

11227

125

Rej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION " SALVADOR ZUBIRAN "

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

ANGELINA VILLASIS KEEVER

ASESORES:

DR. JOSE SIFUENTES OSORNIO

DR. GUILLERMO RUIZ PALACIOS

MEXICO D.F.

FEBRERO 1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

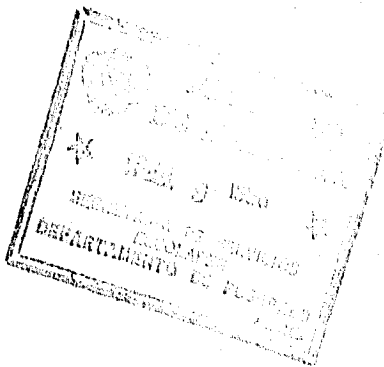
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN

" SALVADOR ZUBIRÁN "

"Factores de Riesgo para el desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea y

Mortalidad en pacientes con Cirrosis Hepática y Ascitis."



Dra. Angelina Villasís Keever.

Dr. José Sifuentes Osamio.

INDICE

	Páginas
INTRODUCCION -----	4
JUSTIFICACION -----	9
HIPOTESIS -----	9
OBJETIVOS DEL ESTUDIO -----	10
METODOS -----	11
RECURSOS -----	15

Páginas

LOGISTICA -----	15
RESULTADOS -----	16
DISCUSION -----	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	27
APENDICE -----	29

INTRODUCCION

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación de los pacientes cirróticos con ascitis, que se presenta en ausencia de una fuente intraabdominal de infección (1). Tiene una prevalencia del 12 al 27% (2,3), que se incrementa a 31% en pacientes internados, con una alta mortalidad que varía del 44 al 95% según las series reportadas (1-4). En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), que es un hospital de tercer nivel que se encuentra en la Ciudad de México, y centro de referencia para pacientes con cirrosis hepática, la prevalencia de la PBE en estos pacientes es del 18%, con una mortalidad durante el internamiento del 49% (5).

La PBE se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, y su desarrollo parece indicar un pobre pronóstico aún después de la recuperación del episodio agudo, con una supervivencia a un año del 38% comparada con la supervivencia del 57% de los pacientes cirróticos con ascitis que no han desarrollado PBE (6). Esta diferencia en la supervivencia está determinada por mayor deterioro de la función hepática, que se traduce en alteraciones del sistema retículo endotelial y disminución del complemento, tanto a nivel sérico como en el líquido de ascitis, lo que evidentemente predispone a una mayor vulnerabilidad hacia las infecciones(7). La disminución de los niveles de proteínas, además de lo mencionado en relación con el complemento, tiene efectos adversos sobre la opsonización, deteriorando aún más la respuesta inmune. (3,8,9). Los niveles de complemento se encuentran en relación proporcional al tiempo de protrombina (TP) y a

los niveles de albúmina sérica, cuyos valores son utilizados como marcadores específicos del grado de insuficiencia hepática. Se ha demostrado, además, una mayor frecuencia de episodios de PBE en pacientes que cursan con encefalopatía (36%), comparado con quienes no la han presentado (10%) (10).

La hemorragia gastrointestinal es también un factor de riesgo para el desarrollo de PBE, ya que se ha demostrado translocación bacteriana proveniente del aparato gastrointestinal (11). De la misma forma, se ha comprobado que los pacientes cirróticos con catéteres urinarios tienen una mayor incidencia de infecciones peritoneales, así como aquellos en quienes se han colocado sondas nasogástricas o realizado paracentesis, aunque otros procedimientos invasivos, incluyendo endoscopia y escleroterapia, no han demostrado tener relación con mayor número de casos de PBE (12).

