

# Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis

M. Navasa, F. Casafont, G. Clemente, C. Guarner, M. de la Mata, R. Planas, R. Solà y J. Suh, en representación de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) de la cirrosis hepática ha despertado el interés de diferentes grupos pertenecientes a la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Este interés científico se ha reflejado en numerosas publicaciones referentes a patogenia, tratamiento y profilaxis de esta complicación infecciosa. La AEEH encargó a representantes de dichos grupos la realización de un documento de consenso sobre la PBE que abarcara fundamentalmente su diagnóstico, tratamiento y profilaxis. El documento que se presenta a continuación pretende esclarecer algunos aspectos y dar pautas orientadoras sobre la PBE, aunque debe tenerse en cuenta que no siempre es posible establecer normas tajantes de actuación. Una premisa que rigió el trabajo del comité de consenso fue la de no dar consejos o recomendaciones si no existía evidencia contrastada acerca de la eficacia o bondad de una determinada conducta o si no se había alcanzado consenso suficiente sobre una actitud concreta. Es por ello que, en ocasiones, en lugar de recomendaciones este documento de consenso refleja las dudas existentes en un determinado aspecto, lo que a su vez, puede constituir la base de nuevos trabajos dirigidos a su esclarecimiento.

## DIAGNÓSTICO DE LA PBE

### Paracentesis exploradora

El diagnóstico de la PBE, que es la infección del líquido ascítico (LA) que se produce en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal<sup>1-3</sup>, se basa fundamentalmente en el recuento de polimorfonucleares (PMN) en el LA obtenido mediante paracentesis<sup>1-6</sup>.

¿A quién y cuándo se debe practicar una paracentesis exploradora con objeto de confirmar o descartar la presencia de una PBE? Para responder estas preguntas la pri-

mera premisa a considerar es que si bien existen circunstancias que pueden favorecer el desarrollo de una PBE como, por ejemplo, la hemorragia digestiva o la existencia de una ascitis con contenido de proteínas < 10 g/l, esta infección puede presentarse en todos los pacientes con cirrosis y ascitis<sup>2-8</sup>. La prevalencia de PBE en pacientes cirróticos no seleccionados que ingresan en el hospital oscila entre el 10 y el 30%, diagnosticándose la mitad de ellas en el momento del ingreso (lo que corresponde a una PBE adquirida en la comunidad), mientras que el resto se consideran nosocomiales<sup>9-11</sup>. En segundo lugar, debe tenerse en cuenta que la forma de presentación de la PBE es muy variable, pudiendo cursar como un cuadro completo de peritonitis o con alteraciones clínicas de la función hepática (encefalopatía) o de la función renal como manifestaciones predominantes, o bien ser asintomática, diagnosticada a raíz de una paracentesis rutinaria<sup>9,10,12-17</sup>.

### Recomendaciones

Debería practicarse una paracentesis exploradora con objeto de descartar o confirmar la existencia de una PBE:

1. A todos los pacientes con ascitis que ingresan en el hospital para descartar una PBE adquirida en la comunidad.
2. Siempre que un paciente con ascitis presente:
  - a) Signos o síntomas sugestivos de peritonitis como dolor abdominal, descompresión abdominal dolorosa, alteraciones en la motilidad intestinal (vómitos, diarrea, íleo).
  - b) Signos de infección sistémica, como fiebre, leucocitosis o shock séptico.
  - c) Encefalopatía hepática o deterioro de la función renal.
  - d) Hemorragia digestiva, antes de iniciar la profilaxis antibiótica.

### Sedimento del líquido ascítico

La infección peritoneal ocasiona una respuesta inflamatoria caracterizada por el aumento de PMN en el LA. Esta reacción peritoneal es útil para el diagnóstico de PBE de

Correspondencia: Dr. M. Navasa.  
Servicio de Hepatología. IMD. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido el 18-5-2000; aceptado para su publicación el 18-5-2000.

(Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 37-46)

forma que se considera que un recuento de PMN en LA igual o superior a 250/ $\mu$ l tiene una elevada sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica<sup>18-22</sup>. Existe consenso general en considerar esta cifra como diagnóstica de PBE e indicadora de que debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico, sin esperar al resultado microbiológico<sup>1-4,6</sup>. Aunque es conocido que con una cifra de 500 PMN/ $\mu$ l puede obtenerse una mayor especificidad, el riesgo de no tratar a algunos pacientes de una infección potencialmente mortal no compensa el hecho de que algunos reciben tratamiento antibiótico sin requerirlo, puesto que la mayoría de los antibióticos actualmente utilizados tienen un margen terapéutico muy amplio y su utilización no se asocia a complicaciones significativas<sup>3,6,23-24</sup>. En caso de ascitis hemorrágica ( $> 10.000$  hematíes/ $\mu$ l), ya sea debida a paracentesis traumática o una neoplasia concomitante, se ha propuesto descontar 1 PMN por cada 250 hematíes, puesto que ésta es la proporción en que estos elementos se encuentran en la sangre<sup>25</sup>. En cualquier caso, el recuento de leucocitos totales en el LA no es útil en la PBE y debe realizarse siempre el recuento diferencial para conocer el número de PMN<sup>3,26,27</sup>. Otros posibles marcadores de infección como el pH o los valores de lactato en LA se han abandonado en la actualidad<sup>28-32</sup>.

#### *Recomendaciones*

1. El diagnóstico de la PBE se basa en el recuento de PMN en el LA:

- Recuento de PMN en LA  $< 250/\mu\text{l}$ : no existe diagnóstico de PBE.
- Recuento de PMN en LA  $\geq 250/\mu\text{l}$ : diagnóstico altamente probable de PBE y, por tanto, debe iniciarse tratamiento empírico.

2. En pacientes con ascitis hemorrágica ( $> 10.000$  hematíes/ $\mu\text{l}$ ) se debe sustraer 1 PMN por cada 250 hematíes.

#### **Cultivo del líquido ascítico**

Utilizando métodos de cultivo que incluyen la inoculación del LA en frascos de hemocultivo en la propia cabecera del paciente, entre un 30 y un 50% de los cultivos son negativos<sup>33-35</sup>. Esto es debido a la baja concentración de bacterias en el LA, probablemente porque el diagnóstico de la PBE se establece de forma muy precoz en la actualidad. Ello también explica por qué la tinción de Gram del sedimento del LA es positiva en un porcentaje muy bajo de casos<sup>36</sup>. El hallazgo de una tinción de Gram positiva a varios gérmenes es altamente sugestiva de peritonitis secundaria<sup>37,38</sup>. Esta situación, aumento de PMN en el LA y cultivo negativo, se ha denominado «ascitis neutrocítica con cultivo negativo» y se considera una variante de la PBE puesto que su evolución a corto y largo plazo es la misma<sup>39-41</sup>. Sin embargo, parece más adecuado denominar a esta variante «PBE con cultivo negativo», al igual que ocurre con otras infecciones en las que en un porcentaje no des-

preciable de casos no se aísla el germe causal, como la neumonía o la meningitis, y no por ello cambian su denominación. Cuando el hemocultivo es positivo, lo que ocurre aproximadamente en un 30% de los casos, se considera que el germe aislado en el hemocultivo es presumiblemente el causante de la PBE<sup>3,40</sup>.

