

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

G Soriano
C Guarner

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal, como un absceso o una perforación. Aunque puede presentarse en otras enfermedades que determinan la formación de ascitis, como síndrome nefrótico, insuficiencia hepática fulminante, carcinomatosis peritoneal o insuficiencia cardíaca, la cirrosis es la entidad en que la PBE ocurre con mayor frecuencia y de forma más característica .

En la mayoría de los casos, las bacterias causantes de PBE son bacilos aerobios gramnegativos procedentes de la propia flora intestinal del paciente. Este hecho está relacionado con la patogenia de la PBE en la cirrosis. Efectivamente, los pacientes cirróticos presentan numerosas alteraciones en los mecanismos de defensa antimicrobiana, entre las que destacan: sobrecrecimiento bacteriano intestinal, alteraciones en la membrana intestinal, disminución en la actividad del sistema reticuloendotelial y alteraciones en la inmunidad humoral inespecífica sérica y del líquido ascítico. Estas alteraciones favorecen el paso de determinadas bacterias desde la propia luz intestinal del paciente al líquido ascítico, probablemente a través de los ganglios linfáticos mesentéricos, fenómeno conocido como translocación bacteriana

La PBE es una complicación frecuente y grave de la cirrosis. Se considera que la incidencia de PBE en pacientes cirróticos hospitalizados con ascitis se sitúa entre el 10 y el 30%. Aproximadamente el 50-60% de los casos son de adquisición extrahospitalaria y el resto se producen durante la hospitalización. La supervivencia durante la hospitalización en la que se diagnostica la PBE es aproximadamente del 30%. Sin embargo, los pacientes que sobreviven a una PBE tienen mal pronóstico a medio plazo, ya que su supervivencia al año es de sólo del 30-50%. La PBE, además de acompañarse de una mortalidad considerable, puede dar lugar a diversas complicaciones de la cirrosis, como encefalopatía hepática, hemorragia digestiva o insuficiencia renal . El desarrollo de insuficiencia renal, que se observa en una tercera parte de los pacientes, es el factor predictivo de mortalidad hospitalaria más importante.

Considerando estos datos, los estudios en los últimos años en el campo de la PBE se han dirigido fundamentalmente hacia dos aspectos: 1)

mejorar el pronóstico inmediato optimizando el tratamiento antibiótico y disminuyendo la incidencia de insuficiencia renal, y 2) prevención a corto y largo plazo.

DIAGNÓSTICO

Aunque los pacientes pueden presentar clínica sugestiva de infección peritoneal, con fiebre y dolor abdominal, frecuentemente la PBE se presenta de forma inespecífica, como encefalopatía o deterioro de la función renal, sin clínica clara de infección abdominal. La PBE puede incluso ser asintomática .

El diagnóstico de PBE se realiza mediante una paracentesis. Teniendo en cuenta la clínica inespecífica con que puede presentarse la PBE y el mal pronóstico de esta complicación, debe realizarse la paracentesis ante la mínima sospecha de PBE para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible. Las circunstancias en que se debe practicar la paracentesis diagnóstica a un paciente cirrótico con ascitis se detallan en la Tabla 1 .

Tabla 1. Indicaciones de la paracentesis diagnóstica en los pacientes cirróticos.

-
- 1) Al ingreso en el hospital
 - 2) Signos de infección peritoneal: dolor abdominal, vómitos, diarrea, íleo
 - 3) Signos de infección sistémica: fiebre, leucocitosis, shock
 - 4) Encefalopatía hepática sin causa aparente
 - 5) Deterioro de función renal sin causa aparente
 - 6) Hemorragia digestiva alta
 - 7) Antes de iniciar profilaxis antibiótica
-

