

Peritonitis bacteriana espontánea

J. SOLÁ-VERA Y J. SUCH
Unidad Hepática. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario de Alicante

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal susceptible de tratamiento quirúrgico. En la mayoría de los casos se presenta en pacientes con cirrosis, si bien también se ha descrito en pacientes con síndrome nefrótico, ascitis cardíaca o fallo hepático fulminante. La mortalidad del episodio de PBE durante la hospitalización es elevada (20-40%), y tras un primer episodio de PBE la probabilidad de supervivencia a 1 y 2 años es del 30 y 20%, respectivamente¹. Por todo ello, son fundamentales las medidas encaminadas a la prevención de esta complicación de la cirrosis.

Patogenia de la PBE

La infección espontánea del líquido ascítico en los pacientes con cirrosis hepática es fundamentalmente consecuencia del proceso conocido como *traslocación bacteriana*, que se define como el paso de bacterias viables desde la luz del tracto gastrointestinal a ganglios linfáticos y otras localizaciones extraintestinales sin ruptura de la pared intestinal. Diversos estudios en animales de experimentación y en humanos apoyan el papel de la traslocación bacteriana intestinal en la patogenia de la PBE^{2,3}. Diversos mecanismos están implicados en el proceso de traslocación bacteriana, incluyendo, entre otros: sobrecrecimiento bacteriano intestinal, deficiencias en el sistema inmune y, probablemente, alteraciones de la permeabilidad intestinal (fig. 1).

En condiciones normales las bacterias que llegan a los ganglios mesentéricos son destruidas *in situ*. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis algunas bacterias son capaces de escapar a este filtro, colonizando de esta manera el líquido ascítico o la sangre. Una vez que la bacteria coloniza el líquido ascítico, la evolución hacia la resolución o hacia la PBE depende de la capacidad de mecanismos defensivos locales. La capacidad bactericida del líquido ascítico está directamente relacionada con la concentración de C3 y con los niveles de proteínas totales del mismo⁴, de modo que los pacientes cirróticos con niveles de C3 < 13 mg/dl o con proteínas totales inferiores a 1 g/dl en líquido ascítico están especialmente predisponentes al desarrollo de PBE⁵.