#### *Recomendaciones*

1. El cultivo del LA debe realizarse inoculando una cantidad mínima de 10 ml en frascos de hemocultivo (aerobio y anaerobio), en el mismo momento de la paracentesis y debe remitirse sin demora al laboratorio de microbiología.
2. Deben practicarse hemocultivos si existen signos de infección generalizada o si el recuento de PMN en LA es  $\geq 250/\mu\text{l}$ , puesto que puede ayudar a identificar el germe causal.
3. Debe considerarse que aquellos pacientes con recuento de PMN en el LA  $\geq 250/\mu\text{l}$  y cultivos (de LA y hemocultivos) negativos tienen una PBE. El término más adecuado para definir esta situación sería el de PBE con cultivo negativo.

#### **Bacterioascitis**

Se caracteriza por la existencia de un cultivo del LA positivo que no se asocia a una reacción peritoneal inflamatoria (PMN  $< 250/\mu\text{l}$ )<sup>13,14,42-44</sup>. Esta situación también puede producirse en el contexto de infecciones que no tiene relación con la PBE. Podemos encontrar un cultivo del LA positivo como resultado de la colonización bacteriana de la ascitis en el transcurso de una infección extraperitoneal como, por ejemplo, una neumonía o una infección urinaria. En estos casos habitualmente existen signos y síntomas de la infección primaria. La bacterioascitis corresponde a una colonización espontánea (sin foco infeccioso primario) de la ascitis. Por regla general, el diagnóstico de bacterioascitis se establece unas 48 h después de haber efectuado una paracentesis cuyo recuento de PMN en el LA fue  $< 250/\mu\text{l}$ , puesto que es en este momento cuando se recibe el resultado del cultivo del LA. De acuerdo con los conceptos actuales sobre la patogenia de la PBE, la bacterioascitis correspondería al momento inicial de colonización de la ascitis por una bacteria que, ya sea procedente del intestino o de otros reservorios, alcanzaría la ascitis sin haber condicionado todavía una respuesta inflamatoria<sup>42-44</sup>. La clínica de estos pacientes variará en función de la evolución que haya tenido dicha colonización: si ésta se ha resuelto el paciente estará asintomático, mientras que si ha progresado podrá presentar dolor abdominal y fiebre. De igual forma, la evolución sin tratamiento de estos pacientes es variable: si el paciente permanece asintomático es factible que la evolución sin tratamiento sea buena, reflejando que se trataba de un colonización espontánea transitoria del LA, mientras que si el paciente presenta signos de irritación peritoneal, la evolución sin tratamiento será con toda probabilidad

mala, indicando que la colonización inicial ha progresado hacia una peritonitis.

#### Recomendaciones

1. El término bacterioascitis debería utilizarse para definir la situación en la que un paciente cirrótico con ascitis tiene un cultivo del LA positivo, con recuento de PMN en el LA  $< 250/\mu\text{l}$ ; ausencia de signos o síntomas locales de infección y ausencia de infección extraperitoneal.
2. Una vez se ha diagnosticado la bacterioascitis deben recordarse dos puntos importantes: *a)* la bacterioascitis no requiere tratamiento inmediato, y *b)* debe repetirse la paracentesis para evaluar la evolución del sedimento y el cultivo del LA. Una vez repetida la paracentesis, que se realizará de forma inmediata, nos podemos encontrar ante las siguientes situaciones:

- El recuento PMN en el LA es  $\geq 250/\mu\text{l}$ . La bacterioascitis ha evolucionado hacia una PBE y, por tanto, debe iniciarse tratamiento antibiótico de acuerdo con el germe que se aisló en el cultivo del LA inicial.
- El recuento de PMN en el LA es menor de  $250/\mu\text{l}$  y el cultivo del LA sigue siendo positivo. Debe iniciarse un tratamiento antibiótico de acuerdo con el germe aislado.
- El recuento de PMN es menor de  $250/\mu\text{l}$  y el cultivo del LA es negativo. Puede considerarse que la bacterioascitis se ha resuelto espontáneamente y, por tanto, no requiere tratamiento.

Los pacientes con cultivo del LA positivo, recuento de PMN  $< 250/\mu\text{l}$  e infección extraperitoneal primaria deben recibir el tratamiento antibiótico apropiado para dicha infección. Aquellos pacientes con bacterioascitis y signos de infección peritoneal tienen una elevada probabilidad de desarrollar una PBE a lo largo del seguimiento<sup>42-45</sup> y se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico de acuerdo con el germe aislado.

#### Peritonitis bacteriana espontánea y secundaria

La mayoría de las peritonitis bacterianas en los pacientes cirróticos con ascitis son espontáneas. Sin embargo, en algunos casos son secundarias a infecciones intraabdominales que habitualmente requieren cirugía. El diagnóstico diferencial entre peritonitis primaria y secundaria es muy importante puesto que la intervención quirúrgica en un paciente con PBE puede deteriorarlo gravemente<sup>46</sup>, mientras que, al contrario, la peritonitis secundaria no suele resolverse sin un procedimiento quirúrgico. A pesar de la importancia del diagnóstico diferencial, las características clínicas y analíticas de ambos procesos se han comparado en grupos poco numerosos de pacientes<sup>37,47</sup>. Se considera que en un paciente con cirrosis y ascitis debe sospecharse la posibilidad de una peritonitis secundaria si en el líquido ascítico se detectan dos o más de los siguientes datos: concentración de glucosa  $< 50 \text{ mg/dl}$ , concentración de proteínas  $> 10 \text{ g/l}$  y concentración de lactodeshidrogena-

s (LDH) superior a las plasmáticas. Del mismo modo, se sospechará una peritonitis secundaria si se detectan varios gérmenes en el cultivo del LA, en la tinción de Gram o en ambos (ascitis polimicrobiana), especialmente si se aíslan hongos o anaerobios o si el paciente no responde al tratamiento antibiótico inicial<sup>37,38,47</sup>.

