

MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA (PBE)

Carla Bustíos Sánchez*

RESUMEN

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una seria complicación en pacientes con cirrosis hepática y ascitis. Al presente se han hecho importantes avances en el conocimiento de su patogénesis, factores de riesgo, manejo y prevención. Sin embargo, a pesar de estos progresos, la mortalidad es aún bastante alta. El presente estudio es una breve revisión acerca del manejo y prevención de la PBE.

SUMMARY

The spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a serious complication in patients with cirrotic ascites. At present important progress in the pathogenesis, risk factors, management and prevention of SBP are known. Despite these advances, the mortality is too high. This is a small review about the management and prevention of SBP.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una de las enfermedades gastrointestinales con mayor prevalencia tanto en el Perú como en el mundo, siendo esta y sus complicaciones la 2da causa más frecuente de hospitalización en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- EsSalud (HNERM) durante los últimos 10 años.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una severa complicación que ocurre en el paciente con cirrosis hepática y ascitis, y que se caracteriza por la infección del líquido ascítico, en ausencia de una infección intrabdominal cercana (por ejemplo: perforación intestinal, absceso intrabdominal, etc).

En muchos estudios es la infección más frecuente en pacientes cirróticos, siendo la incidencia en pacientes hospitalizados del 8 al 27% (1).

El diagnóstico clínico puede ser difícil ya que los síntomas clásicos de dolor abdominal y fiebre sólo aparecen en un tercio de los pacientes. El diagnóstico se hace con el estudio del líquido ascítico con un conteo de polimorfonucleares (PMN) ≥ 250 células por mm^3 asociado a un cultivo bacteriano positivo (2).

Desde que la PBE fue descrita por primera vez por Conn en 1964, se han dado importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología (fig 1), factores predisponentes (tabla 1), manejo y prevención de esta complicación, particularmente durante la última década, lo que ha permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Sin embargo la mortalidad hospitalaria es aún de 20 a 40% (5 a 6 veces mayor que en los no infectados), con una recurrencia al año de 39% a 69%, y una supervivencia al año: del 30% y a los 2 años del 20% (1)

Seguidamente se hace una breve revisión acerca del manejo y prevención de esta importante complicación que por su alta prevalencia, recurrencia y mortalidad se ha convertido en una indicación de trasplante hepático.

TABLA N 1: FACTORES PREDISPONENTES

FACTORES PREDISPONENTES CONFIRMADOS

Severidad de la enfermedad hepática: Child C : 70%.
Hemorragia digestiva alta.
Proteína total <1 g/dl en líquido ascítico.
Episodio previo de PBE.

NO CONFIRMADOS PERO SOSPECHADOS

ITU (bacteriurea asintomático).
Cateter urinario, endovenosos.
Paracentesis evacuatorias repetidas (< 1%).
Fe⁺ alto y transferrina en líquido ascítico (5).
Tratamiento ácido supresor (*Baue T. A J Gast 2001*).