El diagnóstico de PBE se establece mediante la obtención de un cultivo positivo del líquido de ascitis, en el que los gérmenes más frecuentemente aislados son bacterias propias de la flora intestinal, gramnegativas en 72% de los casos. De éstas, más de la mitad corresponden a *Escherichia coli*, y hasta un 13% a *Klebsiella* spp.; con menos frecuencia, 29% de los casos, se aíslan bacterias aerobias grampositivas en los cultivos, entre ellas *Streptococcus* spp. en 19% y *Enterococcus* spp. en el 5%; sólo en 5% de los casos se aíslan gérmenes anaerobios, y 8% de los cultivos son polimicrobianos (1,2,4,13,14).

El pronóstico mejora con la administración temprana de antibióticos parenterales, por lo que se debe iniciar tratamiento empírico antes del resultado del cultivo, cubriendo los organismos causales más frecuentes.

La cuenta de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en el líquido de ascitis parece ser el mejor predictor de PBE. Una cuenta >500 PMN tiene una sensibilidad mayor de 80% y una especificidad de 98% (18). Una cuenta de >250 PMN parece tener mejor sensibilidad, aproximadamente 85%, pero una menor especificidad (93%). Se considera que los pacientes con >500 PMN tienen PBE aún en ausencia de signos clínicos y síntomas de peritonitis; aquellos que tienen cuentas entre 250 y 500 PMN y signos y síntomas de infección tienen probablemente PBE, y si se encuentran asintomáticos debe repetirse la paracentesis 24 a 48 horas después. Y por último, una cuenta menor a 250 PMN en ausencia de síntomas excluye PBE.

En base a la cuenta celular y los resultados de los cultivos se han descrito dos variantes de PBE: ascitis neutrocítica con cultivo negativo (ANCN) y bacteriascitis (BAS).

Para considerar que se trata de ANCN, los pacientes deben cumplir con los siguientes criterios: 1) cuenta de PMN en líquido de ascitis mayor de 500/mL, 2) ausencia de una fuente intraabdominal de infección, y 3) no haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos 30 días. La incidencia de ANCN en pacientes cirróticos con ascitis es de aproximadamente 4%. En la mayoría de los casos representa un cuadro de PBE falso negativo por inadecuada técnica de cultivo o por un inóculo de la muestra insuficiente. (8)

Se considera BAS cuando los cultivos de ascitis son positivos en ausencia de respuesta de leucocitos (<250 PMN). Estos pacientes parecen tener enfermedad hepática menos grave y menor incidencia de complicaciones como encefalopatía y sangrado

gastrointestinal, además con mayor frecuencia se aíslan organismos grampositivos. Se considera que si los pacientes están asintomáticos no habrá progresión a PBE y por lo tanto no se requiere tratamiento, sino sólo seguimiento estrecho. (19-20)

Los reportes recientes muestran una mortalidad en pacientes con PBE de 30 a 40%, y en la mayor parte de los casos el pronóstico depende de la gravedad de la enfermedad hepática. La probabilidad de recurrencia a un año es de casi 70%; ésta es más frecuente en pacientes con enfermedad hepática avanzada y se asocia con una alta mortalidad.

Hasta 1987, con los métodos tradicionales de aislamiento (una pequeña cantidad de líquido de ascitis en placas de agar chocolate y en caldo de tioglicolato), se tenían cultivos positivos en 42 a 65% de los pacientes con ascitis neutrocítica y sospecha de PBE. A partir de ese año se demostró un aumento de la sensibilidad, hasta aproximadamente 85%, con el uso de medios de hemocultivo con caldo de soya tripticasa en los que se inoculaba una mayor cantidad de líquido de ascitis (13-17).

En el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ), de 1987 a mayo de 1992 todos los cultivos de líquido de ascitis se realizaron con inoculación de 10 mL. en caldo de soya tripticasa (frascos de hemocultivo), con subcultivos a ciegas en agar sangre y MacConkey a las 24, 48 y 168 horas. Además, los frascos eran examinados diariamente y si se encontraba turbidez se realizaban nuevos subcultivos; con este método la sensibilidad era de 81% (15).