#### Recomendaciones

1. La peritonitis bacteriana secundaria debe sospecharse siempre que se detecte ausencia de respuesta al tratamiento (véase definición más adelante) y/o las características del LA lo sugieran (descritas anteriormente).
2. Si se sospecha una peritonitis bacteriana secundaria el tratamiento antibiótico debe cubrir gérmenes anaerobios y enterococos, mientras se prosiguen los estudios para confirmarla o descartarla: radiología convencional, ecografía, tomografía, gammagrafía con leucocitos marcados.
3. Aunque estos criterios parecen ser bastante sensibles a la hora de detectar una peritonitis secundaria, su especificidad es baja y están basados en la observación de un número de pacientes relativamente reducido. Se recomienda la realización de estudios dirigidos a la evaluación del diagnóstico de la peritonitis secundaria en la cirrosis.
4. La presencia de una ascitis polimicrobiana en ausencia de signos de inflamación peritoneal y con un recuento de PMN en LA  $< 250/\mu\text{l}$  puede ser debida ocasionalmente a la punción accidental de un asa intestinal. En estos casos se aconseja realizar una nueva paracentesis en otra localización.

### TRATAMIENTO DE LA PBE

#### Medidas generales

Como en toda infección, particularmente si se trata de un paciente grave como es el caso de la cirrosis hepática, se requieren unas medidas generales de tratamiento que incluyen la colocación de vías intravenosas, fluidoterapia y, en caso de shock, fármacos vasoactivos. Por otra parte, la PBE se asocia a complicaciones relacionadas fundamentalmente con el deterioro de la función hepática y renal. Estas medidas generales de tratamiento también deben incluir las acciones destinadas a prevenir estas complicaciones. Un 30% de los pacientes con PBE presentan un deterioro significativo de la función renal, el cual es un factor predictivo de mortalidad<sup>48,52</sup>. Esta insuficiencia renal, que es de características funcionales, parece ser consecuencia de un deterioro hemodinámico provocado por la infección que incide sobre un estado circulatorio previamente alterado como es la circulación hiperdinámica de la cirrosis hepática<sup>48-53</sup>. La prevención de este deterioro hemodinámico y de la insuficiencia renal puede efectuarse mediante la administración intravenosa de albúmina, lo que se asocia a una mejoría de la supervivencia de estos pacientes<sup>54</sup>. No existen estudios dirigidos a evaluar si con objeto de evitar el deterioro circulatorio durante la PBE es útil retirar el

tratamiento diurético ni se ha evaluado cuándo puede reintroducirse. Tampoco es conocido si la paracentesis evacuadora masiva, que por una parte liberaría la cavidad abdominal de gérmenes y de mediadores de la inflamación probablemente responsables del deterioro circulatorio asociada a la PBE, podría mejorar la evolución clínica de la infección o si, por el contrario, agravaría la insuficiencia renal al añadir el posible deterioro circulatorio posparacentesis. Tal y como ocurre en todos los pacientes con ascitis, pero muy particularmente en la PBE, los fármacos con potencial nefrotóxico deberían evitarse<sup>55</sup>.

La hemorragia digestiva se asocia a una elevada probabilidad de presentar infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis hepática<sup>56-62</sup>. Por otra parte, la infección se asocia a una mayor probabilidad de recidiva o de falta de control de la hemorragia en estos pacientes<sup>62-64</sup>. Se ha sugerido que la disfunción circulatoria y las alteraciones de la coagulación ocasionadas por la infección favorecerían la hemorragia por rotura de varices esofágicas<sup>64</sup>, aunque no está demostrado que los pacientes con PBE presenten con mayor frecuencia una hemorragia por varices esofágicas. Aunque no es infrecuente el uso de inhibidores de la secreción ácida gástrica para prevenir la hemorragia digestiva por lesiones agudas de la mucosa gástrica, su eficacia no ha sido demostrada en estos pacientes. Los antiinflamatorios no esteroides pueden lesionar la mucosa gástrica causando una hemorragia digestiva y favorecer el desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes cirróticos con ascitis.

La encefalopatía hepática se presenta frecuentemente en los pacientes con PBE. Tanto la infección como la insuficiencia renal asociada son factores desencadenantes conocidos de la encefalopatía hepática. Sin embargo, no se sabe si la adopción de determinadas medidas como, por ejemplo, la administración de lactulosa o lactitol es útil para prevenir la encefalopatía hepática en estos pacientes.

#### *Recomendaciones*

1. En el momento actual, la PBE se considera una complicación de diagnóstico y tratamiento hospitalario. Se aplicarán aquellas medidas generales de tratamiento que se estimen más adecuadas (fluidoterapia, vigilancia hemodinámica) en función del estado clínico del paciente.
2. En un estudio aleatorio y multicéntrico se ha demostrado que la infusión intravenosa de albúmina previene el deterioro de la función renal y mejora la supervivencia en los pacientes con PBE en general y, por tanto, es recomendable su utilización.
3. Debe recordarse que los pacientes con insuficiencia renal significativa, shock, hemorragia gastrointestinal e insuficiencia renal avanzada (creatinina plasmática superior a 3 mg/dl) fueron excluidos del estudio, por lo que desconocemos si la albúmina es o no eficaz en este subgrupo de pacientes con PBE. Basándose en otros estudios se sabe que un 70% de los pacientes con PBE no desarrolla insuficiencia renal y que algunos de ellos pueden tratarse con antibióticos orales sin necesidad de fluidoterapia endovenosa de soporte. Es muy recomendable la realización

de estudios que identifiquen aquellos subgrupos de pacientes con PBE en los que la administración de albúmina sea innecesaria o ineficaz.

4. 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 evacuadora. Sin embargo, en los pacientes con ascitis a tensión que causa discomfort clínico es recomendable realizar paracentesis aliviadoras de pequeño volumen (< 4 l) asociadas a expansión.
5. No existen datos en la bibliografía que justifiquen la profilaxis de la hemorragia digestiva con inhibidores de la secreción gástrica.
6. Se recomienda evitar todas aquellas causas que favorecen la aparición de encefalopatía hepática como estreñimiento, diuréticos, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico.

#### **Tratamiento antibiótico empírico**

El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse inmediatamente después de que el diagnóstico de infección se ha establecido aunque no se conozca el germe responsable. Por tanto, debe cubrir *in vitro* los organismos que más frecuentemente son responsables de la PBE: enterobacteriáceas y estreptococos (no enterococo)<sup>1,3,6,14</sup>. De forma ideal, el antibiótico elegido debería alcanzar niveles adecuados en el LA, superiores a la CIM 90 de la mayoría de los gérmenes responsables de la PBE.

