aparición de resistencias	68
<b>5. HIPÓTESIS</b>	75
<b>6. OBJETIVOS</b>	77
<b>7. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	79
7.1 Pacientes	80
- Criterios de inclusión	80
- Criterios de exclusión	80
- Número de casos	81

	Página
7.2 Metodología	81
- Descripción	81
- Definiciones	82
- Variables estudiadas	86
- Análisis estadístico	87
- Consentimiento	87
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>88</b>
8.1 Epidemiología de las infecciones presentes en el momento del ingreso hospitalario	89
8.2 Relación entre la incidencia de infecciones bacterianas y el uso previo de DIS	95
8.3 Relación entre la aparición de cepas de ECRQ en el ER y las infecciones bacterianas	102
<b>9. DISCUSIÓN</b>	<b>109</b>
<b>10. CONCLUSIONES</b>	<b>122</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>124</b>



## 1. INTRODUCCIÓN



Las infecciones bacterianas suponen un problema de primera magnitud entre la población cirrótica. Son mucho más frecuentes que en la población general, tanto en la comunidad como a nivel intrahospitalario. Múltiples factores conforman una especial gravedad en estos enfermos; no sólo el control clínico de la propia infección suele ser más comprometido, sino que desencadenan descompensaciones de la cirrosis, en muchos casos de resultado fatal. Así, aun cuando el paciente sea capaz de superar la situación séptica, puede finalmente fallecer por insuficiencia renal, encefalopatía hepática ó hemorragia digestiva alta (HDA), que se pueden manifestar durante la infección y su riesgo persiste aún después de la resolución de la infección con tratamiento antibiótico eficaz.

La susceptibilidad a las infecciones depende fundamentalmente de alteraciones de la inmunidad celular y humoral que acontecen en el contexto de la cirrosis. Consecuentemente, aquéllas serán más frecuentes cuanto más avanzada se encuentre ésta última. Un dato que ilustra esta relación es el pronóstico a largo plazo de los pacientes cirróticos que han sobrevivido a un episodio de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Sólo un 30% de ellos seguirán vivos al final del año que sigue al evento, como consecuencia de descompensaciones de su cirrosis. Los bacilos Gram negativos (BGN) son los responsables principales de estas infecciones, y la cefotaxima se considera su tratamiento de elección.

Avances en la prevención de las infecciones bacterianas en los cirróticos podrían determinar en estos enfermos una mejora en su esperanza de vida, muy especialmente en aquellos no susceptibles de trasplante hepático. En este sentido se han desarrollado diversas estrategias de profilaxis. Dado que la mayor parte de estas infecciones están ocasionadas por BGN de procedencia intestinal, la descontaminación intestinal selectiva (DIS) con norfloxacino se ha utilizado con éxito en la

prevención de la PBE. Con su uso se ha observado una disminución en el número de episodios de PBE, secundarios a BGN.

Teóricamente, este procedimiento puede favorecer la aparición de resistencias a quinolonas entre las bacterias patógenas. Efectivamente, en los enfermos que reciben DIS se detectan cepas de *E. coli* resistente a quinolonas (ECRQ) en el exudado rectal (ER) en una proporción superior a la de los enfermos cirróticos no sometidos a esta profilaxis, siendo las diferencias estadísticamente significativas. También en teoría, este hecho podría condicionar un mayor número de infecciones por gérmenes resistentes a quinolonas (RQ), y modificar así el espectro etiológico de las infecciones bacterianas en los cirróticos hacia los cocos Gram positivos (CGP).

La generalización del uso del norfloxacinó en la población de pacientes con cirrosis para la prevención de infecciones bacterianas ha provocado un incremento de episodios secundarios a CGP, además del efecto sobre la flora fecal ya comentado. El presente trabajo investigará cuál es, en nuestro medio, el patrón epidemiológico de las infecciones bacterianas en los cirróticos en el momento del ingreso hospitalario, su relación con la presencia de cepas de ECRQ en heces y analizará la influencia de la DIS como condicionante de este patrón.



## **2. LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN EL CIRRÓTICO**

## 2.1 Incidencia de las infecciones bacterianas en la cirrosis

Diversos estudios han tratado de estimar la incidencia de las infecciones bacterianas en los enfermos con cirrosis. Se detectan entre el 15 y el 61% de los cirróticos hospitalizados (1-8). Si bien el rango entre los diversos trabajos es amplio, la mayor parte de ellos coinciden en la franja del 30-50%. Esto representa una incidencia que, cuando menos, triplica la de los enfermos hospitalizados sin cirrosis hepática, que no supone más allá del 5-7% (4,6).

Los enfermos cirróticos suelen requerir, a lo largo de su evolución, numerosos ingresos hospitalarios motivados por las frecuentes descompensaciones de su enfermedad. La hospitalización en sí misma es una situación de riesgo para las infecciones bacterianas, con independencia de la competencia inmunológica del sujeto (9-12). Esto se debe a diversos factores, entre los que cabe citar la sustitución de la flora saprofítica por gérmenes multirresistentes adquiridos en el medio hospitalario (13), el contagio directo de otros pacientes (14,15), el uso prolongado de antibioterapia de amplio espectro (13) y frecuentes maniobras instrumentales (8).

Por otra parte, se han descrito múltiples alteraciones en los mecanismos de defensa antibacterianos de los cirróticos, lo que explicaría la aumentada susceptibilidad de estos pacientes al desarrollo de infecciones (16-22). Además, estas alteraciones se exacerban durante los episodios de HDA (7,23,24), encefalopatía (25) y ascitis (26-29), condicionando un aumento de las infecciones bacterianas en esas situaciones.

Las infecciones más frecuentes, según la mayoría de las series, son las urinarias, seguidas de las del líquido ascítico (LA), respiratorias y la

bacteriemia espontánea del cirrótico (1-8,30), cuya frecuencia relativa varía según los distintos autores. La infección urinaria se describe entre el 9 y el 25% de los enfermos cirróticos hospitalizados (1-4) y frecuentemente es asintomática. Rabinobitz halló bacteriuria significativa en un 18% de los enfermos cirróticos admitidos para evaluación pretrasplante, mientras que sólo un 34% de estos enfermos estaban sintomáticos (31). Al igual que en el caso de la población general, tanto la bacteriuria asintomática como la infección de la orina es mucho más frecuente en mujeres (8,31). Al contrario de lo que ocurre en la PBE, el recuento de leucocitos en orina tiene una sensibilidad y un valor predictivo positivo muy bajos para detectar infección, en torno al 20% la primera y al 60% el segundo. Por este motivo, sólo se considera diagnóstico de infección urinaria en el cirrótico la positividad del urocultivo, lo que añade complejidad a los estudios de incidencia. Se ha descrito una frecuencia de infección urinaria especialmente elevada entre los pacientes con cirrosis biliar primaria, en relación a los cirróticos por otras causas (32), aunque estos hallazgos no han podido ser corroborados por otros autores (33,34).

Los criterios diagnósticos de la infección del LA se muestran en la tabla 1-1. La PBE se define como la presencia de una concentración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en LA mayor o igual a  $250/\mu\text{L}$  y positividad del cultivo del LA para un solo germen (35). Junto con la infección urinaria supone una de las más frecuentes en la cirrosis, aunque su relevancia es mucho mayor, en orden a las graves consecuencias que suele acarrear. Si bien la tasa de mortalidad inmediata ha disminuido mucho gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos de los últimos años, la mortalidad a largo plazo sigue siendo muy elevada; la probabilidad de supervivencia al año y a los dos años entre los supervivientes a un episodio de PBE se encuentra en torno al 30% y el 20% respectivamente (35).

Tabla 1-1: Clasificación de la ascitis infectada

Tipo de infección	Recuento PMN/ $\mu$ L	Cultivo
PBE	$\geq 250$	Positivo (usualmente 1 organismo)
BA monomicrobiana	$< 250$	Positivo (1 organismo)
ANCN	$\geq 250$	Negativo
PBS	$\geq 250$	Positivo (polimicrobiano)
BA polimicrobiana	$< 250$	Positivo (polimicrobiano)

Modificado de Such J, Guarner C, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. En Arroyo V, Rodés J, Ginès P, Schrier RW eds. Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment. Ed Blackwell Science, Massachusetts 1999, págs 99-115.

La ascitis neutrocítica con cultivo negativo (ANCN) se diagnostica cuando no se obtiene crecimiento de germen alguno en LA pese a un recuento elevado de PMN, igual o superior a 250/ $\mu$ L. Inicialmente se pensó que pudiera tratarse de una forma menor de infección del LA, pero hoy se sabe que su evolución es similar a la PBE, por lo que se considera equivalente a aquella. De hecho es un término ya en desuso: tanto la conferencia de consenso del International Ascites Club (36) como la de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (37) decidieron llamar a estos episodios PBE con cultivo negativo.

Sin embargo, la bacteriascitis (BA), esto es, el aislamiento de un germen en LA con un recuento de PMN inferior a 250/ $\mu$ L, no conlleva el sombrío pronóstico de las formas anteriormente descritas de infección del LA. Con

relativa frecuencia los gérmenes colonizan el LA; en esta situación la efectividad de los mecanismos de defensa humoral del líquido determinará la evolución hacia la resolución espontánea o hacia la PBE. El dato que parece tener cierto valor para predecir una evolución desfavorable es la presencia de síntomas, y sólo cuando así sea, se recomienda repetir la paracentesis y considerar el uso de antibióticos parenterales (35).

Las peritonitis polimicrobianas se asocian por lo general a cuadros de perforación de víscera hueca, no responden a tratamiento antibiótico y si no se corrigen quirúrgicamente, el porcentaje de mortalidad es prácticamente del 100%.

Las diversas formas de infección del LA afectan al 7-23% de los cirróticos hospitalizados, según las diversas series (1-6). De ellas un 65-90% corresponden a PBE ó ANCN y un 10-35% a BA (38). Dado que hasta un 38% de las BA puede evolucionar hacia PBE (39), podemos considerar que aproximadamente un 6-20% de los cirróticos hospitalizados sufren infecciones del LA.

Las infecciones respiratorias más frecuentes son las bronquitis y las neumonías (1-6,8). La tuberculosis pulmonar es más frecuente en los alcohólicos, muchos de los cuales son cirróticos; sin embargo, no existe evidencia de un aumento de la incidencia de esta infección entre los cirróticos no alcohólicos (8). Se han descrito casos aislados de empiema bacteriano espontáneo que suceden en pacientes con derrame pleural, con o sin ascitis acompañante. Se trata de un proceso de alta mortalidad, cuyos mecanismos patogénicos y tratamiento son similares a los de la PBE (40-43).



Los pacientes alcohólicos están más predispuestos a sufrir neumonías extrahospitalarias (mayoritariamente debidas a *S. pneumoniae*) que la población general, lo que se ha atribuido a los efectos del alcohol sobre el sistema inmunitario. Sin embargo, esta tendencia no se ha observado entre los cirróticos no alcohólicos, cuyo riesgo es similar al de la población no cirrótica (8).

No ocurre igual con las neumonías nosocomiales, que sí son más frecuentes en el cirrótico. Palazón et al encontraron una incidencia del 4'8% de infecciones respiratorias en enfermos cirróticos hospitalizados frente al 1% en un grupo control de pacientes no cirróticos ingresados en la misma unidad de gastroenterología (4). Esto se debe, probablemente, a los episodios de disminución del nivel de consciencia secundarios a la encefalopatía hepática y a los procedimientos endoscópicos diagnósticos y terapéuticos sobre el tracto digestivo superior, que pueden favorecer la broncoaspiración (8).

Las neumonías suponen, para la mayoría de los autores, en torno a un 20% de las infecciones bacterianas en el cirrótico hospitalizado, con una incidencia media en torno al 8% (1-7,44). Existe más variabilidad en la literatura en lo que se refiere a la frecuencia relativa, pues muchos autores la sitúan en segundo lugar, mientras otros la consideran como la tercera más frecuente. El diagnóstico microbiológico resulta extremadamente difícil, incluso utilizando técnicas diagnósticas agresivas (45). Este hecho condiciona una heterogeneidad en los criterios definitorios de infección respiratoria que puede explicar esta variabilidad.

Hasta en un 50% de los episodios de bacteriemia en los pacientes cirróticos, no se identifica un foco infeccioso que los justifique. Por este motivo se denomina bacteriemia espontánea, y se considera que tiene una patogenia similar a la PBE (8). Aparece preferentemente en estadios

avanzados de la cirrosis, de forma que, al igual que la PBE, su presencia indica mal pronóstico. La mortalidad inmediata está en torno al 28% y suele deberse a empeoramiento de la función hepática o renal (46-48). Se trata de una entidad frecuente entre los cirróticos hospitalizados y representa el 3-9% de todos los procesos infecciosos (2,4-6,46-48).

Las infecciones dermatológicas constituyen el 2-11% del total, y se relacionan con los frecuentes episodios de distensión de la piel y el tejido celular subcutáneo debidos a la retención hídrica, malas condiciones higiénicas y heridas no aparentes debidas a traumatismos y punciones (1-3,8).

Sneyder et al, en una investigación clásica que incluyó todos los ingresos y 7 necropsias realizados durante 20 años en un hospital general, comprobaron que los pacientes cirróticos mostraban una mayor incidencia de endocarditis bacteriana que los pacientes no cirróticos (49), aunque otros autores no han podido comprobar estos datos (50). La endocarditis bacteriana que complica el curso de la cirrosis asienta a menudo sobre un endocardio previamente normal (49).

Otras infecciones bacterianas descritas en pacientes cirróticos son las asociadas a diversas técnicas invasivas tales como endoscopia diagnóstica o terapéutica o procedimientos transvasculares (51,52).

## **2.2 Características de las infecciones bacterianas en la cirrosis en nuestro medio**

En la década de los 80, diversos autores españoles se interesaron por las infecciones bacterianas en los enfermos cirróticos, aportando así diversas series en Madrid, Barcelona y Alicante. Se describen a continuación los resultados de 3 estudios cuyo objetivo primario fue la epidemiología de estos procesos y que se consideran representativos de nuestro medio.

Palazón y colaboradores (4) analizaron en 1984 la incidencia y características de las infecciones nosocomiales ocurridas en un grupo de 182 enfermos cirróticos, comparadas con las de un grupo control. La incidencia global fue del 17%, inferior a la de otras series publicadas. Este resultado puede explicarse por la metodología, pues se excluyeron aquellos pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. Esta circunstancia limita sustancialmente el grupo de enfermos susceptibles de infección nosocomial, pues las infecciones comunitarias constituyen el motivo de ingreso en un importante número de casos (1). En este estudio las infecciones urinarias supusieron más del 50% del total, seguidas de las respiratorias (28,5%) y de las bacteriemias, observando sólo un 2'85% de peritonitis. La incidencia global de infecciones fue significativamente mayor que la del grupo control, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística cuando se consideraron los diversos tipos de infección por separado. El espectro microbiológico causante de las infecciones fue similar en ambos grupos, con un claro predominio de los BGN. El aspecto en el que la presencia de cirrosis sí incidió claramente fue en el pronóstico, de forma que tanto la mortalidad global como la directamente relacionada con la infección fue significativamente superior en el grupo de enfermos cirróticos.

Un estudio de Clemente Ricote y su grupo (2) recogió las infecciones bacterianas en 360 enfermos con cirrosis hospitalizados en un área de Madrid en 1985 y la incidencia fue del 33%. La mayoría de las infecciones fueron urinarias (49%), seguidas de las respiratorias (20'85%), las del LA (19'4%), las bacteriemias (2'8%) y otras. Estas cifras son similares a las observadas por autores de otros países (1,5). De forma análoga a lo publicado por otros autores, la incidencia se correlacionó con el grado de insuficiencia hepática, de forma que un 80% de infecciones afectaron a pacientes en estadios B y C de Child-Pugh. Esta mayor susceptibilidad relacionada con el estadio cirrótico fue aún mayor para la PBE, ausente en esta serie entre aquellos pacientes con insuficiencia hepática leve y, por el contrario, suponiendo la infección más frecuente entre aquellos con insuficiencia hepática grave. Los gérmenes más frecuentemente identificados fueron los BGN (86'5%), siendo *E. coli* el causante del 52'8% de los episodios infecciosos en los que se identificó el germen. La mortalidad se situó en torno al 25% y fue significativamente mayor entre los pacientes con mayor grado de deterioro de la función hepática.

Por último, Suárez y Pajares (3) publicaron en 1981 una serie de 100 pacientes hospitalizados de un área de Madrid, en la que se describen pormenorizadamente los aspectos epidemiológicos. Sin embargo, el estudio es puramente descriptivo, sin el uso de la inferencia estadística. Además, la cirrosis se clasifica en compensada, descompensada y muy descompensada, lo que no permite comparaciones con otras series que utilizan la clasificación de Child-Pugh.

La incidencia de infecciones observada fue del 61%, la mayor de las descritas en la literatura. De nuevo las infecciones urinarias fueron las más frecuentes (especialmente entre las mujeres), suponiendo más del 50% del total, seguidas de las respiratorias (38%) y de la peritonitis (8%). Se observó mayor número de infecciones entre los mayores de 60 años,

que entre los menores de esa edad. De forma también similar a lo conocido, las infecciones fueron más frecuentes cuanto mayor era el grado de deterioro de la función hepática, alcanzando una incidencia superior al 80 % en el grupo de cirrosis muy descompensada. La probabilidad de sufrir más de un episodio infeccioso durante la hospitalización también fue mayor en pacientes con mayor grado de descompensación. Encontraron mayor número de infecciones entre los cirróticos de etiología alcohólica, y también entre aquellos con peores condiciones nutricionales. En cuanto a la etiología, la mayoría estuvieron causadas por BGN, destacando entre ellos *E. coli*, implicado en 10 de los 27 casos con cultivo positivo.

La situación que describen estos trabajos resulta similar, con alguna salvedad atribuible a la metodología, a la de otros autores de otros países, entre los que destaca, por su actualidad y rigor metodológico la serie brasileña de Caly y Strauss (1). La frecuencia observada de infecciones bacterianas, tanto comunitarias como nosocomiales fue del 47%. De forma similar a los estudios españoles, los tipos más frecuentes de infección fueron la urinaria, PBE y respiratorias, que fueron más frecuentes entre los estadios B y C de Child-Pugh, y la mortalidad fue del 23%. Sin embargo, en esta serie la infección predominante es la PBE, con un 31%, seguida de las urinarias (25%) y las respiratorias (21%). En este sentido cabe destacar que en 2 de los 3 estudios españoles no se indican los criterios de existencia de PBE mientras que el tercero exige manifestaciones clínicas compatibles además de la presencia de una cifra aumentada de PMN en LA.

### **3. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA**



### 3.1 Patogenia

De acuerdo con la hipótesis más aceptada sobre la patogenia de la PBE, el mecanismo por el cual los pacientes cirróticos con ascitis desarrollan PBE es la colonización del LA tras un episodio de bacteriemia (8,30,37). Una vez que los microorganismos han colonizado la ascitis, el desarrollo de PBE dependería de la capacidad defensiva del LA. Los pacientes con una capacidad antimicrobiana del LA disminuida, estarían en riesgo de desarrollar PBE (26).

La PBE es ocasionada fundamentalmente por microorganismos entéricos (1,8,30). Los mecanismos patogénicos más aceptados que explican el paso de estos microorganismos desde la luz intestinal a la circulación sistémica son: 1) el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI): el incremento relativo de los BGN aerobios normalmente presentes en la flora intestinal es un acontecimiento frecuente en estos pacientes (13), y estaría favorecido por alteraciones de la motilidad intestinal (53,54) así como por una disminución de la eficacia de los mecanismos de inmunidad local intestinal (55); 2) aumento de la permeabilidad intestinal (PI) (56), aparentemente ocasionada por circunstancias que disminuyen el flujo sanguíneo mucoso (como la hipovolemia aguda o el uso de drogas vasoconstrictoras esplácnicas); 3) traslocación bacteriana (TB), o el proceso en virtud del cual las bacterias entéricas normalmente presentes en la luz intestinal infectan los ganglios linfáticos y acceden finalmente al torrente circulatorio en estado de viabilidad a través de la circulación linfática (57). Evidentemente, este último proceso es el resultado final de los mecanismos anteriormente citados, que se hallan íntimamente imbricados, pero que se describirán separadamente más adelante. 4) alteraciones inmunitarias sistémicas (58-61) y defecto en la actividad del sistema retículo-endotelial (SRE) (62): en la cirrosis, la capacidad fagocítica y quimiotáctica mediada por el sistema complemento está

disminuida (63). Además, existe una disfunción del SRE que condiciona un fracaso del “filtrado” hepático de microorganismos que permite la llegada de los mismos a la circulación sistémica desde el sistema venoso portal (55). Estos factores disminuyen el aclaramiento de los microorganismos que han alcanzado el torrente circulatorio, favoreciendo así su permanencia en el mismo y su proliferación, lo que les permitirá colonizar el LA.

Para explicar el mecanismo de la PBE producida por gérmenes no entéricos, puede ser razonablemente asumido que estos microorganismos ingresan en la circulación desde la piel o el tracto respiratorio superior, mecanismo patogénico que estaría favorecido en muchos casos por procedimientos diagnósticos o terapéuticos que rompen la barrera cutáneo-mucosa natural (64). Independientemente del origen de la bacteria que alcance el torrente sanguíneo, el episodio bacteriémico puede ser más prolongado y, por tanto, llegar más fácilmente a ser clínicamente significativo en los pacientes cirróticos que en los no cirróticos, en razón de la actividad disminuida del SRE hepático a la que se ha hecho referencia previamente. Como también se ha indicado más arriba, una vez los microorganismos colonizan el LA, el desarrollo de PBE dependerá, entre otros factores, de la capacidad defensiva del LA (30).

Un hecho que ilustra y pone de manifiesto los mecanismos descritos es que la práctica de la esterilización intestinal con antibióticos no absorbibles disminuye la incidencia de infecciones bacterianas (65) y que la DIS utilizando norfloxacin también disminuye la tasa de infecciones bacterianas y PBE causadas por BGN en pacientes cirróticos con bajos niveles de proteínas totales en LA (66), así como en aquellos con HDA (67). Además, Such (68) y colaboradores observaron que la DIS incrementa los niveles del factor de complemento C<sub>3</sub> en pacientes con bajos niveles de proteínas totales en LA. Este efecto está probablemente



relacionado con una reducción de la población de BGN, asociado por tanto a un menor paso de bacterias Gram negativas de origen intestinal al LA y, consecuentemente, una disminución del consumo de factores del complemento del LA (68).

La figura 3.1 resume los distintos aspectos patogénicos de las infecciones del LA en pacientes con cirrosis. En las páginas siguientes se describen de forma pormenorizada las evidencias disponibles acerca de los mecanismos patogénicos implicados en las infecciones bacterianas en los cirróticos en general y de la PBE en particular.

#### Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Algunos pacientes cirróticos muestran una colonización bacteriana del intestino superior por flora bacteriana normalmente presente localizada en el colon (13,69). En un reciente estudio, Casafont y colaboradores (70) encontraron que el SBI estaba presente en el 30% de los pacientes con cirrosis, incrementándose al 48% en los pacientes con grado C de Child-Pugh. Un tercio de los pacientes con SBI desarrollaron PBE durante el seguimiento mientras que sólo el 9% de los pacientes sin SBI presentaron esta complicación. La presencia de SBI parece, por tanto, predisponer al desarrollo de PBE en la cirrosis. En un estudio experimental en ratas cirróticas con ascitis, Guarner y colaboradores (71) observaron sobrecrecimiento en heces cecales de las especies bacterianas detectadas en los ganglios linfáticos en 41 de las 42 ratas con TB. Asimismo, Lorenzo Zúñiga y colaboradores observaron que la administración de ácidos biliares conjugados reduce el SBI y también la TB en el modelo animal de cirrosis inducida por tetracloruro de carbono (72). La disminución de la carga bacteriana en las heces cecales de las ratas cirróticas mediante la administración de norfloxacinó redujo la incidencia de TB y de PBE en animales expuestos y no expuestos a shock

hemorrágico (73,74) Estos estudios sugieren que la presencia de SBI es un prerrequisito para el desarrollo de la TB y PBE en ratas cirróticas.

Diversos mecanismos han sido considerados para explicar la presencia de SBI en algunos pacientes. Alteraciones en el tránsito intestinal podrían teóricamente explicar por qué algunos pacientes cirróticos desarrollan SBI. De hecho un tiempo de tránsito lento ha sido documentado en ratas cirróticas (53), y también en pacientes cirróticos (54). La administración de fármacos procinéticos disminuye el SBI y la TB en ratas cirróticas (54). Además, se ha observado que la administración de estas drogas a pacientes cirróticos con SBI por BGN puede disminuir el tiempo de tránsito intestinal y el recuento bacteriano yeyunal (54,75). La administración de propranolol también disminuye el tiempo de tránsito intestinal, la tasa de SBI y la de TB en ratas cirróticas (76), probablemente por un efecto similar.

Una respuesta inmune local alterada puede también promover el SBI. La síntesis intestinal de IgA parece estar reducida en pacientes cirróticos (77). En condiciones normales, la presencia de IgA disminuye la adherencia bacteriana a los receptores epiteliales, y por tanto su penetración de la mucosa (55), con lo cual se evita la recaptación de toxinas y en teoría el fenómeno de la traslocación (55). Diversos factores están por tanto probablemente implicados en la patogenia del SBI en la cirrosis.

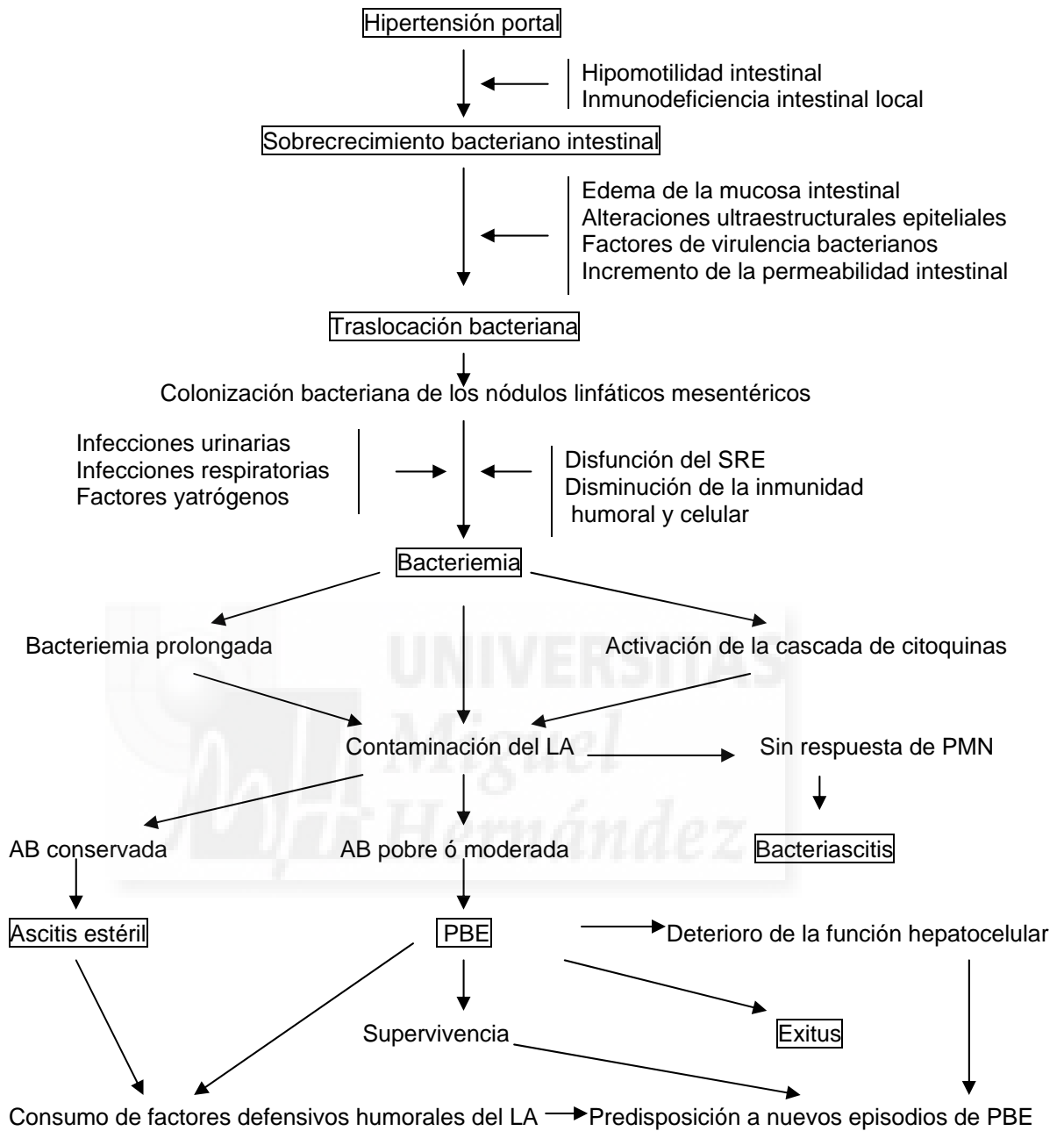


Figura 3.1. Esquema de los mecanismos relacionados con la patogenia de la PBE en la cirrosis. AB: actividad bactericida.