En el líquido ascítico debe realizarse: recuento celular de leucocitos y polimorfonucleares neutrófilos, determinaciones de glucosa, proteínas y LDH, tinción de Gram (sólo es positiva en un escaso número de casos, debido a la baja concentración de bacterias en la PBE) y cultivo del líquido ascítico inoculado a la cabecera del paciente en frascos de hemocultivo. Es importante inocular el líquido ascítico en frascos de hemocultivo a la cabecera del paciente, ya que así mejora el rendimiento del cultivo. Efectivamente, debido a la escasa concentración de bacterias en el líquido ascítico en la PBE, el cultivo convencional (en el que sólo se siembran escasos ml en placas de cultivo) es positivo sólo en el 40% de los casos. Con la inoculación del líquido ascítico en frascos de hemocultivo (10 cc en cada frasco, aerobio y anaerobio), el cultivo es positivo en el 50%-70% de los casos, aproximadamente. La utilización de sistemas automatizados de lectura de

los frascos de hemocultivo permite un diagnóstico microbiológico más precoz que la lectura visual. Además, ante la sospecha de PBE, deben realizarse hemocultivos, ya que pueden ser positivos en el 50% de los casos y pueden identificar la bacteria responsable si el cultivo del líquido ascítico es negativo .

El diagnóstico de PBE se basa en un recuento de neutrófilos en líquido ascítico $>250/\text{mm}^3$ con o sin cultivo positivo .

Ascitis hemorrágica. En los pacientes cirróticos con ascitis hemorrágica (recuento de eritrocitos en líquido ascítico $>10.000/\text{mm}^3$) debida a punción traumática y/o coagulopatía severa, o neoplasia coexistente, especialmente hepatocarcinoma, se aconseja restar un neutrófilo por cada 250 eritrocitos del recuento de neutrófilos en líquido ascítico para una correcta valoración del mismo.

VARIANTES DE LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

PBE con cultivo negativo. El recuento de neutrófilos en líquido ascítico es $> 250/\text{mm}^3$ pero el cultivo es negativo, sin otra causa que determine un incremento de los neutrófilos en líquido ascítico, como carcinomatosis peritoneal, tuberculosis o pancreatitis. Se había denominado ascitis neutrocítica con cultivo negativo y se había sugerido que podía tener un pronóstico mejor que la PBE con cultivo positivo, pero actualmente se considera que no es así y se ha propuesto recientemente llamarla simplemente “PBE con cultivo negativo”. Se trata de una PBE y debe tratarse como tal.

Bacteriascitis. Consiste en la positividad del cultivo del líquido ascítico con un recuento de neutrófilos en líquido ascítico $<250/\text{mm}^3$. Se trata, por tanto, de la colonización del líquido ascítico por bacterias, pero en ausencia de reacción inflamatoria peritoneal. Puede corresponder a tres situaciones. 1) Bacteriascitis asintomática, cuando el paciente no presenta signos ni síntomas de infección. Se considera una colonización espontánea transitoria del líquido ascítico que suele autolimitarse sin tratamiento. Se recomienda repetir la paracentesis y sólo si entonces presenta recuento de neutrófilos $>250/\text{mm}^3$ o persiste el cultivo positivo, tratar con antibióticos. El término “bacteriascitis” debería reservarse para esta situación. 2) Bacteriascitis sintomática, cuando el paciente presenta clínica sugestiva de PBE. Suele tratarse de una fase inicial de la PBE y se recomienda tratamiento antibiótico. 3) Bacteriascitis como colonización bacteriana secundaria a una infección extraperitoneal, que obviamente debe tratarse con antibióticos.

Bacteriascitis polimicrobiana. Consiste en la presencia de flora polimicrobiana en la tinción de Gram o en el cultivo del líquido ascítico con recuento de neutrófilos $<250/\text{mm}^3$. Suele ser consecuencia de la punción

accidental de una asa intestinal durante la paracentesis y raramente evoluciona a infección del líquido ascítico, no siendo necesario tratamiento antibiótico en la mayoría de los casos. Debe realizarse una segunda paracentesis para confirmar la ausencia de infección posterior.