#### *Antibióticos evaluados en el tratamiento de la PBE*

*Cefotaxima.* Es el mejor estudiado, de forma que se han comparado diferentes dosis y diferente duración del tratamiento<sup>17,23,24,65</sup>. Se ha demostrado que la administración intravenosa de 2 g/12 h de cefotaxima es tan eficaz como la administración de 2 g/6 h en el tratamiento de la PBE<sup>17</sup>. De igual forma, el tratamiento con cefotaxima (2 g/8 h) durante 5 días se ha mostrado igual de eficaz que el tratamiento durante 10 días<sup>24</sup>.

*Otras cefalosporinas.* Aunque no tan investigadas como la cefotaxima, otras cefalosporinas como ceftriaxona<sup>66-68</sup>, cefonicid<sup>68</sup>, ceftizoxima<sup>69</sup> y ceftazidima<sup>70</sup> han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la PBE con unos porcentajes de resolución de la infección similares a los obtenidos con cefotaxima.

*Aztreonam.* Es un betalactámico eficaz contra enterobacterias pero no contra cocos grampositivos. En un estudio comparativo<sup>71</sup>, la eficacia de aztreonam fue inferior a la de cefotaxima en el tratamiento de la PBE y se asoció a un mayor número de sobreinfecciones.

*Combinaciones de aminoglicósidos y betalactámicos.* Se han evaluado diferentes combinaciones: ampicilina y tobramicina<sup>23</sup>, cefalotina con gentamicina o tobramicina<sup>72</sup> y mez-

locilina con netilmicina<sup>70</sup>. Estas combinaciones no sólo no aportan ventajas en cuanto a la eficacia en la resolución de la infección sino que, además, se asocian a una incidencia elevada de nefrotoxicidad. Es por ello que estas asociaciones no se recomiendan en el tratamiento empírico de la PBE.

**Amoxicilina-ácido clavulánico.** La administración de amoxicilina-ácido clavulánico (1 g/200 mg) tuvo una eficacia del 85% en un estudio que incluyó 27 episodios de PBE<sup>73</sup> y en un estudio reciente la amoxicilina-ácido clavulánico fue similar a la cefotaxima en el tratamiento de la PBE, sin que se detectaran sobreinfecciones ni otros efectos adversos relevantes<sup>74</sup>.

**Antibióticos orales.** En los pacientes con PBE, estables desde el punto de vista hemodinámico, sin hemorragia digestiva y sin ileo paralítico, el tratamiento con antibióticos por vía oral puede ser una opción. En un estudio<sup>75</sup>, pefloxacino oral solo (un caso) o en combinación con otros antibióticos orales (cotrimoxazol, 9 casos; amoxicilina, 3 casos; cefadroxil, un caso; y cotrimoxazol más metronidazol, un caso) obtuvo la resolución de la infección en un 87% de 15 casos con PBE. En un estudio multicéntrico, aleatorio y controlado que incluyó pacientes con PBE sin shock, ileo, hemorragia digestiva ni encefalopatía hepática profunda y con creatinina sérica < 3 mg/dl, es decir, con PBE no complicada, se comparó ofloxacino por vía oral (400 mg/12 h) con cefotaxima intravenosa (2 g/6 h). La tasa de resolución de la infección, la duración del tratamiento antibiótico y la supervivencia fueron similares en ambos grupos de tratamiento. El coste del tratamiento con ofloxacino fue claramente inferior al de la cefotaxima<sup>11</sup>.

En los pacientes que efectúan profilaxis con quinolonas la PBE puede ser producida por cocos grampositivos o por bacilos gramnegativos resistentes a las quinolonas. La cefotaxima es muy efectiva en estos casos y no existen evidencias que sugieran que es necesario añadir ampicilina al tratamiento empírico. Amoxicilina-ácido clavulánico puede ser una alternativa.

#### *Recomendaciones*

1. El tratamiento antibiótico debe iniciarse empíricamente en los pacientes con PMN ≥ 250/μl en LA.
2. **Antibióticos recomendados.** La cefotaxima es el antibiótico mejor evaluado, siendo la dosis y duración del tratamiento mínimas de 2 g/12 h y de 5 días, respectivamente. La eficacia de otras cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, ceftizoxima, cefonicid, ceftazidima) y de amoxicilina-ácido clavulánico a dosis estándar es similar a la de la cefotaxima. Dado que estos antibióticos tienen una eliminación predominantemente renal, debe ajustarse su dosis de acuerdo con la función renal.

Aquellos pacientes con PBE no complicada y que no reciben quinolonas como profilaxis pueden tratarse con quinolonas orales de elevada biodisponibilidad como ofloxacino y ciprofloxacino. En pacientes que desarrollan una PBE recibiendo profilaxis con quinolonas no debe modificarse la estrategia terapéutica empírica, a excepción de las

quinolonas que no deben administrarse por la elevada posibilidad de que el germe responsable sea resistente a las mismas. En pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos, el ciprofloxacino intravenoso es una buena alternativa.

3. Deben evitarse los antibióticos aminoglicósidos como tratamiento empírico.

4. De acuerdo con los datos disponibles, la duración del tratamiento antibiótico será de 5 días como mínimo, siempre y cuando hayan desaparecido los signos y síntomas locales y sistémicos de la infección. No existe consenso acerca de la necesidad de establecer la duración del tratamiento antibiótico en función de la normalización del recuento del PMN en LA, aunque esta medida parece razonable y es ampliamente utilizada.

#### **Evaluación de la respuesta al tratamiento antibiótico empírico**

El tratamiento antibiótico empírico obtiene la resolución de la infección en aproximadamente el 90% de los casos<sup>1,3,76,77</sup>. Se considera que la infección se ha resuelto cuando han desaparecido todos los signos locales y sistémicos asociados a la misma, el recuento de PMN en LA es inferior a 250 PMN/μl, el hemograma se ha normalizado y se ha negativizado el cultivo del líquido ascítico en el caso de que hubiera sido positivo<sup>9,17,48,78</sup>. En los pacientes en los que no se resuelve la infección la mortalidad es muy elevada a pesar de que se modifique el tratamiento antibiótico adecuadamente<sup>9,17</sup>, por lo que es muy importante reconocer la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico. Probablemente, la única forma de mejorar la supervivencia en estos pacientes sea detectar la ausencia de respuesta o el fallo del tratamiento de forma precoz. Para ello, parece prudente efectuar un seguimiento estrecho de la evolución de la infección cuanto menos durante los primeros días después del diagnóstico. Se ha sugerido que los cambios en el recuento de PMN en LA tras 2 días de tratamiento antibiótico en relación con los valores obtenidos en el momento del diagnóstico constituyen un buen marcador de la respuesta al tratamiento en los pacientes con PBE. En un estudio prospectivo se comprobó que tras 48 h de tratamiento se había producido un descenso en el recuento de PMN en LA del 92 + 9% en los pacientes que sobrevivieron al final de la hospitalización, mientras que fue del 66 + 38% en los pacientes que fallecieron<sup>78</sup>. Sin embargo, no se ha establecido un porcentaje de descenso mínimo en el recuento de PMN en LA a las 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico que permita establecer si nos encontramos ante una ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico.