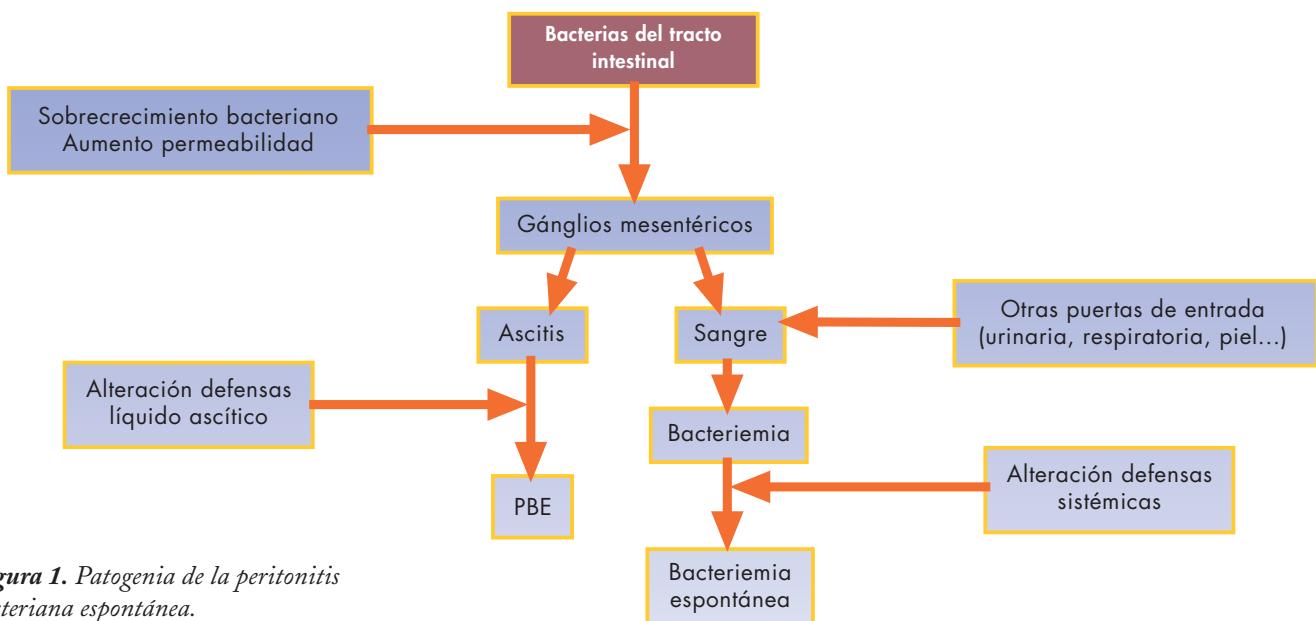
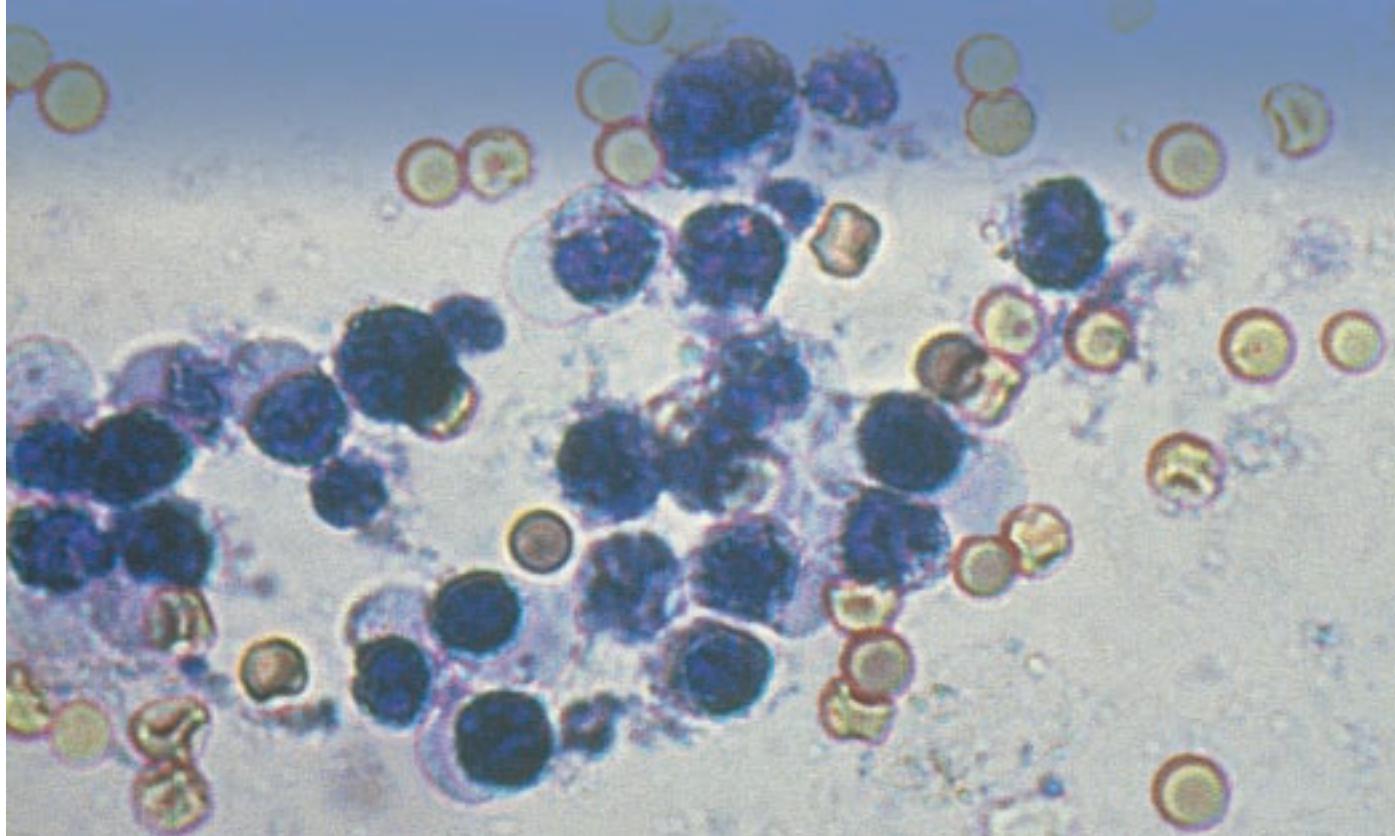


Figura 1. Patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea.

Puntos clave

- La PBE es producida, generalmente, por el paso de gérmenes desde la luz intestinal a los ganglios mesentéricos.
- La aparición de PBE conlleva una disminución importante de la supervivencia.
- Está indicada profilaxis de PBE en pacientes con hemorragia digestiva alta o tras un primer episodio de PBE.
- En ambos casos, la norfloxacina vía oral es el fármaco de elección.
- Para aplicar profilaxis primaria a largo plazo deben identificarse subgrupos de riesgo.