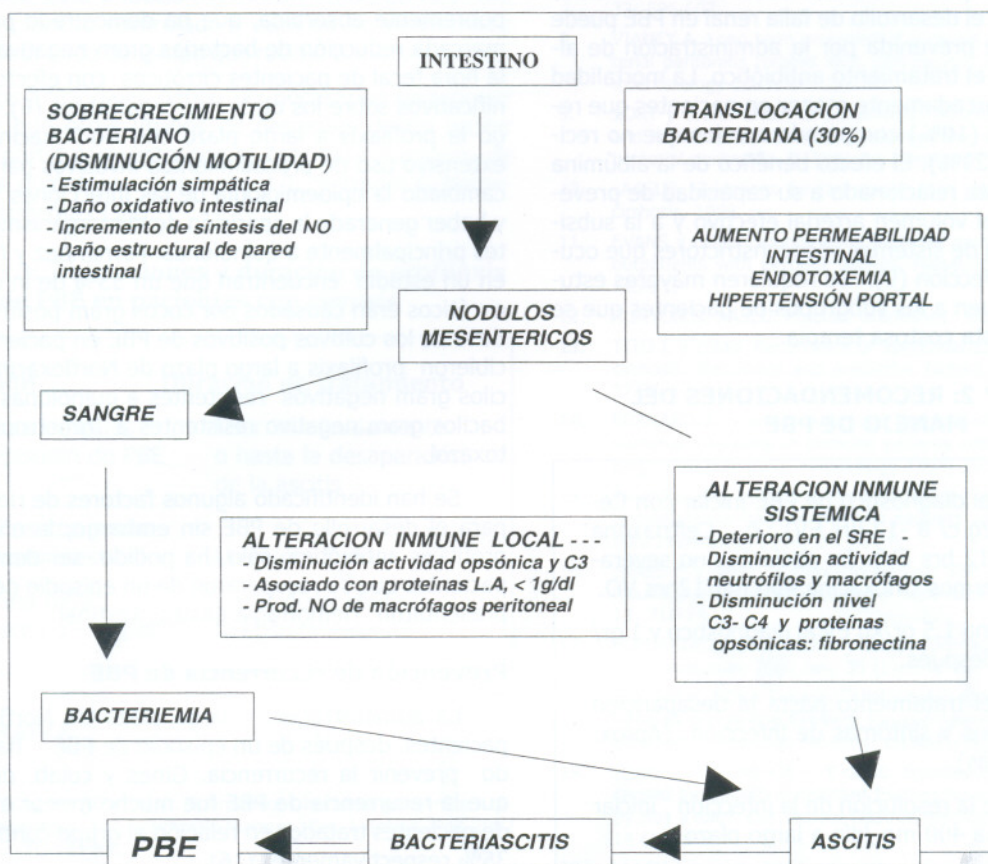
TRATAMIENTO DE PBE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CIRROSIS HEPÁTICA

La PBE es una frecuente complicación y causa de muerte en pacientes con cirrosis y ascitis. La disminución de su mortalidad se basa principalmente en el diagnóstico temprano y en un tratamiento agresivo. El espectro clínico de esta enfermedad es bastante variable y va desde la completa ausencia de síntomas hasta el cuadro clínico clásico con dolor abdominal y fiebre. Por esta razón, el análisis del líquido ascítico debe hacerse en forma rutinaria en las siguientes condiciones :

- Paciente con ascitis al diagnóstico .
- Paciente con cirrosis hepática y ascitis a la hospitalización.
- Paciente con cirrosis hepática y ascitis con signos – síntomas de infección intrabdominal.

* Médico asistente de la Unidad de Hígado del Departamento del Aparato Digestivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- EsSalud

FIGURA N 1: FISIOPATOLOGÍA DE LA PBE



- Paciente con cirrosis hepática y ascitis con deterioro clínico en la hospitalización.
- Paciente con cirrosis hepática y ascitis con deterioro de parámetros bioquímicos en la hospitalización.

El diagnóstico puede ser establecido con el hallazgo de PMN $3250/mm^3$ en el líquido ascítico (neutrascitis), iniciándose tan pronto sea posible el tratamiento antibiótico empírico hasta que los resultados de sensibilidad del cultivo estén disponibles. Un estudio prospectivo en el cual dos paracentesis fueron hechas con diferencia de 4 horas, antes del inicio de tratamiento, demostró que sólo 8% de pacientes con cultivo positivo y neutrascitis se convertían a cultivo negativo en forma espontánea (3). La administración antibiótica no debe esperar el resultado del cultivo bacteriano, pues si la PBE no es tratada puede progresar a severas complicaciones tales como shock séptico, falla circulatoria y renal. En algunos pacientes la infección es detectada sólo con cultivo positivo (bacteriascitis) antes de la respuesta neutrascítica. Se ha visto que pacientes que no resuelven la colonización y progresan a PBE tienen signos de infección al momento de la paracentesis; por esto, aquellos pacientes que tienen bacteriascitis y signos de infección deben recibir tratamiento a pesar de la ausencia de neutrascitis.