#### *Recomendaciones*

1. Debe efectuarse una evaluación clínica periódica y, por lo menos, una paracentesis de control (tras 48 h de tratamiento antibiótico) para determinar el recuento de PMN en LA y repetir el cultivo del LA.
2. Se considerará fracaso del tratamiento cuando:

TABLA I. Profilaxis antibiótica en la PBE

Grupos de riesgo	Antibióticos	Incidencia de PBE
Profilaxis primaria Hemorragia digestiva	Antibióticos no absorbibles frente a control <sup>a</sup> Norfloxacino frente a control Ofloxacino frente a control <sup>b</sup> Ciprofloxacino + amoxicilina-ácido clavulánico frente a control <sup>c</sup> Ciprofloxacino frente a placebo	8,8 frente a 20,8% 3,3 frente a 16,9% 6,5 frente a 15,5% 3,3 frente a 20,6% 3,3 frente a 13%
Pacientes con ascitis	Norfloxacino frente a control (durante hospitalización) Norfloxacino frente a placebo (6 meses) Ciprofloxacino frente a placebo <sup>d</sup> Trimetropirin-sulfametoxzazol frente a control <sup>d</sup> Norfloxacino: continuo frente a hospitalización*	0 frente a 22,5% 0 frente a 9% 3,6 frente a 22% 3 frente a 27% 1,8 frente a 16,9%
Profilaxis secundaria	Norfloxacino frente a placebo	12 frente a 35%

\*Pacientes cirróticos con ascitis y concentración de proteínas en ascitis < 10 g/l o valores séricos de bilirrubina > 2,5 mg/dl.

<sup>a</sup>Antibióticos orales no absorbibles: gentamicina + vancomicina + nistatina o neomicina + colistina + nistatina.

<sup>b</sup>Ofloxacina y amoxicilina-ácido clavulánico antes de cada endoscopia.

<sup>c</sup>Pacientes de alto riesgo: Child-Pugh clase C o pacientes sangrantes (ciprofloxacino + amoxicilina-ácido clavulánico).

<sup>d</sup>Incluye también pacientes con antecedentes de PBE.

a) Se objetive un deterioro rápido clínico del paciente (p. ej., desarrollo de shock, inestabilidad hemodinámica) en las primeras horas de haber iniciado el tratamiento antibiótico, o ausencia de mejoría en los signos y síntomas locales y sistémicos de infección dentro de las primeras 48 h.

b) Si en la paracentesis de control no se constata un descenso significativo en el recuento de PMN en el LA con respecto a los valores antes de iniciar el tratamiento antibiótico. El consenso considera que un descenso inferior al 25% podría ser orientativo de falta de respuesta al tratamiento.

3. Si se detecta un fracaso del tratamiento:

a) Valorar la modificación del tratamiento antibiótico de acuerdo con la susceptibilidad *in vitro* si se ha aislado el germe responsable o empíricamente, en caso contrario, considerando la posibilidad de que se trate de una peritonitis bacteriana secundaria.

b) Realizar las pruebas diagnósticas correspondientes con objeto de descartar una peritonitis bacteriana secundaria.

## PROFILAXIS

La hemorragia digestiva en los pacientes con cirrosis hepática es uno de los factores de riesgo más importantes asociados al desarrollo de infecciones bacterianas, incluyendo la PBE<sup>56-62</sup>. Se considera que hasta un 20% de estos pacientes presentan una infección en el momento de su ingreso en el hospital y que hasta un 50% de los mismos la desarrollará durante el ingreso hospitalario<sup>56-59,62</sup>. La incidencia de PBE es más difícil de estimar pero oscila entre el 7 y el 15%. Si consideramos únicamente los pacientes con ascitis y hemorragia digestiva, la incidencia de PBE es entonces muy elevada, del 30 al 50%<sup>79,80</sup>. Entre los pacientes con ascitis pero que no presentan una hemorragia digestiva cabe diferenciar dos grandes subgrupos: aquellos con antecedente de PBE, con una probabilidad de recidiva de la infección superior al 50% anual<sup>81</sup>, y aquellos sin antecedentes de PBE, con una probabilidad anual de desarrollar el primer episodio de PBE que oscila

entre el 15 y el 45%<sup>82,83</sup>. En los primeros, la profilaxis va dirigida a prevenir la recidiva (profilaxis secundaria), mientras que en los segundos la profilaxis es primaria, dirigida a prevenir el primer episodio infeccioso. Diferentes estudios han evaluado la eficacia y seguridad de la profilaxis de la PBE en estos grupos de riesgo (tabla I).

## Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

Dos estudios han demostrado que la descontaminación intestinal selectiva durante un período de tiempo limitado es eficaz en la prevención de la PBE y otras infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva<sup>56,58</sup>. Por otra parte, la administración sistemática de antibióticos (ciprofloxacino, amoxicilina-ácido clavulánico) también ha demostrado ser eficaz en la prevención de infecciones bacterianas, particularmente en pacientes con hemorragia digestiva y elevado riesgo de padecer infecciones (pacientes del grupo C de Child)<sup>59-61</sup>. Un metaanálisis, que incluye todos los estudios publicados sobre profilaxis de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva, pone de manifiesto que los antibióticos son significativamente eficaces en la prevención de las infecciones bacterianas, y que ello se asocia a una mejoría en la supervivencia<sup>84</sup>. Si bien este metaanálisis incluye grupos relativamente heterogéneos de pacientes, la reducción del riesgo de infección en los que reciben profilaxis antibiótica parece evidente. Si a ello añadimos que es posible que la infección tenga un papel importante tanto en la falta de control de la hemorragia como en la recidiva de la misma<sup>62-64</sup>, las recomendaciones que se derivan respecto al uso de profilaxis antibiótica en estos pacientes son prácticamente unánimes.

## Recomendaciones

1. Los pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva deben recibir profilaxis antibiótica puesto que esta medida previene las infecciones y mejora su supervivencia.

2. El régimen antibiótico profiláctico de primera elección podría ser norfloxacino (oral o por sonda nasogástrica) 400 mg cada 12 h durante 7 días como norma general.
3. Debería evaluarse si los pacientes con mayor riesgo de infección (aquellos con cirrosis avanzada) podrían beneficiarse de una profilaxis con antibióticos sistémicos.
4. Dado que un porcentaje elevado de pacientes ya presentan una infección en el momento del diagnóstico de la hemorragia, la posibilidad de que exista una PBE debe descartarse mediante paracentesis exploradora antes de iniciar la profilaxis antibiótica.