Desde mayo de 1992 se cuenta en el INNSZ con el BACTEC 9240 (Becton Dickinson, México, D.F.), aparato que es capaz de identificar la presencia de colonias

bacterianas por variaciones en la cantidad de bióxido de carbono (CO₂) en los frascos de hemocultivo. De esta forma sólo se subcultivan aquellos frascos que tienen lecturas elevadas durante un período de incubación de 7 días, lo que produce beneficios económicos y la posibilidad de dar tratamientos específicos más tempranamente.

El pronóstico durante el evento agudo en pacientes con cirrosis hepática con PBE mejora notablemente con el uso de tratamiento antimicrobiano en fases tempranas, sin embargo el diagnóstico en éste período se dificulta debido a la presencia de las variantes clínicas de la enfermedad (BAS y ANCN), es por ello indispensable conocer las características clínicas y de laboratorio que permitan el diagnóstico oportuno de esta entidad en cualquiera de sus presentaciones, conocer cuales son las características de los enfermos que se encuentran en mayor riesgo de muerte, así como los gérmenes causales de ésta infección en nuestro medio para el uso inicial de antibióticos empíricos previo al resultado de los cultivos. Por otro lado el aislamiento del germen causante de PBE es crucial para el tratamiento específico y así mejorar el pronóstico de los pacientes, por lo que se requiere una evaluación de los métodos de cultivo de líquido de ascitis empleados actualmente en el INNSZ.

JUSTIFICACION

Debido a la alta mortalidad que conlleva el desarrollo de PBE en enfermos con cirrosis hepática, es necesario realizar un diagnóstico temprano, para el inicio de tratamiento empírico oportuno, de acuerdo a la frecuencia de gérmenes causales en nuestro medio.

La presencia de las variantes de PBE, ANCN y BAS, dificulta el diagnóstico, por lo que es indispensable conocer las características clínicas y de laboratorio para sospecharla en fases tempranas e iniciar tratamiento oportuno.

Las técnicas de cultivo de líquido de ascitis se han modificado recientemente en el INNSZ, sin embargo, no conocemos si esto ha tenido un impacto en la sensibilidad de los métodos para el diagnóstico de la PBE.

HIPÓTESIS

1. La utilización del BACTEC para los cultivos de líquido de ascitis mejora la sensibilidad en el aislamiento de organismos causantes de PBE en pacientes con cirrosis hepática.

2. La presencia de fiebre, dolor abdominal y la cuenta leucocitaria en líquido de ascitis, tienen una buena correlación con la presencia de un proceso inflamatorio a nivel peritoneal en pacientes con cirrosis hepática y ascitis.

3. En pacientes con cirrosis hepática y PBE, la mortalidad está en relación a la gravedad de la enfermedad hepática de base.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Determinar si el uso de BACTEC aumenta el porcentaje de aislamiento de gérmenes en cultivos de líquido de ascitis de pacientes con cirrosis hepática y PBE.

2. Identificar el cuadro clínico y la evolución en el evento agudo de los pacientes con PBE y las otras variantes de la enfermedad (BAS y ANCN).

3. Identificar los factores de riesgo para un mal pronóstico en PBE, BAS y ANCN.

METODOS

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio retrolectivo, comparativo y descriptivo de pacientes con cirrosis hepática y ascitis que estuvieron internados o fueron vistos en el servicio de Urgencias del INNSZ y a quienes se realizó cultivo de líquido de ascitis, entre enero de 1989 y abril de 1994.

La identificación de los casos y controles se hizo a través de las muestras de líquido de ascitis enviadas al Laboratorio de Microbiología del Departamento de Infectología del INNSZ.

Población de estudio.

Se evaluó a cada uno de los pacientes de acuerdo a las características que presentaban durante el episodio de sospecha de PBE, que fueron tomadas de la revisión de su expediente clínico mediante la Hoja de Recolección de Datos (Apéndice).