### Alteraciones anatómicas y de la permeabilidad intestinal

Los pacientes cirróticos con hipertensión portal (HTP) muestran anomalías estructurales intestinales caracterizadas por congestión vascular y edema (78,79). En un estudio reciente de Such y colaboradores se describió la existencia de alteraciones ultraestructurales, caracterizadas por un incremento del espacio celular interepitelial con sellado de zónulas *occludens*, y por acortamiento de las microvellosidades en el duodeno distal en pacientes cirróticos con HTP (80). Se ha considerado posible que estas alteraciones estén asociadas a la pérdida de mecanismos de barrera intestinales, y por tanto a un incremento de la PI. En un estudio, Campillo y colaboradores (56) observaron un aumento de la PI a macromoléculas en pacientes cirróticos en relación con sujetos control, siendo mayor en aquellos pacientes con un grado más avanzado de hepatopatía. Además, aquellos pacientes que se infectaron durante el seguimiento mostraron un mayor aumento de permeabilidad que los cirróticos no infectados. Estos datos han sido confirmados por Pascual y colaboradores (81).

La endotoxina incrementa la PI (82) y altera las defensas inmunes del huésped (83). La endotoxemia ha sido observada en pacientes cirróticos, especialmente en aquellos pacientes con ascitis y enfermedad hepática avanzada (84). Así, las alteraciones en la estructura y función intestinal pueden teóricamente incrementar la PI y facilitar la TB en algunos pacientes cirróticos.

La causa de estas alteraciones estructurales y de la disfunción de la barrera intestinal no está completamente esclarecida, pero se conocen diversos factores que la favorecen. Así, la inducción de un shock hemorrágico en ratas cirróticas aumenta la TB a los ganglios linfáticos mesentéricos (85), lo que indica que la hipovolemia secundaria a la

hemorragia y por tanto la hipoxia tisular, un fenómeno frecuente en los pacientes cirróticos con HDA, podría incrementar la alteración de la barrera intestinal y, secundariamente, aumentar la posibilidad de que se desarrolle una infección bacteriana de origen entérico. Otros factores que también alteran el flujo sanguíneo mucoso, tales como el uso de drogas vasoconstrictoras espláncicas, son frecuentes en estos enfermos (86).

Por otra parte, las ratas cirróticas con ascitis desarrollan bacteriemia más frecuentemente después de la instilación intratraqueal de *S. pneumoniae* que los animales cirróticos sin ascitis (87), lo cual indica la existencia de un trastorno general de las barreras corporales (incluida la de la mucosa traqueal) en la cirrosis avanzada.

#### Traslocación bacteriana

La TB ha sido definida como el paso de bacterias viables a través de la mucosa epitelial hacia la lámina propia y a continuación a los ganglios linfáticos mesentéricos y posiblemente a otros tejidos (57). Se ha demostrado que el aislamiento de bacterias viables en los ganglios linfáticos mesentéricos está aumentado en diversas situaciones clínicas y experimentales, tales como el shock hemorrágico (88,89), administración parenteral de endotoxina (90) y lesiones térmicas (91).

Para traslocar, las bacterias intestinales deben primero adherirse a receptores localizados en las células epiteliales. *Escherichia coli*, la bacteria más prevalente en la PBE, se adhiere mediante adhesinas fimbriales a las células epiteliales, promoviendo la colonización inicial (92). Sin embargo, el posible papel de las adhesinas fimbriales en el proceso de la TB no ha sido evaluado en pacientes cirróticos o en modelos experimentales de cirrosis. La presencia de cápsula en la bacteria, otro factor de virulencia bien conocido, ha sido relacionada con una mayor

incidencia de complicaciones en pacientes cirróticos afectados por episodios de PBE causados por *E. coli* comparados con episodios de PBE causados por cepas no encapsuladas de *E. coli* (93).

La TB ha sido demostrada en modelos experimentales de cirrosis en ratas. De acuerdo con diferentes estudios (71,85,94,95), la incidencia de TB en ratas cirróticas varía entre el 45% y el 78%. La presencia de ascitis parece clave para inducir la TB en ratas cirróticas, ya que la TB sólo se detectó en ratas cirróticas con ascitis en un estudio (85).

La TB parece ser el evento central en la patogenia de la PBE, como lo sugieren las observaciones de que casi todas las ratas con cirrosis y PBE tienen TB cuando se sacrifican (71,85,94,95).

En humanos, la TB ha sido observada en el curso de laparotomía para cirugía abdominal (96), y especialmente en pacientes cirróticos operados para trasplante hepático o para resección de carcinomas hepatocelulares (97).

En circunstancias normales, los ganglios linfáticos deben ser capaces de destruir las bacterias traslocantes. La actividad funcional de los macrófagos intestinales puede estar deteriorada en la cirrosis, ya que la estimulación de los macrófagos con muramil tripéptido fosfatidiletanolamina en ratas con ligadura del conducto biliar principal disminuye la tasa de TB (98).

En algunas ocasiones, sin embargo, las bacterias pueden escapar de los ganglios linfáticos y alcanzar el torrente sanguíneo. La detección de anticuerpos contra bacterias Gram negativas en estos pacientes (99), la presencia de hipergammaglobulinemia (100), así como el aumento de moléculas de adhesión solubles en suero y LA (101) pueden ser un reflejo de esta alteración.

### Sistema inmune sistémico

Una vez la bacteria accede al torrente circulatorio, el pronóstico de la colonización sanguínea depende de la capacidad de la sangre para eliminar la bacteria. La bacteria puede ser fagocitada por los leucocitos neutrófilos o los macrófagos. Sin embargo, antes de que esto ocurra, la bacteria debe ser cubierta y opsonizada con inmunoglobulina G (IgG) y/o el “complejo de ataque a la membrana”, formado por diversos fragmentos del sistema complemento (58).

Sin embargo, la quimiotaxis, la actividad bactericida y la fagocitosis de los PMN obtenidos de pacientes cirróticos son anormales (22,59-61) y el grado de disfunción es significativamente mayor en los pacientes con antecedentes de PBE que en los no infectados (102). Una de las causas de la deficiente función de los neutrófilos parece ser una producción reducida de metabolitos oxidativos (61). Algunas de estas alteraciones funcionales de los PMN han sido mejoradas *in vitro* con la adición de factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (103). Son necesarios estudios adicionales para evaluar la utilidad clínica de este agente.

Los macrófagos son los agentes de primera línea en la respuesta del huésped a agentes externos por su capacidad de reconocer y eliminar los organismos cubiertos por IgG; están localizados en la cavidad peritoneal (104), hígado (105) y bazo (106). Gómez y colaboradores (107) encontraron una función disminuida de los receptores Fc-gamma en los macrófagos de pacientes cirróticos alcohólicos, similar a la observada en pacientes con cirrosis biliar primaria (108). Estas alteraciones pueden predisponer al desarrollo de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos (107).

### Actividad fagocítica del sistema reticuloendotelial

Como hemos apuntado, en condiciones normales las bacterias que han alcanzado la circulación sistémica son eliminadas por el sistema mononuclear fagocítico, conocido como SRE, que se localiza principalmente en el hígado (109). Sin embargo, la actividad funcional de este esencial sistema bactericida está disminuida en algunos pacientes cirróticos. Rimola y colaboradores (62) observaron que el aclaramiento de sulfuro coloidal de tecnecio 99 por el SRE está reducido en cirróticos, en comparación con sujetos sanos. En su estudio, los pacientes con una disfunción más severa del SRE desarrollaron más episodios de bacteriemia y/o PBE durante el seguimiento y tuvieron una supervivencia más corta que aquellos pacientes con la función del SRE preservada o menos deprimida. Además, Bolognesi y colaboradores (63) demostraron que los pacientes con enfermedad hepática más avanzada tenían una peor capacidad de eliminación de las microesferas de  $^{99m}\text{Tc}$  por el SRE y un riesgo elevado de desarrollar una PBE. En este estudio la supervivencia fue más corta en estos pacientes comparada con aquellos con una capacidad de eliminación más eficiente. Parece lógico suponer que el descenso en la capacidad de eliminación del SRE favorece episodios prolongados de bacteriemia, incrementando la probabilidad de una posterior siembra de la bacteria en otros tejidos y en el LA, con el consiguiente desarrollo de PBE.

### Mecanismos de defensa del LA

Independientemente de la ruta a través de la cual la bacteria alcance el LA, la probabilidad de desarrollar una infección es inversamente proporcional a la capacidad bactericida del LA. En esta situación, la presencia de bacterias en el LA induce la activación de los mecanismos bactericidas humorales del LA, especialmente la vía alternativa del



sistema del complemento. El fluido peritoneal normal tiene una eficaz actividad bactericida contra bacterias Gram negativas y algunas Gram positivas, así como contra *Candida albicans*, mediada principalmente por el sistema del complemento (110-114). Esta actividad es similar a la observada en exudados peritoneales malignos (19), y muy superior a la observada en el LA de pacientes cirróticos (112,113).

*E. coli* es la bacteria más prevalente que causa PBE. La presencia de lipopolisacáridos en la pared bacteriana es uno de los principales activadores de la vía alternativa del sistema complemento. Sin embargo, algunas cepas virulentas de bacterias Gram negativas (sobre todo aquellas con presencia de ácido siálico en la membrana, como las k1) pueden eludir este mecanismo de defensa (115). Por otra parte, la existencia de factores de virulencia en las cepas responsables de la infección puede tener consecuencias clínicas. Así, los episodios de PBE debidos a cepas encapsuladas de *E. coli* en pacientes cirróticos tienen una tasa más alta de complicaciones y mortalidad que aquellos causados por cepas no encapsuladas (93).

La amplia variabilidad notificada de incidencia de PBE en pacientes cirróticos está probablemente relacionada con diferentes características clínicas y analíticas de estos pacientes. Los pacientes cirróticos que desarrollan infección del LA tienen habitualmente una enfermedad hepática más avanzada y unos niveles más bajos de proteínas en LA (1,116). Varios factores han sido implicados en la predisposición de los pacientes cirróticos con ascitis al desarrollo de PBE.

Aquellos pacientes con bajos niveles en LA de proteínas totales (28) y de C<sub>3</sub> (26) están predispuestos a esta complicación. Existe una relación directa entre estos factores de riesgo (26). De hecho, los pacientes con bajos niveles en LA de proteínas totales o factores del complemento

tienen menos actividad opsonizante y bactericida del LA y están predispuestos a desarrollar PBE (27). La probabilidad de desarrollar el primer episodio de PBE está también incrementado en los pacientes cirróticos con unos niveles de proteínas totales en LA menores de 1gr/dL, comparados con pacientes con niveles más altos de proteínas (24% vs. 4% respectivamente, a los 3 años de seguimiento) (117).

La causa de los bajos niveles de factores de complemento en los pacientes cirróticos, que puede conducir a una probabilidad incrementada de desarrollo de PBE, está probablemente relacionada con tres factores:

- 1) Descenso en la síntesis, que depende del grado de insuficiencia hepática: Andreu y colaboradores (118) demostraron que el nivel sérico de bilirrubina es un factor predictivo independiente del primer episodio de PBE en pacientes cirróticos con ascitis durante el seguimiento a largo plazo.

- 2) Dilución en el LA: un tratamiento diurético efectivo incrementa la concentración de las proteínas totales y la capacidad bactericida del LA (119), incluso en pacientes recuperados de un episodio previo de PBE (120). La diuresis puede teóricamente ser un mecanismo efectivo para prevenir la PBE en pacientes cirróticos con ascitis. La paracentesis terapéutica es un procedimiento rutinario ampliamente utilizado para la eliminación del LA en pacientes cirróticos con ascitis. Afortunadamente, en estos casos la capacidad bactericida del LA no parece disminuir después de paracentesis repetidas, a pesar de un descenso del complemento sérico (121,122), y no parece aumentar el riesgo de desarrollar una PBE. Solà y colaboradores (123) demostraron que el riesgo a corto y largo plazo de desarrollo de PBE en pacientes cirróticos con ascitis tensa tratados con paracentesis evacuadora de gran volumen fue similar a aquellos tratados con diuréticos.

3) Aumento del consumo de los factores del complemento: una vez las bacterias Gram negativas entran en el LA, la presencia de lipopolisacáridos en la pared bacteriana activa la vía alternativa del complemento, lo que da lugar a la lisis de la bacteria y simultáneamente al consumo de los componentes implicados del complemento. Este proceso promueve una depresión progresiva de la capacidad funcional del sistema antimicrobiano del LA (124). Estos mecanismos patogénicos nos ayudan a explicar porqué los pacientes con niveles bajos de factores de complemento en LA, y por tanto con una pobre actividad bactericida del LA, están predispuestos a la PBE, ya que en estos casos la llegada de bacterias no puede ser seguida de la lisis y aclaramiento de las mismas (125). Un hecho que ilustra este mecanismo es que la DIS con norfloxacino hace aumentar la cifra de C<sub>3</sub> en LA (68), probablemente como consecuencia de una disminución del consumo de los factores del complemento.

### 3.2 Factores predisponentes

Han sido descritos diversos factores que condicionan un alto riesgo de infección bacteriana, especialmente PBE, en pacientes cirróticos. Generalmente ocurren en sujetos con insuficiencia hepática avanzada, y sobre todo ante descompensaciones graves de la enfermedad (126). La tabla 3.1 detalla los factores predisponentes para la PBE en pacientes cirróticos con ascitis que han sido estudiados hasta el momento.

Se ha confirmado que el grado de insuficiencia hepática, la concentración de proteínas totales en LA  $\leq 1'0$  gr/dL, la HDA y el antecedente de PBE predisponen al desarrollo de episodios de PBE.

**Tabla 3.1: Factores predisponentes de PBE en pacientes cirróticos con ascitis**

<p><b>1. Factores confirmados.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>* Grado de insuficiencia hepática</li><li>* HDA</li><li>* Baja concentración de proteínas en LA</li><li>* Antecedente de PBE</li></ul>
<p><b>2. Factores posibles pero no confirmados.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>* Infecciones del tracto urinario</li><li>* Sondaje vesical</li><li>* Catéteres intravasculares</li><li>* Paracentesis terapéuticas de gran volumen</li><li>* Niveles altos de hierro libre ó concentración baja de transferrina en LA</li></ul>
<p><b>3. Factores que probablemente no predisponen a la PBE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>* Paracentesis diagnósticas</li><li>* Endoscopia digestiva</li><li>* Escleroterapia o ligadura de varices esofágicas</li><li>* Hepatocarcinoma</li><li>* Alcoholismo</li></ul>

### Factores confirmados

Como ya ha sido comentado, la gravedad de la insuficiencia hepática es, probablemente, el principal factor predisponente para desarrollar una PBE. Más del 70% de pacientes cirróticos que desarrollan una PBE se encuentran en estadio C de la clasificación de Child-Pugh, y el resto pertenecen al estadio B (118,127). Es extremadamente raro que un paciente en estadio A de la clasificación de Child-Pugh desarrolle una PBE, de tal forma que ante la sospecha de PBE en un paciente del grado A, debe descartarse siempre la posibilidad de que se trate de una peritonitis bacteriana secundaria a algún proceso séptico intraabdominal (118).

Los pacientes cirróticos con un episodio agudo de HDA tienen un riesgo aumentado de desarrollar infecciones bacterianas, particularmente PBE (65,67). El 20% de los pacientes cirróticos con HDA presentan una infección bacteriana en el momento del ingreso (24), y entre el 30% y el 40% de los pacientes previamente no infectados desarrollan una infección nosocomial, habitualmente durante los primeros días del ingreso (24,65,67). Esta incidencia es aún más alta entre los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (128). Diversos factores podrían condicionar esta alta incidencia de infección entre los pacientes cirróticos con HDA. Así, frecuentemente son sometidos a maniobras diagnósticas y terapéuticas agresivas, con potencial contaminante del medio interno, tales como endoscopia y escleroterapia de urgencia, taponamiento con balón, cateterización venosa central o intubación orotraqueal. Por otra parte, se ha demostrado en ratas un aumento de la TB a los ganglios linfáticos después de la exposición a shock hemorrágico (88,129) y que, además, ese aumento de incidencia es mayor en ratas cirróticas que en animales sanos (74). Este insulto también induce bacteriemia de gérmenes entéricos en humanos sanos (130). Además, en pacientes con

cirrosis se ha observado que la DIS con norfloxacino disminuye la TB (131) y también la incidencia de PBE durante los episodios de HDA (67). La hemorragia aguda también deprime la función del SRE (23) e incrementa la PI en ratas (88,89). Estas importantes alteraciones durante la HDA explican, al menos en parte, la alta incidencia de infección en estos pacientes.

Muchos de los episodios de HDA en estos pacientes son secundarios a la rotura de varices esofágicas y/o gástricas. El tratamiento inicial consiste habitualmente en la esclerosis o ligadura endoscópica de las varices y la administración de drogas vasoactivas tales como la vasopresina o la somatostatina y sus análogos. Si bien la vasopresina no se utiliza actualmente para el control de la HDA, debido a los numerosos efectos secundarios causados por la vasoconstricción, su efecto sobre la vasculatura intestinal puede aumentar la incidencia de TB (55). De hecho, se ha observado PBE inducida por la administración intra-arterial de vasopresina (86).

La presencia de ascitis es un prerrequisito para el desarrollo de PBE. Sin embargo, sólo algunos pacientes cirróticos con ascitis presentan esta complicación, cuyo riesgo depende, entre otros factores, de la integridad de los factores defensivos del LA. La incidencia de PBE en pacientes hospitalizados con cirrosis y proteínas totales en LA  $\leq 1$  gr/dL varía entre el 15% y el 27% (26,28), lo que supone multiplicar la incidencia por 10 en relación a los enfermos con niveles superiores a 1 g/dL (28). Por contra, los pacientes con niveles altos de proteínas en LA raramente desarrollan PBE, de forma que debe considerarse la posibilidad de peritonitis bacteriana secundaria en estos casos (132). Resulta interesante destacar el hecho que los niveles bajos de proteínas en LA constituyen también el factor predisponente más importante para desarrollar un primer episodio de PBE durante el seguimiento a largo plazo (118). Es más,

recientemente Guarner y colaboradores identificaron los subgrupos de mayor riesgo entre estos pacientes. Así, en su serie de 109 pacientes con cirrosis sin antecedentes de PBE y con niveles bajos de proteínas en LA seguidos prospectivamente, la bilirrubinemia  $> 3.2$  mg/dL y la plaquetopenia  $< 98.000/\mu\text{L}$  predijeron de forma independiente el riesgo de desarrollar el primer episodio de PBE (133).

Los supervivientes a un episodio de PBE tienen un riesgo incrementado de desarrollar un nuevo episodio de PBE. Titó y colaboradores (134) estudiaron un grupo de 75 pacientes cirróticos que sobrevivieron a un episodio de PBE y encontraron una probabilidad de recurrencia de la PBE del 43% a los 6 meses, 69% al año y 74% a los 2 años. Los pacientes con insuficiencia hepática grave y/o bajos niveles de proteínas totales en LA estuvieron particularmente predispuestos a la recidiva de la PBE. Otros autores han observado resultados similares (135,136).

#### Factores posibles pero no confirmados

Otros factores asociados a una mayor incidencia de PBE son las infecciones urinarias. La bacteriuria y la infección franca del tracto urinario son frecuentes en los cirróticos, especialmente en las mujeres (1, 31). Ho y colaboradores observaron una prevalencia de bacteriuria 6 veces superior en cirróticos con PBE extrahospitalaria frente a pacientes con ascitis cirrótica no infectada. Además, la tasa de bacteriuria fue aún mayor entre los pacientes con PBE recurrente frente a los que ingresaron por el primer episodio (137). Esta asociación probablemente no es más que un reflejo de la alteración de los mecanismos defensivos del cirrótico frente a las infecciones bacterianas en general.

Es conocido que el sondaje vesical es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones urinarias en medio hospitalario, de forma que

este antecedente consta hasta en el 80% de los pacientes con infecciones urinarias nosocomiales (138). En los cirróticos se ha observado que un 50% de los pacientes que presentan infección urinaria son o han sido portadores de sonda vesical (139). Es más, los pacientes que desarrollan PBE nosocomial son habitualmente portadores de catéteres urinarios (64). Si se tiene en cuenta que, además, la colocación de estos catéteres es innecesaria en la mayoría de las ocasiones en que se indica (140), se comprende la importancia de evitar su uso a menos que sea absolutamente imprescindible.

En cuanto a los catéteres intravasculares, entre el 4% y el 20% de los episodios de bacteriemia en los pacientes cirróticos están relacionados con contaminación del catéter y/o infección de los tejidos blandos (141,142). Aunque no se ha demostrado una relación directa entre su uso y la PBE, las deficiencias inmunes del cirrótico parecen facilitar la contaminación del LA a partir de los episodios de bacteriemia, lo que puede conducir al desarrollo eventual de PBE. Nuevamente es aconsejable la restricción del uso de estas técnicas al mínimo imprescindible.

La paracentesis evacuadora es una técnica eficaz en el tratamiento de pacientes con ascitis tensa o refractaria (143,144). No obstante, las paracentesis repetidas en pacientes cirróticos disminuyen la concentración de proteínas y de  $C_3$  en LA (121). Un estudio comparó los efectos sobre la capacidad opsonizante y los niveles de  $C_3$  en LA de los diuréticos frente a una paracentesis evacuadora de gran volumen seguida de la administración de diuréticos (122). Ambos parámetros aumentaron en el grupo tratado exclusivamente con diuréticos, mientras que en el grupo tratado con diuréticos y paracentesis los niveles de  $C_3$  en LA disminuyeron y no se produjo el aumento de la capacidad opsonizante observado en el otro grupo. Sin embargo, las paracentesis repetidas



podrían, teóricamente, aumentar el riesgo de desarrollar PBE. Solà y colaboradores (123) compararon prospectivamente la incidencia de PBE a corto y largo plazo en un grupo de cirróticos con ascitis tratados con diuréticos frente a otro tratado con paracentesis repetidas. Aunque la incidencia a corto plazo fue discretamente superior en el grupo tratado con diuréticos, la probabilidad al año de desarrollar PBE fue similar en ambos grupos. Si bien este resultado sugiere la inocuidad de las paracentesis repetidas en cuanto al riesgo de PBE, debe tenerse en cuenta que en el grupo de pacientes tratados con paracentesis, sólo un 40% de ellos precisó más de una paracentesis durante el seguimiento. Por tanto, son necesarios más estudios para determinar hasta qué punto las paracentesis evacuadoras repetidas suponen o no un riesgo aumentado para desarrollar una PBE.

La comunicación peritoneo-venosa o shunt de LeVeen, una alternativa al tratamiento de la ascitis refractaria resulta hoy día de dudosa utilidad por la alta tasa de complicaciones, principalmente obstrucción del catéter e infección del mismo por gérmenes Gram positivos, PBE, coagulación intravascular diseminada y trombosis venosas (145). En los pacientes en los que se logra eliminar la ascitis, el desarrollo de PBE no tiene, lógicamente, lugar.

Se ha sugerido que los niveles bajos de transferrina en LA podrían predisponer al desarrollo de PBE por favorecer niveles elevados de hierro libre, que constituye un importante factor de crecimiento para determinados microorganismos. Esta hipótesis se apoya en un estudio experimental que demostró *in vitro* que la adición de transferrina a un cultivo de *E. coli* en LA suplementado con hierro libre, inhibió el crecimiento bacteriano (146). Sin embargo, no hay datos clínicos que permitan extraer conclusiones válidas.

### Factores que probablemente no predisponen a la PBE

Por otra parte, se ha demostrado la inocuidad de diversas técnicas a las que inicialmente se les atribuyó riesgo aumentado para el desarrollo de PBE. Conn sugirió que la paracentesis diagnóstica podría favorecer la PBE (147). Sin embargo, posteriormente este procedimiento ha demostrado ser extraordinariamente seguro, con una tasa de BA polimicrobiana como consecuencia de la punción accidental de un asa intestinal inferior al 1% que, además, raramente progresan hacia la peritonitis clínica (148,149).

En un estudio retrospectivo se notificó una incidencia de PBE del 3% después de escleroscopia de varices esofágicas (150). Además, Rolando y colaboradores (151) observaron una mayor incidencia de infección bacteriana en cirróticos sometidos a escleroterapia de urgencia frente a escleroscopia electiva. Sin embargo, la profilaxis antibiótica a corto plazo no disminuye la incidencia de episodios bacteriémicos en pacientes que reciben escleroterapia de urgencia, lo que sugiere que el riesgo elevado de infección está en relación con la HDA y no con el procedimiento endoscópico (152). Además, estudios más recientes con escleroterapia y ligadura endoscópica de varices observaron bacteriemia post-procedimiento en el 16% al 40% de las ocasiones, generalmente por gérmenes Gram positivos, sin que esto comportara episodios de PBE que pudieran relacionarse con el procedimiento endoscópico (153,154).

Existe una alta proporción de pacientes cirróticos que desarrollan carcinoma hepatocelular a lo largo de su evolución, lo que puede deprimir aún más el sistema inmune y favorecer, teóricamente, un aumento de la incidencia de infecciones bacterianas. De hecho, un 20% de los pacientes ingresados por PBE son portadores de hepatocarcinoma (155). Sin embargo, dos estudios han demostrado que la incidencia de infecciones

bacterianas y PBE es similar en pacientes cirróticos con y sin hepatocarcinoma, lo que sugiere que el desarrollo de PBE en estos pacientes depende de la gravedad de la insuficiencia hepática y no del desarrollo del tumor (127,156).

Por último, existen numerosas evidencias clínicas que sugieren que el alcohol predispone a las infecciones, tanto en sujetos sanos (157) como en cirróticos (158). Sin embargo, Andreu y colaboradores (118) no encontraron valor predictivo independiente de la ingesta alcohólica para el desarrollo de PBE en una serie prospectiva de 110 pacientes.

### **3.3 Tratamiento**

La PBE es una grave infección capaz de precipitar numerosas complicaciones potencialmente letales (shock séptico, disfunciones circulatoria y renal progresivas, fallo hepático). Por ello la administración de antibióticos debe iniciarse lo más precozmente posible, sin esperar a la identificación del germen causal (159).

#### Terapia antimicrobiana

El antibiótico ideal para tratar a estos pacientes debe cumplir tres requisitos básicos: en primer lugar, debería tener actividad sobre las enterobacterias que, como se ha comentado con anterioridad, son los gérmenes que con mayor frecuencia ocasionan la PBE; en segundo lugar debería alcanzar concentraciones eficaces en sangre y también en LA, y por último, debería estar exento de efectos adversos sobre las funciones hepática y renal.

En la tabla 3.2 se resumen los antibióticos evaluados en la literatura para el tratamiento de la PBE.

