

SESIÓN IV: ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Dra. Inmaculada Fernández

Hospital Universitario 12 de Octubre · Madrid

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se define como la infección del líquido ascítico (LA) sin fuente aparente de infección intra-abdominal. Se trata de una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis hepática avanzada y ascitis. Aproximadamente el 10-30% de los pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados tienen una PBE. La recurrencia es elevada, el 70% de los pacientes sufren una recidiva en el primer año, y la mortalidad al año es del 50-70%, por lo que todo paciente que se recupera de un episodio de PBE debe ser considerado como potencial candidato a trasplante hepático^(1,2). El diagnóstico y tratamiento precoz y las medidas preventivas han contribuido a mejorar su pronóstico en los últimos años.

El **mecanismo patogénico** clave que inicia la PBE es la translocación bacteriana (TB), proceso por el cual las bacterias entéricas viables y no viables y sus productos (endotoxinas y ADN) cruzan la barrera mucosa intestinal e infectan los ganglios linfáticos mesentéricos, desde donde alcanzan la circulación sanguínea y, posteriormente, el líquido ascítico (LA). Aquellos pacientes con una disminución de la capacidad defensiva del LA han demostrado ser más susceptibles de desarrollar una peritonitis. Esta capacidad de opsonización del LA se correlaciona con los niveles de proteínas totales en el líquido. De hecho, está bien establecido que los pacientes con una disminución de las proteínas totales en el LA tienen mayor riesgo de desarrollar PBE⁽³⁾.

Los **síntomas y signos** de infección en la PBE a menudo son sutiles, por lo que es necesario un elevado índice de sospecha ya que la demora diagnóstica supone un considerable empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad, especialmente en pacientes con mayor deterioro de la función hepática. Hasta en el 13% de los casos puede cursar de forma asintomática. Con frecuencia las manifestaciones clínicas consisten en un deterioro de los síntomas que habitualmente acompañan a la cirrosis, como un aumento de la ascitis, fallo en el tratamiento diurético, aparición o empeoramiento de la encefalopatía, vómitos, etc. Por ello, cuando un paciente cirrótico con ascitis ingresa en un hospital se debe investigar la presencia de PBE, aunque no presente manifestaciones clínicas evidentes de infección. La aparición de íleo paralítico, hipotensión o hipotermia se produce en estadios avanzados y conlleva un peor pronóstico. Las alteraciones analíticas como la presencia de leucocitosis, la acidosis metabólica o el deterioro de la función renal obligan siempre a descartar PBE, incluso en ausencia de otras manifestaciones clínicas.

El **diagnóstico** de PBE se establece mediante paracentesis, por un recuento en el LA de polimorfonucleares $\geq 250/\mu\text{l}$, en ausencia de datos de peritonitis bacteriana secundaria. El cultivo positivo del LA no es necesario para el diagnóstico (aproximadamente el 30%-50% de los cultivos son negativos). Se debe realizar una paracentesis diagnóstica a todos los pacientes cirróticos con ascitis que ingresan en el hospital, a pacientes con ascitis que presenten signos o síntomas clínicos de peritonitis o infección sistémica, a aquellos con deterioro reciente de la función hepática o renal y a pacientes con ascitis y hemorragia digestiva, antes de iniciar la profilaxis antibiótica^(1,2).

Se debe iniciar **tratamiento** antibiótico empírico inmediatamente tras el diagnóstico de PBE, sin esperar al cultivo del LA, modificándolo posteriormente según el resultado del antibiograma.

El antibiótico debe cubrir los gérmenes que más frecuentemente son responsables de la PBE, principalmente bacterias gram negativas (BGN) (80%) (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), y bacterias aeróbicas gram positivas (20%). El antibiótico debe además alcanzar niveles adecuados en el LA. En la actualidad, se considera tratamiento de elección las cefalosporinas de tercera generación, que cubren el 95% de los gérmenes aislados y consiguen la resolución de la infección en el 77-98% de los pacientes. Se puede utilizar ceftriaxona (2g/24 horas por vía intravenosa), como mínimo 5 días si la evolución es favorable. Otros antibióticos utilizados con éxito son amoxicilina con ácido clavulánico o ciprofloxacino.