### Pacientes cirróticos con ascitis sin hemorragia digestiva

Tal y como se ha expuesto la profilaxis en estos pacientes puede ser primaria y secundaria. Es importante recordar que aquellos pacientes con proteínas en el LA superiores a 10 g/l tienen un riesgo prácticamente insignificante de desarrollar una PBE y, por tanto, no requieren profilaxis antibiótica.

#### Profilaxis primaria

Ha sido evaluada por diferentes autores (tabla I). En un estudio<sup>85</sup> se incluyeron pacientes con concentración de proteínas en LA < 15 g/l, algunos de los cuales había presentado un episodio previo de PBE. La administración de norfloxacino 400 mg/día durante la hospitalización redujo la incidencia de PBE intrahospitalaria del 22% en el grupo control a 0% en el grupo que recibió norfloxacino. En otro estudio, que incluyó a pacientes cirróticos con ascitis sin antecedentes de PBE y con concentración de proteínas en el LA ≤ 10 g/l o valores séricos de bilirrubina > 2,5 mg/dl, se comparó la administración continua de norfloxacino 400 mg/día, con la administración de norfloxacino sólo durante la hospitalización. La incidencia de PBE durante el seguimiento (11 meses) fue del 1,8% en el grupo que recibió norfloxacino de manera continua y del 16,9% en el grupo que recibió norfloxacino solamente durante la hospitalización<sup>86</sup>. En otro estudio reciente controlado que incluyó pacientes con proteínas en LA < 15 g/l y sin episodios previos de PBE<sup>87</sup>, la incidencia de PBE a los 6 meses de tratamiento fue del 0% en el grupo que recibió norfloxacino (400 mg/día) y del 9% en el grupo que recibió placebo. Un dato importante de este estudio es que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento cuando se analizó la incidencia de PBE por gérmenes gramnegativos, debido probablemente a la baja incidencia de PBE en estos pacientes. Otro estudio controlado con placebo demostró que la profilaxis durante 6 meses con ciprofloxacino<sup>88</sup>, 750 mg semanales, redujo la incidencia de PBE en pacientes con ascitis y proteínas bajas en LA del 22% (grupo placebo) al 4% (grupo ciprofloxacino). En este estudio también se incluyó a pacientes con antecedentes de PBE, sin que se analizara la eficacia real en la profilaxis primaria. La eficacia del trimetoprim-sulfametoazol (doble concentración, 5 días por semana) de forma continuada fue investigada en un

grupo heterogéneo que incluía a pacientes con proteínas bajas y altas en LA, con y sin antecedentes de PBE<sup>89</sup>. La incidencia de PBE fue del 3% durante el período de estudio en el grupo de pacientes tratados mientras que alcanzó el 27% en el grupo control. De nuevo, es difícil extraer la eficacia real de este antibiótico en la profilaxis primaria debido a la heterogeneidad del grupo estudiado. Diferentes estudios han intentado delimitar, dentro del grupo de pacientes con ascitis y proteínas bajas, los que puedan tener un riesgo superior de presentar una PBE y ser más claramente tributarios de profilaxis primaria<sup>83,90,91</sup>. En este sentido, aquellos pacientes con bilirrubina elevada y cifras de plaquetas bajas podrían constituir un grupo de elevado riesgo con una probabilidad anual de desarrollo de PBE superior al 40%<sup>92</sup>. Por otra parte, aquellos pacientes con ascitis y proteínas bajas en LA que se hallan en lista de espera de trasplante hepático también pueden constituir un grupo de riesgo tributario de profilaxis primaria. Sin embargo, la utilidad de los antibióticos profilácticos en estos grupos de pacientes debería comprobarse de forma prospectiva.

El problema que surge ante la utilización continuada de quinolonas en la profilaxis de la PBE es la posibilidad de seleccionar bacterias resistentes a estos antibióticos y de que los organismos fecales inicialmente sensibles desarrollen resistencias<sup>93,94</sup>. Se ha demostrado que esto último puede ocurrir durante los primeros 45 días de tratamiento antibiótico<sup>95</sup>. Aunque la relevancia clínica de este problema no está bien establecida, se ha podido comprobar que el 90% de *Escherichia coli* causante de infecciones en pacientes que recibieron norfloxacina de forma continuada, y el 36% de los que la recibieron solamente durante las hospitalizaciones, fueron resistentes a las fluoroquinolonas. Debe destacarse que ninguno de estos *E. coli* fue responsable de episodios de PBE, siendo principalmente el agente causal de infecciones urinarias<sup>86</sup>. Por otra parte, se ha podido constatar un incremento en la incidencia de PBE por organismos resistentes a las quinolonas, principalmente *Pseudomonas* spp. y bacterias grampositivas, en pacientes cirróticos que reciben profilaxis con norfloxacino, mientras que esta incidencia era similar a la de los grupos control en los primeros estudios controlados<sup>86,96</sup>. Especial mención merece la posibilidad de un incremento de incidencia de infecciones causadas por *Stafilococcus aureus* meticilin-resistente en estos pacientes<sup>96</sup>.

#### Profilaxis secundaria

Los pacientes que han superado un episodio de PBE tienen una elevada probabilidad de presentar una recidiva durante el seguimiento<sup>81</sup>. En estos pacientes, la probabilidad anual de recidiva de la PBE en un estudio controlado, doble ciego, fue del 68% en los pacientes que recibieron placebo y del 20% en el grupo tratado con norfloxacino<sup>97</sup>. En este mismo estudio, la probabilidad anual de recidiva de la PBE por bacilos aerobios gramnegativos fue del 60 y del 3%, respectivamente. La profilaxis secundaria de la PBE con norfloxacino está ampliamente

aceptada y es utilizada de forma regular. Por otra parte, debe recordarse que el pronóstico de los pacientes con antecedente de PBE es muy malo y debe plantearse la posibilidad de un trasplante hepático si no existen contraindicaciones<sup>98,99</sup>.

### *Metaanálisis*

Un metaanálisis<sup>100</sup> que agrupó cuatro estudios aleatorios y controlados que investigaron la eficacia de la administración prolongada de quinolonas<sup>87,88,97</sup> o de trimetoprim-sulfametoazol<sup>89</sup> en pacientes cirróticos con ascitis sugiere que la profilaxis antibiótica de la PBE se asocia a una mejoría en la supervivencia: el 82 frente al 73% a los 5 meses de seguimiento. De nuevo el problema surge en la heterogeneidad de los grupos. Es difícil comparar pacientes con antecedentes de PBE y pacientes con ascitis y proteínas altas en LA, los cuales tienen probabilidades de infección y de supervivencia absolutamente diferentes y que estaban incluidos en los estudios que estaban comprendidos en este metaanálisis. Es por ello que la conclusión de este metaanálisis, debido principalmente a la heterogeneidad, debe ser adecuadamente ponderada.