Basados en los diferentes estudios de prevalencia de infecciones en pacientes con cirrosis hepática, se conoce que la mayoría de los episodios de PBE son causados por bacterias de origen intestinal (E. Coli, en el 70% de casos), principalmente bacilos gram negativos aerobios lo que permite deducir que las bacterias que infectan el líquido

ascítico provienen de la propia flora intestinal del paciente. Los mecanismos por los cuales la bacteria alcanza el líquido ascítico no son bien conocidos, sin embargo, el fenómeno llamado translocación bacteriana (el cual no es exclusivo de la cirrosis) ha sido implicado como el principal factor en la patogénesis de PBE (4, 5, 6).

Las cefalosporinas de tercera generación son los antibióticos de elección en el tratamiento empírico inicial de pacientes con PBE, por su alta eficacia y amplio espectro. Entre las cefalosporinas estudiadas la Cefotaxime a dosis de 2 gr cada 8 a 12 horas EV ha sido la droga más comúnmente usada (7), sin embargo Ceftriaxona a dosis de 1 gr cada 12 hrs EV también ha demostrado su utilidad (8, 22). La Amoxicilina - Acido clavulámico ha demostrado ser eficaz en algunos trabajos, sin embargo no hay estudios comparativos con Cefotaxime. La Ofloxacina a dosis de 400 mg cada 12 horas vía oral es tan efectiva en términos de resolución y sobrevida como la Cefotaxime, sin embargo solo puede ser utilizada en ausencia de shock, falla renal severa hemorragia gastrointestinal e ileo. El tratamiento antibiótico es mantenido hasta la completa desaparición de todos los signos y síntomas de infección, que usualmente es menor a 6 días. El control rutinario del recuento celular en el líquido ascítico sólo debe hacerse en el caso de deterioro clínico del paciente. (Tabla N°2).

Esta estrategia de tratamiento ha demostrado disminuir la mortalidad relacionada a la infección. Sin embargo aún permanece siendo muy alta, alrededor del 40% en muchas series. El más importante predictor de sobrevida en los pacientes es el desarrollo de falla renal durante la

infección, que se produce por el incremento de la vasodilatación periférica y la vasoconstricción renal. Recientes datos indican que el desarrollo de falla renal en PBE puede ser efectivamente prevenida por la administración de albúmina junto con el tratamiento antibiótico. La mortalidad hospitalaria es marcadamente menor en pacientes que recibieron albúmina (10%) comparado con los que no recibieron albúmina (29%). El efecto benéfico de la albúmina probablemente está relacionado a su capacidad de prevenir el deterioro del volumen arterial efectivo y a la subsiguiente activación de sistemas vasoconstrictores que ocurren durante la infección (9). Se requieren mayores estudios que identifiquen a los subgrupos de pacientes que se beneficiarían de esta costosa terapia.

TABLA N° 2: RECOMENDACIONES DEL MANEJO DE PBE

1. Después del diagnóstico de PBE iniciar con Cefotaxime (2g c/ 8 -12 hrs EV) ó Ceftriaxona (1gr cada 12 hrs EV). En pacientes no severamente enfermos Ofloxacin 400 mg/12hrs VO.
2. Dar albúmina 1.5 gr/kg EV al diagnóstico y 1 gr/kg 48 hrs después.
3. Mantener el tratamiento hasta la desaparición de los signos y síntomas de infección (Aprox. de 5 a 7 días).
4. Después de la resolución de la infección, iniciar Norfloxacin 400 mg /día a largo plazo.

Tratamiento de pacientes con PBE asintomáticos ambulatorios

En general se recomiendan el estudio citoquímico del líquido ascítico asociado al cultivo en pacientes hospitalizados, mientras que en pacientes ambulatorios asintomáticos el cultivo podría ser no necesario (10), sin embargo poco se conoce acerca de la prevalencia y el tipo de organismos en este tipo de pacientes. Evans y colab. (11) en un reporte reciente han encontrado que los organismos más frecuentes en PBE de pacientes ambulatorios asintomáticos son los gram positivos, con una sobrevida al año mayor que pacientes hospitalizados (67%) y un mayor porcentaje de reversibilidad espontánea de la infección.