Peritonitis bacteriana secundaria. Se trata de la infección del líquido ascítico como consecuencia de un foco séptico abdominal (perforación, infección localizada con/sin absceso). Es muy importante el diagnóstico diferencial con la PBE, ya que el tratamiento de la PBE es siempre médico y el de la peritonitis secundaria suele requerir cirugía, que en cambio puede ser muy contraproducente en un cirrótico con PBE. En la peritonitis secundaria, el recuento de neutrófilos es $>250/\text{mm}^3$ como en la PBE. Sin embargo, se ha descrito que debe sospecharse una peritonitis secundaria si: 1) existen al menos dos de estos datos: proteínas en líquido ascítico $>10 \text{ g/l}$, glucosa en líquido ascítico $<50 \text{ mg/dl}$, o LDH en líquido ascítico $>$ valor normal en el plasma, 2) ausencia de mejoría en el recuento de neutrófilos en líquido ascítico a las 48 horas de tratamiento antibiótico, 3) flora polimicrobiana en el líquido ascítico. Ante la sospecha de peritonitis secundaria, se deben realizar las exploraciones de imagen pertinentes .

Empiema bacteriano espontáneo. Se caracteriza por un recuento de neutrófilos $>250/\text{mm}^3$ en líquido pleural con cultivo positivo o $>500/\text{mm}^3$ con cultivo negativo en ausencia de neumonía. Se trataría del equivalente de la PBE en el hidrotórax de los pacientes cirróticos. Aunque puede asociarse a PBE, en un 40% de los casos no coexiste infección del líquido ascítico, siendo importante la realización de una toracocentesis en estos pacientes .

TRATAMIENTO

Ante todo paciente cirrótico con el diagnóstico de PBE (recuento de neutrófilos en líquido ascítico $>250/\text{mm}^3$) debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico sin esperar el resultado de los cultivos. El tratamiento antibiótico empírico ideal en estos pacientes debería cumplir los siguientes requisitos: actividad sobre las bacterias más frecuentemente responsables de PBE (enterobacterias y estreptococos no enterococos), concentraciones adecuadas en líquido ascítico y ausencia de efectos indeseables sobre la función hepática y renal .

Cefotaxima. Es el antibiótico que más se ha utilizado en el tratamiento de la PBE y se sigue considerando el fármaco de elección. Con cefotaxima se obtiene la resolución de más del 80% de los episodios de PBE y una supervivencia hospitalaria del 70-80%. Se han evaluado diferentes dosis, considerándose actualmente que $2 \text{ g}/12 \text{ horas}$ es una dosis suficiente, dada la farmacocinética de cefotaxima en los pacientes cirróticos. La duración del tratamiento debe ser de al menos 5 días. Los efectos secundarios (principalmente reacciones alérgicas) son leves y muy poco frecuentes.

Alternativas a cefotaxima. Otros antibióticos administrados por vía parenteral como ceftriaxona, ceftizoxima, cefonicid y amoxicilina/ácido clavulánico (1g/200mg cada 6-8 horas) han demostrado una eficacia y seguridad similares a cefotaxima. Debe evitarse la administración de aminoglucósidos debido al riesgo de nefrotoxicidad.

Tratamiento oral. En pacientes con PBE no complicada (sin shock, ileo, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática grado 2-4 o creatinina sérica >3 mg/dl) se ha observado que la administración de quinolonas orales (ofloxacina 400 mg/12 horas) es tan eficaz y más económica que el tratamiento con cefotaxima, sin observarse efectos secundarios.

Profilaxis con norfloxacin. Los episodios de PBE en pacientes que están sometidos a profilaxis de infecciones con norfloxacin son de similar gravedad que los que se diagnostican en pacientes no sometidos a profilaxis. Las bacterias más frecuentemente responsables son cocos grampositivos y bacilos gramnegativos resistentes a las quinolonas, por lo que no deben utilizarse quinolonas en el tratamiento de estos pacientes. El tratamiento antibiótico empírico puede ser el mismo que en los pacientes no sometidos a profilaxis (cefotaxima, amoxicilina/ácido clavulánico,..).

Hipersensibilidad a beta-lactámicos. En estos pacientes parece adecuado el tratamiento con quinolonas.