<b>Tabla 3.2: Antibióticos evaluados en el tratamiento de la PBE</b>
--

<b>1. Tratamiento clásico:</b>
* Ampicilina-gentamicina.
<b>2. Cefalosporinas de tercera generación:</b>
* <b>Cefotaxima<sup>1</sup></b> .
* Cefotaxima-amoxicilina.
* Ceftriaxona.
* Ceftazidima.
* Cefizoxima.
<b>3. Otros betalactámicos:</b>
* Piperacilina.
* Aztreonam.
* <b>Amoxicilina-ácido clavulánico<sup>2</sup></b> .
<b>4. Quinolonas orales:</b>
* Pefloxacina.
* Ofloxacina <sup>3</sup> .

<sup>1</sup> Tratamiento empírico de elección (Felisart, 1985).

<sup>2</sup> Alternativa a la cefotaxima, de similar eficacia y menor coste (Ricart, 2000).

<sup>3</sup> Tratamiento oral de elección (Navasa, 1996).

Clásicamente, la asociación de un betalactámico, generalmente ampicilina o una cefalosporina de primera ó segunda generación, con un aminoglucósido, gentamicina o tobramicina constituían las pautas más utilizadas en el tratamiento de la PBE en pacientes cirróticos con ascitis (8). Estas combinaciones presentaban una alta tasa de sensibilidad *in vitro* de las bacterias más frecuentemente aisladas en las infecciones de los pacientes cirróticos. Sin embargo, en la práctica clínica se ponían de manifiesto dos inconvenientes. Por una parte, la tasa de curación era baja, con tasas del 50-60 %, asociadas también a altas tasas de mortalidad (159-161). Y por otro, el desarrollo de una elevada nefrotoxicidad (160,162,163).

La cefotaxima es una cefalosporina de tercera generación con un amplio espectro de acción que comprende la mayoría de los gérmenes responsables de infecciones graves en pacientes cirróticos, con las ventajas de no ser nefrotóxica y de alcanzar concentraciones adecuadas en LA (164). En 1985, Felisart y colaboradores (161) publicaron un estudio clave que modificó la pauta terapéutica habitual de la PBE. En este estudio se comparaba la eficacia y la seguridad de la cefotaxima a dosis de 2 gr cada 4 horas por vía intravenosa frente a ampicilina y tobramicina en el tratamiento de las infecciones bacterianas graves en los cirróticos. De los 86 episodios incluidos en la serie, 44 (51%) correspondieron a PBE. Considerando sólo estos episodios, se observó la curación de la infección en el 86% de los pacientes tratados con cefotaxima frente al 61% de los que recibieron ampicilina y tobramicina. La sensibilidad *in vitro* de las bacterias aisladas fue similar en ambos grupos. Los autores atribuyeron esta disparidad en la eficacia terapéutica a diferencias farmacológicas entre las dos pautas antibióticas. Así, el amplio margen terapéutico entre las dosis terapéuticas y las tóxicas en el caso de la cefotaxima permite, al contrario que con los aminoglucósidos, administrar dosis altas y conseguir niveles en sangre y en LA muy

superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de bacterias causantes de PBE (164). En el grupo tratado con cefotaxima, ningún paciente desarrolló nefrotoxicidad ni sobreinfección por bacterias resistentes, mientras que en el grupo tratado con ampicilina y tobramicina el 7% de los pacientes presentaron nefrotoxicidad y el 15% sobreinfección bacteriana. La diferencia observada en cuanto a la supervivencia al alta hospitalaria, que fue del 73% en los pacientes tratados con la cefalosporina frente al 61% de los que recibieron aminoglucósidos, no alcanzaron la significación estadística. A raíz de este estudio, la cefotaxima pasó a considerarse la terapéutica antibiótica empírica de primera elección en la PBE de los pacientes con cirrosis.

Posteriormente se han publicado varios estudios diseñados con la finalidad de establecer la dosis y la duración más adecuadas del tratamiento con cefotaxima en pacientes cirróticos con PBE. Así, Runyon observó que la pauta de 2 gr cada 8 horas es igualmente eficaz administrada durante 5 ó 10 días (165), y Rimola que la de 2 gr cada 12 horas es tan eficaz como 2gr cada 6 horas (166). Por su parte, Fong y cols (167) observaron que el tratamiento antibiótico puede finalizarse una vez la cifra total de PMN en LA desciende por debajo de 250/ $\mu$ L, sin que ello incremente las tasas de recurrencia ni de mortalidad, en comparación con las obtenidas con la duración estándar de 10-14 días.

Otras cefalosporinas que no han sido evaluadas tan extensamente pero que también se han mostrado útiles para el tratamiento de la PBE son la ceftriaxona (168-171), ceftazidima (172) y cefizoxima (173).

La combinación cefotaxima-amoxicilina no parece presentar ventajas frente a la cefotaxima sola (174). La piperacilina no parece un fármaco adecuado en la PBE, ya que en una corta serie de pacientes la tasa de resistencias *in vitro* de los gérmenes aislados fue de más del 40% (175).

El tratamiento con aztreonam se asocia a altas tasas de sobreinfección por gérmenes resistentes y de mortalidad (176), y su utilidad es inferior a la de la cefotaxima (177).

*E. coli* y otros BGN producen beta-lactamasas capaces de hidrolizar la amoxicilina y otros antibióticos como ampicilina, piperacilina ó mezlocilina. Esto neutraliza la acción bactericida de la amoxicilina, limitando su utilidad. La acción bactericida se restituye al asociar ácido clavulánico, gracias a su efecto inhibitor de las beta-lactamasas bacterianas. Así, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico posee un amplio espectro antibacteriano que incluye CGP y numerosos BGN (178). Tiene una buena absorción por vía oral y alcanza niveles séricos terapéuticos a los 40-120 minutos tras la ingestión. Asimismo, presenta una rápida penetración en líquido ascítico y pleural (179). Estas características farmacocinéticas y el amplio espectro antimicrobiano de esta asociación la hace teóricamente atractiva para el tratamiento de las infecciones bacterianas del cirrótico, en especial la PBE, tal como ha sido demostrado recientemente (179-181).

La mayoría de los pacientes con PBE presentan un estado general conservado en las fases iniciales del proceso. Esta circunstancia permitiría teóricamente utilizar pautas terapéuticas por vía oral, siempre y cuando los antibióticos administrados alcancen concentraciones adecuadas en suero y LA. Las quinolonas orales pefloxacina y ofloxacina penetran bien en LA, son activas frente a BGN y también sobre algunos CGP y, por tanto, cumplen los requisitos teóricos para ser efectivas en el tratamiento de la PBE no complicada en pacientes cirróticos (182,183). La pefloxacina fue eficaz en una corta serie de pacientes (184), mientras que la ofloxacina ha sido evaluada de forma más rigurosa en un ensayo multicéntrico aleatorizado llevado a cabo por Navasa y colaboradores (185). En este estudio observaron que la eficacia de ofloxacina oral fue

similar a la de cefotaxima endovenosa en 133 pacientes con PBE no complicada.

### Expansión intravascular con albúmina

La PBE es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal (186). Además, su aparición se asocia a un mal pronóstico de la PBE, pues muchos pacientes fallecen a causa de la misma, incluso a pesar de la resolución de la infección (187,188). Además, la presencia de insuficiencia renal antes del desarrollo de la PBE también se asocia con un peor pronóstico (189). En un estudio con 252 episodios de PBE en 197 pacientes llevado a cabo por Follo y colaboradores (187) se observó deterioro de la función en el 33% de los mismos, cumpliendo criterios de fallo renal funcional en todos ellos. La evolución fue a la progresión en 35 casos (42'2%), persistencia no progresiva en 27 (32'5%) y resolución en 21 (25'3%). El principal factor predictivo independiente de mortalidad fue el desarrollo de insuficiencia renal. Esta disfunción renal ocurre en pacientes con altas concentraciones de citoquinas en suero y LA, y se asocia con marcada activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (188). Se considera que la causa de esta activación es un descenso en el volumen efectivo de llenado arterial como consecuencia de la alteración hemodinámica secundaria a la infección (187,188). La infusión de albúmina (190,191) y, en menor medida, de otros expansores plasmáticos como dextrano 70 y poligelina (190), previene la disfunción renal tras paracentesis de gran volumen, cuya patogenia guarda grandes paralelismos con la insuficiencia renal desencadenada por la PBE.

Sort y colaboradores (192) demostraron en un estudio aleatorizado publicado en 1999 que la expansión del volumen intravascular con albúmina en pacientes cirróticos con PBE disminuye la incidencia de disfunción renal y mejora la supervivencia. En este estudio se trataron 63



pacientes con cefotaxima y otros 63 con cefotaxima y albúmina intravenosa. La dosis de cefotaxima se ajustó según el grado de insuficiencia renal, mientras que la albúmina se administró a razón de 1'5 gr/kg de peso en el momento del diagnóstico y 1 gr/kg al tercer día de evolución. La tasa de resolución de la infección fue similar en ambos grupos (94% en el grupo cefotaxima frente a 98% en el grupo cefotaxima-albúmina). La disfunción renal irreversible ocurrió en el 33% del grupo cefotaxima frente al 10% en el grupo cefotaxima-albúmina. Similarmente, la tasa de mortalidad intrahospitalaria fue menor en el grupo cefotaxima-albúmina (10% frente a 29%,  $p=0'01$ ), efecto que también se observó en la mortalidad a los tres meses (22% frente a 41%,  $p=0'03$ ). Los niveles de actividad renina plasmática fueron mayores en el grupo cefotaxima, y los mayores valores se observaron en los pacientes que desarrollaron disfunción renal.

#### Otras medidas

Un consenso sobre PBE en la cirrosis hepática publicado recientemente (37) recomienda adoptar las siguientes medidas generales, además de lo expuesto con anterioridad en el presente capítulo:

- Dado que la PBE es causa de deterioro de la función renal parece aconsejable evitar, hasta la curación de la infección, todas aquellas maniobras que pueden favorecer el deterioro de la función renal, como la administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos, la administración de diuréticos o la realización de paracentesis evacuadoras. Sin embargo, en los pacientes con ascitis a tensión que causa disconfort clínico es recomendable realizar paracentesis aliviadoras de pequeño volumen (menos de 4 litros) asociadas a expansión plasmática.

- Se recomienda evitar todas aquellas causas que favorecen la aparición de encefalopatía hepática como estreñimiento, diuréticos, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico.

Finalmente, los datos disponibles en la actualidad permiten extraer las siguientes conclusiones en cuanto al tratamiento de la PBE en pacientes cirróticos:

1) La cefotaxima es el tratamiento empírico de primera elección ante la sospecha de PBE, siendo una alternativa probablemente válida y más económica la amoxicilina-ácido clavulánico.

2) Si bien la PBE se considera una complicación de diagnóstico y tratamiento hospitalario, es posible el tratamiento ambulatorio con quinolonas orales en pacientes seleccionados.

3) Una vez se disponga del antibiograma, se debe cambiar o no el tratamiento antibiótico de acuerdo a la sensibilidad *in vitro* del microorganismo aislado, la evolución clínica del paciente y el coste de los antibióticos considerados. Debe monitorizarse clínicamente al paciente, realizando paracentesis seriadas de control si la evolución no es satisfactoria.

4) La utilización de albúmina es recomendable, si bien son necesarios más estudios que identifiquen aquellos subgrupos de pacientes con PBE en los que la administración de dicho expansor plasmático sea innecesaria ó ineficaz.

### 3.4 Profilaxis

El desarrollo de PBE en pacientes con cirrosis se asocia a altas tasas de morbilidad y mortalidad, y determina un mal pronóstico a largo plazo durante el seguimiento en los supervivientes. Por ello, la búsqueda e instauración de medidas profilácticas tendentes a disminuir la incidencia de PBE en este grupo de pacientes es una constante de toda actividad clínica o investigadora centrada en este proceso.

La observación de factores asociados a la PBE, pero cuya relación con su desarrollo es indirecta, ha dado pie a sugerir diversas medidas tendentes a reducir la incidencia de la PBE, tales como mejorar el estado nutricional (193), reducir el tiempo de hospitalización (1) ó evitar instrumentalizaciones innecesarias (194). El abandono del hábito etílico ha sido propuesto como medida protectora (157), pero otros autores no han observado que la ingesta de alcohol sea un factor que modifique la tasa de incidencia de la PBE (118). Asimismo, la prevención de otras complicaciones de la cirrosis, como ascitis, HDA o encefalopatía hepática también previene, teóricamente, la PBE.

En un estudio, Ho y colaboradores (137) observaron una alta tasa de bacteriurias asintomáticas (61'4%) en pacientes cirróticos con PBE extrahospitalaria, en comparación con pacientes cirróticos con ascitis sin PBE (7'3%). En el 98% de los casos, hubo concordancia del germen aislado en orina y en LA. Los autores sugirieron la posible utilidad de la detección y tratamiento de las bacteriurias asintomáticas como estrategia de prevención de la PBE. Sin embargo, el estudio no establecía relación de causalidad de la asociación observada, ya que se desconocía si la bacteriuria precede o no a la PBE. Por tanto, para comprobar esta hipótesis serían necesarios estudios clínicos diseñados específicamente.

Runyon y Van Epps (119) propusieron que el tratamiento diurético podría prevenir el desarrollo de PBE en pacientes cirróticos con ascitis, ya que los diuréticos aumentan la concentración de componentes del complemento y la capacidad opsonica del LA en los pacientes cirróticos con o sin antecedentes de PBE previa (121,122,195). Sin embargo, el efecto profiláctico de los diuréticos es difícil de confirmar, ya que prácticamente todos los pacientes cirróticos con ascitis requieren tratamiento diurético para el control de su ascitis.

El shunt portocava quirúrgico ha sido utilizado ampliamente para el tratamiento de la HDA relacionada con la HTP y la ascitis en pacientes cirróticos. Un estudio retrospectivo evaluó la probabilidad de desarrollar HDA, ascitis o PBE en un grupo de pacientes cirróticos sometidos a derivación portocava quirúrgica por un episodio de HDA por varices esofágicas, y lo compararon con la incidencia observada en un grupo tratado con escleroterapia o transección esofágica (196). La probabilidad de los eventos citados durante el seguimiento fue menor, con diferencias estadísticamente significativas, en el grupo tratado con derivación portocava quirúrgica. Este estudio sugiere que el desarrollo de algunas de las complicaciones más graves de la cirrosis podrían prevenirse anulando la HTP. Sin embargo, la mortalidad peroperatoria de la derivación portocava es alta, especialmente en pacientes con estadio C de Child-Pugh (197). Además, el agravamiento de la función hepatocelular y consiguiente desarrollo de encefalopatía hepática aguda y crónica es también muy frecuente tras el procedimiento (198,199), por lo que en la actualidad no se considera un procedimiento adecuado en la profilaxis de la PBE.

Recientemente se ha empleado la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) como alternativa menos agresiva en el tratamiento de la HDA por varices esofago-gástricas y de la ascitis refractaria (200-203).

La mortalidad a corto plazo parece menor que la observada con la derivación portocava quirúrgica (197,202-205). Resulta muy eficaz en el control de la ascitis refractaria, lo que evita teóricamente el desarrollo de PBE. De hecho, la incidencia observada de esta complicación durante el seguimiento es muy baja (205). Sin embargo, no existen ensayos controlados diseñados específicamente con el fin de evaluar el efecto de la DPPI sobre la incidencia de la PBE. Por último, los pacientes portadores de DPPI tienen una alta incidencia de encefalopatía y de obstrucción de la derivación, lo que obliga a múltiples manipulaciones y eleva los costes del seguimiento (200-204). Por todo ello, ha llegado a cuestionarse la indicación de la DPPI en la ascitis refractaria (201,206). La DPPI no supone, por tanto, una alternativa razonable para la profilaxis de la PBE. No obstante, en la actualidad se están evaluando los DPPI recubiertos, que se asocian a una menor tasa de obstrucción, por lo que habrá que esperar a conocer más datos derivados de este avance técnico (207).

Como ya ha sido expuesto, la mayoría de los episodios de PBE son causados por BGN procedentes de la flora bacteriana intestinal (1). Así, la inhibición o erradicación de los mismos puede, teóricamente, prevenir el desarrollo de PBE y otras infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis. Este método de profilaxis ha sido ampliamente evaluado en múltiples estudios en modelos experimentales y también en pacientes cirróticos.

### Concepto de descontaminación intestinal selectiva

La DIS consiste en la inhibición de la flora intestinal Gram negativa y la preservación de la flora anaerobia. La preservación de las bacterias anaerobias parece especialmente importante para prevenir la colonización, sobrecrecimiento y posterior traslocación de nuevas bacterias potencialmente patógenas (208).

La administración de diversas combinaciones de antibióticos no absorbibles disminuye la incidencia de infecciones bacterianas de origen entérico en pacientes con leucemia aguda (209-212). Este esquema terapéutico también ha mostrado efectos beneficiosos en pacientes cirróticos con HDA (65). Sin embargo, el uso de tales combinaciones tiene múltiples inconvenientes, tales como efectos secundarios, sobrecrecimiento de bacterias patógenas resistentes a las pautas terapéuticas habituales y el elevado coste económico, especialmente en aquellos pacientes que precisan mantener el tratamiento durante un largo periodo de tiempo (213).

La norfloxacin presenta un perfil idóneo para su uso en la DIS, ya que se absorbe de forma incompleta en el intestino y es activa frente a la mayoría de las bacterias Gram negativas, con una actividad inapreciable frente a bacterias Gram positivas y a anaerobios (214). La administración de norfloxacin disminuye la tasa de incidencia de infecciones bacterianas causadas por BGN de origen entérico en pacientes con neutropenia, sin que se haya observado aparición de efectos secundarios significativos (215). En los pacientes con cirrosis, la norfloxacin inhibe de forma rápida y eficaz las bacterias aerobias Gram negativas de la flora intestinal, que se recuperan completamente a la semana de suspender el tratamiento (216). Por ello, se ha sugerido que su administración debe prolongarse

durante todo el periodo de tiempo en el que el riesgo de infección esté incrementado (216).

De acuerdo con la hipótesis patogénica de la PBE, expuesta con detalle en el punto 3.2, los gérmenes entéricos alcanzan los ganglios linfáticos mesentéricos en virtud de un proceso teórico de TB, para posteriormente pasar la torrente circulatorio y finalmente colonizar el LA. Si los mecanismos de defensa del LA no logran eliminar las bacterias, se produce su proliferación y desarrollo de la PBE (55). Los niveles de proteínas totales y de C<sub>3</sub> traducen el grado de actividad opsonizante del LA, de modo que los pacientes con bajos niveles de C<sub>3</sub> presentan un mayor riesgo de PBE (26,217). Igualmente, el riesgo de desarrollar PBE durante la estancia hospitalaria en cirróticos ingresados con ascitis estéril es aproximadamente 10 veces superior en aquellos con niveles de proteínas totales en LA  $\leq 1$  g/dL en comparación con los que presentan niveles superiores a 1 g/dL (28).

Such y colaboradores (68) trataron 14 pacientes cirróticos con ascitis y niveles bajos de proteínas en LA con norfloxacino, y compararon las variaciones en los niveles de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y proteínas totales con un grupo control de 14 pacientes de similares características. Observaron que los niveles de C<sub>3</sub> y proteínas totales se elevaron de forma significativa en los pacientes tratados, aumentando así la capacidad bactericida del LA, lo que sugería la posible utilidad de la norfloxacina para la profilaxis de la PBE en este grupo de pacientes.

Posteriormente, Runyon y colaboradores (73) observaron que la administración de norfloxacina reduce la tasa de incidencia de PBE en aproximadamente un 60% en el modelo animal de cirrosis inducida por tetracloruro de carbono.

Estas observaciones han dado lugar a múltiples estudios encaminados a investigar la eficacia de la profilaxis de la PBE con norfloxacin en pacientes cirróticos.

Las indicaciones actuales de profilaxis con norfloxacin en pacientes con cirrosis se resumen en la tabla 3.3.

Tabla 3.3:	<b>Indicaciones de profilaxis de la PBE con norfloxacin en pacientes cirróticos</b>
------------	---

<b>Indicaciones aceptadas</b>
<p><b>1. Pacientes ingresados con HDA, independientemente de la presencia de ascitis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 400 mg cada 12 horas por vía oral ó sonda nasogástrica, durante 7 días.</li> <li>* Previamente debe excluirse infección activa.</li> </ul> <p><b>2. Pacientes con antecedente de PBE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 400 mg cada 24 horas por vía oral, de forma indefinida ó hasta el trasplante hepático.</li> </ul>
<b>Indicaciones posibles, pero sin consenso en la actualidad</b>
<p><b>1. Pacientes ingresados con ascitis y proteínas totales en LA <math>\leq</math> 1'5 gr/dL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 400 mg cada 24 horas por vía oral durante la estancia hospitalaria.</li> </ul>



### Profilaxis en pacientes hospitalizados con HDA

Los pacientes cirróticos con HDA, independientemente de la presencia o ausencia de ascitis, presentan un riesgo elevado de desarrollar infecciones bacterianas graves, incluida la PBE, en los primeros días de hospitalización (24,67). Aproximadamente el 20% de estos pacientes están ya infectados en el momento del ingreso, mientras que otro 50% desarrollará una infección durante su estancia hospitalaria (36). Esta alta incidencia de infecciones bacterianas está probablemente relacionada, como ya ha sido expuesto con anterioridad, con una reducción de la actividad de los macrófagos y de las células de Kupffer (23) y un aumento de la TB durante el shock hemorrágico (95), pero no como consecuencia de la terapéutica endoscópica (218).

Se ha sugerido incluso que la infección bacteriana podría jugar un cierto papel en la patogenia de la hemorragia varicosa, actuando como desencadenante o perpetuador de la misma (219-221). Así, en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave y presencia de varices de gran tamaño con su pared sometida a una tensión elevada, la endotoxemia podría favorecer el sangrado por dos mecanismos (220). Por un lado, mediante inducción de la endotelina y, probablemente, de sustancias vasoconstrictoras derivadas de la ciclo-oxigenasa, se produciría una contracción de las células estrelladas del hígado, que produciría un aumento de la resistencia vascular portal intrahepática y, consecuentemente, un aumento de la presión intravaricosa. Y por otro lado, el aumento de producción de óxido nítrico y de prostaciclina, condicionarían una disminución de la agregación plaquetaria y, por ende, un deterioro de la hemostasia primaria.

Llovet y colaboradores (74) demostraron que la DIS con norfloxacin disminuía la incidencia de TB (69% vs 31%) en ratas cirróticas sometidas

a shock hemorrágico, fundamentalmente a expensas de una reducción de la traslocación de bacterias aerobias Gram negativas.

Dos estudios aleatorizados y controlados demostraron la eficacia de la administración de antibióticos orales para la prevención de infecciones bacterianas en los cirróticos con HDA.

En el primero de ellos, llevado a cabo por Rimola y colaboradores (65), 140 pacientes cirróticos consecutivos que ingresaron por HDA, fueron aleatorizados en dos grupos. El grupo I (68 pacientes) recibió una combinación de antibióticos orales no absorbibles (gentamicina, vancomicina y nistatina, o neomicina, colistina y nistatina) desde la inclusión en el estudio hasta las 48 siguientes al cese de la hemorragia o hasta la cirugía urgente o la muerte en aquellos casos en los que no se controló la hemorragia. El grupo control (grupo II), constituido por 72 pacientes, no recibió tratamiento antibiótico. La incidencia de PBE fue significativamente inferior en el grupo I (9%), en comparación con la observada en el grupo II (21%). Este efecto beneficioso también se observó en relación con las infecciones bacterianas consideradas en su conjunto (16% vs 35%,  $p < 0,025$ ).

En el segundo estudio, Soriano y colaboradores (67) estudiaron el efecto de la administración de norfloxacinó sobre la incidencia de infecciones bacterianas en 119 pacientes cirróticos ingresados por HDA. A su ingreso fueron aleatorizados en dos grupos. El grupo I (60 pacientes) recibió norfloxacinó a razón de 400 mg cada 12 horas por sonda nasogástrica durante 7 días, iniciando el tratamiento inmediatamente después de la endoscopia urgente. Los 59 pacientes restantes constituyeron el grupo control. En el grupo tratado observó una incidencia significativamente menor tanto de infecciones bacterianas en general (10% vs 37%), como de bacteriemia y/o PBE en particular (3% vs 17%). También se observó

una mortalidad ligeramente inferior en el grupo tratado (6'6% vs 11'8%), pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística. En los dos estudios, la reducción de las infecciones fue a expensas de las causadas por bacterias entéricas, sin cambios significativos en la incidencia de infecciones causadas por bacterias de probable origen extraintestinal.

Otros tres estudios controlados han investigado la utilidad de la antibioterapia sistémica para la prevención de infecciones bacterianas en los cirróticos con HDA. En el primero (128), la administración de ofloxacino (inicialmente intravenoso y posteriormente oral) asociado a un bolo de amoxicilina-clavulánico antes de cada endoscopia redujo la incidencia de infecciones bacterianas. Así, en este grupo un 20% desarrollaron infecciones bacterianas, frente al 66% en el grupo no tratado ( $p < 0'05$ ). En otro estudio, Pawels y colaboradores (222) investigaron la incidencia de infecciones bacterianas en 64 cirróticos con HDA y alto riesgo de infección bacteriana (Child-Pugh C ó Child-Pugh A-B que presentaran resangrado durante la estancia). El grupo de tratamiento (30 pacientes) recibió 1 gr de amoxicilina y 200 mg de clavulánico tres veces al día y ciprofloxacina 200 mg cada 12 horas. El tratamiento se administró hasta los 3 días siguientes al cese de la hemorragia, por vía intravenosa en las primeras 24 horas y por vía oral a continuación. La tasa de infecciones en el grupo control (34 pacientes) fue del 53%, significativamente superior a del grupo tratado, que fue del 13%. Además, el coste de todos los antibióticos utilizados, incluyendo los de la profilaxis, fue menor en el grupo que la recibió. Por su parte, Hsieh (223) investigó el papel de la ciprofloxacina oral en estos pacientes. En su serie, 60 pacientes recibieron 500 mg de ciprofloxacina oral o a través de sonda nasogástrica durante 7 días, a partir del momento de la endoscopia, y se comparó la incidencia de infecciones bacterianas con la de otros 60 pacientes de similares características que recibieron placebo. En el grupo tratado, la incidencia observada de infecciones bacterianas y de PBE fue

significativamente menor (10% vs 45% y 3'3% vs 13% respectivamente,  $p < 0'05$ ).

Por otra parte, Sábat y colaboradores (224) demostraron que la adición de antibióticos parenterales (ceftriaxona) no mejora el coste-eficacia de la norfloxacina oral en pacientes cirróticos con HDA.

En ninguno de los estudios citados se observaron efectos adversos graves asociados a los regímenes profilácticos, ni tampoco se incrementó la incidencia de infecciones por gérmenes resistentes. Además, los resultados de un metaanálisis reciente (225) indicaron un efecto beneficioso de la profilaxis antibiótica sobre la supervivencia en estos pacientes, sin diferencias entre los tratamientos intravenosos u orales.

Una limitación relativa de estos estudios es el análisis conjunto de las bacteriemias y las PBE, lo que limita la valoración del efecto de los tratamientos sobre la PBE exclusivamente. Esto se debe al escaso número de pacientes con ascitis incluidos en estos estudios. No obstante, el marcado descenso en la incidencia de todo tipo de infecciones bacterianas observado en los grupos que han recibido profilaxis, apoya que la profilaxis debe ser firmemente recomendada en los pacientes cirróticos con HDA. Además, en el metaanálisis anteriormente citado (225), cuando se consideraron exclusivamente los casos de PBE, un 95% de los pacientes incluidos en los grupos tratados quedaron libres del proceso, frente a un 87% en los grupos control.