Prevención de la PBE

Diversas medidas generales pueden ser efectivas en la prevención de las infecciones en el paciente cirrótico, como la abstincencia enólica, reducir las hospitalizaciones, evitar la excesiva instrumentación, mejorar el estado nutricional y prevenir la aparición de ascitis, hemorragia gastrointestinal y encefalopatía hepática⁶.

Los gérmenes que con mayor frecuencia se aíslan en pacientes con PBE son los bacilos gramnegativos aerobios. Por ello, se sugirió que la descontaminación intestinal selectiva (DIS), es decir, la inhibición selectiva de dichas bacterias preservando el resto de la flora intestinal, podía ser un método eficaz para la prevención de la PBE. Los antibióticos orales no absorbibles son los fármacos ideales para lograr la descontaminación intestinal selectiva, ya que su biodisponibilidad sistémica es baja, minimizándose los efectos secundarios. Sin embargo, dado que su administración a largo plazo puede provocar infecciones por cocos grampositivos⁷ y por bacilos gramnegativos resistentes, sólo se emplea la DIS en grupos de riesgo para desarrollo de PBE. En la tabla 1 se resumen las indicaciones actualmente aceptadas de profilaxis de PBE.

Tabla 1. Recomendaciones de la profilaxis de la PBE

Cirróticos con hemorragia digestiva alta

Norfloxacina 400 mg/12 h, v.o., mínimo 7 días
Alternativas i.v.: ciprofloxacino, ofloxacino, amoxicilina-clavulánico
Debe excluirse PBE y otras infecciones antes de iniciar profilaxis

Cirróticos sin hemorragia digestiva alta con ascitis

Pacientes que sobreviven a un episodio de PBE
Norfloxacina 400 mg/día indefinidamente
Valorar trasplante hepático

Pacientes sin antecedente de PBE

Proteínas ascitis < 1 mg/dl: no consenso sobre la necesidad de profilaxis
Proteínas ascitis > 1 mg/dl: no profilaxis

Hemorragia digestiva alta. El 20% de los pacientes cirróticos hospitalizados con hemorragia digestiva alta (independientemente de la presencia de ascitis) presentan algún tipo de infección en el momento del ingreso, y un 50% desarrollan infecciones durante la hospitalización. Dos estudios controlados han demostrado la utilidad del tratamiento antibiótico profiláctico en esta situación. Rimola et al⁹ observaron una marcada reducción en la incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes tratados con antibióticos no absorbibles (gentamicina, vancomicina, colistina y nistatina) frente al grupo de pacientes no tratados (16% frente a 37,4%, respectivamente, 9 y 21% para PBE). Asimismo, Soriano et al¹⁰ observaron una reducción de las infecciones bacterianas (10% frente a 37,2%, respectivamente, 3 y 17% para PBE) en el grupo de pacientes que recibió norfloxacina oral frente al grupo no tratado. La mortalidad fue inferior en el grupo tratado, aunque no alcanzó significación estadística.

La utilidad de la administración de antibióticos sistémicos ha sido investigada en tres estudios controlados. Los grupos de tratamiento recibieron, respectivamente, ofloxacino (inicialmente i.v. y luego v.o.) junto con amoxicilina-clavulánico antes de cada endoscopia¹¹, ciprofloxacino más amoxicilina-clavulánico (primero i.v. y luego v.o.)¹² y ciprofloxacino v.o.⁹. La incidencia de infecciones bacterianas fue inferior en los grupos tratados (10-20%) frente a los grupos control (45-66%). No se observaron efectos adversos severos ni sobreinfecciones por gérmenes resistentes en los grupos tratados.

Los estudios citados presentan el inconveniente de que el número de pacientes incluidos con ascitis es pequeño por lo que es difícil extraer conclusiones acerca de la prevención específica de PBE. Un metaanálisis reciente en pacientes con hemorragia digestiva alta en el que se incluyeron sólo casos de PBE¹³, mostró un beneficio significativo de la profilaxis con antibióticos orales o sistémicos en la prevención de dicha infección: 95% de los pacientes en el grupo tratado quedaron libres de PBE frente al 87% del grupo control. Además, el metaanálisis confirmó que los pacientes que reciben profilaxis antibiótica presentan una mejor supervivencia que el grupo control. No se observaron diferencias en la prevención de infecciones ni en la supervivencia entre los pacientes que recibieron antibióticos orales o intravenosos.