Monitorización del tratamiento. Se considera resolución de la PBE cuando desaparecen los signos y síntomas locales y sistémicos de infección, el recuento de neutrófilos en líquido ascítico es <250/mm³ y el cultivo negativo. Se aconseja realizar una paracentesis diagnóstica a las 48 horas del inicio del tratamiento para monitorizar la respuesta al tratamiento, debiendo observarse una reducción de al menos el 25% en el recuento de neutrófilos en líquido ascítico respecto al recuento inicial y la negativización del cultivo. Si la evolución clínica y analítica es desfavorable, se considera fallo del tratamiento, el pronóstico empeora y debe considerarse la posibilidad de peritonitis secundaria, PBE por un microorganismo resistente o superinfección. En el primer caso, las características del líquido ascítico y las exploraciones de imagen suelen confirmar el diagnóstico de peritonitis secundaria. Si se descarta, podemos suponer que se trata de una de las otras dos posibilidades y debe cambiarse el antibiótico de acuerdo a la sensibilidad *in vitro* de las bacterias aisladas o empíricamente si los cultivos son negativos.

Variantes de la PBE. La PBE con cultivo negativo, la bacteriascitis sintomática y el empiema pleural espontáneo son entidades equivalentes a la PBE y se deben tratar como una PBE. Ante la sospecha de peritonitis secundaria debe instaurarse un tratamiento antibiótico de amplio espectro que incluya enterococos y anaerobios, además de los aerobios gramnegativos, realizar las exploraciones de imagen pertinentes y valorar cirugía.

Tratamiento y prevención de las complicaciones. Debe prestarse especial atención a la detección y tratamiento de posibles complicaciones de la PBE, como shock séptico, insuficiencia renal, encefalopatía hepática o hemorragia digestiva. Debe evitarse el estreñimiento y el uso de diuréticos para evitar el desarrollo de encefalopatía. Con respecto a la prevención de la insuficiencia renal, debe evitarse el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o diuréticos, y la realización de paracentesis evacuadoras, por el riesgo de que la posible disfunción circulatoria postparacentesis favorezca el deterioro de la función renal. Si el paciente precisa una paracentesis evacuadora por disconfort abdominal o disnea, se aconseja realizarlas de escaso volumen (<4 litros) y acompañadas de expansión plasmática con albúmina.

Se ha demostrado recientemente en un estudio multicéntrico que incluía pacientes con PBE sin shock, hemorragia digestiva, encefalopatía grado 3-4, insuficiencia cardíaca, nefropatía orgánica ni creatinina sérica >3 mg/dl, que la expansión con albúmina endovenosa 1,5 g/kg de peso en 6 horas el primer día y 1 g/kg al tercer día disminuye la incidencia de insuficiencia renal y mejora la supervivencia en pacientes cirróticos con PBE. Por ello, se aconseja realizar expansión plasmática en estos pacientes. Sin embargo, es preciso identificar qué subgrupos de pacientes con PBE se benefician realmente de este tratamiento. De los datos de este estudio se desprende que, probablemente, aquellos pacientes con BUN >30 mg/dl o bilirrubina sérica >4 mg/dl son los que más se pueden beneficiar del tratamiento con albúmina.

PROFILAXIS

Teniendo en cuenta el mal pronóstico de los pacientes cirróticos después de desarrollar una PBE, parece adecuado plantearse la prevención de esta complicación en los pacientes de alto riesgo. Se han descrito tres grupos de pacientes cirróticos con alto riesgo de desarrollar PBE:

1. Pacientes con hemorragia digestiva. Estos pacientes presentan una elevada incidencia de PBE y otras infecciones bacterianas. Efectivamente, el 20% de los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva ingresan con un infección y el 35-60% la desarrollan durante los primeros días de la hospitalización. Diversos estudios han demostrado la eficacia de diferentes pautas de profilaxis antibiótica en la prevención de infecciones bacterianas en estos pacientes, y se ha observado en un metaanálisis que dicha profilaxis mejoraría la supervivencia de forma estadísticamente significativa. La pauta más aceptada en la actualidad es la administración de norfloxacina 400 mg/12 horas por vía oral o por sonda nasogástrica durante 7 días. Probablemente la administración de antibióticos por vía parenteral sea más eficaz que la norfloxacina en la prevención de infecciones en algunos subgrupos de pacientes cirróticos con hemorragia digestiva y especial alto riesgo

de infección, si bien son precisos más estudios para demostrarlo. Teniendo en cuenta la incidencia de infecciones bacterianas extrahospitalarias en los pacientes con hemorragia digestiva, debe prestarse especial atención para descartar cualquier infección antes de iniciar la profilaxis antibiótica.