Así, la constatación del efecto beneficioso de la profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos con HDA, ha llevado a la recomendación de su uso en un documento de consenso reciente (36). El régimen de primera elección es norfloxacina 400 mg cada 12 horas por sonda nasogástrica o vía oral durante 7 días, por la simplicidad de su administración y su menor coste

económico. No obstante, dada la alta tasa de infecciones bacterianas ya presentes en el momento del ingreso en estos pacientes, es mandatorio descartar infección activa antes de iniciar el tratamiento profiláctico.

#### Profilaxis a largo plazo en pacientes con episodios previos de PBE

El riesgo de presentar recurrencia en aquellos pacientes que han sufrido un episodio de PBE es, como ha sido expuesto con anterioridad, muy elevado, con un riesgo estimado al año entre el 35 y el 69% (118,134,135). Además la probabilidad de supervivencia tras un episodio de PBE es del 30% al año y del 20% a los dos años (35).

Ginés y colaboradores (226) llevaron a cabo un estudio aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo en el que evaluaron la eficacia de la profilaxis a largo plazo con norfloxacino para la prevención de la recurrencia de la PBE en 80 pacientes que se habían recuperado de un episodio de PBE. Se desestimaron aquellos pacientes con expectativa de vida muy corta utilizando para ello los siguientes criterios de exclusión: índice de Quick < 25%, bilirrubina > 10 mg/dL, creatinina > 2 mg/dL, presencia de encefalopatía crónica y/o diagnóstico o sospecha de hepatocarcinoma. A su inclusión en el estudio, los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de 40 pacientes para recibir norfloxacino 400 mg diarios o placebo, y fueron estrechamente seguidos. Ambos grupos fueron similares en cuanto a datos clínicos y de laboratorio, proteínas en LA, recuento de PMN en LA, número de episodios previos de PBE y microorganismo causante del episodio índice de PBE. En 6 pacientes de cada brazo se valoró periódicamente la flora fecal, comprobándose la descontaminación eficaz de BGN durante todo el seguimiento en el grupo de tratamiento. La tasa de recurrencia de PBE fue del 35% en el grupo control y del 12% en el grupo tratado ( $p=0'014$ ). Entre los pacientes que recurrieron, la proporción de BGN causantes de la PBE fue

significativamente inferior en el grupo tratado (20% vs 71%,  $p=0'0029$ ). La probabilidad de recurrencia al año fue inferior en el grupo tratado (20% vs 68%,  $p=0'0063$ ), fundamentalmente a expensas de las PBE causadas por BGN aerobios (3% vs 60%,  $p=0'0013$ ). Por contra, no hubo diferencias en la tasa de PBE causadas por otros microorganismos y con cultivo negativo (17% vs 20%,  $p=NS$ ). Las diferencias observadas en cuanto a tasas de recurrencia global y de PBE causadas por Gram negativos se mantuvieron al excluir del análisis a los pacientes no cumplidores del tratamiento. No se observaron diferencias con significación estadística en cuanto a supervivencia, número de reingresos ni incidencia de encefalopatía hepática.

La rufloxacina es una quinolona que tiene un amplio efecto sobre la flora intestinal aerobia Gram negativa y una vida media mucho mayor que la de la norfloxacina, por lo que resulta teóricamente atractiva para su uso en la profilaxis a largo plazo de la PBE. Así, Navasa y colaboradores (227) llevaron a cabo un estudio comparativo de rufloxacina (400 mg semanales) frente a norfloxacina (400 mg diarios) en profilaxis secundaria de la PBE. La probabilidad de recurrencia fue ligeramente superior en el grupo tratado con rufloxacina (31% vs 26%). Además, sólo se detectaron BGN como causantes de PBE en el grupo rufloxacina, lo que sugiere que este antibiótico podría causar un aumento en la incidencia de infecciones por bacterias Gram negativas RQ. La norfloxacina es, por tanto, un antibiótico más adecuado para llevar a cabo este tipo de profilaxis.

El excelente diseño del trabajo de Ginés (226) confiere gran validez a los resultados obtenidos, de forma que la utilidad de la profilaxis secundaria de la PBE con norfloxacina ha quedado claramente establecida, como se recoge en el documento de consenso del Club Internacional de la Ascitis anteriormente citado (36). No obstante, el desarrollo de PBE se asocia a mal pronóstico a largo plazo incluso recibiendo tratamiento profiláctico con

norfloxacino. Por ello, los pacientes en esta situación deben ser evaluados para trasplante y recibir profilaxis secundaria de la PBE hasta el momento del trasplante (36).

Finalmente, cabe hacer una importante puntualización respecto del efecto de la profilaxis de la PBE en cuanto a la supervivencia. En todos los estudios controlados publicados se observa una tendencia a una mayor supervivencia en el grupo que recibe profilaxis, aunque la diferencia no es significativa en ninguno de ellos (65-67,128,222,223,226,228-232). Este dato sugiere que las diversas pautas profilácticas tienen un efecto beneficioso en la supervivencia, pero probablemente el escaso número de pacientes incluidos en los estudios (además del hecho de que este beneficio es, probablemente, discreto) ha impedido alcanzar la significación estadística. De hecho, dos metaanálisis anteriormente citados han observado mejoría en la supervivencia. El primero de ellos incluyó estudios en pacientes cirróticos hospitalizados con HDA (225), mientras que el segundo, que incluyó estudios de metodología heterogénea, analizó ensayos clínicos de profilaxis a largo plazo (233).

#### Profilaxis en pacientes hospitalizados con niveles bajos de proteínas totales en LA

Como ya ha sido expuesto anteriormente, los pacientes cirróticos con bajos niveles de proteínas en LA tienen una alta incidencia de infecciones, especialmente PBE, durante la hospitalización (26-28).

En un estudio aleatorizado en 94 pacientes cirróticos no infectados ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos por distintos motivos, como HDA, ascitis, encefalopatía hepática y otros, se observó que la DIS previno infecciones bacterianas (228). El grupo tratado recibió una combinación de antibióticos orales no absorbibles (neomicina 1 gr,



colistina 1.500.000 U y nistatina 1.000.000 U cada 6 horas) ó norfloxacina (400 mg cada 12 horas) y la incidencia de bacteriemia fue del 8'8%, frente al 24'5% en el grupo control. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad. Los autores recomiendan el uso de DIS en pacientes cirróticos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, especialmente cuando el grado de insuficiencia hepática es elevado.

Soriano y colaboradores (66) llevaron a cabo un estudio prospectivo aleatorizado con el fin de demostrar la eficacia de la DIS con norfloxacina en 63 pacientes cirróticos hospitalizados con ascitis con niveles de proteínas en LA < 1'5 gr/dL. De ellos, 32 pacientes recibieron 400 mg/día de norfloxacina por vía oral durante toda la hospitalización, y la incidencia de infecciones bacterianas se comparó con la de un grupo control de 31 pacientes cirróticos no tratados de características similares. En el grupo tratado observó una menor incidencia tanto de infecciones bacterianas en general (3'1% vs 41'9%), como de PBE (0% vs 22'5%) y de infecciones extraperitoneales (3'1% vs 22'5%). Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. También se observó una tasa de mortalidad levemente inferior en el grupo tratado (6'2% vs 16'1%), pero sin alcanzar significación estadística. Por otra parte, no observó infecciones por gérmenes resistentes entre los pacientes tratados con norfloxacina, mientras que los efectos indeseables observados fueron mínimos y en ningún caso obligaron a discontinuar el tratamiento.

Por último, si bien la administración de tratamiento profiláctico a pacientes cirróticos hospitalizados con ascitis y niveles bajos de proteínas en LA parece eficaz para la prevención de infecciones bacterianas, no existe un consenso para recomendar su uso, ya que se considera que no está bien definido el subgrupo de pacientes que realmente podrían beneficiarse de esta medida (36).



### Profilaxis a largo plazo en pacientes con niveles bajos de proteínas en LA

Sin embargo, el riesgo de PBE en estos pacientes con niveles bajos de proteínas en LA no se restringe a los periodos de hospitalización. Llach y colaboradores (117) siguieron durante una media de  $21 \pm 22$  meses a 127 pacientes cirróticos que ingresaron para tratamiento de un episodio de ascitis, y que no tenían antecedentes de PBE. La tasa de incidencia de PBE durante el seguimiento fue del 11% al año y 15% a los 3 años. De las 33 variables que se recogieron al ingreso sólo una, el bajo nivel de proteínas totales en LA, alcanzó significación estadística para la predicción del desarrollo de PBE en el análisis multivariante. Así, la probabilidad de desarrollo del primer episodio de PBE a los 3 años fue del 24% en aquellos pacientes con proteínas en LA  $\leq 1$  gr/dL, y del 4% en aquellos con  $> 1$  gr/dL. Por su parte, Andreu y colaboradores (118) observaron una probabilidad superior al 50% de desarrollar el primer episodio de PBE tras un año de seguimiento en aquellos pacientes con cirrosis, ascitis y proteínas en LA  $\leq 1$  gr/dL y/o bilirrubina sérica  $> 2.5$  mg/dL. Cabe destacar que un 40% de los episodios de PBE fueron intrahospitalarios y el 60% lo fueron de adquisición extrahospitalaria, lo que sugiere que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar PBE no sólo durante los periodos de hospitalización, sino también durante el seguimiento ambulatorio. Los autores sugirieron que la profilaxis antibiótica a largo plazo podría ser útil en la prevención de la PBE en estos pacientes.

Estas observaciones alentaron a Novella y colaboradores (229) a la realización de un estudio prospectivo aleatorizado para evaluar la profilaxis primaria con norfloxacina a largo plazo en una serie de 109 pacientes cirróticos sin antecedentes de PBE y con proteínas en LA  $\leq 1$  gr/dL y/o bilirrubina sérica  $> 2.5$  gr/dL, que fueron seguidos durante  $43 \pm 3$  semanas. Dado la que eficacia de la norfloxacina durante la

hospitalización en estos pacientes había sido demostrada previamente (66), el grupo control (53 pacientes) recibió dicho tratamiento durante los periodos de hospitalización, mientras que los 56 pacientes restantes tomaron 400 mg/día de norfloxacino también durante el seguimiento ambulatorio. La incidencia de PBE de adquisición extrahospitalaria fue significativamente inferior en el grupo de tratamiento continuo (1'8%, frente a 13'2% en el grupo de tratamiento durante las hospitalizaciones), mientras que no hubo diferencias en cuanto a las incidencias de PBE intrahospitalaria (0% vs 3'7%) y de infecciones bacterianas extraperitoneales (25% vs 24'5%). La supervivencia actuarial a los 18 meses fue similar en ambos grupos. Si bien no hubo diferencias en cuanto a incidencia de infecciones por gérmenes resistentes a norfloxacina, el porcentaje de infecciones debidas a *E. coli* resistente a este antibiótico sí fue superior de forma significativa en el grupo de tratamiento continuo (90% vs 36'3%).

Otro estudio, en esta ocasión multicéntrico y controlado con placebo (230) investigó la administración de 400 mg/día de norfloxacina por vía oral durante 6 meses en cirróticos con ascitis y proteínas < 1'5 gr/dL. La incidencia de infecciones por bacterias Gram negativas y de infecciones graves (PBE, ANCN y bacteriemia) fueron significativamente inferiores en el grupo de tratamiento (0% vs 11% y 2% vs 17%, respectivamente). No hubo diferencias en cuanto a tasa global de infecciones ni en cuanto a supervivencia. Considerando exclusivamente la PBE causada por BGN (los únicos que teóricamente pueden prevenirse mediante profilaxis con norfloxacino), la diferencia observada (0% vs 5%) no alcanzó significación estadística. En este estudio, el relativamente corto periodo de seguimiento y, sobre todo, la baja tasa de PBE causadas por BGN en el grupo control, confieren ciertas dudas sobre la validez de sus resultados.

Dos estudios controlados han investigado regímenes terapéuticos de profilaxis antibiótica a largo plazo con ciprofloxacino y cotrimoxazol. El primero de ellos (231) demostró que la administración de 750 mg de ciprofloxacino oral con frecuencia semanal es eficaz para reducir la incidencia de PBE en cirróticos con ascitis y proteínas en LA < 1'5 gr/dL (4% vs 22% en el grupo placebo). No obstante, en ambos grupos se incluyeron pacientes con y sin antecedentes de PBE, y estos subgrupos no se analizaron separadamente. En el segundo estudio (232) la incidencia de PBE en cirróticos con ascitis tratados con cotrimoxazol 5 veces por semana fue inferior a la observada en el grupo control (3% vs 27%). Sin embargo, se analizaron conjuntamente pacientes con niveles de proteínas en LA altos y bajos, y con o sin antecedentes de PBE, lo que dificulta la interpretación de los resultados y cuestiona su aplicabilidad.

Un metaanálisis realizado por Bernard y colaboradores (233) incluyó 4 estudios controlados que investigaban la eficacia de la profilaxis a largo plazo con quinolonas y cotrimoxazol en cirróticos con ascitis, para la prevención de la PBE. El estudio conjunto de estos ensayos clínicos evidenció un efecto beneficioso para la supervivencia, de forma que tras una media de 5 meses de seguimiento lograron sobrevivir un 82% de los pacientes sometidos a profilaxis, frente a un 73% de los que no la recibieron. Sin embargo, este metaanálisis incluyó conjuntamente a enfermos con y sin antecedente de PBE.

Por último, un análisis económico (234) ha calculado los costes asociados a la profilaxis a largo plazo de la PBE en pacientes cirróticos con ascitis, tomando como base los mismos estudios aleatorizados del metaanálisis de Bernard. La conclusión fue que estos costes serían menores que los asociados a la estrategia de "diagnosticar y tratar", de modo que la profilaxis a largo plazo es coste-efectiva. A las limitaciones reseñadas para el metaanálisis citado (233) habría que añadir las propias de un

estudio económico, cuyos resultados pueden variar drásticamente según el modo de funcionamiento y financiación de los diversos sistemas sanitarios.

En conclusión, los pacientes cirróticos con proteínas bajas en LA presentan un riesgo relativamente poco aumentado de desarrollar PBE extrahospitalaria a largo plazo. Este hecho dificulta la identificación de aquellos subgrupos especialmente expuestos, en quienes sería más eficaz la estrategia de profilaxis. Si a estas circunstancias se añaden los problemas metodológicos de algunos de los estudios realizados y las dudas sobre las posibles consecuencias de la administración de antibióticos a largo plazo, se comprende la falta de acuerdo actual sobre la indicación de dicha profilaxis en estos pacientes, que se reflejó en el documento de consenso del Club Internacional de la Ascitis (36).



**4. CONSECUENCIAS DEL USO DE LA  
DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA  
INTESTINAL CON NORFLOXACINA PARA LA  
PROFILAXIS DE LA PERITONITIS  
BACTERIANA ESPONTÁNEA**

La DIS a corto o largo plazo con norfloxacinina es eficaz para la profilaxis de las infecciones bacterianas, en especial la PBE, en pacientes cirróticos con alto riesgo de infección. Esta eficacia ha sido puesta de manifiesto a través de numerosos estudios que han sido ampliamente analizados en capítulos anteriores de esta tesis doctoral. Sin embargo, deben ser analizados otros aspectos, además de la eficacia en la disminución de la incidencia de la PBE, cuya posible influencia negativa en la evolución de estos pacientes podría llegar a contrarrestar los efectos beneficiosos de esta estrategia de profilaxis. Deben ser considerados, por tanto, los efectos farmacológicos indeseables, la aparición de resistencias bacterianas, la ocurrencia de infecciones por gérmenes resistentes a las quinolonas o a otros antibióticos, la gravedad de los eventos infecciosos en los pacientes sometidos a DIS, su efecto sobre la supervivencia y sobre el número y duración de las estancias hospitalarias, así como el coste económico.

Los aspectos relacionados con la supervivencia y el coste económico han sido expuestos previamente y no haremos mención a los mismos.

La norfloxacinina es una quinolona bien tolerada con una baja incidencia de efectos adversos (214). La aparición de efectos indeseables o de infecciones por gérmenes oportunistas es altamente infrecuente, incluso en pacientes que han recibido tratamiento durante largos periodos de tiempo (226,229).

#### 4.1 Efectos de la DIS sobre la flora bacteriana intestinal

El mecanismo en virtud del cual la norfloxacinina previene las infecciones por bacterias Gram negativas en pacientes cirróticos es la eliminación de dichas bacterias de la flora intestinal. Sin embargo, no elimina las bacterias Gram positivas, hecho que, teóricamente, puede favorecer su sobrecrecimiento intestinal, en sustitución de la flora Gram negativa perdida y eventualmente dar lugar a infecciones por estos gérmenes. Runyon y colaboradores (73) estudiaron el efecto de la norfloxacinina sobre la incidencia de PBE, TB y la supervivencia en ratas con cirrosis experimental. Observaron que, si bien la norfloxacinina disminuyó la incidencia de PBE del 70% al 28%, las proporciones de aislamiento de bacterias Gram positivas en los episodios de PBE y en los ganglios linfáticos mesentéricos fueron significativamente superiores en el grupo que recibió la profilaxis (100% vs 25% y 71% vs 10%, respectivamente). Este efecto de modificación del espectro de gérmenes que traslocan a los ganglios linfáticos y que causan PBE no ha sido observado con el cotrimoxazol en el mismo modelo animal de cirrosis (235).

Diversos estudios han investigado el efecto de la profilaxis con norfloxacinina en la flora intestinal. Carratalá y colaboradores (236) observaron una incidencia del 40% de ECRQ en las heces de pacientes con cáncer después de una mediana de administración de norfloxacinina de 10 días (intervalo 3-35 días). Previamente, el mismo autor (237) había observado un aumento de bacteriemias por ECRQ en pacientes neutropénicos con cáncer sometidos a profilaxis con norfloxacinina. Dupeyron y colaboradores (238) trataron a 31 pacientes cirróticos con norfloxacinina y observaron que 16 pacientes desarrollaron cepas RQ de diferentes bacterias Gram negativas en heces entre 12 y 43 días (mediana 25 días) de tratamiento.

El último estudio diseñado específicamente para investigar el efecto de la administración de norfloxacin en la flora fecal de pacientes cirróticos fue llevado a cabo por Aparicio y colaboradores (239). Se estudiaron prospectivamente 83 pacientes consecutivos que ingresaron en el hospital. A todos ellos se les recogió una muestra de exudado rectal mediante escobillado en el momento del ingreso hospitalario. Los pacientes se agruparon en función de la exposición previa a profilaxis con norfloxacin. Aquellos que habían recibido profilaxis (grupo I, n = 28) se compararon con los que no la habían recibido (grupo II, n = 55). El grupo I incluyó tanto a pacientes sometidos a DIS en ingresos previos (indicada por presentar HDA, o bien por niveles de proteínas en LA menores de 1 gr/dL) como a aquellos en tratamiento continuo ambulatorio por haber sufrido algún episodio previo de PBE. La tasa de aislamiento de ECRQ en el ER fue significativamente superior en el grupo I (37'5% vs 1'5%), sin que se observaran diferencias entre los pacientes sometidos a DIS como profilaxis secundaria o como profilaxis primaria (40% vs 33'3%, p = NS). El tiempo medio de DIS en los pacientes sometidos a profilaxis secundaria fue de 5'1 meses. Los autores destacan la concordancia de estos resultados con los de los estudios previos de Carratalá (236) y Dupeyron (238), pero no pasan por alto la existencia de resultados contradictorios con otros autores. Así, en un estudio controlado con placebo de Rolachon y colaboradores (231), orientado a la evaluación de la eficacia de ciprofloxacino para la prevención de la PBE, no se detectaron cepas de ECRQ en las heces de 10 pacientes del grupo de tratamiento. Ginès y colaboradores (226), en su estudio que demostró la eficacia de la norfloxacin para la profilaxis secundaria de la PBE, tampoco observaron crecimiento de cepas de ECRQ en las heces de los 40 pacientes del grupo de tratamiento. Aparicio y colaboradores (239) atribuyen estas discrepancias a diferencias técnicas en la concentración mínima inhibitoria estándar para la consideración de resistencia a quinolonas.



El desarrollo de gérmenes RQ en las heces de pacientes cirróticos también ha sido observado durante el tratamiento a largo plazo con ciprofloxacina, a dosis de 1000 mg semanales (240).

#### **4.2 Consecuencias de la DIS sobre la aparición de resistencias.**

Si bien se han descrito infecciones por BGN RQ en pacientes sometidos a profilaxis con norfloxacino, esta contingencia es muy infrecuente (229,241). En los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo para determinar el papel de la DIS con norfloxacina en la profilaxis de la PBE en los pacientes con cirrosis, el desarrollo de infecciones por gérmenes resistentes a las quinolonas no ha supuesto un problema relevante (66,67,226,229,230). No obstante, la reducción de los episodios infecciosos es a expensas de las infecciones causadas por bacterias aerobias Gram negativas, hecho que forzosamente implica un aumento relativo de las infecciones por otros gérmenes, generalmente aerobios Gram positivos y, por tanto, resistentes a las quinolonas.

Tomás y colaboradores (242) estudiaron las infecciones hospitalarias en un grupo de 79 pacientes cirróticos sometidos a DIS con norfloxacina durante su estancia hospitalaria por presentar HDA ó niveles bajos de proteínas en LA. La incidencia fue del 8'8 %, y todos los episodios en los que se detectó el germen fueron causados por CGP. No se aisló ningún BGN. Los autores sugirieron que la terapia empírica de la PBE en pacientes sometidos a profilaxis con norfloxacina debería ser activa frente a CGP, siendo amoxicilina-clavulánico una buena alternativa.

Esta serie fue ampliada a 156 pacientes y los resultados se publicaron dos años más tarde (243). La incidencia global de infecciones se situó en el 9'6%, y los gérmenes mayoritariamente aislados fueron CGP (66'6%), seguidos de los anaerobios (13'3%), y sólo un 6'6% fueron BGN. Los

autores remarcaron que si bien la distribución del espectro microbiológico causante de infecciones es claramente diferente al descrito clásicamente, la incidencia de infecciones por CGP fue del 7%, similar a la descrita en pacientes cirróticos de características similares no tratados con norfloxacina (65,66). Este hecho, por tanto, sugiere que la norfloxacina no aumenta el número de infecciones producidas por gérmenes resistentes a las quinolonas.

Llovet y colaboradores (244) analizaron retrospectivamente 229 episodios de PBE, y compararon las características de las infecciones ocurridas en pacientes sin tratamiento profiláctico (grupo A, n = 193) con las de los sometidos a dicha profilaxis (grupo B, n = 36). De forma similar a los hallazgos de los estudios de Tomás y colaboradores (265,266), el espectro microbiológico estaba desplazado hacia los CGP en el grupo B (distribución BGN/CGP de 67'4%/30'2% vs 14'3%/78'6%). No se observaron infecciones causadas por BGN RQ. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de disfunción renal asociada a la PBE, duración del tratamiento, duración de la hospitalización, tasa de resolución de la infección y supervivencia. La supervivencia observada también fue similar cuando se consideraron separadamente las diversas indicaciones para la DIS.

Unos datos de indudable interés son los publicados por Novella y colaboradores (229). Estos autores trataron a un grupo de 56 pacientes cirróticos con alto riesgo de desarrollar infecciones con norfloxacino de forma continuada, y lo compararon con otro grupo de 53 pacientes que sólo recibieron DIS durante los periodos de hospitalización. El periodo de seguimiento fue de  $43 \pm 3$  semanas, lo que representa probablemente el periodo más largo comunicado de DIS en pacientes cirróticos. Se observaron 10 episodios de infecciones bacterianas por *E. coli* en el grupo tratado de forma continua, de las cuales 9 (90%) eran RQ, frente a 4 de

11 (36'3%) en el grupo tratado intermitentemente. El número de pacientes que desarrollaron infecciones por bacterias Gram negativas RQ fue similar en ambos grupos (8'9% vs 7'5%). Ninguna de las infecciones por ECRQ fueron resistentes a cefotaxima.

Otro estudio, llevado a cabo por Campillo y colaboradores (245) investigó de forma retrospectiva el efecto de la administración de norfloxacino a largo plazo en la epidemiología de la PBE y la bacteriemia de adquisición intrahospitalaria en pacientes cirróticos. Considerando sólo las PBE, se compararon 67 episodios de PBE en 46 pacientes sin antecedente de exposición a DIS con norfloxacina (grupo 1a), con 33 episodios en 21 pacientes que llevaban al menos un mes de tratamiento con norfloxacina (grupo 2a). La proporción de enterobacterias aisladas fue significativamente superior en el grupo 1a (57% vs 17%), inversamente a los aislamientos de estafilococos (9% en grupo 1a vs 43% en grupo 2a). En el grupo 1a, 6 de las 38 enterobacterias aisladas mostraron resistencia a las quinolonas, mientras que en el grupo 2a lo hicieron en 2 de 4 aislamientos. Los investigadores no observaron diferencias en cuanto a supervivencia, y concluyeron que la administración a largo plazo de norfloxacina en pacientes cirróticos reduce el riesgo de infecciones por gérmenes Gram negativos pero incrementa el de las causadas por estafilococos, que muestran un elevado nivel de resistencia a los antibióticos.

Ortiz y colaboradores (246) investigaron las infecciones causadas por *E. coli* en 99 pacientes hospitalizados, comparando los episodios causados por cepas sensibles a norfloxacina (grupo 1, n = 67) con los ocasionados por cepas resistentes (grupo 2, n = 39). La profilaxis previa con norfloxacina fue más frecuente en el grupo 2 (22% vs 82%,  $p < 0'0001$ ). Esta diferencia se produjo fundamentalmente a expensas de los pacientes sometidos a profilaxis continua, ya que el número de pacientes sometidos

a DIS a corto plazo fue similar en ambos grupos. Las infecciones fueron nosocomiales con mayor frecuencia en el grupo 2 (25% vs 51%,  $p = 0'01$ ). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a mortalidad, ni tampoco en cuanto al tipo de infección. Además, la resistencia a quinolonas no influyó en la eficacia del tratamiento empírico, ya que ninguna ECRQ mostró resistencia a la cefotaxima, y sólo una fue resistente a amoxicilina-ácido clavulánico.

En el estudio de Aparicio y colaboradores mencionado anteriormente (232), además de evaluarse la presencia de ECRQ en el ER en el momento del ingreso, también se investigaron las infecciones que ocurrieron tras la inclusión en el estudio, durante su estancia hospitalaria. Cuatro de los 83 pacientes incluidos fallecieron en las primeras 24 horas de estancia, por lo que este segundo protocolo incluyó 79 pacientes, que se distribuyeron en dos grupos en función de la necesidad o no de administración de profilaxis primaria de la PBE con norfloxacino durante el periodo de internamiento. La presencia de ECRQ en el ER en el momento del ingreso fue mayor en el grupo que precisó profilaxis (28% vs 2%,  $p = 0'001$ ). A su vez, en dicho grupo, la presencia de ECRQ en el ER fue mayor entre aquellos que habían recibido previamente profilaxis primaria o secundaria con norfloxacina (67% vs 0%,  $p = 0'015$ ). En 14 pacientes del grupo de profilaxis que no presentaban ECRQ al ingreso se realizaron escobillados seriados. Se observó aparición de ECRQ en el 43%, en un tiempo medio de  $18'5 \pm 9'8$  días. La incidencia de infecciones fue mayor en el grupo sin profilaxis (12% vs 28%,  $p = 0'039$ ). Sólo hubo una infección por un germen RQ en el grupo de profilaxis, por *Acinetobacter*, que también fue resistente a cefotaxima. El paciente afectado no presentaba ECRQ en el ER al ingreso, ni en los posteriores. La mortalidad fue superior en el grupo de profilaxis (28% vs 5%,  $p = 0'03$ ), aunque las muertes se relacionaron con complicaciones no infecciosas de la cirrosis.