Se deben hacer más estudios acerca de los criterios diagnósticos y terapia específica para este tipo de pacientes cuya fisiopatología podría ser más compleja que los pacientes hospitalizados.

PROFILAXIS DE PBE

El pronóstico de los pacientes que se recuperan del primer episodio de PBE es grave. Tito y colab. encontraron una recurrencia de PBE del 43% a los seis meses, 69% al año y 74% a los 2 años. La sobrevida fue del 38% al año. El 79 % de los pacientes del estudio murieron durante el seguimiento y 31% de estos tuvieron como causa de muerte a la recurrencia de PBE. Esto hace razonable considerar medidas para prevenir esta complicación en pacientes de alto riesgo (13).

La descontaminación bacteriana selectiva (DBS) con antibióticos no absorbibles es un efectivo método en pre-

venir la recurrencia de PBE. Actualmente la DBS se basa en la administración de Norfloxacin oral, una quinolona pobremente absorbida, que ha demostrado producir una marcada reducción de bacterias gram negativas (BGN) de la flora fecal de pacientes cirróticos con efectos poco significativos sobre los otros microorganismos (6). Sin embargo la profilaxis a largo plazo con Norfloxacin y el más extensivo uso de procedimientos invasivos parecen haber cambiado la epidemiología de las infecciones bacterianas y haber generado la aparición de microorganismos resistentes principalmente a quinolonas. Fernández y Navasa (17) en un estudio encuentran que un 53% de infecciones en cirróticos eran causados por cocos gram positivo y que el 50% de los cultivos positivos de PBE en pacientes que recibieron profilaxis a largo plazo de Norfloxacin, eran bacilos gram negativos resistentes a quinolonas y 44% de bacilos gram negativo resistentes a Trimetropin-Sulfametoxazol.

Se han identificado algunos factores de riesgo (fig 1) para el desarrollo de PBE sin embargo, la eficacia de la profilaxis antibiótica sólo ha podido ser demostrada en pacientes que se recuperaron de un episodio de PBE o que presentaron Hemorragia gastrointestinal.

Prevención de recurrencia de PBE

La administración a largo plazo de Norfloxacin en pacientes después de un episodio de PBE ha demostrado prevenir la recurrencia. Gines y colab. demostraron que la recurrencia de PBE fue mucho menor en el grupo de pacientes tratados en relación al grupo control (12% vs 35% respectivamente) (16).

La profilaxis prolongada con Norfloxacin a dosis de 400 mg/día se debe iniciar tan pronto el paciente se haya recuperado del episodio agudo de la infección, debiendo ser continuada de por vida, o hasta la desaparición de la ascitis o transplante hepático.

Prevención de infecciones bacterianas en pacientes con hemorragia gastrointestinal

La administración de Norfloxacin por un corto tiempo ha demostrado reducir marcadamente la incidencia de PBE o bacteriemia cuando se compara con los pacientes que no recibieron profilaxis, esto ha sido demostrado en el metaanálisis de Bernard y colab. donde hubo una significativa disminución de la incidencia de PBE (27% en el grupo control vs 8% en el grupo tratado) así como un mejoría en la sobrevida (24% vs 15%)(14).

Actualmente se recomienda Norfloxacin a dosis de 400 mg dos veces al día por 7 días. Para los pacientes en quienes no se puede usar la vía oral se pueden utilizar antibióticos de uso parenteral como la Ofloxacin (400 mg/día EV) o la combinación de Ciprofloxacina (200 mg/día EV) y Amoxicilina-Acido clavulámico (1gr/200mg 3 veces / día) (15).

Prevención en pacientes sin previa PBE o Hemorragia Gastrointestinal

La profilaxis antibiótica con Norfloxacin 400 mg/día, u otros fármacos como Ciprofloxacina 750 mg/semana y Trimetropin Sulfametoxazol 160/800 mg cinco veces/semana parece ser efectiva en la prevención del primer episodio de PBE en pacientes con proteína en líquido ascítico

<1 gr/dl, quienes tienen un 20 % de probabilidad al año de desarrollar esta infección (20). Sin embargo hay sólo un estudio placebo controlado y éste no ha demostrado mejorar la sobrevida del grupo que recibió tratamiento (21).