2. Pacientes con antecedente de PBE. Estos pacientes tienen un riesgo de recurrencia de la PBE del 35-70% al año de seguimiento. Se recomienda la profilaxis con norfloxacin 400 mg/día de forma indefinida en estos pacientes, ya que disminuye la recurrencia de PBE y el coste económico sanitario. Teniendo en cuenta que la supervivencia de los pacientes que desarrollan PBE (30-50% al año de seguimiento) es muy inferior a la esperada con trasplante hepático, esta opción debe considerarse en todos los pacientes que sobreviven a esta complicación. Se ha demostrado que el trasplante hepático puede practicarse en estos pacientes a los pocos días de tratamiento antibiótico, si la evolución de la infección es favorable.

3. Pacientes con ascitis sin PBE previa. Si los niveles de proteínas en líquido ascítico son >10 g/l no debe realizarse profilaxis, excepto en situación de hemorragia digestiva, ya que el riesgo de PBE es muy bajo. En los pacientes con niveles de proteínas <10 g/l, la profilaxis antibiótica, especialmente a largo plazo, es controvertida. Efectivamente, diversos estudios han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención del primer episodio de PBE en estos pacientes. Sin embargo, no se ha podido demostrar un claro efecto beneficioso sobre la supervivencia y la profilaxis indiscriminada a largo plazo sobre una población relativamente amplia determina la aparición de resistencias bacterianas. Deben, por tanto, identificarse subgrupos con especial alto riesgo de desarrollar PBE, que son los que más se pueden beneficiar de la profilaxis. Recientemente, se ha demostrado que la probabilidad de presentar el primer episodio de PBE en pacientes con ascitis y proteínas en líquido ascítico <10 g/l y bilirrubina sérica $>3,2$ mg/dl o plaquetas $<98.000/\text{mm}^3$ es del 55% al año de seguimiento. Deben realizarse estudios para evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis antibiótica a largo plazo en estos pacientes. Mientras, se recomienda la profilaxis con norfloxacin 400 mg/día en los pacientes con proteínas en líquido ascítico <10 g/l y: que estén hospitalizados con una insuficiencia hepática avanzada o en lista de espera de trasplante hepático.

RESUMEN

- Paracentesis diagnóstica ante la mínima sospecha de PBE.
- Iniciar tratamiento antibiótico empírico ante todo paciente cirrótico con recuento de neutrófilos en líquido ascítico $>250/\text{mm}^3$: cefotaxima 2 g/12 horas un mínimo de 5 días.
- Valorar antibióticos orales en PBE no complicada: ofloxacin o ciprofloxacina.

- Valorar expansión con albúmina para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal.
- Todo paciente con antecedente de PBE debe ser valorado para trasplante hepático.
- Profilaxis antibiótica de PBE:
 - Hemorragia digestiva: norfloxacina 400 mg/12 horas 7 días.
 - Antecedente de PBE: norfloxacina 400 mg/día de forma indefinida.
 - Ascitis y proteínas en líquido ascítico <10 g/l: profilaxis controvertida.

BIBLIOGRAFÍA

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

Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17:203-217.

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

Navasa M, Casafont F, Clemente G, et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol*, 2000.

Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1117.

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

Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-153.

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

Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. En: M Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management, 6^a ed., vol. 2. Philadelphia:WB Saunders Co.; 1998:1310-1313.

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

Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Eng J Med 1999;341:403-409

Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. Hepatology 1996;23:719-723.