Por tanto, todos los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta deben recibir profilaxis antibiótica, independientemente de la presencia de ascitis. Antes de iniciar la profilaxis debe descartarse la presencia de una infección (PBE u otras in-

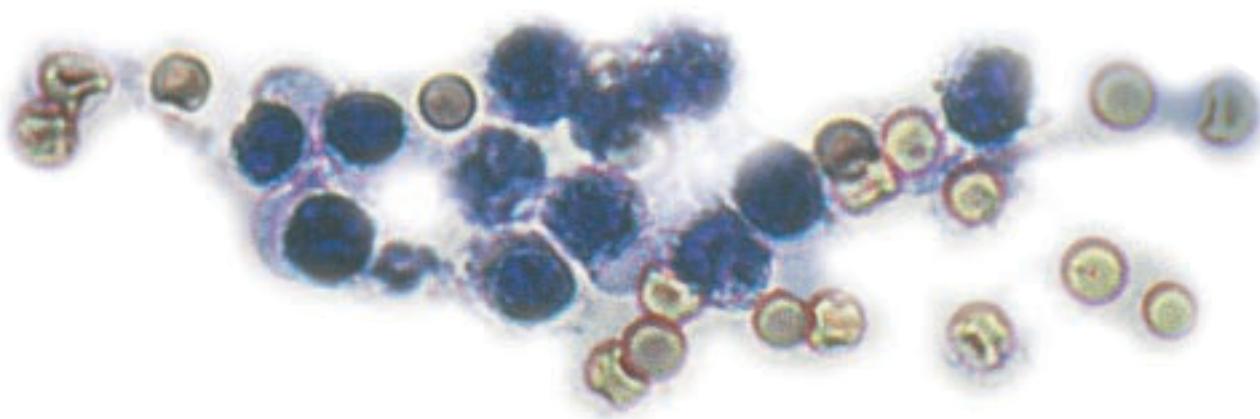
fecciones). La administración de norfloxacina 400 mg/12 h durante 7 días por vía oral o por sonda nasogástrica es el tratamiento de elección en este contexto, debido a su facilidad de administración y su menor coste económico.

Pacientes con ascitis que han sobrevivido a un episodio de PBE. Estos pacientes presentan una probabilidad de recurrencia de la PBE del 40-70% durante el primer año¹⁴. En un estudio en el que se incluyeron este tipo de pacientes, Ginés et al¹⁵ administraron norfloxacina a largo plazo para prevención de la recurrencia de PBE, observando una incidencia de PBE significativamente inferior en el grupo tratado frente al control (12% frente a 35%, respectivamente). El tratamiento no previno las infecciones extraperitoneales y la supervivencia no fue analizada.

Aunque en este subgrupo de pacientes no se ha demostrado una mejoría en la supervivencia, en la actualidad se acepta la administración permanente de norfloxacina, 400 mg/d, v.o.¹⁶. Por otra parte, dado que la supervivencia tras un episodio de PBE se ve reducida en gran medida (30-50% al año), estos pacientes deben ser evaluados para trasplante hepático.

Pacientes con ascitis sin antecedentes de PBE. Los pacientes con proteínas bajas en líquido ascítico (aún sin antecedentes de PBE) constituyen un grupo de riesgo para desarrollo de PBE. En un estudio de Andreu et al¹⁷, la probabilidad al año de presentar un primer episodio de PBE en pacientes con proteínas totales en líquido ascítico ≤ 1 g/dl y/o bilirrubina total $> 2,5$ mg/dl fue del 43%. En otro estudio, el 15% de los pacientes ingresados con proteínas totales en líquido ascítico ≤ 1 g/dl desarrollaron PBE durante la hospitalización¹⁸. La eficacia de la profilaxis de la PBE con norfloxacina en pacientes cirróticos hospitalizados sin antecedentes de PBE y con proteínas $< 1,5$ mg/dl en ascitis, fue demostrada en un estudio controlado de Soriano et al¹⁹. Los pacientes tratados recibieron norfloxacina 400 mg/d durante la estancia hospitalaria. La incidencia de PBE durante la hospitalización fue de 0% en el grupo tratado frente a 22,5% en el grupo control.