Aparicio y colaboradores publicaron un interesante análisis de esta serie desde otra perspectiva (247). En él compararon 14 pacientes con presencia de ECRQ en el ER en el momento del ingreso (grupo 1), con los 69 pacientes sin ella (grupo 2). El 93% de los pacientes del grupo 1 habían recibido previamente profilaxis primaria o secundaria de la PBE con norfloxacina frente al 25% del grupo 2 ( $p < 0'001$ ). Asimismo, también el requerimiento de DIS durante la hospitalización fue mayor en el grupo 1 (100% vs 38%). En los pacientes del grupo 2 no se observaron diferencias en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria entre los que recibieron profilaxis durante la hospitalización y los que no. La puntuación de Child-Pugh fue mayor entre los que precisaron profilaxis, tanto considerados globalmente como restringiéndose al grupo 2. La incidencia de infecciones nosocomiales fue similar en ambos grupos (25% vs 28'8%,  $p = \text{NS}$ ), así como la de bacteriemia e infecciones del LA (16'7% vs 15'2%,  $p = \text{NS}$ ). En el grupo 2 se observaron más infecciones en los pacientes no sometidos a DIS (39% vs 12%,  $p = 0'03$ ). Los autores concluyeron que la presencia de ECRQ en el ER en el momento del ingreso no se asocia a una incidencia incrementada de infecciones bacterianas debidas a ECRQ u otros BGN en cirróticos hospitalizados, incluso en presencia de profilaxis continuada con norfloxacina.

Finalmente, en un estudio prospectivo llevado a cabo recientemente por Fernández y colaboradores (248) se evaluaron todas las infecciones bacterianas diagnosticadas a pacientes cirróticos en una Unidad Hepática entre abril de 1998 y abril de 2000. Se recogieron datos sobre 572 infecciones bacterianas que afectaron a 405 pacientes durante 507 ingresos hospitalarios. La infección más frecuente fue la PBE (138 casos). Los CGP fueron responsables del 53% del total de las infecciones, y del 59% de las nosocomiales. Sorprendentemente, la incidencia de infecciones por BGN, CGP o por ambos tipos de bacterias, fue similar entre los grupos 1 (sin tratamiento profiláctico a largo plazo con

norfloxacina) y 2 (sometidos a dicho tratamiento). Se observaron PBE por BGN RQ en el 50% de los pacientes del grupo 2 frente al 16% en los del grupo 1 ( $p = 0'01$ ). Sin embargo, la evolución clínica fue similar en ambos grupos, de forma que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de síndrome hepatorenal (28% vs 31%), shock séptico (10% vs 10%), resolución de la infección (89% vs 87%), duración de la hospitalización ( $16 \pm 12$  vs  $15 \pm 10$  días) ni mortalidad hospitalaria (21% vs 26%). El interés de este estudio es, además del elevado número de pacientes estudiados, su realización aproximadamente una década después de que quedaran establecidas las indicaciones de la DIS con norfloxacino y de que se generalizara su uso. Los autores relacionan la sorprendentemente elevada tasa global de infecciones por CGP con un aumento de las instrumentaciones, ya que constataron un aumento de la proporción de pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos y, sobre todo, de los procedimientos terapéuticos invasivos practicados a los pacientes al compararlos con los efectuados en la misma unidad entre abril de 1988 y abril de 1990. Pero el aumento de PBE producidas por BGN RQ sí parece estar relacionado con la práctica de la DIS con norfloxacino. Sin embargo, al igual que lo observado en estudios más antiguos, estas infecciones no tienen una evolución clínica peor que las debidas a gérmenes sensibles a quinolonas.

Del análisis de los estudios expuestos pueden extraerse las siguientes conclusiones en cuanto a las consecuencias del uso de DIS con norfloxacin para la profilaxis de la PBE en pacientes con cirrosis:

- 1) La DIS con norfloxacin favorece la aparici3n de cepas de *E. coli* RQ en las heces, especialmente cuando se administra de forma continuada.
- 2) La DIS con norfloxacin modifica el tipo de bacterias causantes de infecciones a expensas de una disminuci3n de la incidencia de los BGN y un aumento relativo de las debidas a CGP.
- 3) La DIS con norfloxacin favorece las infecciones causadas por g3rmenes RQ.
- 4) Sin embargo, el pron3stico de estas infecciones y la sensibilidad al tratamiento antibi3tico emp3rico habitual de los g3rmenes que las causan son similares a los de los pacientes no sometidos a DIS con norfloxacin.

## 5. HIPÓTESIS





Las infecciones bacterianas constituyen un acontecimiento frecuente y grave entre los pacientes con cirrosis hepática. Afectan del 15% al 61% de los pacientes hospitalizados (1-8,44), y aproximadamente dos tercios de estas infecciones se adquieren en la comunidad (3,248).

La infección más característica, y también la más grave, es la PBE, cuya mortalidad hospitalaria es del 30% (161) y se asocia a un mal pronóstico a largo plazo, determinado por una alta tasa de recurrencia, del 35-69% al año (118,134,135), y por el avanzado grado de hepatopatía crónica que presentan los pacientes que sufren esta complicación (118,127). Dado que la mayor parte de estas infecciones están causadas por bacterias Gram negativas de origen entérico (1,8,30), en la actualidad se considera indicado disminuir dicha población bacteriana intestinal mediante la administración de norfloxacin de forma intermitente en pacientes con alto riesgo de infección (65-67), o de forma continua en pacientes que ya han presentado un episodio de PBE (226).

Sin embargo, la administración de norfloxacin altera la flora intestinal, induciendo la aparición y probablemente el sobrecrecimiento de cepas resistentes a las quinolonas en heces (236,238,239), así como el posible desarrollo de infecciones por gérmenes resistentes a las quinolonas, ya sea Gram positivos o negativos (242-244).

Desconocemos si la generalización del uso de norfloxacin como descontaminación intestinal selectiva, ya sea primaria o secundaria, y la aparición consiguiente de cepas resistentes a quinolonas en heces ha podido modificar el número y características de las infecciones que presentan estos pacientes a su ingreso, y si ambos fenómenos están relacionados.

## 6. OBJETIVOS

UNIVERSITAS



*Miguel  
Hernández*

De acuerdo con la hipótesis de trabajo planteada, se diseñó el presente estudio con los siguientes objetivos, siempre referidos a los pacientes cirróticos atendidos en nuestro centro hospitalario:

1. Conocer la epidemiología de las infecciones bacterianas presentes en el momento del ingreso hospitalario en una situación clínica que ha cambiado desde la generalización de la descontaminación intestinal selectiva, e investigar la relación entre la incidencia y las características epidemiológicas de dichas infecciones y el uso de previo de descontaminación intestinal selectiva con norfloxacin, como profilaxis primaria o secundaria de la peritonitis bacteriana espontánea.
2. Investigar la relación entre el uso previo de descontaminación intestinal selectiva como profilaxis primaria o secundaria de la peritonitis bacteriana espontánea y la presencia de cepas de *E. coli* resistente a quinolonas en el exudado rectal.
3. Investigar la influencia del desarrollo de dichas cepas de *E. coli* resistente a quinolonas en las características epidemiológicas de las infecciones bacterianas de adquisición comunitaria presentes en el momento del ingreso.

## **7. PACIENTES Y MÉTODOS**



## 7.1 Pacientes

### Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a los pacientes con cirrosis, mayores de edad, que ingresaron por cualquier motivo en la Unidad Hepática del Hospital General Universitari d'Alacant entre marzo de 1997 y agosto de 1998, a nuestro cargo.

Se consideró la existencia de cirrosis cuando había evidencia histológica de la misma o, en su defecto, datos clínicos, analíticos, endoscópicos y/o radiológicos compatibles con ese diagnóstico.

Cada ingreso hospitalario se consideró un caso.

### Criterios de exclusión

- Pacientes en los que coexistan procesos que cursen con inmunosupresión distintos de la cirrosis, tales como inmunodeficiencias congénitas, infección VIH, enfermedades hematológicas y aquellos sometidos a tratamiento inmunosupresor.
  
- Pacientes sometidos a antibioterapia por motivos no derivados de la cirrosis ni de sus complicaciones durante el mes anterior a su inclusión en el estudio, o por un periodo de duración mayor a un mes en cualquier momento desde el diagnóstico de cirrosis.

### Número de casos

Durante el periodo de estudio se incluyeron 101 casos que correspondieron a 83 pacientes. De ellos 70 ingresaron una vez, 10 ingresaron 2 veces, 2 ingresaron 3 veces y uno ingresó 5 veces.

## **7.2 Metodología**

### Descripción

A su ingreso se recogieron las variables demográficas que se detallan más adelante y se investigó activamente la presencia de infecciones bacterianas que estuvieran presentes en el momento del ingreso. Para ello se recogieron según protocolo a todos los pacientes tres muestras de hemocultivos, un urinocultivo y cultivo del LA en caso de presentar ascitis. Además se tomaron las muestras biológicas que se consideraron oportunas para el estudio de infecciones bacterianas de otras localizaciones cuando estas se sospecharon por la anamnesis, exploración física y/o pruebas radiológicas practicadas. Asimismo, se recogió el antecedente de exposición a DIS con norfloxacin, el motivo en el caso de primaria y el tiempo de exposición en el caso de aquellos sometidos a profilaxis secundaria. Se practicó en todos los pacientes un escobillado rectal para el estudio de la presencia de cepas de ECRQ.

Durante la estancia hospitalaria se vigiló la evolución clínica y se recogió la mortalidad y la morbilidad inducida de las infecciones detectadas. También se recogieron los resultados microbiológicos de las muestras obtenidas al ingreso.

Para su estudio posterior se diseñaron dos protocolos. En el protocolo A los pacientes se clasificaron en 3 grupos:

- Grupo I: Pacientes sin antecedente de DIS previa.
- Grupo II: Pacientes con antecedente de exposición previa a DIS durante hospitalizaciones previas, como profilaxis primaria de la PBE.
- Grupo III: Pacientes con antecedentes de exposición previa a DIS de forma continuada, como profilaxis secundaria de la PBE.

Estos grupos se compararon considerando la existencia de infección bacteriana al ingreso, el tipo de infección y el germen causante de la misma en los casos en que pudo ser identificado. También se investigó la presencia o ausencia de cepas de ECRQ en el ER, obtenido al ingreso en los tres grupos.

En el protocolo B los pacientes se agruparon en función de la existencia o no de cepas de ECRQ en el ER obtenido al ingreso (grupos I y II, respectivamente) para comparar el número y tipo de infecciones bacterianas presentes al ingreso y el germen causante cuando pudo ser identificado.

## Definiciones

### **1. Infecciones presentes en el momento del ingreso.**

*1.1 Infección del LA.* Se consideró su existencia en presencia de cualquiera de las tres formas aceptadas actualmente en la literatura (90):

- *PBE con cultivo positivo:* Cultivo de LA positivo y recuento PMN totales en LA  $\geq 250/\mu\text{L}$ . En caso de ascitis hemática, la cifra de PMN se corrigió a la baja mediante la sustracción de 1 PMN por cada 250 hematíes.

- *PBE con cultivo negativo*: Cultivo de LA negativo y recuento corregido de PMN en LA  $\geq 250/\mu\text{L}$ .

- *Bacteriascitis*: Cultivo de LA positivo y recuento corregido de PMN en LA  $< 250/\mu\text{L}$  en ausencia de clínica de infección.

La existencia de un foco séptico intraabdominal se descartó por los datos clínicos y la ecografía abdominal. En nuestro centro, esta exploración se practica rutinariamente a todos los cirróticos que ingresan por cualquier motivo.

*1.2 Infección urinaria*: Presencia de piuria  $> 15$  leucocitos por campo, con o sin urocultivo positivo, y normalización de ambos parámetros tras cinco días de tratamiento antibiótico, independientemente de la existencia o no de sintomatología.

*1.3 Infección respiratoria*: Presencia de fiebre, tos e infiltrado radiológico que se resuelve con tratamiento antibiótico o en el que se identifica el agente etiológico causante por análisis bacteriológico del esputo o de material obtenido por broncoscopia, punción transtorácica o biopsia quirúrgica.

La infección pleural, considerada como fiebre, derrame pleural con características de exudado y cultivo positivo del líquido pleural, se incluyó entre las infecciones respiratorias.

*1.4 Gastroenteritis aguda*: Presencia de fiebre de características sépticas, diarrea y dolor abdominal cólico, con o sin positividad del coprocultivo, en ausencia de datos clínicos sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal.



*1.5 Bacteriemia espontánea del cirrótico:* Presencia de fiebre en picos que se resuelve tras cinco días de tratamiento antibiótico adecuado en ausencia de foco séptico conocido, independientemente del resultado de los hemocultivos.

*1.6 Sepsis de origen intraabdominal:* Existencia de situación de shock distributivo (entendido como tensión arterial sistólica < 90 mmHg, taquicardia > 100 latidos por minuto y acidosis metabólica con pH < 7.30, con o sin fallo renal e insuficiencia respiratoria) atribuible a foco séptico intraabdominal, tal como perforación de víscera hueca, colecistitis, apendicitis, diverticulitis, necrosis pancreática infectada, infección de origen biliar o necrosis intestinal secundaria a isquemia mesentérica.

En las infecciones descritas, el tratamiento antibiótico empírico aplicado fue la cefotaxima a dosis de 1 gr cada 6 horas por vía intravenosa, salvo en caso de alergia a los beta-lactámicos, en que se administró ciprofloxacina a dosis de 200 mg cada 12 horas por vía intravenosa. Este tratamiento se modificó posteriormente cuando fue necesario en función de los resultados del antibiograma y /o la evolución clínica.

## **2. Exposición previa a DIS con norfloxacin**

### *2.1 Exposición a DIS con norfloxacin como profilaxis primaria de la PBE.*

En nuestro centro se indica en los siguientes casos:

- Pacientes cirróticos ingresados con hemorragia digestiva: 400 mg cada 12 horas por sonda nasogástrica ó vía oral, durante una semana.
- Pacientes cirróticos con ascitis y proteínas totales en LA < de 1 gr/dL que ingresan por cualquier motivo: 400 mg diarios por vía oral durante la

estancia hospitalaria. Este procedimiento dejó de aplicarse a partir de la publicación del consenso del Club Internacional de la Ascitis, que fue posterior al periodo de recogida de datos (36).

*2.2 Exposición a DIS con norfloxacin como profilaxis secundaria de la PBE.* Todos los pacientes con antecedentes de PBE reciben tratamiento con 400 mg diarios por vía oral de forma continuada desde la resolución del episodio. Se recogió la duración de este tratamiento.

### **3. Presencia de cepas de ECRQ en el ER.**

Al ingreso, todos los pacientes fueron sometidos a escobillado rectal, y la muestra fue obtenida y transportada en medio de cultivo universal Port-a-cul (Becton Dickinson, Cockeysville, EEUU). Se investigó la presencia de cepas de ECRQ mediante la siembra de los escobillados rectales en medio agar Mueller-Hinton (Difco, Detroit, Michigan, EEUU) adicionado de ciprofloxacina a una concentración de 0'1 µg/mL. A los microorganismos que crecieron se les realizó tinción de Gram y se procedió a su identificación mediante el sistema Vitek con tarjetas GNI (bioMérieux Vitek, Marcy-L'Etoile, Francia). Se consideraron resistentes a todas las cepas de *E. coli* que crecieron en presencia de dicha concentración de ciprofloxacina, de acuerdo con las directrices del grupo español MENSURA (Mesa Española de Normalización de la Susceptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos) (249).

## Variables estudiadas

### **1. Variables demográficas:**

- Edad.
- Sexo.
- Etiología de la cirrosis.
- Grado de Child-Pugh.
- Puntuación de la escala de Child-Pugh.
- Presencia de ascitis y refractariedad de la misma.
- Presencia y grado de encefalopatía hepática.
- Motivo del ingreso.
- Datos analíticos: Hemoglobina, leucocitos, porcentaje de polimorfonucleares, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, LDH, albúmina, bilirrubina total y directa, índice de Quick.

### **2. Variables de resultado:**

- Presencia de infección bacteriana al ingreso.
- Tipo de infección bacteriana.
- Germen causante de la infección.
- Tipo de germen causante de la infección.

### **3. Variables explicativas:**

- Exposición previa a DIS.
- Tipo de exposición a DIS.
- Tiempo de exposición a DIS como profilaxis secundaria.
- Presencia de cepas de ECRQ en el ER.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

La comparación entre los grupos se realizó por medio del test de la T de Student para muestras no pareadas para las variables con distribución paramétrica, la U de Mann-Whitney para las variables con distribución no paramétrica y la  $\chi^2$  para las variables cualitativas, aplicando la corrección de Yates en los casos necesarios. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para valores de p menores de 0'05.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico informático SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

### Consentimiento

Todos los pacientes o, en su defecto, sus familiares, fueron informados de la naturaleza del estudio y dieron su consentimiento oral para la inclusión en el mismo.

## **8. RESULTADOS**



### 8.1 Epidemiología de las infecciones presentes en el momento del ingreso hospitalario.

Durante el periodo de estudio 83 pacientes ingresaron en 101 ocasiones. Las características demográficas de los 83 pacientes se exponen en la tabla 1.

Tabla 1:	Características demográficas de los pacientes
Nº de pacientes:	83
Nº de ingresos:	101
Edad media $\pm$ DE	63.7 $\pm$ 11.9 años
Intervalo de edad:	27 – 86 años
Sexo -varones/mujeres (%) -	54 / 29 (65% / 35%)
Etiología de la cirrosis –n (%) -:	
- Etílica	45 (55.6%)
- Viral	25 (30.9%)
- Etílica y viral	3 (3.7%)
- Otras	3 (3.7%)
- No filiada	5 (6.0%)

La tabla 2 muestra los datos clínicos de los pacientes, referidos a los ingresos hospitalarios. El grupo más numeroso estuvo constituido por pacientes en estadio B de Child-Pugh y en la mayoría de los casos (75%) existían antecedentes de descompensaciones previas. En cuanto a la exposición previa a norfloxacin, como DIS, también recogida en la tabla 2, existió dicho antecedente en 34 casos, 14 de ellos como profilaxis primaria durante ingresos previos y 20 de forma continuada, como profilaxis secundaria. En dos casos no fue posible recoger este antecedente.

Tabla 2:

**Características clínicas de los pacientes, referidas a los casos**
**Estadío cirrótico:**

- Grado de Child-Pugh -A/B/C (%)	15 / 45 / 36 (15.6% / 46.9% / 37.5%)
- Puntuación media $\pm$ DE (intervalo)	8.8 $\pm$ 2.1 (5 – 13)

**Descompensaciones previas:**

	<b>n (%)</b>
- Ascitis	61 (64.9%)
- HDA	19 (20.2%)
- Encefalopatía	23 (24.5%)
- Hepatocarcinoma	10 (10.6%)
- Alguna descompensación	71 (75.5%)

**Datos analíticos:**

	<b>media <math>\pm</math> DE (intervalo)</b>
- Hemoglobina (gr/dL)	11.3 $\pm$ 2.4 (5.6 – 15.7)
- Leucocitos/ $\mu$ L	8270 $\pm$ 8585 (1700 – 68000)
- Plaquetas/ $\mu$ L	99996 $\pm$ 62797 (66000 – 328000)
- Urea (mg/dL)	58.6 $\pm$ 47.8 (10 – 240)
- Creatinina (mg/dL)	1.1 $\pm$ 0.7 (0.5 – 4.6)
- AST (U/L)	93.9 $\pm$ 119.4 (17 – 1017)
- ALT (U/L)	56.8 $\pm$ 74.5 (12 – 654)
- GGT (U/L)	168.6 $\pm$ 288.8 (7 – 2345)
- Fosfatasa alcalina (U/L)	4.0 $\pm$ 4.8 (0.4 – 39.8)
- Bilirrubina total (mg/dL)	2.9 $\pm$ 0.6 (1.3 – 4.9)
- Albúmina (gr/dL)	60.2 $\pm$ 14.0 (10 – 100)
- Índice de Quick (%)	

**Exposición previa a DIS:**

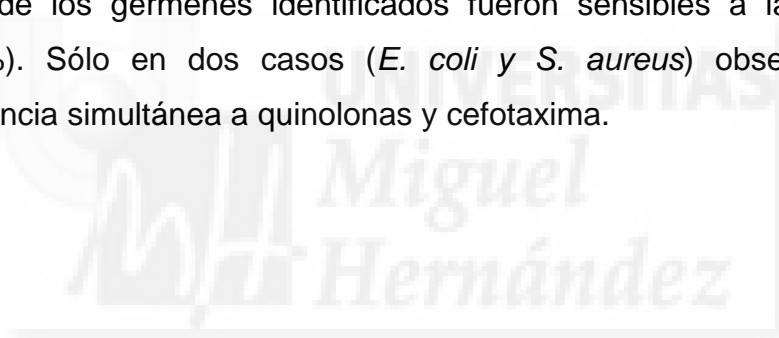
	<b>n (%)</b>
- Primaria o secundaria	34 (34.3%)
- DIS primaria	14 (14.1%)
- DIS secundaria	20 (20.2%)

Observamos 39 infecciones bacterianas presentes en el momento del ingreso, lo que representa un 38'6% de los ingresos. La tabla 3 detalla la distribución de las mismas en función del tipo de infección. Las más frecuentes fueron las urinarias (41%), seguidas de las del LA (26%), respiratorias (6%) y gastroenteritis agudas (5%). Se observó un caso de bacteriemia espontánea del cirrótico y otro de sepsis de origen intestinal, secundaria a perforación.

Tabla 3:	Infecciones observadas		
	Nº	% sobre total	% de infecciones
<b>Infecciones:</b>	39	38'6	100
<b>Tipos de infección:</b>			
- Urinaria	16	15'8	41
- PBE	10	9'9	25'6
- Respiratoria	6	6	15'4
- Gastroenteritis	5	5	12'8
- Bacteriemia espontánea	1	1	2'6
- Sepsis de origen intestinal	1	1	2'6



Se logró identificar el germen causante de las infecciones en 19 de los 39 episodios detectados. Por tanto, la tasa de positividad de los cultivos fue del 48'7%. La tabla 4 detalla los aspectos microbiológicos de las infecciones observadas. En la tabla 5, que resume los datos mostrados en la tabla 4, puede apreciarse que en las infecciones urinarias fueron en las que se obtuvo la mayor tasa de identificación del germen, con un 75%. La mayor parte de las infecciones fueron causadas por BGN, con una distribución CGP / BGN de 26'3% / 73'7%. La mayor proporción de infecciones por CGP se observó en las infecciones del LA, cuya distribución fue de 50% / 50%. La tasa global de sensibilidad a las quinolonas fue del 47%, siendo en las infecciones urinarias en las que se observó una tasa de resistencia mayor (66'7%). Sin embargo, la mayor parte de los gérmenes identificados fueron sensibles a la cefotaxima (82'4%). Sólo en dos casos (*E. coli* y *S. aureus*) observamos una resistencia simultánea a quinolonas y cefotaxima.



<b>Tabla 4:</b>		<b>Detalle de las características microbiológicas de las infecciones detectadas</b>	
<b>Tipo de infección</b>	<b>Germen detectado</b>	<b>Sensibilidad a quinolonas</b>	<b>Sensibilidad a cefotaxima</b>
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	SI	SI
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	SI	SI
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	SI	SI
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	SI	NO
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	NO	SI
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	NO	SI
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	NO	SI
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	NO	SI
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	NO	SI
Urinaria	<i>Escherichia coli</i>	NO	NO
Urinaria	<i>Enterococo fecalis</i>	NO	SI
Urinaria	<i>Estafilococo aureus</i>	NO	NO
Urinaria			
Urinaria			
Urinaria			
Líquido ascítico	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SI	SI
Líquido ascítico	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SI	SI
Líquido ascítico	<i>Streptococo sanguis</i>	SI	SI
Líquido ascítico	<i>Streptococo viridans</i>		
Líquido ascítico	Cultivo negativo		
Líquido ascítico	Cultivo negativo		
Líquido ascítico	Cultivo negativo		
Líquido ascítico	Cultivo negativo		
Líquido ascítico	Cultivo negativo		
Líquido ascítico	Cultivo negativo		
Respiratoria			
Respiratoria			
Respiratoria			
Respiratoria			
Respiratoria			
Pleural	<i>Salmonella enteritidis</i>	NO	SI
Gastroenteritis aguda	<i>Campylobacter sp</i>		
Gastroenteritis aguda	<i>Salmonella enteritidis</i>	SI	SI
Gastroenteritis aguda			
Gastroenteritis aguda			
Bacteriemia espontánea			
Sepsis de origen intestinal			

Tabla 5:

**Resumen de las características microbiológicas de las infecciones**
**Infecciones urinarias:**

- Identificación del germen -sí/no (%)	12 / 16 (75%)
- CGP / BGN (%)	2 / 10 (16'7% / 83'3%)
- Sensibilidad a quinolonas -sí/no (%)	4 / 12 (33'3%)
- Sensibilidad a cefotaxima -sí/no (%)	9 / 12 (75%)

**Infecciones del LA:**

- Identificación del germen -sí/no (%)	4 / 10 (40%)
- CGP / BGN (%)	2 / 2 (50% / 50%)
- Sensibilidad a quinolonas -sí/no (%)	3 / 3 (100%)
- Sensibilidad a cefotaxima -sí/no (%)	3 / 3 (100%)

**Resto de infecciones:**

- Identificación del germen -sí/no (%)	3 / 13 (23%)
- CGP / BGN (%)	1 / 2 (33'3% / 66'7%)
- Sensibilidad a quinolonas -sí/no (%)	1 / 2 (50%)
- Sensibilidad a cefotaxima -sí/no (%)	2 / 2 (100%)

**TODAS LAS INFECCIONES:**

- Identificación del germen -sí/no (%)	19 / 39 (48'7%)
- CGP / BGN (%)	5 / 14 (26'3% / 73'7%)
- Sensibilidad a quinolonas -sí/no (%)	8 / 17 (47%)
- Sensibilidad a cefotaxima -sí/no (%)	14 / 17 (82'4%)

## **8.2 Relación entre la incidencia de infecciones bacterianas y el uso previo de DIS**

Las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los grupos comparados con la finalidad de conocer la relación entre incidencia de infecciones bacterianas y uso previo de DIS se muestran en la tabla 6. Como cabía esperar, los pacientes del grupo II (es decir, aquellos que recibieron profilaxis primaria en ingresos previos) tenían un mayor porcentaje de episodios de HDA y los pacientes del grupo III (profilaxis secundaria) tenían un mayor porcentaje de ascitis.

Los porcentajes de infección bacteriana observada fueron del 33'8%, 35'7% y 55% en los grupos I, II y III, respectivamente (NS). Cuando se compararon los pacientes no expuestos previamente a DIS (grupo I) con los expuestos, ya fuera de forma intermitente o continua (grupos II y III respectivamente), tampoco observamos diferencias con significación estadística en cuanto a la prevalencia de infección bacteriana en el momento del ingreso hospitalario (33'8% vs 47%). La figura 1 ilustra estos resultados.

Observamos infecciones urinarias en el 15'4%, 7'1% y 25% en los grupos I, II y III respectivamente. Las diferencias no fueron significativas, ni tampoco al comparar el grupo I con los grupos II y III, considerados de forma conjunta (Figura 2).