### *Coste-beneficio de la profilaxis antibiótica en la PBE*

Diferentes autores han analizado la relación coste/efectividad de la profilaxis antibiótica en la PBE<sup>101-103</sup>. Todos ellos coinciden en que la profilaxis antibiótica tiene una buena relación coste/efectividad si se aplica a aquellos pacientes con riesgo elevado de infección, es decir, aquellos con antecedentes de PBE y aquellos con proteínas bajas en LA y valores elevados de bilirrubina.

### *Recomendaciones*

1. Despues de un episodio de PBE se recomienda efectuar profilaxis continuada con norfloxacino (400 mg/día). Si el paciente permanece sin ascitis durante un largo período de tiempo parece razonable suspender la profilaxis.
2. Todo paciente que ha presentado una PBE debe valorarse como candidato a trasplante hepático.
3. Aquellos pacientes sin antecedentes de PBE y proteínas en LA > 10 g/l no requieren profilaxis antibiótica.
4. Pacientes cirróticos sin antecedentes de PBE y proteínas en LA < 10 g/l: existe consenso en considerar que los pacientes hospitalizados durante largo tiempo y aquellos que presentan un deterioro marcado de la función hepática (bilirrubina > 3 mg/dl) y recuento de plaquetas < 90.000/μl tienen un riesgo más elevado de presentar una PBE. Estos pacientes y los que se encuentran en lista de espera de un trasplante hepático podrían beneficiarse de la profilaxis antibiótica. Sin embargo, no existen datos suficientes para alcanzar un consenso sobre la necesidad de tratar a estos pacientes.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Rimola A, Navasa M. Infections in liver disease. En: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editores. Oxford Textbook of Clinical Hepatology (2.<sup>a</sup> ed.). Nueva York, Tokio: Oxford University Press, 1999; 1861-1876.
2. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-272.
3. García-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin N Am* 1992; 21: 257-275.
4. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353-358.
5. Navasa M, Rodés J. Management of ascites in the patients with portal hypertension with emphasis on spontaneous bacterial peritonitis. *Sem Gastroenterol Dis* 1997; 8: 200-209.
6. Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial Infections in liver diseases. *Sem Liver Dis* 1997; 17: 323-333.
7. Pinzello G, Simonetti R, Camma C, Dino O, Milazzo G, Pagliaro L et al. Spontaneous bacterial peritonitis: an update. *Gastroenterol Int* 1993; 6: 54-60.
8. Bac D-J, Siersema PD, Mulder PGH, DeMarie S, Wilson JHP. Spontaneous bacterial peritonitis: outcome and predictive factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 635-640.
9. Toledo C, Salmerón JM, Rimola A, Navasa M, Arroyo V, Llach J et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993; 17: 251-257.
10. Llovet JM, Planas R, Morillas R, Quer JC, Cabré E, Boix J et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 388-392.
11. 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.
12. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982; 3: 545-549.
13. Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, DiPiazza S, Spanò C, Pagliaro L et al. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983; 3: 545-549.
14. Hoefs JV, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Disease-a-month 1985; 31: 1-48.
15. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 295-300.
16. Lafond P, Viallon A, Zéni F, Tardy B, DaCosta A, Page Y et al. Justification de la ponciton d'ascite systématique chez le patient cirrhotique admis aux urgences. *Presse Méd* 1995; 24: 531-533.
17. Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML 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.
18. Bar-Meir A, Lerner E, Conn HO. Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1979; 24: 136-144.
19. García-Tsao G, Conn HO, Lerner E. The diagnosis of bacterial peritonitis: comparison of pH, lactate concentration and leukocyte count. *Hepatology* 1985; 5: 91-96.
20. Yang C-Y, Liaw Y-F, Chu C-M, Sheen I-S. White count, pH and lactate in ascites in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5: 85-90.
21. Stassen WN, McCullough AJ, Bacon BR, Gutnick SH, Wadiwalla IM, McLaren C et al. Immediate diagnostic criteria for bacterial infection of ascitic fluid: evaluation of ascitic fluid polymorphonuclear leukocyte count, pH and lactate concentration, alone or in combination. *Gastroenterology* 1986; 90: 1247-1254.
22. Albillas A, Cuervas-Mons V, Millán I, Cantón T, Montes J, Barrios C et al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 134-140.
23. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985; 5: 457-462.
24. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriavidis EA, Montano AA. Short course versus long course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991; 100: 1737-1742.
25. Hoefs JC. Increase in ascites WBC and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1981; 1: 249.