Estudios adicionales deben ser necesarios para poder determinar qué otros grupos de pacientes deben recibir profilaxis, particularmente por el creciente aumento de organismos quinolona- resistente y Trimetropin Sulfametoxazol- resistentes (19).

TABLA N° 3: Indicaciones y duración de profilaxis de PBE en pacientes con cirrosis

Indicación	Duración de tratamiento
1. Cirróticos después del 1er episodio de PBE	Usar indefinidamente o hasta la desaparición de la ascitis
2. Cirróticos con hemorragia gastrointestinal	Usar por 7 días
3. ¿Proteína total líquido ascítico <1 g/dl ?	¿Usar durante la hospitalización?

BIBLIOGRAFÍA

1. THANOPOULOU AC y colab. Spontaneous bacterial peritonitis : clinical, laboratory, and prognostic features. *Eur. J. Intern Med* 2002 May; 13 (3): 194-98.
2. GUARNER C y colab Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Seminars in Liver Disease* 1997; 17: 203-219.
3. RUNYON BA y colab.. Monomicrobial nonneutrocytic bacteriascites a variant of Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990; 12: 710- 15.
4. RICARDO SOLA y GERMAN SORIANO. Why do bacteria reach ascitic fluid?. *Eur. Journal Gastroenterology Hepatology* 2002 Apr;14(4): 351-4.
5. GARCIA TSAO. Bacterial Translocation: cause or consequence of decompensation in cirrhosis?. *Journal Hepatology* 2001;34:150-155.
6. RUNYON BA y colab. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1994; 26: 1372-78.
7. RICARD E. y colab. Amoxicillin-clavulamic acid versus cefotaxime in the therapy of infections in cirrhotic patients. *J Hepatology* 2000; 32: 596-602.
8. VIANEY A. Long term prognosis if cirrhosis after Spontaneous bacterial peritonitis treated with Ceftriaxone. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2001; 33: 295-98.
9. SORT y colab. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. England J. Med* 1999; 341; 403-09.
10. AASLD. Guidelines for the ascitic fluid analysis in patients with cirrhosis. 1998.
11. EVANS y colab. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003 April; 37 (4). 745-51.
12. RUNYON B. AASLD. Practice Guidelines . Oct 2002, 269-70.
13. TITO L y colab. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequence and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8: 27-31.
14. BERNARD B. y colab. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a metaanalysis. *Hepatology* 1999; 29:1655-1661.
15. PAUWELS A. y colab. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; 24: 802-6.
16. GINES P. y colab. Norfloxacin prevent SBP recurrence in cirrhosis: results of a double blind placebo- controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-24.
17. FERNANDEZ J, NAVASA M y colab. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2002 Jan; 35 (1): 140-48.
18. HISHAM R, NORA ELBASSIOUNI y colab. Iron and Iron binding proteins as prognostic markers for spontaneous bacterial peritonitis (Abstract). *The Liver Meeting- EASLD. Praga 2001.*
19. CERETO F. GENESCA J. Y colab. Spontaneous bacterial peritonitis caused by quinolone resistant *Escherichia coli*: could steroid therapy play a role?. *Eur. Journal Gastroenterology Hepatology* 2002 Jan; 14 (1):81-3.
20. LLACH J. y colab. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16: 724-27.
21. GRANGE JD. Y colab. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites- A double blind randomized trial. *Journal of Hepatology* 1998; 29. 430-36.
22. FRANCA A, GIORDANO HM y colab. Five days of ceftriaxone to treat spontaneous bacterial peritonitis in cirrotic patients. *J.Gastroenterology* 2002; 37(2):119-22.
23. BAUER TM, STEINBRUCKNER B. y colab. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis. *Am. Journal Gastroenterology* 2001 Oct; 96 (10): 2962-67.
24. RAMACHANDRAN A y colab. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxigen free radicals. *Hepatology* 2002 Mar; 35 (3): 622- 29.