Tabla 6:	Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes según los grupos del protocolo A			
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
<b>Nº casos:</b>	65	14	20	
<b>Edad (media ± DE):</b>	63'3 ± 12'3	61'7 ± 13'7	65'6 ± 12'3	NS
<b>Sexo (V/M):</b>	39 / 26	10 / 4	13 / 7	NS
<b>Etiología cirrosis:</b>	<b>n/total grupo I (%)</b>	<b>n/total grupo II (%)</b>	<b>n/total grupo III (%)</b>	
- Etilica	35 / 64 (55%)	9 / 14 (64%)	8 / 20 (40%)	NS
- Viral	19 / 64 (30%)	4 / 14 (29%)	10 / 20 (50%)	NS
- Otras	10 / 64 (15%)	1 / 14 (7%)	2 / 20 (10%)	NS
<b>Estadio cirrótico:</b>				
- Grado Child-Pugh (A/B/C)	11 / 30 / 22	1 / 6 / 7	3 / 9 / 7	NS
- Puntuación media ± DE (intervalo)	8'6 ± 2 (5-12)	9'1 ± 2 (5-13)	9'2 ± 2'1 (5-13)	NS
<b>Descompensaciones previas:</b>	<b>n/total grupo I (%)</b>	<b>n/total grupo II (%)</b>	<b>n/total grupo III (%)</b>	
- Ascitis	34 / 60 (57%)	9 / 14 (64%)	18 / 20 (90%)	< 0'05
- HDA	7 / 60 (12%)	7 / 14 (50%)	5 / 20 (25%)	< 0'01
- Encefalopatía	14 / 60 (23%)	2 / 14 (14%)	7 / 20 (35%)	NS
- Hepatocarcinoma	3 / 60 (5%)	2 / 14 (14%)	5 / 20 (25%)	< 0'05
- Alguna descompensación	39 / 60 (65%)	13 / 14 (93%)	19 / 20 (95%)	< 0'01
<b>Datos analíticos:</b>	<b>media ± DE (intervalo)</b>	<b>media ± DE (intervalo)</b>	<b>media ± DE (intervalo)</b>	
- Hemoglobina (gr/dL)	11'1 ± 2'6 (5'6-15'7)	12 ± 2 (8'8-14'6)	11'6 ± 2 (8'5-15)	NS
- Leucocitos/μL	7314 ± 5625 (2000-30000)	9285 ± 660 (2100-28600)	10617 ± 15208 (1700-68000)	< 0'05 (I vs III)
- Plaquetas/μL	103290 ± 67829 (6600-328000)	104285 ± 42867 (40000-170000)	86450 ± 58110 (27000-233000)	NS
- Urea (mg/dL)	57 ± 51 (10-240)	63 ± 42 (12-130)	61 ± 43 (10-157)	NS
- Creatinina (mg/dL)	1'1 ± 0'7 (0'5-4'6)	1'3 ± 0'8 (0'6-3'2)	1 ± 0'5 (0'5-2'2)	NS
- AST (U/L)	87 ± 82 (17-575)	73 ± 45 (18-163)	130 ± 214 (22-1017)	NS
- ALT (U/L)	46 ± 38 (13-199)	46 ± 23 (16-97)	96 ± 143 (12-654)	< 0'01 (I vs III)
- GGT (U/L)	195 ± 351 (7-2345)	90 ± 48 (25-180)	146 ± 139 (36-618)	< 0'05 (II vs III)
- Fosfatasa alcalina (U/L)	348 ± 181 (152-1129)	294 ± 97 (125-519)	308 ± 78 (196-508)	< 0'05 (I vs III)
- Bilirrubina total (mg/dL)	3'3 ± 2'7 (0'4-13'6)	8'3 ± 10'4 (1-39'8)	3'3 ± 2'1 (1'1-10)	< 0'01 (I vs II, II vs III)
- Albúmina (gr/dL)	2'9 ± 0'7 (1'3-4'9)	2'8 ± 0'5 (1'9-3'8)	3 ± 0'6 (1'9-3'9)	NS
- Índice de Quick (%)	60 ± 14 (19-100)	58 ± 18 (35-89)	61 ± 12 (40-81)	< 0'05 (I vs II, II vs III)

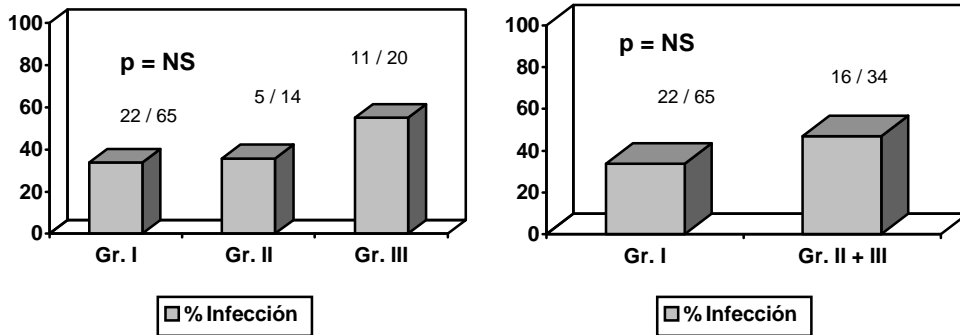
**Protocolo A:** tipo de infecciones presentes al ingreso hospitalario de acuerdo con el antecedente de DIS.

**Grupo I:** sin profilaxis.

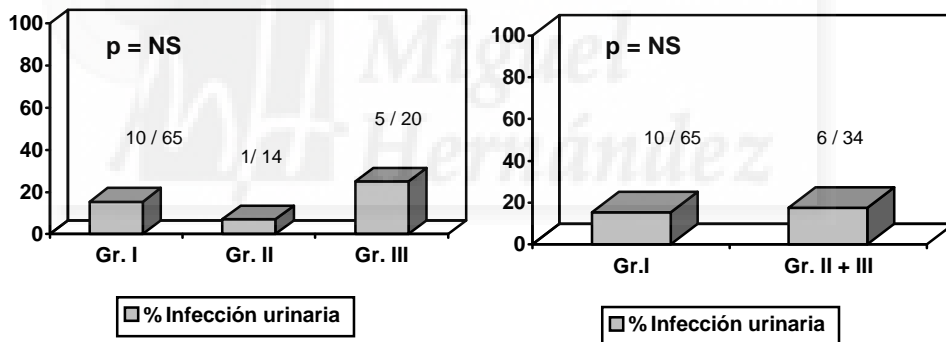
**Grupo II:** profilaxis primaria (intermitente).

**Grupo III:** profilaxis secundaria (continua).

**Figura 1: Porcentaje de infecciones observadas en los grupos del protocolo A**

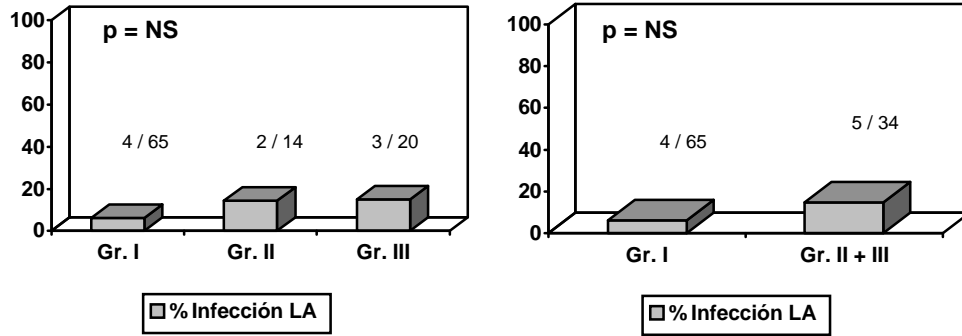


**Figura 2: Porcentaje de infecciones urinarias al ingreso en los grupos del protocolo A**



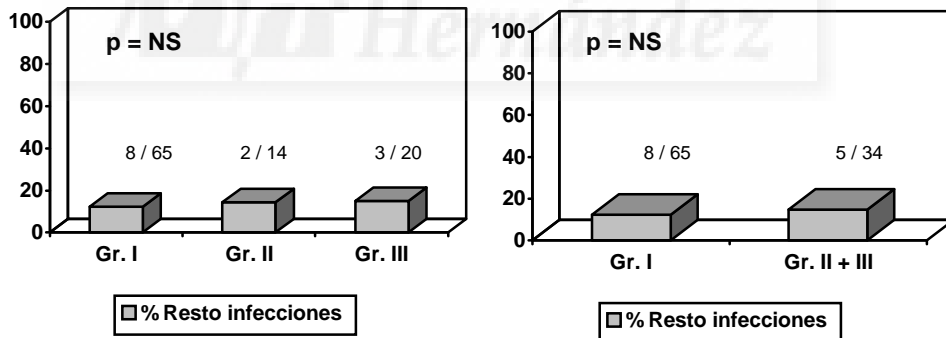
Tampoco observamos diferencias con significación estadística en cuanto a las infecciones del LA (figura 3). En este caso se encontraban infectados al ingreso el 14'7% de los pacientes con antecedentes de exposición a DIS y el 6'2% de aquellos sin este antecedente.

**Figura 3: Porcentaje de infecciones del LA al ingreso en los grupos del protocolo A**



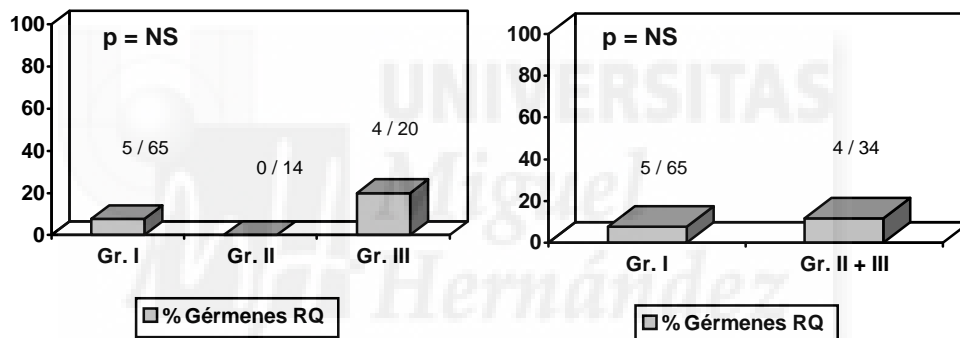
De igual manera, la prevalencia de infecciones no urinarias ni del LA fue similar en los tres grupos (12'3%, 14'3% y 15%), como se muestra en la figura 4.

**Figura 4: Porcentaje de infecciones no urinarias ni del LA al ingreso en los grupos del protocolo A**



Se observó un 8'3% de infecciones por gérmenes RQ en el grupo I, un 0% en el grupo II y un 20% en el grupo III ( $p = NS$ ). La tasa de prevalencia de infección bacteriana al ingreso entre los pacientes con antecedentes de exposición a DIS fue del 11'8%, similar a la observada en el grupo I (figura 5).

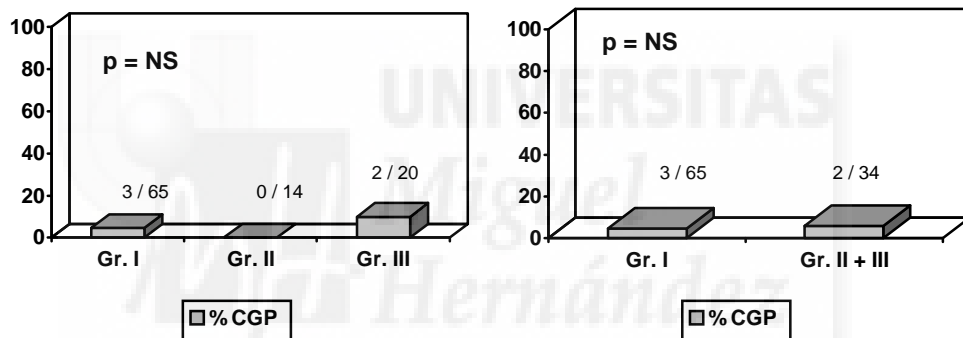
**Figura 5: Porcentaje de infecciones por gérmenes RQ al ingreso en los grupos del protocolo A**



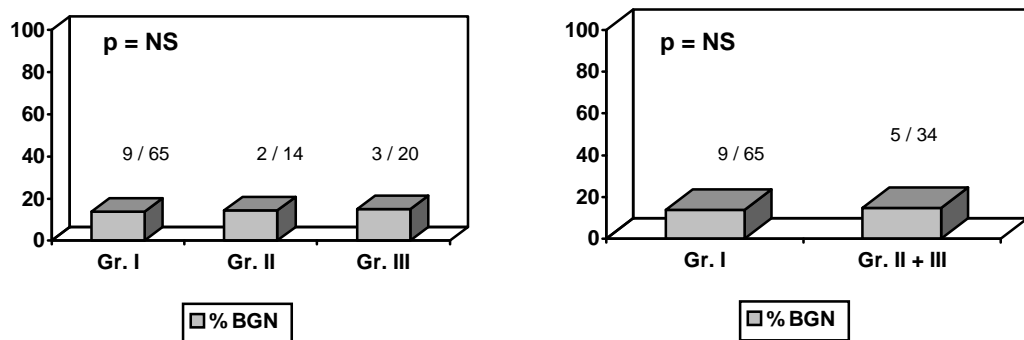


Las figuras 6, 7 y 8 comparan el porcentaje de infecciones causadas por CGP, BGN y BGN RQ, respectivamente, en los grupos I, II y III. No observamos diferencias con significación estadística entre los tres grupos. Como puede observarse en las figuras mencionadas un 4'6% de los pacientes del grupo I presentaron infecciones por CGP, frente a un 5'9% de los grupos II y III. En cuanto a las infecciones por BGN las tasas respectivas fueron del 13'8% y 14'7%. Y las correspondientes a las infecciones por BGN RQ fueron 8'8% y 6'2%.

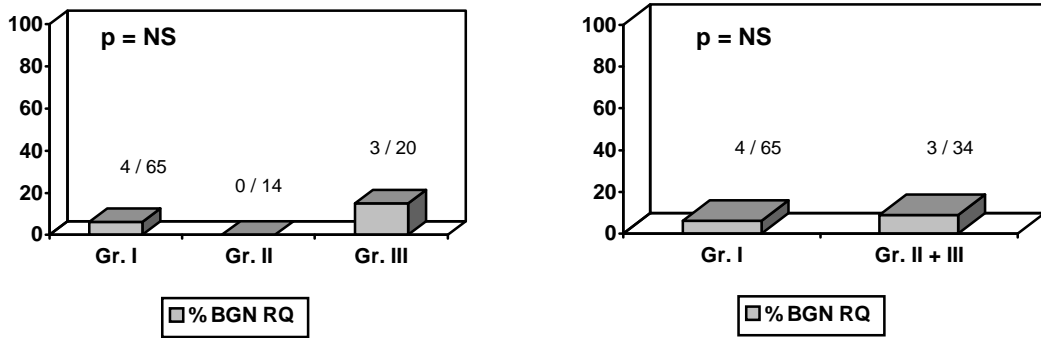
**Figura 6:** Porcentaje de infecciones por CGP al ingreso en los grupos del protocolo A



**Figura 7:** Porcentaje de infecciones por BGN al ingreso en los grupos del protocolo A

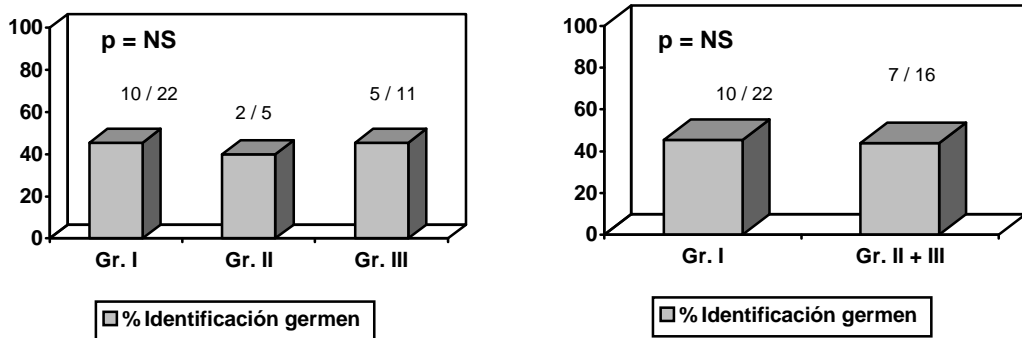


**Figura 8: Porcentaje de infecciones por BGN RQ al ingreso en los grupos del protocolo A**



Resulta poco probable que diferencias en las tasas de identificación del germen tengan influencia en estos resultados. En la figura 9 se compara el porcentaje de identificación del germen en los 3 grupos y en el grupo I frente a los grupos II y III. En el grupo I se aisló el germen causante de las infecciones en el 54'5% de las ocasiones, frente al 43'8% en los pacientes tratados previamente con DIS (40% en el caso del grupo II y 45'5% en el grupo III). Ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística.

**Figura 9: Porcentaje de identificación del germen en los grupos del protocolo A**



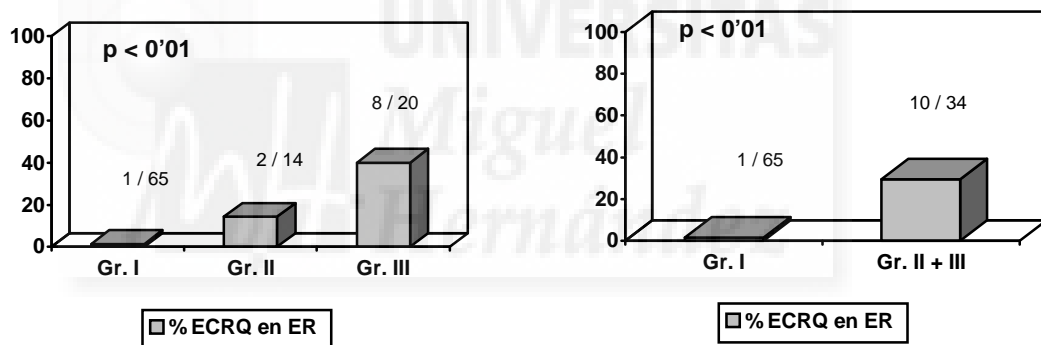
### 8.3 Relación entre la aparición de cepas de ECRQ en el ER y las infecciones bacterianas.

La tabla 7 muestra las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los casos agrupados según la presencia o no al ingreso de cepas de ECRQ en el ER (es decir, según el protocolo B).

Tabla 7:	Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes según los grupos del protocolo B		
	ECRQ	No ECRQ	p
Nº casos:	11	90	
<b>Edad media ± DE:</b>	66 ± 15.2	63.3 ± 12	NS
<b>Sexo (V/M):</b>	7 / 4	55 / 35	NS
<b>Etiología cirrosis:</b>	<b>n/total ECRQ (%)</b>	<b>n/total no ECRQ (%)</b>	
- Etílica	2 / 11 (18%)	51 / 88 (58%)	NS
- Viral	7 / 11 (64%)	26 / 88 (30%)	NS
- Otras	2 / 11 (18%)	11 / 88 (12%)	NS
<b>Estadio cirrótico:</b>			
- Child-Pugh (A/B/C)	1 / 2 / 7	14 / 43 / 29	< 0'05
- Puntuación media ± DE (intervalo)	10'6 ± 2'1 (5-12)	8'6 ± 2 (6-13)	< 0'05
<b>Descompensaciones previas:</b>	<b>n/total ECRQ (%)</b>	<b>n/total no ECRQ (%)</b>	
- Ascitis	8 / 11 (73%)	53 / 83 (64%)	NS
- HDA	2 / 11 (18%)	17 / 83 (20%)	NS
- Encefalopatía	4 / 11 (36%)	19 / 83 (23%)	NS
- Hepatocarcinoma	4 / 11 (36%)	6 / 83 (7%)	< 0'01
- Alguna descompensación	9 / 11 (82%)	62 / 83 (75%)	NS
<b>Datos analíticos:</b>	<b>media ± DE (intervalo)</b>	<b>media ± DE (intervalo)</b>	
- Hemoglobina (gr/dL)	11'1 ± 1'4 (5'6-15'7)	11'3 ± 2'5 (9-13'8)	< 0'05
- Leucocitos/μL	8464 ± 7676 (1700-68000)	8245 ± 8733 (3100-28600)	NS
- Plaquetas/μL	97545 ± 65544 (6600-328000)	100306 ± 62830 (35000-233000)	NS
- Urea (mg/dL)	68 ± 47 (10-240)	57 ± 48 (20-157)	NS
- Creatinina (mg/dL)	1'2 ± 0'6 (0'5-4'6)	1'1 ± 0'7 (0'6-2'2)	NS
- AST (U/L)	181 ± 283 (17-575)	83 ± 73 (22-1017)	< 0'01
- ALT (U/L)	136 ± 184 (12-199)	46 ± 35 (13-654)	< 0'01
- GGT (U/L)	78 ± 54 (7-2345)	181 ± 306 (25-216)	NS
- Fosfatasa alcalina (U/L)	298 ± 60 (125-1129)	336 ± 163 (190-362)	NS
- Bilirrubina total (mg/dL)	3'9 ± 2'8 (0'4-39'8)	4'1 ± 5 (1-10'5)	NS
- Albúmina (gr/dL)	2'7 ± 0'3 (1'3-4'9)	2'9 ± 0'7 (1'9-3)	< 0'05
- Índice de Quick (%)	57 ± 12 (19-100)	61 ± 14 (38-75)	NS

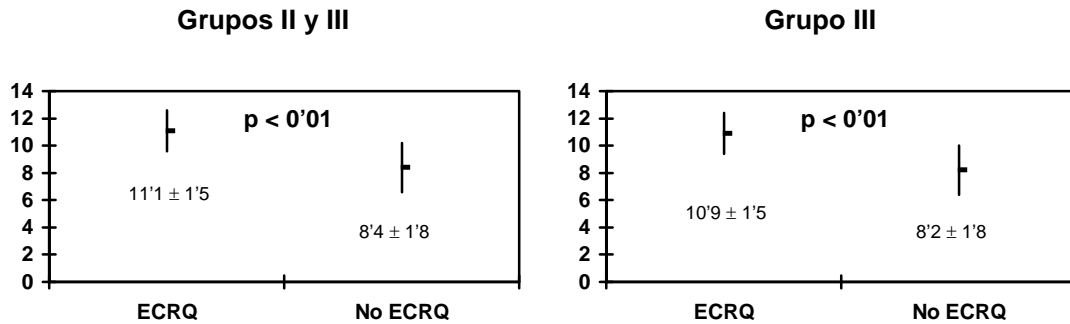
El principal factor determinante de la aparición de cepas de ECRQ fue la exposición previa a DIS. Así, se detectó ECRQ en el ER en el 1'5% de los pacientes no expuestos a previamente a DIS, frente al 29'4% en aquellos con antecedente de exposición a DIS (figura 10). Además se observó una tendencia al mayor desarrollo de cepas de ECRQ en el ER en los pacientes que recibieron profilaxis secundaria, que en aquellos tratados de forma intermitente, si bien no se alcanzó la significación estadística (indicado en figura 10), probablemente por el escaso número de pacientes en el grupo I del protocolo B.

**Figura 10:** Porcentaje de identificación de cepas de ECRQ en el ER en los grupos del protocolo A



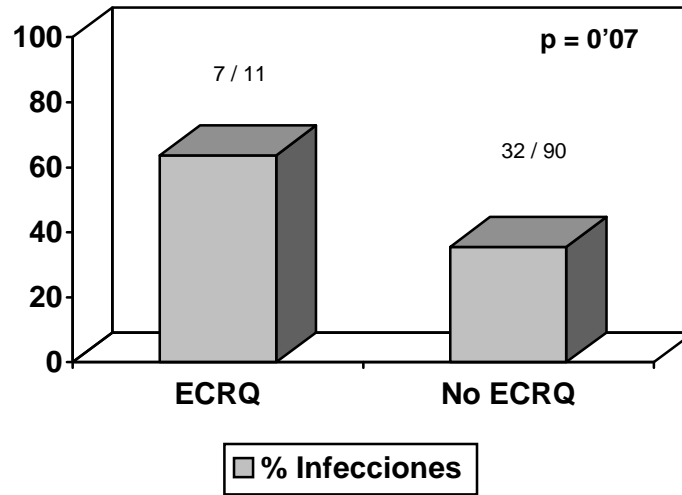
Entre los pacientes con exposición previa a DIS como profilaxis primaria o secundaria (grupos II y III del protocolo A), los que presentaron cepas de ECRQ en el ER en el momento del ingreso hospitalario mostraron una puntuación media de Child-Pugh significativamente superior a la de aquellos sin ECRQ (figura 11).

**Figura 11:** Puntuación media de Child-Pugh en los pacientes con y sin cepas de ECRQ en el ER

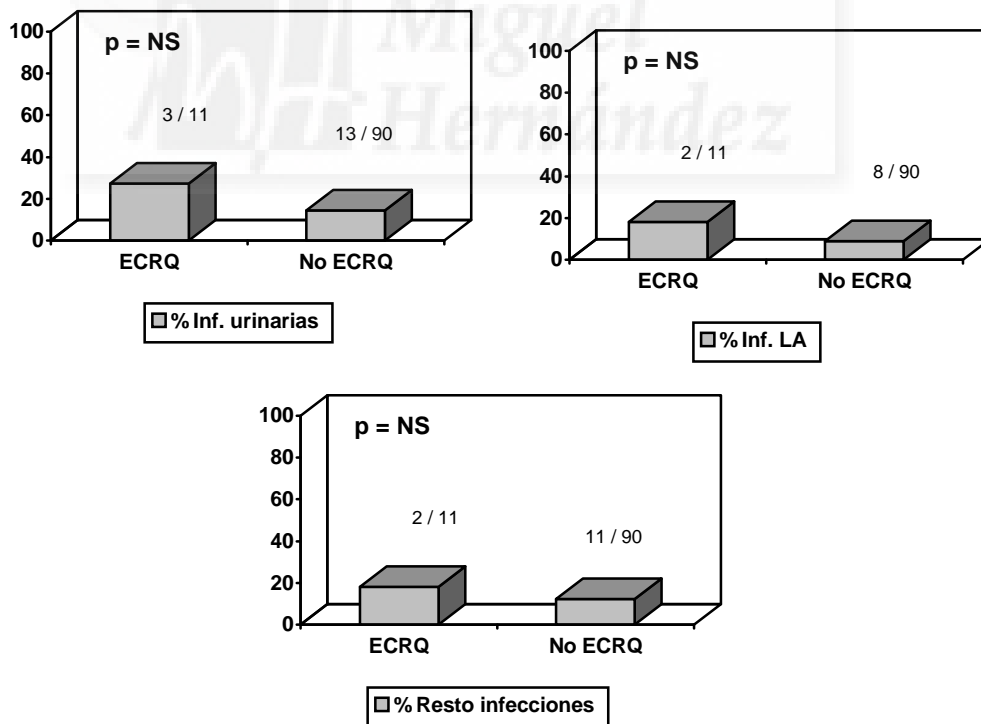


La figura 12 muestra la prevalencia de infección bacteriana al ingreso en los pacientes con y sin cepas de ECRQ en el ER. El 63'6% de los primeros y el 35'6% de los segundos presentaban infección bacteriana al ingreso. Esta diferencia se aproximó a la significación estadística ( $p=0'07$ ). Cuando se analizaron separadamente la prevalencia al ingreso de infecciones urinarias, del LA y del resto de infecciones, no observamos diferencias con significación estadística entre los pacientes con y sin cepas de ECRQ en el ER (Figura 13).