26. Kline MK, McCallum RW, Guth PH. The clinical value of ascitic fluid culture and leukocyte count studies in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1976; 70: 408-412.
27. Wilson JAP, Sugitan EA, Cassidy WA, Parker RH, Chan CH. Characteristics of ascitic fluid in the alcoholic cirrhotic. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 645-648.
28. Pinzello G, Virdone R, Locajono F, Ciambra M, Dardanoni G, Fiorentino G et al. Is the acidity of ascitic fluid a reliable index in making presumptive diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 1986; 6: 244-247.
29. Seemama-Clergue J, Doutrelot-Philippon C, Metreau J-M, Teisseire B, Capron D, Dhumeaux D. Ascitic fluid pH in alcoholic cirrhosis: a reevaluation of its use in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1985; 26: 332-335.
30. Navasa M, Caballería J, Elena M, Ballesta AM, Ginés P, Rodés J. Valor pronóstico del pH y del lactato en ascitis en la peritonitis bacteriana espontánea de la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1985; 9: 455-460.
31. Attali P, Turner K, Pelletier G, Ink O, Etienne JP. PH of ascitic fluid: diagnostic and prognostic value in cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1986; 90: 1255-1260.
32. Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and lactate: insensitivity and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology* 1991; 13: 929-935.
33. Kammerer J, Dupeyron C, Vuillemin N, Leluan G, Fouet P. Apport des examens cytologiques et bactériologiques du liquide d'ascite cirrhotique au diagnostic de peritonite bactérienne. *Med Chir Dig* 1982; 11: 243-251.
34. Bobadilla M, Sifuentes J, García-Tsao G. Improved method for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2145-2147.
35. Castellote J, Xiol X, Verdaguér R, Ribes J, Guardiola J, Giménez A et al. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1605-1608.
36. Runyon BA, Canawati HN, Akriavidis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988; 95: 1351-1355.
37. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology* 1984; 4: 447-450.
38. Akriavidis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 127-133.
39. Terg R, Levi D, López P, Rafaelli C, Rotjer S, Abecasis R et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1499-1504.
40. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984; 4: 1209-1211.
41. Pelletier G, Salmon D, Ink O, Hannoun S, Attali P, Buffet C et al. Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990; 10: 327-331.
42. Runyon BA. Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990; 12: 710-715.
43. Pelletier G, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P, Buffet C et al. Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 1991; 14: 112-115.
44. Chu C-M, Chang K-Y, Liaw Y-F. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 561-565.
45. Forné M, Bory F, Sánchez C, Viver JM. Bacterascites asintomática. Evolución favorable de un caso no tratado. *Gastroenterol Hepatol* 1986; 9: 351-353.
46. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648-655.
47. Runyon BA, Hoefs JC. Spontaneous vs secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1536-1535.
48. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501.
49. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Devière J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993; 104: 1492-1497.
50. Zeni F, Tardy B, Vindimian M, Comtet C, Page Y, Cusey I et al. High levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in the ascitic fluid of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 218-223.
51. Propst T, Propst A, Herold M. Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 832-836.
52. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R 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.
53. Sort P, Cárdenas A, Navasa M. Circulatory dysfunction induced by spontaneous bacterial peritonitis: mechanism and prevention. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, Sánchez-Tapias JM, editores. *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Masson, 1999; 109-116.
54. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del Arbol L et al. Rodés 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.
55. Navasa M. Advances in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, editores. *Therapy in liver disease*. Barcelona: Editorial Masson, 1997; 407-410.
56. Rimola A, Bory F, Terés J, Pérez-Ayuso R.M, Arroyo V, Rodés J. Oral non-absorbable antibiotics prevent infection in cirrhosis with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5: 463-467.
57. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986; 73: 724-726.
58. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103: 1267-1272.
59. Blaise M, Pateron D, Trinchet J-C, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat J-L. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20: 34-38.
60. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Lévy V-G. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infections. *Hepatology* 1996; 24: 802-806.
61. Hsieh W-J, Lin H-C, Hwang S-J, Hou M-V, Lee F-Y, Chang F-Y et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 962-966.
62. Bernard B, Cadrelan FJ, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-1834.
63. Gouliis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-1212.
64. Gouliis J, Path D, Burroughs AK. Bacterial infections in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-142.
65. Moreau L, Durand H, Biclet P. Cefotaxime concentrations in ascites. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6 (Supl A): 121-122.
66. Mercader J, Gómez J, Ruiz J, Garre MC, Valdés M. Use of ceftriaxone in the treatment of bacterial infections in cirrhotic patients. *Chemotherapy* 1989; 35 (Supl 2): 23-26.
67. Mesquita MA, Balbino EPS, Albuquerque RS, Carmona CA, Okubo BT, Loresa SLS et al. Ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: ascitic fluid polymorphonuclear cell count response and short-term prognosis. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 1276-1280.
68. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser J, Artaza MA, DelValle O, Pahissa A et al. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis.

- tis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1587-1592.
69. Rimola A, Titó Ll, Llach J, Salmerón JM, Marqués F, Badalamenti S et al. Efficacy of ceftizoxime in the treatment of severe bacterial infections in patients with cirrhosis. *Drug Invest* 1992; 4 (Supl 1): 35-37.
  70. McCormick PA, Greenslade L, Kibbler CC, Chin JK, Burroughs AK, McIntyre N. A prospective randomized trial of cefazidime versus netilmicin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 25: 833-836.
  71. Ariza J, Xirol X, Esteve M, Fernández-Bañares F, Liñares J, Alonso T et al. Aztreonam vs Cefotaxime in the treatment of gram-negative spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1991; 14: 91-98.
  72. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary B2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982; 82: 97-105.
  73. Grange JD, Amiot X, Grange V, Gutmann L, Biour M, Bodin F 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.
  74. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: 596-602.
  75. Silvain C, Breux JP, Grollier G, Rouffineau J, Becq-Giraudon B, Beauchant M. Les septiciémies et les infections du liquide d'ascite du cirrhotique peuvent elles être traitées exclusivement par voie orale? *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 335-339.
  76. Sort P, Ginès P, Navasa M, Arroyo V. Tratamiento actual de la ascitis y la peritonitis bacteriana espontánea en España: análisis de una encuesta distribuida entre gastroenterólogos y hepatólogos. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 437-441.
  77. Navasa M, Fernández J, Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 616-625.
  78. Fong T-L, Akriviadis EA, Runyon BA, Reynolds TB. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1989; 9: 423-426.
  79. Ginès P, Navasa M. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis: how and whom? *J Hepatol* 1998; 29: 490-494.
  80. Navasa M, Fernández J, Arroyo V, Rodés J. Prophylaxis of bacterial infections in cirrhosis. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, Sánchez-Tapias JM, editores. *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Masson, 1999; 103-108.
  81. Tito Ll, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8: 27-31.
  82. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A 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.
  83. Andreu M, Solà R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallego M, Vila MC et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1133-1138.
  84. Bernard B, Grangé JD, Nguyen Khac E, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-1661.
  85. Soriano G, Guarner C, Teixido M, Such J, Barrios J, Enríquez et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 477-481.
  86. Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25: 532-536.
  87. Grangé J-D, Roulot D, Pelletier G, Pariente E-A, Denis J, Ink O et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 430-436.
  88. Rolanchon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum J-B, Franzia A, Paris J-C et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995; 22: 1171-1174.
  89. Singh N, Gayowski 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.
  90. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988; 8: 632-635.
  91. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1343-1346.
  92. Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999; 117: 414-419.
  93. Terg R, Llano K, Cobas SM, Brotto C, Barrios A, Levi D et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short and long term administration with daily and weekly dosages. *J Hepatol* 1998; 29: 437-442.
  94. Alarcón T, Pita J, López-Brea M, Piddock LJV. High-level quinolone resistance amongst clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Spain. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 605-609.
  95. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 340-344.
  96. Campillo B, Dupeyron C, Richardet J-P, Mangeney N, Leluan G. 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.
  97. 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.
  98. Altamirano C, Grangé JD, Amiot X, Pelletier G, Lacaine F, Bodin F 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.
  99. Bac DJ. Spontaneous bacterial peritonitis: an indication for liver transplantation? *Scand J Gastroenterol* 1996; 218 (Supl): 38-42.
  100. Bernard B, Grangé JD, Nguyen Khac E, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis. *Digestion* 1998; 59 (Supl 2): 54-57.
  101. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1289-1294.
  102. Younossi ZM, McHutchinson JG, Ganiats TG. An economic analysis of norfloxacin prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1997; 27: 295-298.
  103. Das A. A cost analysis of long-term antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1895-1900.