Debido a la generalización del uso de quinolonas como profilaxis de PBE en grupos de riesgo, han aumentado las infecciones por BGN resistentes a quinolonas y por bacterias gram positivas. Sin embargo, las cefalosporinas de tercera generación continúan siendo eficaces en el tratamiento de la PBE en este ámbito⁽⁴⁾. Por el contrario, algunos estudios han demostrado un aumento en la frecuencia de infecciones por bacterias multirresistentes en pacientes cirróticos hospitalizados, por lo que sus autores proponen incluir antibióticos de amplio espectro como carbapenemes y glicopéptidos en la PBE de origen nosocomial⁽⁵⁾.

En los pacientes con PBE no complicada, es decir, pacientes estables, que no presentan hemorragia digestiva, íleo paralítico, datos de insuficiencia renal grave (creatinina < 3 mg/dL) ni encefalopatía hepática grave (< grado II), se podría indicar tratamiento antibiótico por vía oral con ofloxacino a dosis de 400 mg/ 12 horas durante 8 días⁽⁶⁾.

Hasta el 30 % de los pacientes con PBE sufren deterioro de la función renal, siendo este hecho el factor de riesgo más importante de mortalidad intrahospitalaria. La PBE ocasiona una insuficiencia renal funcional como consecuencia de una disminución en el volumen vascular efectivo, que incide sobre un estado circulatorio previamente alterado del paciente con cirrosis hepática avanzada. En un ensayo controlado y aleatorizado en pacientes con PBE tratados con cefotaxima, la expansión con albúmina intravenosa (1,5 g/kg al diagnóstico y 1g/kg al tercer día) redujo la incidencia de insuficiencia renal del 33% al 10% y la mortalidad del 29% al 10%⁽⁷⁾. Un estudio reciente concluye que debería restringirse el uso de albúmina a los pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 4 mg/dl) o con signos de deterioro de la función renal (BUN > 30 mg/dl o creatinina sérica > 1 mg/dl)⁽⁸⁾.

En cuanto a la evaluación de la respuesta al tratamiento, si el paciente evoluciona favorablemente no es imprescindible la realización de una nueva paracentesis diagnóstica. Ante la sospecha de una respuesta inadecuada, se realizará una paracentesis diagnóstica a las 48 horas de la primera y se modificará el tratamiento antibiótico en base al antibiograma. En estos casos, se deberá descartar siempre la existencia de una peritonitis bacteriana secundaria⁽²⁾.

La **profilaxis** está justificada en la PBE, teniendo en cuenta la elevada frecuencia de esta infección en los pacientes cirróticos, y su alta morbilidad y mortalidad asociada. Dado que el mecanismo principal para su desarrollo es la traslocación bacteriana, se utilizan antibióticos para lograr la descontaminación intestinal selectiva, esto es eliminar la flora bacteriana gram negativa preservando la flora anaerobia. Sin embargo, el elevado coste y el riesgo de desarrollar resistencias bacterianas obligan a restringir la profilaxis a grupos de elevado riesgo de PBE. Se han identificado tres categorías de pacientes cirróticos con ascitis con mayor riesgo de desarrollar PBE: pacientes sin PBE previa pero con bajo contenido de proteínas en el LA y/o aumento del nivel de bilirrubina en suero (profilaxis primaria), pacientes que han sobrevivido a un episodio previo de PBE (profilaxis secundaria) y pacientes hospitalizados con hemorragia digestiva.