**Figura 12:** Porcentaje de infecciones bacterianas al ingreso en los grupos del protocolo B

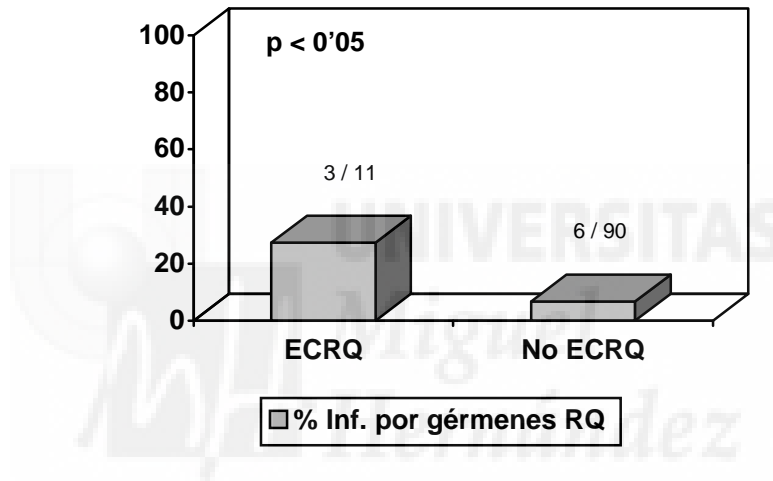


**Figura 13:** Porcentaje de infecciones urinarias, del LA, y resto de infecciones al ingreso en los grupos del protocolo B



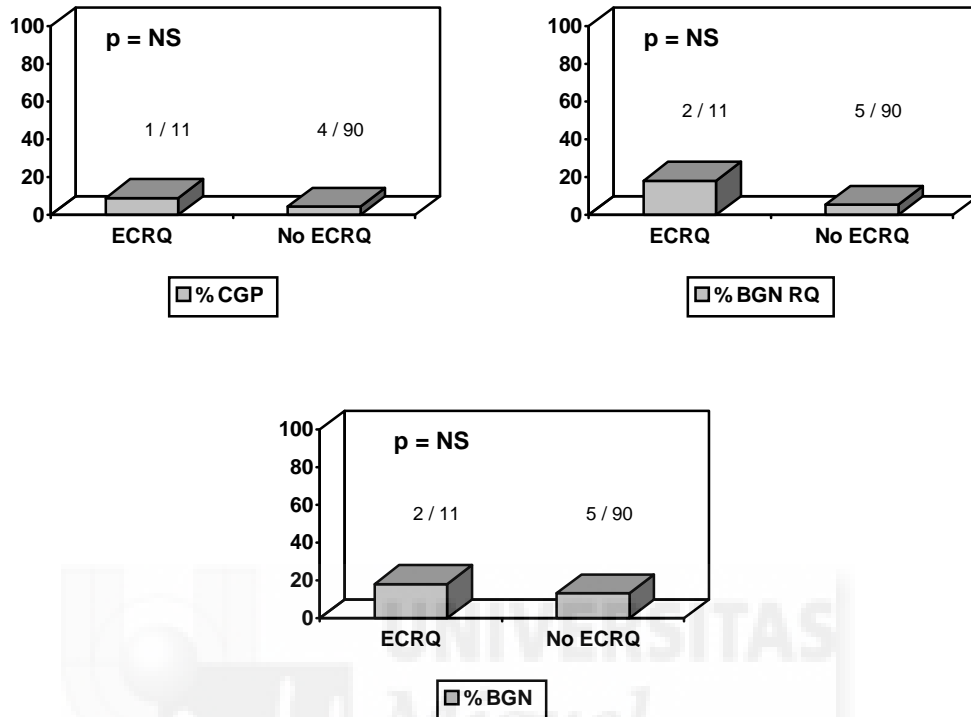
La presencia de cepas de ECRQ en el ER se asoció significativamente a la existencia de infecciones por gérmenes RQ en el momento del ingreso hospitalario. Así, en el momento del ingreso presentaban infecciones por gérmenes RQ el 27'3% de los pacientes con cepas de ECRQ en el ER y el 6'7% de aquellos con escobillado negativo (figura 14).

**Figura 14:** Porcentaje de infecciones por gérmenes RQ al ingreso en los grupos del protocolo B



Sin embargo, no observamos diferencias significativas en cuanto a tasa de infección por CGP (9'1% vs 4'4%), tasa de infecciones por BGN RQ (18'2% vs 5'6%), ni en cuanto a la de infecciones por BGN en general (18'2% vs 13'3%). Estos resultados se muestran en la figura 15.

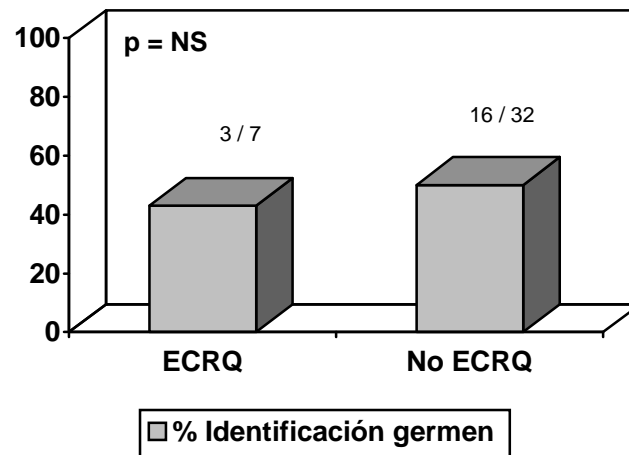
**Figura 15: Porcentaje de infecciones por CGP, BGN RQ y BGN al ingreso en los grupos del protocolo B**



Al igual que se observó al analizar la influencia de la exposición previa a DIS en el desarrollo de infecciones bacterianas, no parece que el éxito en la identificación del germen causante de las infecciones haya sesgado los resultados, ya que la tasa de identificación del germen fue similar en los pacientes con (42'9%) y sin (50%) cepas de ECRQ en el ER (figura 16).



**Figura 16:** Porcentaje de identificación del germen en los grupos del protocolo B



## 9. DISCUSIÓN



El primer objetivo de nuestro estudio fue conocer la epidemiología de las infecciones bacterianas presentes al ingreso en pacientes cirróticos en nuestro medio, en el contexto clínico actual de generalización del uso de DIS como profilaxis de la PBE. Para ello investigamos sistemáticamente la presencia de infección bacteriana en todos los pacientes a su ingreso.

Observamos una prevalencia de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos en el momento del ingreso hospitalario del 38'6%. Esta cifra es similar a la descrita en la literatura, que se sitúa entre el 17% y el 61% (1-8). Conviene matizar que la mayoría de estos estudios registraron tanto las infecciones presentes en el momento del ingreso hospitalario como las desarrolladas durante el mismo. Los más recientes son los de metodología más rigurosa y homogénea. Levi y colaboradores (5) observaron un 33% de infecciones bacterianas comunitarias y nosocomiales en cirróticos hospitalizados en Argentina en 1988. La incidencia observada por Toledo y colaboradores (250) en Chile en 1994 fue del 39'4%, con una metodología similar a la del estudio argentino. El estudio de Caly y colaboradores (1) merece especial atención por su metodología, muy similar a la del nuestro en la sistemática de búsqueda de infecciones y las definiciones de las mismas, y porque recoge separadamente las infecciones presentes al ingreso y las desarrolladas durante la estancia. Fue publicado en 1993 y estudia una serie de 170 pacientes cirróticos ingresados en un hospital de Sao Paulo, Brasil. Observaron un 31'8% de infecciones comunitarias y un 15'2% de infecciones nosocomiales. Esta cifra (la primera) es comparable a la obtenida en nuestro estudio, al igual que la de los otros trabajos que conjuntamente conforman una horquilla de incidencia de infección bacteriana en cirróticos hospitalizados del 32% al 39%.

Los datos disponibles sobre nuestro medio son de peor calidad, fundamentalmente debido a que son más antiguos y la metodología

empleada es muy heterogénea. Se trata de cuatro estudios llevados a cabo en Madrid, Barcelona y en Alicante en la primera mitad de la década de los años 80. En todos ellos se valoraron conjuntamente las infecciones comunitarias y nosocomiales en enfermos cirróticos. Consideramos que, si bien hay más dispersión en las incidencias observadas de infección que en los estudios citados anteriormente, estas son comparables a las de aquellos y también a las de nuestra serie, especialmente si se tienen en consideración las diferencias metodológicas. Así, Clemente Ricote y colaboradores (2) publicaron una serie de 360 pacientes entre los que observaron una incidencia de infección del 33'3%. Suárez y Pajares (3), utilizando unos criterios de definición de infección mucho más laxos, observaron una incidencia del 61% en su serie de 100 pacientes. En la serie barcelonesa, Rimola y colaboradores (251) observaron un 46% de infecciones en 187 pacientes ingresados consecutivamente. De ellas, se consideraron comunitarias un 24%. Por último, la única serie alicantina, de 182 pacientes, fue publicada en 1983 por Palazón y colaboradores (4). La incidencia observada fue del 17%, la más baja de las notificadas, hecho que posiblemente se explica por lo estricto de los criterios utilizados. A modo de ejemplo, sólo se consideraron infecciones del LA aquellas con cultivo positivo.

Las infecciones más frecuentes en nuestra serie fueron las urinarias (41%), seguidas de las del LA (25'6%) y de las respiratorias (15'4%). Esta distribución es muy similar a la observada por otros autores, si bien cabe matizar que existen ciertas diferencias entre los estudios españoles y los del continente americano. Así, en los estudios chileno (250), argentino (5) y brasileño (1) la infección más frecuente es la PBE (31% - 44%), seguida de las urinarias (23% - 26%) y de las respiratorias (16% - 21%). En cambio en los estudios españoles (2-4) predominan las urinarias (50% - 54%), seguidas de las respiratorias (21% - 28%) y de la PBE (3% - 19%). En el estudio de Rimola y colaboradores (251) también predominan las

infecciones urinarias (47%), seguidas de las septicemias (24%), cutáneas (11%), respiratorias (9%) y del LA (8%). Esta distribución es en realidad asimilable a la de los otros autores españoles, pues la elevada frecuencia de las septicemias es explicable por las peculiaridades metodológicas, ya que la mitad de esos episodios se consideraron secundarios a focos sépticos de diversas localizaciones. Consideramos que estas diferencias pueden deberse a la antigüedad de los estudios españoles, ya que en aquel momento los criterios diagnósticos de las infecciones del LA no estaban estandarizados y, además existía un índice de sospecha muy inferior al actual por parte de los clínicos. En la distribución observada por nosotros las frecuencias de infecciones urinarias y del LA se sitúan en un nivel intermedio entre ambos grupos de estudios y las urinarias son las más prevalentes. Consideramos que este perfil se ajusta más a los estudios más recientes llevados a cabo por Caly (1), Levi (5) y Toledo (250) ya que, como ha sido mencionado anteriormente, la frecuencia de infecciones del LA posiblemente se encuentre infravalorada en los cuatro estudios españoles (2-4, 251).

Es bien conocido que la mayoría de las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos son causadas por BGN. En las series descritas más arriba, que son aquellas diseñadas para conocer la incidencia de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis, el porcentaje de BGN aislados en relación al total de cultivos positivos es del 59% - 86%, siendo la bacteria aislada con mayor frecuencia *E. coli*, y correspondiendo el resto a bacterias Gram positivas, fundamentalmente CGP (1-5,250). En nuestro estudio dos terceras partes de todos los cultivos positivos correspondieron a BGN, y *E. coli* se aisló en el 52'6% de los cultivos positivos, lo que confirma los resultados de los autores citados.

En los pacientes cirróticos las infecciones bacterianas en general, y muy especialmente la PBE, son más frecuentes en aquellos con mayor grado

de insuficiencia hepática (8). La DIS con norfloxacin se ha mostrado útil para la prevención de la PBE en pacientes cirróticos con alto riesgo de desarrollar esta complicación infecciosa (65-67). Actualmente se indica en pacientes ingresados con HDA y, como profilaxis secundaria, en aquellos que han sobrevivido a un episodio de PBE (37). En nuestro centro, y en base a estudios publicados (66), durante la recogida de datos del presente estudio se indicaba, además, en aquellos pacientes ingresados con cirrosis, ascitis y proteínas totales en LA menores de 1 gr/dL.

El protocolo A del presente estudio segmentó la muestra en función de los antecedentes de exposición previa a DIS. El grupo I (n = 65) estuvo constituido por pacientes que nunca habían recibido DIS, el grupo II (n = 14) por pacientes con antecedentes de DIS intermitente y los del grupo III (n = 20) tomaban norfloxacin de forma continuada como profilaxis secundaria de la PBE.

Así, en el mencionado protocolo A es lógico esperar que los pacientes expuestos a DIS tengan una hepatopatía más avanzada que los no expuestos, ya que la DIS se indica en pacientes con condiciones que implican, *a priori*, un mayor deterioro de la función hepática. Y sería esperable, por este motivo, una prevalencia de infección mayor en los pacientes expuestos a DIS. Efectivamente, si bien las diferencias en cuanto al estadio de Child-Pugh entre los grupos no alcanzaron la significación estadística sí hubo una tendencia, y los antecedentes de descompensaciones previas y de hepatocarcinoma fueron significativamente más frecuentes en los pacientes incluidos en los grupos II y III que en los del grupo I, a excepción de la encefalopatía hepática. Sin embargo, el porcentaje de infección bacteriana al ingreso fue similar en los tres grupos, con unas tasas del 33'8%, 35'7% y 55% en los grupos I, II y III, respectivamente. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, ni tampoco al considerar conjuntamente los grupos II y III,

cuya prevalencia de infección al ingreso fue del 47%. Tampoco observamos diferencias significativas al considerar por separado las infecciones urinarias, las del LA y el resto de las infecciones. Por tanto, no parece que el uso de DIS aumente el número total de infecciones presentes al ingreso hospitalario. Consideramos, además, que esta observación podría ser un indicador indirecto de la eficacia de la DIS, ya que, como ha sido expuesto anteriormente, la incidencia esperable de infecciones en los pacientes de los grupos II y III sería mayor que la de los del grupo I, si no estuvieran sometidos a ningún tipo de profilaxis.

Según los datos obtenidos en nuestro estudio, la flora bacteriana causante de las infecciones fue similar en los grupos del protocolo A. Así, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre expuestos y no expuestos previamente a DIS en cuanto a los porcentajes de infecciones causadas por gérmenes RQ (11'8% vs 8'3%,  $p=NS$ ), por CGP (5'9% vs 4'6%,  $p=NS$ ), por BGN (14'7% vs 13'8%,  $p=NS$ ), ni en cuanto a las debidas a BGN RQ (8'8% vs 6'2%,  $p=NS$ ). Estos datos concuerdan con los de una serie amplia llevada a cabo recientemente por Fernández y colaboradores (248), en la que no se observaron diferencias significativas entre pacientes sometidos y no sometidos a profilaxis secundaria de la PBE en cuanto a incidencia de infecciones por BGN, CGP o ambos.

Otros autores han observado un incremento de infecciones por gérmenes RQ, fundamentalmente CGP, en pacientes sometidos a DIS. Tomás y colaboradores (242,243) notificaron que las infecciones nosocomiales en pacientes cirróticos sometidos a DIS estaban causadas fundamentalmente por CGP, pero que este fenómeno obedecía en realidad a un aumento sólo relativo de la incidencia de estas infecciones, ya que el descenso en la incidencia global de infecciones en pacientes descontaminados se producía a expensas de una marcada reducción de

la incidencia de infecciones por BGN, manteniéndose la de las infecciones debidas a CGP. De hecho, en los estudios de Ginés (226), Soriano (66) y Rimola (65), que contribuyeron a establecer las indicaciones de la DIS, se observaron incidencias de infecciones por CGP similares en los grupos control y tratado, que a su vez fueron similares a la observada por Tomás (243). Llovet y colaboradores (244), en un estudio retrospectivo de 229 episodios de PBE, también observaron un predominio de infecciones por CGP en pacientes sometidos a DIS (78% vs 30%), mientras que en los no descontaminados estas eran más frecuentemente debidas a BGN (67% vs 14%).

Sin embargo, consideramos que las conclusiones de estos estudios no son extrapolables a las del nuestro. En primer lugar, en algunos (65,66,226) se estudiaron prospectivamente cohortes de pacientes de características similares expuestos y no expuestos a DIS. En cambio, en nuestra serie la exposición a DIS viene dada en virtud de la indicación de dicho tratamiento, y no de una asignación aleatoria. Por otra parte, otros estudios investigaron infecciones nosocomiales (242-244), que no son objeto de nuestro estudio. Además, existen datos recientes que sugieren que la posible influencia de la DIS en la epidemiología de las infecciones podría ser diferente en función del lugar de adquisición. Así, se ha observado que las infecciones por gérmenes RQ en pacientes cirróticos son más frecuentemente nosocomiales (246,248), hecho que algunos autores relacionan estrechamente con la proliferación de técnicas invasivas, sobre todo en unidades de cuidados intensivos (248).

Otro aspecto a considerar es que, cuando se han observado cambios en la epidemiología de las infecciones en pacientes sometidos a DIS, estos parecen requerir un tiempo de exposición prolongado. Esta variable no fue recogida de forma sistemática en nuestro estudio, por lo que no podemos extraer conclusiones al respecto.



Los datos que sugieren esta influencia de la duración de la DIS proceden de varios estudios. Por un lado Ortiz y colaboradores (246), investigaron 106 episodios de infecciones por *E. coli* en cirróticos hospitalizados. Treinta y nueve de esos episodios se debieron a ECRQ y, efectivamente, el antecedente de profilaxis previa fue significativamente más frecuente en estos pacientes que en los infectados por *E. coli* sensible a quinolonas (82% vs 22%). Pero esta diferencia se debió exclusivamente a los pacientes sometidos a DIS a largo plazo, no encontrando diferencias significativas en cuanto al antecedente de exposición a DIS en ingresos previos. Por otra parte, en el estudio de Fernández y colaboradores anteriormente citado (248), se observó un mayor porcentaje de PBE causadas por BGN RQ en los pacientes sometidos a DIS a largo plazo en comparación con los no expuestos o sometidos a DIS intermitente (50% vs 16%,  $p=0.01$ ).

Así, del análisis de los estudios presentados se desprende que, por una parte, el tiempo de exposición a DIS parece ser un factor importante para originar cambios en la epidemiología de las infecciones y que, por otra parte, estos cambios parecen ser más marcados en las infecciones nosocomiales, que estarían influidas por otros factores, como las instrumentalizaciones a que son sometidos los pacientes.

En el protocolo B del presente estudio los pacientes se agruparon en función de la presencia (grupo I,  $n = 11$ ) o ausencia (grupo II,  $n = 90$ ) de cepas de ECRQ en el ER, obtenido mediante escobillado rectal en el momento del ingreso hospitalario.

La administración prolongada de norfloxacin a pacientes con cirrosis, así como a pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, se asocia al desarrollo de cepas de ECRQ en las heces (236,238). Aparicio y

colaboradores (247) observaron una asociación significativa entre el antecedente de exposición previa a DIS con norfloxacina, ya fuera de forma continuada o intermitente, y la presencia al ingreso de cepas de ECRQ en las heces de pacientes con cirrosis (92'8% vs 24'6%,  $p < 0'01$ ). En esa serie, en el 41'9% de los pacientes que habían sido sometidos previamente a profilaxis primaria o secundaria de la PBE con norfloxacina se detectaron cepas de ECRQ en el ER. Por su parte, Carratalá (236) y Dupeyron (238) estudiaron prospectivamente a pacientes tratados con norfloxacina y observaron el desarrollo de cepas de ECRQ en las heces del 40% y 52% de ellos, respectivamente.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman estos datos. Detectamos cepas de ECRQ en el ER del 29'4% de los pacientes con antecedentes de exposición a DIS (10 de 34), frente a sólo 1 de los 65 (1'5%) pacientes que nunca habían recibido DIS ( $p < 0'01$ ). En los estudios de Carratalá y Dupeyron la aparición de cepas de ECRQ en el ER requirió de 3 a 43 días de tratamiento (medianas de 10 y 25 días, respectivamente), mientras que se detectó ECRQ en el ER en 6 de 14 pacientes (42%) del estudio de Aparicio que no la presentaban al ingreso y que fueron tratados con norfloxacina durante la estancia. Esto ocurrió tras 9 a 32 días de tratamiento. Parece pues ser necesario un cierto periodo continuado de tratamiento con norfloxacina para que se detecten cepas de ECRQ en el ER, de tal forma que su aparición podría estar relacionada con el tiempo de exposición. Otro dato a favor de esta necesidad de tratamiento continuado para la aparición de cepas de ECRQ en el ER es la observación de Soriano y colaboradores (216) de la escasa duración del efecto de la norfloxacina sobre la flora fecal una vez interrumpido el tratamiento. En nuestra serie observamos una tendencia no significativa a que los pacientes sometidos a DIS a largo plazo presentaran ECRQ en el ER con mayor frecuencia que los tratados de forma intermitente (8 de 20 -40%- vs 2 de 14 -14%-,  $p = \text{NS}$ ), lo que apoya,

al igual que los estudios anteriormente citados, la importancia del tratamiento prolongado con norfloxacin para el desarrollo de cepas de ECRQ.

Entre nuestros pacientes sometidos a profilaxis primaria ó secundaria de la PBE observamos un grado significativamente mayor de disfunción hepática en aquellos que presentaban ECRQ en el ER al ingreso que en los que no las presentaban (puntuación media de Child-Pugh  $11'1 \pm 1'5$  vs  $8'4 \pm 1'8$ ,  $p < 0'01$ ). Esta tendencia también fue observada por Aparicio y colaboradores (247), pero sin alcanzar significación estadística. No conocemos de ningún otro estudio publicado que haya investigado la posible relación entre el grado de insuficiencia hepática y la susceptibilidad al desarrollo de cepas de ECRQ en el ER. Hay pues una relación aparente entre el grado de disfunción hepática y el desarrollo de cepas de ECRQ en el ER. Sin embargo, tal como ha sido comentado previamente, los pacientes en los que está indicada la DIS son aquellos con peor función hepatocelular, y a mayor disfunción, mayor probabilidad de que la exposición haya sido más prolongada. Así, el factor tiempo de exposición, no recogido en nuestro estudio, podría explicar esta observación.

Los pacientes del grupo I mostraron una tendencia cercana a la significación estadística a presentar un mayor número de infecciones bacterianas al ingreso que los del grupo II ( $63'6\%$  vs  $35'6\%$ ,  $p = 0'07$ ). Puesto que algunos autores sugieren que la DIS podría aumentar el porcentaje de infecciones por CGP y BGN RQ (65,66,242-244) y que dicha profilaxis se asocia al desarrollo de ECRQ en el ER (236-239), resulta lógico pensar que la presencia de estas cepas en heces se asocie a un mayor número de infecciones por gérmenes RQ, ya que su aparición en heces podría representar un paso intermedio en la patogenia de estas infecciones, en el caso de que estas cepas lleguen a estar en una

situación de sobrecrecimiento. Así, es esperable que este hipotético aumento de incidencia de infecciones bacterianas en pacientes con cepas de ECRQ en el ER se produzca fundamentalmente a expensas de las infecciones causadas por gérmenes RQ.

Efectivamente, en nuestra serie observamos una asociación significativa entre la presencia al ingreso de infecciones por gérmenes RQ y la de cepas de ECRQ en el ER (27'3% en grupo I vs 6'7% en grupo II,  $p < 0'05$ ). Es más, los pacientes del grupo I mostraron también una tendencia no significativa a presentar un mayor número de infecciones por CGP (9'1% vs 4'4%,  $p = \text{NS}$ ). Posiblemente, el motivo de que no se alcanzara la significación estadística en este análisis fue el escaso número de infecciones causados por CGP detectadas en cada grupo (1 de 11 en el grupo I y 4 de 90 en el grupo II). Estos resultados contrastan con los de Aparicio y colaboradores (247), que no observaron diferencias significativas en cuanto a incidencia de infecciones nosocomiales por gérmenes RQ en general y por CGP en particular entre pacientes con y sin cepas de ECRQ en el ER en el momento del ingreso hospitalario. Sin embargo, su serie no permite extraer conclusiones válidas en este sentido, ya que sólo una las 15 infecciones en las que se identificó el germen causante de las mismas se produjo en el grupo con ECRQ en el ER al ingreso.

Such y colaboradores (252), utilizando técnicas de detección y posterior secuenciación de nucleótidos mediante reacción en cadena de la polimerasa detectaron fragmentos de ADN bacteriano en suero y LA simultáneamente en 9 de 28 pacientes cirróticos con ascitis sin datos clínicos, analíticos ni bacteriológicos de infección. No detectaron ADN bacteriano en el suero de 10 pacientes control sin cirrosis. Los fragmentos de ADN bacteriano detectados correspondieron a *E. coli* en 7 pacientes y *S. aureus* en 2. En todos los casos se identificó la misma especie en

suero y LA en cada paciente. Además, en cada uno de ellos hubo una concordancia en la secuencia de nucleótidos de más del 99% entre suero y LA, hecho que virtualmente asegura que se trata de la misma cepa bacteriana. Estos hallazgos constituyen la primera evidencia molecular de episodios de TB en humanos vivos. Investigadores del mismo grupo (253) realizaron un estudio sobre pacientes de similares características en los que, mediante las mismas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, se investigaron suero y LA al ingreso y cada 8 horas durante las 72 horas siguientes. En cada una de las muestras se detectaron, cuantificaron y secuenciaron los fragmentos de ADN bacteriano. Observaron que el ADN bacteriano persistía durante al menos 24 horas en algunos pacientes, mientras que en otros la cantidad variaba con el tiempo llegando a desaparecer completamente, para reaparecer en la siguiente determinación. En todos los pacientes la cepa detectada fue la misma durante todo el seguimiento, incluso en los casos en los que dejaba de detectarse ADN de forma transitoria. Estos hallazgos parecen descartar que la razón de la persistencia del ADN bacteriano en suero sea la actividad reducida del SRE, y en cambio sugieren que el SBI de una cepa concreta podría ser el factor determinante de la TB, en mayor medida que otros fenómenos que se dan simultáneamente, como el aumento de la PI. Efectivamente, si en pacientes cirróticos con SBI las bacterias logran traslocar en virtud del aumento de la PI sería esperable observar diferentes poblaciones bacterianas en sangre y LA. Sin embargo, en los estudios citados no sólo se ha observado una sola cepa bacteriana en cada episodio de TB, sino que la misma cepa es responsable de al menos dos episodios secuenciales de TB. Estos estudios ponen de manifiesto que alteraciones fisiopatológicas con una aparente relación causa-efecto, como la PI y la TB, pueden en realidad tratarse de epifenómenos.

Así pues, son efectos conocidos de la administración de norfloxacin tanto la selección de cepas de ECRQ en las heces (236,238,247) como el desarrollo de infecciones por gérmenes RQ (242,243). Sin embargo, la presencia de bacterias no es condición suficiente para el desarrollo de una infección. Para que esta se establezca finalmente es necesario que previamente se produzca un sobrecrecimiento de esa bacteria. Análogamente, la mera detección de cepas de ECRQ en el ER no implica la inminencia de una infección por estas bacterias, y si los estudios de ADN bacteriano sugieren que es necesario el sobrecrecimiento de una cepa concreta para que se produzca la TB, se entiende que la simple detección de ECRQ en las heces podría no tener ninguna relación causal con la TB y por ende, con las infecciones por gérmenes RQ.

Es más, tanto el SBI como las alteraciones de la inmunidad local y de tiempo de tránsito intestinal que parecen favorecer la TB, al igual que el aumento de la PI y de las alteraciones de la inmunidad sistémica que han sido relacionadas con la TB, e incluso de igual forma que la propia TB, son fenómenos cuya frecuencia de aparición se correlaciona estrechamente con el grado de insuficiencia hepática (54,56,63,70,77,85). El deterioro de la función hepática sería así el principal determinante de todas las alteraciones descritas que dan lugar, cuando el tiempo de exposición a DIS es prolongado, al desarrollo de cepas ECRQ en el ER (236,238,247) y a infecciones causadas por gérmenes RQ (246) en pacientes sometidos a profilaxis con norfloxacin.

Nuestros resultados sugieren que las infecciones por gérmenes RQ y el desarrollo de cepas de ECRQ en el ER son fenómenos que se dan simultáneamente en los pacientes cirróticos sometidos a DIS, pero que no guardan relación causa-efecto excepto, probablemente, en casos de exposición muy prolongada a DIS.

## 10. CONCLUSIONES



1. Las características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones bacterianas presentes al ingreso en nuestro centro son similares a las descritas en la literatura internacional reciente.
2. En nuestra serie, el uso de descontaminación intestinal selectiva con norfloxacin, tanto como profilaxis primaria como secundaria, no se asocia a un incremento significativo del número de infecciones de adquisición comunitaria en general, ni de las causadas por gérmenes resistentes a quinolonas en particular en el conjunto de pacientes estudiados.
3. La administración de norfloxacin como profilaxis secundaria de infecciones se asocia a un marcado incremento de la presencia de cepas de *E. Coli* resistentes a quinolonas en heces, confirmando estudios previos de nuestro grupo.
4. El subgrupo de pacientes que han desarrollado cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas en heces como consecuencia del tratamiento previo con norfloxacin muestran una tendencia a presentar una mayor incidencia de infecciones causadas por gérmenes resistentes a quinolonas, y en menor grado, de infecciones por otros gérmenes.
5. Con los datos disponibles de este estudio no podemos concluir que la presencia de cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas en las heces sea un factor decisivo para el desarrollo de infecciones por gérmenes resistentes a quinolonas, sino que probablemente otros factores, tales como la gravedad de la hepatopatía y el tiempo de administración de norfloxacin, juegan un papel determinante en el desarrollo y tipo de infecciones.