Novella et al²⁰ realizaron un estudio controlado para valorar la eficacia de la profilaxis a largo plazo con norfloxacina en pacientes cirróticos con proteínas totales bajas en ascitis o bilirrubina total alta en suero. El grupo de tratamiento recibió norfloxacina de forma continua (durante una media de 11 meses) y el grupo control recibió sólo norfloxacina durante las hospitalizaciones. La incidencia de un primer episodio de



PBE fue más elevada en el grupo control que el de tratamiento (16,9% frente a 1,8%). No se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia. Un estudio similar fue diseñado por Grange et al²¹ en pacientes con proteínas en ascitis < 1,5 mg/dl. La incidencia de PBE a los 6 meses fue del 0% en el grupo tratado con norfloxacina 400 mg/d, frente al 9% en el grupo tratado con placebo.

La administración de otros antibióticos a largo plazo, como ciprofloxacino²² y trimetoprim-sulfametoazol²³, también ha sido evaluada. En estos estudios, la incidencia de PBE fue inferior en los pacientes que recibieron antibióticos. Sin embargo, presentan los inconvenientes del escaso número de pacientes incluidos, y que se incluyeron pacientes con y sin antecedentes de PBE, lo cual dificulta su interpretación.

Un metaanálisis reciente incluyó 4 estudios en los que se administraron a largo plazo quinolonas o trimetoprim-sulfametoazol en pacientes cirróticos con ascitis²⁴. Después de una media de 5 meses, la supervivencia fue mejor en pacientes que recibieron profilaxis antibiótica frente a los que no la recibieron (82% frente a 73%, respectivamente). Sin embargo, en este estudio fueron evaluados conjuntamente pacientes con y sin antecedentes de PBE.

Dada la heterogeneidad de los estudios realizados, y las complicaciones de la administración a largo plazo de antibióticos (sobre todo aparición de infecciones por cocos grampositivos o por bacilos gramnegativos resistentes a quinolonas) no está universalmente aceptada la profilaxis a largo plazo con antibióticos en pacientes con ascitis sin antecedentes de PBE¹⁶. Los pacientes con proteínas totales en líquido ascítico < 1 mg/dl podrían beneficiarse de la administración de norfloxacina 400 mg/d durante las hospitalizaciones⁶.

Alternativas a la descontaminación intestinal selectiva. En un estudio, cisaprida se ha mostrado eficaz en la prevención de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en humanos y en la disminución de la traslocación intestinal en ratas con cirrosis²⁵. Su papel en la prevención de la PBE en humanos debe ser investigado.

Los lactobacilos pueden modular la flora intestinal impidiendo el sobrecrecimiento bacteriano, evitando el inconveniente de la aparición de cepas bacterianas resistentes. Dos estudios experimentales con lactobacilos (publicados en forma de *abstract*) han mostrado resultados opuestos en cuanto a la prevención de la PBE en ratas cirróticas, por lo que es necesario esperar resultados de futuras investigaciones.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■■ Ensayo clínico controlado
■■■ Epidemiología

1. Altman C, Grange 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(1): 47-50.
2. ● Cirera I, Bauer T M, Navasa M et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34(1): 32-7.
3. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE et al. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995; 108(6): 1835-1841.
4. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC et al. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5(4): 634-637.
5. Such J, Guarner C, Enriquez J et al. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988; 6(1): 80-84.
6. ● Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17(3): 203-217.
7. 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(5): 1066-1070.
8. Aparicio JR, Such J, Gutierrez A et al. [Development of Escherichia coli strands resistant to quinolones in stools of patients with liver cirrhosis submitted to selective bowel decontamination]. *Med Clin (Barc)* 1999; 113(7): 241-245.
9. Rimola A, Bory F, Teres J et al. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5(3): 463-467.
10. Soriano G, Guarner C, Tomas A et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103(4): 1267-1272.
11. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 1): 34-38.
12. 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(4): 802-806.
13. Bernard B, Grange 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(6): 1655-1661.
14. Tito L, Rimola A, Gines P et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8(1): 27-31.
15. Gines 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(4 Pt 1): 716-724.
16. ● 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(1): 142-153.
17. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 104(4): 1133-1138.
18. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91(6): 1343-1346.
19. Soriano G, Guarner C, Teixido M et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100(2): 477-481.
20. Novella M, Sola R, Soriano G et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25(3): 532-536.
21. Grange 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(3): 430-436.
22. 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(4 Pt 1): 1171-1174.
23. Singh N, Gayowski T, Yu V L et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995; 122(8): 595-598.
24. Bernard B, Grange JD, Nguyen KE et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites. *Digestion* 1998; 59 (Supl 2): 54-57.
25. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31(4): 858-863.