Profilaxis primaria

Los pacientes con una concentración de proteínas en LA menores a 10 g/l y/o un nivel de bilirrubina en suero mayor de 2,5 mg/dl tienen un mayor riesgo de desarrollar PBE, por lo que algunos estudios sugieren que la profilaxis antibiótica podría ser una estrategia acertada en estos pacientes. El antibiótico empleado en la mayoría de estos trabajos es norfloxacino a dosis de 400 mg/día de forma continua⁽⁹⁾. En un estudio, controlado y aleatorizado, los pacientes con baja concentración de proteínas en el LA (<15 g/l), fallo hepático avanzado (Child-Pugh \geq 9, bilirrubina \geq 3 mg/dl) o deterioro en la función renal (creatinina \geq 1,2 mg/dl, BUN \geq 25 mg/dl, sodio sérico \leq 130 mEq/l) que recibieron norfloxacino tuvieron una menor probabilidad al año de presentar PBE (7% vs 61%) y síndrome hepatorenal (28% vs 41%) y una mayor supervivencia a los 3 meses (94% vs 62%), respecto al grupo que no recibió profilaxis antibiótica (10). También se ha utilizado ciprofloxacino (500 mg/día) y trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg 5 días/semana) con éxito⁽⁹⁾.

Profilaxis secundaria

Los pacientes que se recuperan de un episodio de PBE presentan una probabilidad de recidiva anual de hasta el 70%, por lo que la profilaxis antibiótica está ampliamente establecida en estos pacientes. En un estudio controlado con norfloxacino (400 mg/24 horas vía oral), la probabilidad de recidiva de PBE disminuyó del 68 % al 20% en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica⁽¹⁰⁾. Otros estudios han evaluado con éxito antibióticos como ciprofloxacino 750 mg/semana o trimetoprim-sulfametoxazol 160-800 mg 5 días/semana⁽¹¹⁾.

En caso de mejoría de la función hepática y desaparición de la ascitis no está suficientemente claro si la profilaxis debe mantenerse de forma indefinida o si se debe suspender.

Profilaxis en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

Hasta el 20% de los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva están infectados al ingreso y el 50% adquieren la infección durante la hospitalización. La infección empeora el pronóstico, aumentando el riesgo de síndrome hepatorenal, fracaso en el control de la hemorragia, resangrado e incrementando la mortalidad intrahospitalaria. Se ha demostrado que la prevención de las infecciones bacterianas se asocia con una mejoría significativa de la supervivencia en estos pacientes⁽¹²⁾. De acuerdo con un estudio prospectivo y randomizado, norfloxacino a dosis de 400 mg/12 horas por vía oral durante 7 días previene las infecciones bacterianas y, en concreto la PBE, en pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal⁽¹³⁾. Sin embargo, en un trabajo realizado en pacientes con hemorragia digestiva y cirrosis avanzada (al menos 2 de los siguientes datos: ascitis, malnutrición grave, encefalopatía o bilirrubina > 3 mg/dl), la ceftriaxona, a dosis de 1g/24 horas, fue más eficaz que el norfloxacino (400 mg/12 horas) en la prevención de infecciones y de PBE (11% versus 33% y 2% versus 12%, respectivamente)⁽¹⁴⁾.

REFERENCES

1. **Runyon BA.** *Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update.* Hepatology 2009; 49: 2087-2107.
2. European Association for the Study of the Liver, **Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R** et al. *EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis.* J Hepatol 2010; 53: 397-417.
3. **Deschénes M, Villeneuve JP.** *Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis.* Am J Gastroenterol 1999; 94: 2193-2197.

4. **Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V** et al. *Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis*. *Hepatology* 2002; 35: 140-148.
5. **Acevedo JG, Fernández J, Castro M, García O, Rodríguez de Lope C, Navasa M** et al. *Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection*. *J of Hepatol* 2009; 50 (Supp. 1): S5.
6. **Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A** et al. *Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis*. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-1017.
7. **Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruíz del Árbol L** 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.
8. **Sigal SH, Stanca CM, Fernández J, Arroyo V, Navasa M**. *Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis*. *Gut* 2007; 56: 597-599.
9. **Cohen MJ, Sahar T, Benenson S, Elinav E, Brezis M, Soares-Weiser K**. *Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 15.
10. **Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M**, et al. *Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial*. *Hepatology* 1990; 12: 716-724.
11. **Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G** et al. *Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal síndrome and improves survival in cirrhosis*. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-824.
12. **Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ**. *Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis*. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 993-1001.
13. **Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, González D** et al. *Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage*. *Gastroenterology* 1992; 103: 1267-1272.
14. **Fernández J, Ruíz del Árbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C** et al. *Norfloxacin vs Ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage*. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049-1056.