**BIBLIOGRAFÍA**



1. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353-358.
2. Clemente Ricote G, Barajas Martínez JM, Serrano Vicente MI, et al. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1986; 9: 285-290.
3. Suárez C, Pajares JM. Epidemiología de las infecciones en la cirrosis hepática. *Rev Clin Esp* 1981; 160: 299-303.
4. Palazón Azorín JM, García García A, Gómez Andrés A. Infecciones hospitalarias en pacientes con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1984; 7: 120-122.
5. Levi D, Terg R, Podesta A, et al. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 12: 384-388.
6. Navasa M, Fernández J, Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 616-625.
7. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2193-2197.
8. Rimola A, Navasa M. Infecciones en las enfermedades hepáticas. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M eds. *Tratado de hepatología clínica*. Ed Masson. Barcelona 2001 págs. 2101-2117
9. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al. Nosocomial infections in US hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 1981; 70: 947-959.

10. Verger G. Infecciones hospitalarias. En: Verger G, ed. Enfermedades Infecciosas. Ed. Doyma. Barcelona 1989, págs 597-602.
11. Jay SJ. Nosocomial infections. *Med Clin North Am* 1983; 67: 1251-1277.
12. Wenzel RP. Nosocomial infections. Surveillance. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. 2ª ed. Wiley and sons, New York 1985, págs 1604-1608.
13. Lai D, Gorbach SL, Levitan R. Intestinal microflora in patients with alcoholic cirrhosis: urea-splitting and neomycin resistance. *Gastroenterology* 1972; 62: 275-279
14. Hughes C, Maharg P, Rosario P, et al. Possible nosocomial transmission of psittacosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 165-168
15. Cimolai N, Cogswell A, Hunter R. Nosocomial transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 432-434
16. Ersoz G, Aydin A, Erdem S, et al. Intestinal permeability in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 409-412
17. Aldersley MA, Howdle PD. Intestinal permeability in liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 401-403
18. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992; 103: 264-274

19. Mal F, Pham Huu T, Bendahou M, et al. Chemoattractant and opsonic activity in ascitic fluid. *J Hepatol* 1991; 12: 45-49
20. Winkler K, Skovgard LT. Quantitative reticuloendothelial function of liver and spleen in man. *Clin Physiol* 1984; 4: 135-146
21. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, et al. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA* 1995; 274: 58-65
22. Feliu E, Gougerot MA, Hakim J, et al. Blood polymorphonuclear dysfunction in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1977; 7: 571-577
23. Carr FK, Loegering DJ. Reticuloendothelial system function and humoral factor deficiency following acute hemorrhage. *Can J Physiol Pharmacol* 1978; 56: 299-303
24. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, et al. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986; 73: 724-726
25. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis, and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 295-300
26. Such J, Guarner C, Enríquez J, et al. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988; 6: 80-84

27. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988; 8: 632-635
28. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1343-1346
29. Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000; 32 (1 suppl): 157-170
30. Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 323-333
31. Rabinovitz M, Prieto M, Gavaler JS, et al. Bacteriuria in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1992; 16(1-2): 73-76
32. Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O, et al. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1984; 25: 133-137
33. Floreani A, Bassendine MF, Mitchison H, et al. No specific association between primary biliary cirrhosis and bacteriuria? *J Hepatol* 1989; 8: 201-207
34. O'Donohue J, Workman MR, Rolando N, et al. Urinary tract infections in primary biliary cirrhosis and other chronic liver diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 743-746
35. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 669-674

36. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000; 32:142-153
37. Navasa M, Casafont F, Clemente G, et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 37-46
38. Chu CM, Chang KY, Liaw YF. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. Dig Dis Sci 1995; 40: 561-5
39. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1990; 12(4Pt1): 710-715
40. Xiol X, Castellote J, Baliellas C, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: analysis of eleven cases. Hepatology 1990; 11:365-370
41. Primo J, Hinojosa J, Moreno MJ, et al. Empiema bacteriano espontáneo en un paciente con cirrosis hepática. Rev Esp Enf Digest 1991; 79: 296-297
42. Barrio J, Arriola JA, Castiella A, et al. Empiema bacteriano espontáneo: una complicación poco frecuente de la cirrosis hepática. Rev Esp Enf Digest 1997; 89: 652-653
43. Flaum MA. Spontaneous bacterial empyema in cirrhosis. Gastroenterology 1976; 70: 416-417

44. Kremer A, Rios B, Moreno N, et al. Infections during hospitalization of patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1993; 23: 135-142.
45. Bradsher RW Jr. Overwhelming pneumonia. *Med Clin North Am* 1983; 67: 1233-1250
46. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, et al. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991; 11: 334-339
47. Monte Secades R, Casariego Vales E, Mateos Colino A, et al. Perfil clínico y pronóstico de la bacteriemia en pacientes con cirrosis basado en la clasificación de Child-Pugh. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 716-721
48. Graudal N, Hubeck B, Bonde J, et al. The prognostic significance of bacteremia in hepatic cirrhosis. *Liver* 1987; 7: 138-141
49. Snyder N, Atterbury CE, Pinto Correia J, et al. Increased concurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. A clinical and postmortem study. *Gastroenterology* 1977; 73: 1107-1113
50. Dentoh JH, Rubio C, Velázquez J, et al. Bacterial endocarditis in cirrhosis. *Dis Dis Sci* 1981; 26: 935-937
51. Schlaeffer F, Riesenber K, Mikolich D, et al. Serious bacterial infections after endoscopic procedures. *Arch Intern Med* 1996; 156: 572-574
52. DeSimone JA, Beavis KG, Eschelmann DJ, et al. Sustained bacteremia associated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Clin Infect Dis* 2000; 30: 384-386

53. Reilly JA, Quigley EMM, Forst CF, Rikkens LF. Small intestinal transit in the portal hypertensive rat. *Gastroenterology* 1991; 100: 670-674
54. Pardo A, Viñado B, Santos J, et al. Efecto del cisapride sobre el crecimiento bacteriano intestinal por gérmenes Gram negativos en la cirrosis. Estudio piloto, aleatorio y controlado. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20 (Suppl 1): 43A
55. Such J, Guarner G, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. In Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW Eds. *Ascites and renal disfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment..* Ed Blackwell Science. Massachusetts 1999. Págs 99-115.
56. Campillo B, Pernet P, Bories PN, et al. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 755-759
57. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 23: 403-411
58. Young L, Martin B, Meyer R, et al. Gramnegative rod bacteremia: microbiologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1977; 86: 456-471
59. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986; 6: 252-262



60. Yousif-Kadaru AGM, Rajkovic IA, Wyke RJ, Williams R. Defects in serum attractant activity in different types of chronic liver disease. *Gut* 1984; 25: 79-84
61. Lebrun L, Pelletier G, Briantais MJ, et al. Impaired functions of normal peripheral polymorphonuclear leukocytes in cirrhotic ascitic fluid. *J Hepatol* 1992; 16: 98-101
62. Rimola A, Soto R, Bory F, et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4: 53-58
63. Bolognesi M, Merkel C, Bianco S, et al. Clinical significance of the evaluation of hepatic reticuloendothelial removal capacity in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 628-634
64. Ho H, Zuckerman MJ, Guerra LG, et al. The role of invasive procedures in the development of nosocomial bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100: A752
65. Rimola A, Bory F, Terés J, et al. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5: 463-467.
66. Soriano G, Guarner C, Teixidó M, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 477-481
67. Soriano G, Guarner C, Tomás A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103: 1267-1272

68. Such J, Guarner C, Soriano G, et al. Selective intestinal decontamination increases serum and ascitic fluid C3 levels in cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 1175-1178
69. Martini GA, Phear EA, Ruebner E, Sherlock S. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. *Clin Sci* 1956; 16: 35-51
70. Casafont F, de las Heras G, Martín L, et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1252-1256
71. Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26: 1372-1378
72. Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 37: 551-557
73. Runyon BA, Borzio M, Young S, et al. Effect of selective intestinal decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation, and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1719-1724
74. Llovet JM, Bartolí R, Planas R, et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascites cirrhotics rats exposed to hemorrhagic shock. *Hepatology* 1996; 23: 781-787

75. Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 858-863
76. Pérez-Páramo M, Muñoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 31: 43-48
77. Pelletier G, Briantains MJ, Buffet C, et al. Serum and intestinal secretory IgA in alcoholic cirrhosis of the liver. *Gut* 1982; 23: 475-480
78. Norman DA, Atkins JM, Seeling LL, et al. Water and electrolyte movement and mucosal morphology in the jejunum of patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1980; 79: 707-715
79. Nagral AS, Joshi AS, Bhatia SJ, et al. Congestive jejuno-phaty in portal hypertension. *Gut* 1993; 34: 694-697
80. Such J, Guardiola JV, De Juan J, et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 371-376
81. Pascual S, Such J, Esteban A, et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1482-1486
82. Deitch EA, Specian RD, Berg RD. Endotoxin-induced bacterial translocation and mucosal permeability: role of xanthine oxidase, complement activation, and macrophage products. *Crit Care Med* 1991; 19: 785-791

83. Morrison DC, Ryan JL. Bacterial endotoxins and host immune responses. *Adv Immunol* 1979; 28: 293-450
84. Guarner C, Soriano G, Tomás A, et al. Increased serum nitrite and nitrate in patients with cirrhosis of the liver: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139-1143
85. García-Tsao G, Lee FY, Barden GE, et al. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995; 108: 1835-1841
86. Bar-Meir S, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis induced by intraarterial vasopressin therapy. *Gastroenterology* 1976; 70: 418-421
87. Mellencamp MA, Preheim LC. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991; 163: 102-108
88. Deitch EA, Morrison J, Berg R, Specian RD. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med* 1990; 18: 529-536
89. Sorell WT, Quigley EMM, Jin G, et al. Bacterial translocation in the portal-hypertensive rat: studies in basal conditions and on exposure to hemorrhagic shock. *Gastroenterology* 1993; 104: 1722-1726
90. Deitch EA, Berg RD. Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice. *J Trauma* 1987; 27: 161-166

91. Maejima K, Deitch EA, Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tracts of rats receiving thermal injury. *Infect Immun* 1984; 43: 6-10
92. Siitonen A. *Escherichia coli* in fecal flora of healthy adults: serotypes, P and type 1C fimbriae, non-P mannose resistant adhesins, and hemolytic activity. *J Infect Dis* 1992; 166: 1058-1065
93. Soriano G, Coll P, Guarner C, et al. *Escherichia coli* capsular polysaccharide and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 668-673
94. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994; 21: 792-796
95. Llovet JM, Bartolí R, Planas R, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994; 35: 1648-1652
96. Sedman B, MacFie J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643-649
97. Cirera I, Suárez MJ, Navasa M, et al. Translocación bacteriana en pacientes cirróticos. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20 (Suppl 1): 46A
98. Ding JW, Andersson R, Soltesz VL, et al. Inhibition of bacterial translocation in obstructive jaundice by muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine in the rat. *J Hepatol* 1994; 20: 720-728

99. Palazón JM, Requena J, Plazas J, et al. Anticuerpos contra enterobacterias y peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1994; 17: 460-465

100. Thomas HC, McSween RNM, White RG. Role of the liver in controlling the immunogenicity of commensal bacteria in the gut. *Lancet* 1973;i: 1288-1291

101. Girón-González JA, Rodríguez-Ramos C, Elvira J, et al. Serial analysis of serum and ascitic fluid levels of soluble adhesion molecules and chemokines in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 56-61

102. Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 526-533

103. García-González M, Boixeda D, Herrero D, Burgaleta C. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on leukocyte function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 527-531

104. Dunn DL, Barke RA, Ewald DC, Simmons RL. Macrophages and translymphatic absorption represent the first line of host defense of the peritoneal cavity. *Arch Surg* 1987; 122: 105-110

105. Schifferlu JA, Ng CN, Peters DK. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *N Engl Med J* 1986; 315: 486-495

106. Cornacoff JB, Herbert LA, Smead WL, et al. Primate erythrocyte-immune complex-clearing mechanism. *J Clin Invest* 1983; 71: 236-247

107. Gómez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc-Gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl Med J* 1994; 331: 1122-1128

108. Ekdahl N, Loof L, Nyberg A, et al. Defective Fc receptor mediated clearance in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1076-1082

109. Rogers DE. Host mechanisms which acts to remove bacteria from the blood stream. *Bact Rev* 1960; 24: 50-66

110. Bercovici B, Michel J, Miller J, Sacks G. Antimicrobial activity of human peritoneal fluid. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 885-887

111. Fromkes JJ, Thomas FB, Mekhjian HS, Evans M. Antimicrobial activity of human ascitic fluid. *Gastroenterology* 1977; 73 (4 Pt 1): 668-672

112. Hakalin HE, Laleli Y, Telatar H. Bactericidal and opsonic activity of ascitic fluid from cirrhotic and noncirrhotic patients. *J Infect Dis* 1983; 147: 1011-1017

113. Simberkoff MS, Moldover NH, Weiss G. Bactericidal and opsonic activity of cirrhotic ascites and nonascitic peritoneal fluid. *J Lab Clin Med* 1978; 91: 831-839

114. Michel J, Bercovici B, Sacks T. Comparative studies on the antimicrobial activity of peritoneal and ascitic fluids in human beings. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 55-57

115. Stevens P, Young S, Adamu S. Opsonization of various capsular (K) *E. coli* by the alternative complement pathway. *Immunology* 1983; 50: 497-502

116. Hurwich DB, Lindor KD, Hay JE, et al. Prevalence of peritonitis and the ascitic fluid proteins concentration among chronic liver disease patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1254-1257

117. Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16: 724-727

118. Andreu M, Solà R, Sitges-Serra A, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 104: 1133-1138

119. Runyon BA, Van Epps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1986; 6: 396-399

120. Runyon BA, Antillon MR, McHutchinson JG. Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1992; 14: 249-252

121. Runyon BA, Antillon MR, Montano AA. Effect of diuresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology* 1989; 97: 158-162



122. Ljubicic N, Biblic A, Kopjar B. Diuretics vs. paracentesis followed by diuretics in cirrhosis: effect on opsonic ascitic activity and immunoglobulin and complement concentrations. *Hepatology* 1994; 19: 346-353

123. Solà R, Andreu M, Coll S, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. *Hepatology* 1995; 21: 340-344

124. Fromkes JJ, Thomas FB, Kraut EH. Activation of the alternative complement pathway in ascitic fluid during spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Gastroenterol* 1982; 4: 347-350

125. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potential important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5: 634-637

126. Hoefs JC, Canawatti HN, Sapico FL. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982; 2: 399-407

127. Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S, et al. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2067-2071.

128. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20: 34-38

129. Redan JA, Rush BF, McCullough JN, et al. Organ distribution of radiolabeled enteric *Escherichia coli* during and after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1990; 211: 663-668

130. Rush BF, Sori AJ, Murphy TF, et al. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock: the link between trauma and sepsis. *Ann Surg* 1988; 207: 549-554

131. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32-37

132. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 127-133

133. Guarner C, Solà R, Soriano G, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999; 117: 414-419

134. Titó L, Rimola A, Llach J, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8: 27-31

135. Altman C, Grangé JD, Amiot X, et al. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 47-50

136. Bac DJ. Spontaneous bacterial peritonitis: an indication for liver transplantation?. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (suppl 218): 38-42

137. Ho H, Zuckerman MJ, Ho TK, et al. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 735-742

138. Brau J, Pericas R, López L, et al. Estudio de la infección urinaria en el paciente con sondaje vesical de corta duración. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 161-164
139. Gómez J, Vilardell F, Casais L, Prats G. Infecciones urinarias del cirrótico. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1979; 56: 321-326
140. Domínguez Castellano A, Cerro González R, García López JL, et al. Infecciones urinarias nosocomiales en pacientes con sondaje vesical prolongado: un problema sin resolver. *An Med Interna* 1993; 10: 318-322
141. Graudal N, Milman N, Kirkegaard E, et al. Bacteremia in cirrhosis of the liver. *Liver* 1986; 6: 297-301
142. Barnés P, Arévalo C, Chan LS, et al. A prospective evaluation of bacteremic patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1988; 8: 1099-1103
143. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat "tense" ascites in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987; 5: 102-108
144. Titó L, Ginès P, Arroyo V, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin in the management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98: 146-151
145. Arroyo V, Ginès P, Planas R, Rodés J. Patogenia, diagnóstico y tratamiento de la ascitis en la cirrosis. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M eds. *Tratado de hepatología clínica*. Ed Masson. Barcelona 2001 págs. 779-818.

146. Romero A, Pérez Arellano JL, González Villarón L. Effect of transferrin concentration on bacterial growth in human ascitic fluid from cirrhotic and neoplastic patients. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 699-705

147. Conn HO. Bacterial peritonitis: spontaneous or paracentetic?. *Gastroenterology* 1979; 77: 1145-1146

148. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2259-2261

149. Runyon BA, Canawatti HN, Hoeffs JC. Polymicrobial bacterascites: a unique entity in the spectrum of infected ascitic fluid. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2173-2175

150. Schembre D, Bjorkman DJ. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 481-486

151. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J, et al. Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: role of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol* 1993; 18: 290-294

152. Bac DJ, de Marie S, Siersema PD, et al. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis: a complication of sclerotherapy or of variceal bleeding?. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 859-862

153. Lin OS, Wu SS, Chen YY, Soon MS. Bacterial peritonitis after elective endoscopic variceal ligation: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 214-217

154. Kulkarni SG, Parikh SS, Dhawan PS, et al. High frequency of bacteremia with endoscopic treatment of esophageal varices in advanced cirrhosis. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 143-5

155. Llovet JM, Moitinho E, Sala M, et al. Prevalence and prognostic value of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients presenting with spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2000; 33: 423-429

156. Wang SS, Tsai YT, Lee SD, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1991; 101: 1656-1662

157. Adams HG, Jordan C. Infections in the alcoholic. *Med Clin North Am* 1984; 68: 179-200

158. Rosa H, Silvério AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1290-1293

159. Arroyo V, Navasa M, Rimola A. Spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: treatment and prophylaxis. *Infection* 1994; 22 (suppl 3): 167-175

160. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary  $\beta$ -2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982; 82: 97-105

161. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985; 5: 457-462

162. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycoside. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352-357.

163. Bars L, Hecht Y, Beaugrand M, Ferrier JP. Diffusion péritoneale de la gentamicine chez le cirrhotique ascitique. *Presse Med* 1979; 8:614

164. Carmine AA, Brogden RN, Heel RC, et al. Cefotaxime. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1983; 25: 223-289

165. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991; 100: 1737-1742

166. Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995; 21: 674-679

167. Fong TL, Akriviadis EA, Runyon BA, Reynolds TB. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1989; 9: 423-426

168. Hary L, Andrejak M, Leleu S, et al. The pharmacokinetics of ceftriaxone and cefotaxime in cirrhotic patients with ascites. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 613-616

169. Mercader J, Gómez J, Ruiz J, et al. Use of ceftriaxone in the treatment of bacterial infections in cirrhotic patients. *Chemotherapy* 1989; 35 (suppl 2): 23-26

170. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I, et al. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1587-1592

171. Mesquita MA, Balbino EP, Albuquerque RS, et al. Ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: ascitic fluid polymorphonuclear count response and short-term prognosis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1276-1280

172. McCormick PA, Greenslade L, Kibbler CC, et al. A prospective randomized trial of ceftazidime versus netilmicin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 35: 833-836

173. Rimola A, Titó L, Llach J, et al. Efficacy of ceftizoxime in the treatment of severe bacterial infections in patients with cirrhosis. *Drug Invest* 1992; 4 (suppl 1): 35-37

174. Pariente EA, Eid G, Borderon E, Legoux JL. Antibiothérapie de première intention des péritonites spontanées du cirrhotique: céfotaxime vs céfotaxime plus amoxicilline. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 819

175. Andreu M, Campo R, Force L, Solá R. Piperacilina en el tratamiento de las peritonitis espontáneas en la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 648

176. Ariza J, Gudiol F, Dolz C, et al. Evaluation of aztreonam in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6: 906-910

177. Ariza J, Xiol X, Esteve M, et al. Aztreonam vs cefotaxime in the treatment of gram-negative spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1991; 14: 91-98

178. Conte JP. Antibiotic susceptibility. In: Manual of antibiotics and infectious diseases, section 6, 8<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995, pp 151-173

179. Grangé JD, Gouyette A, Gutmann L, et al. Pharmacokinetics of amoxicillin/clavulanic acid in serum and ascitic fluid in cirrhotic patients. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 605-611

180. Grangé JD, Amiot X, Grangé V, et al. Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 11: 360-364

181. Ricart E, Soriano G, Novella MT, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: 596-602

182. Cardey J, Silvain C, Bouquet S, et al. Oral pharmacokinetics and ascitic fluid penetration of pefloxacin in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 469-472

183. Silvain C, Bouquet S, Breux JP, et al. Oral pharmacokinetics and ascitic fluid penetration of ofloxacin in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 261-265



184. Silvain C, Breux JP, Grollier G, et al. Les septicémies et les infections du liquide d'ascite du cirrhotique peuvent-elles être traitées exclusivement par voie orale?. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 335-339

185. Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-1017

186. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2206-2210

187. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501

188. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27: 1227-1232

189. Llovet JM, Planas R, Morillas R, et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 388-392

190. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-1010

191. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37: 1147-1153
192. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409
193. Cabré E, González Huix F, Abad La Cruz A, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 715-720
194. Carey WD, Boayke A, Leayherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1156-1161
195. Runyon BA, Antillon MR, McHutchinson JG. Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1991; 14: 249-252
196. Castells A, Saló J, Planas R, et al. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 1994; 20: 584-591
197. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, et al. Three decades of experience with emergency portocaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in 400 unselected patients with cirrhosis of the liver. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 257-272

198. Planas R, Boix J, Broggi M, et al. Portocaval shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1991; 100: 1078-1086

199. Soutter DI, Langer B, Taylor BR, Greig P. Emergency portasystemic shunting in cirrhosis with bleeding varices: a comparison of portacaval and mesocaval shunts. *HPB Surg* 1989; 1: 107-116

200. Escorsell A, Bañares R, García Pagán JC, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 35: 385-392

201. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-1847

202. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003; 124: 1700-1710

203. Arroyo V, Ginès P. TIPS and refractory ascites. Lessons from the recent history of ascites therapy. *J Hepatol* 1996; 25: 221-223

204. García Tsao G. Cirrhotic ascites: pathogenesis and management. *Gastroenterologist* 1995; 3: 41-54

205. Perón JM, Barange K, Otal P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the treatment of refractory ascites: results in 48 consecutive patients. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 1211-1216

206. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The north american study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003; 124: 634-641

207. Bureau C, García Pagán JC, Otał P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004; 126: 469-475
208. van der Waaij D, Manson WL, Arends JP, de Vries Hospers HG. Clinical use of selective decontamination: the concept. *Intensive Care Med* 1990; 16 (suppl 3): S212-216
209. Klastersky J, Debusscher L, Weerts D, et al. Use of oral antibiotics in protected units environment: clinical effectiveness and role in the emergency of antibiotic-resistant strains. *Path Biol* 1973; 22: 5-12
210. Schimpff SC, Greene WH, Young VM, et al. Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. Laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis. *Ann Intern Med* 1975; 82: 351-358
211. Storríng RA, Jameson B, McElwain TJ, Wiltshaw E. Oral nonabsorbed antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1977; 2: 837-840
212. Hahn DM, Schimpff SC, Fortner CL, et al. Infection in acute leukemia patients receiving oral nonabsorbable antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 958-964
213. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, et al. Selective bowel decontamination to decrease gramnegative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 570-574

214. Lee C, Ronald AR. Norfloxacin: its potential in clinical practice. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 6B): 27-34

215. Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, et al. Oral norfloxacin for prevention of gramnegative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 1-7

216. Soriano G, Guarner C, Tomás A, et al. Duración del efecto de la norfloxacin sobre la flora fecal en pacientes cirróticos. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 81: 322-326

217. Soriano G, Teixidó M, Guarner C, et al. Variación de C3 en líquido ascítico de pacientes cirróticos sometidos a esterilización intestinal o descontaminación intestinal selectiva. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1989; 75: 123-126

218. Selby WS, Norton ID, Pokorny CS, Benn RAV. Bacteremia and bacterascites after endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices and prevention by intravenous cefotaxime: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 680-684

219. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-1212

220. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-1834

221. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-142
222. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; 24: 802-806
223. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 962-966
224. Sábat M, Kolle L, Soriano G, et al. Parenteral antibiotic prophylaxis of bacterial infections does not improve cost-efficacy of oral norfloxacin in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2457-2462
225. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-1661
226. Ginès P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-724
227. Navasa M y grupo colaborativo para el estudio de las infecciones en la cirrosis hepática. Norfloxacin versus rufloxacin en la prevención de la recidiva de la peritonitis bacteriana espontánea. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20 (suppl 1): 47 A

228. Henrion J, Schapira M, Derue G, Heller FR. Prevention of bacterial infection using selective intestinal decontamination in patients with cirrhosis admitted to intensive care. Controlled study in 120 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 1992; 55: 333-340

229. Novella M, Solà R, Soriano G, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25: 532-536

230. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 430-436

231. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995; 22: 1171-1174

232. Singh N, Gayowsky T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995; 122: 595-598

233. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis. *Digestion* 1998; 59 (suppl 2): 54-57

234. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1289-1294

235. Guarner C, Runyon BA, Heck M, et al. Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1957-1062

236. Carratalá J, Fernández Sevilla A, Tubau F, et al. Emergence of fluorquinolone-resistant *Escherichia coli* fecal flora of cancer patients receiving norfloxacin prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 503-505

237. Carratalá J, Fernández Sevilla A, Tubau F, et al. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-560

238. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, et al. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 340-344

239. Aparicio JR, Such J, Gutiérrez A, et al. Aparición de cepas de *Escherichia coli* resistentes a quinolonas en las heces de pacientes cirróticos sometidos a descontaminación intestinal selectiva. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 241-245

240. Terg R, Llano K, Cobas SM, et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of a short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. *J Hepatol* 1998; 29: 437-442



241. Castellote J, Xiol J, Rota Roca R, Fernández Esparrach G. Spontaneous bacterial peritonitis and empyema by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in a patient on selective intestinal decontamination with norfloxacin. J Hepatol 1994; 20: 436
242. Tomás A, Soriano G, Guarner C, et al. Análisis de las infecciones bacterianas intrahospitalarias en pacientes cirróticos sometidos a descontaminación intestinal selectiva. Rev Esp Enf Digest 1991; 79: 259-264
243. Tomás A, Soriano G, Guarner C, et al. Hospital-acquired bacterial infections in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. J Hepatol 1993; 18: 262-263
244. Llovet JM, Rodríguez-Iglesias P, Moitinho E, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. J Hepatol 1997; 26: 88-95
245. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, et al. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 1998; 26: 1066-1070
246. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. Hepatology 1999; 29: 1064-1069
247. Aparicio JR, Such J, Pascual S, et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. J Hepatol 1999; 31: 277-283

248. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148

249. Baquero F, Martínez-Beltrán J, Canton R. Criterios del grupo MENSURA para la definición de los puntos críticos de sensibilidad a antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 85-92

250. Toledo C, Flores C, Sáenz M, et al. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *Rev Med Chil* 1994; 122: 788-794

251. Rimola A, Bory F, Planas R, et al. Infecciones bacterianas agudas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1981; 4: 453-458

252. Such J, Francés R, Muñoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002; 36: 135-141

253. Francés R, Benlloch S, Zapater P, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004; 39: 484-491