Los pacientes se dividieron en cuatro grupos para su estudio:

I. Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE). Pacientes cirróticos, con cuenta celular igual o mayor a 500 leucocitos en líquido de ascitis y cultivo positivo.

II. Bacteriascitis (BAS). Pacientes cirróticos, con cuenta celular menor a 500 leucocitos en líquido de ascitis y cultivo positivo.

III. Ascitis Neutrofílica con Cultivo Negativo (ANCN). Pacientes cirróticos, con cuenta celular igual o mayor a 500 leucocitos en líquido de ascitis y cultivo negativo.

IV. Grupo Control. Pacientes cirróticos, con cuenta celular menor a 500 leucocitos en líquido de ascitis, con cultivo negativo.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron los pacientes del INNSZ con cirrosis hepática, de cualquier etiología, en quienes se haya procesado una muestra de líquido de ascitis para cultivo del 1o. de enero de 1989 hasta el 30 de abril de 1994.

Criterios de Exclusión

1. Presencia de una fuente intraabdominal de infección.
2. Uso de antibióticos en los 30 días previos.
3. Antecedente de procedimiento quirúrgico en los 30 días previos.

Características de los pacientes

Los datos clínicos y de laboratorio estudiados fueron:

1. Etiología de la cirrosis.
2. Clasificación de Child-Pugh.
3. Cuenta de leucocitos en el líquido de ascitis.
4. Resultado del cultivo del líquido de ascitis.
5. Evolución de los pacientes en el evento agudo.

Fueron considerados como factores de riesgo:

1. La presencia de encefalopatía detectada clínicamente al momento del ingreso.
2. Sangrado gastrointestinal en los 30 días previos, manifestado como historia de evacuaciones melénicas, hematemesis, sangrado activo al momento de la hospitalización, y/o la presencia de sangre oculta en heces.
3. Albúmina sérica < 3.0 mg/dL.
4. Tiempo de protrombina > 2 seg.
5. Infección de vías urinarias demostrada con cultivo positivo.
6. Realización en los 30 días previos del ingreso al estudio de procedimientos invasivos: cateterismo urinario, endoscopia con o sin escleroterapia, y/o paracentesis.

Cultivos de líquido de ascitis

Durante el primer período del primero de enero de 1989 a abril de 1992, se emplearon para el cultivo de líquido de ascitis frascos de caldo de soya tripticasa (90 ml.),

en los que se inoculaban cantidades variables de líquido de ascitis hasta 10 mL; se incubaban a 37°C por 7 días y se hacían resiembras en ciego los días 1, 2 y 7. A partir de mayo de 1992 y hasta abril de 1994, las muestras se sembraron en frascos para hemocultivo BACTEC (Becton Dickinson, México, D.F.) y se leyeron en un equipo BACTEC 9240, manteniéndose en incubación por 7 días.

Análisis Estadístico

Se utilizaron porcentajes para describir el tipo de bacterias detectadas en los cultivos. Se realizó prueba de chi cuadrada (χ^2) para determinar la sensibilidad del BACTEC contra el método de cultivo tradicional. Mediante análisis de varianza y χ^2 se compararon las diferentes poblaciones. Las características clínicas de los pacientes con cultivos positivo o negativo fueron comparadas utilizando t-student y U-Mann-Whitney dependiendo de el tipo de distribución paramétrica de la población. La mortalidad asociada a los diferentes grupos fue analizada con χ^2 . Se realizó evaluación de factores de riesgo para desarrollar infección peritoneal y mortalidad utilizando Razón de Momios (Odds Ratio) e intervalos de confianza. Se consideró estadísticamente significativo tomando en cuenta un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Cultivos de líquido de ascitis

Durante el período de estudio, se analizaron en total 1173 cultivos de 440 pacientes, que corresponden a una media de 2.5 cultivos por paciente (rango 2.3 a 3.2). En total se obtuvieron 127 cultivos positivos, incluyendo el grupo con PBE y con BAS, de los cuales 15 se consideraron como contaminantes de acuerdo al tipo de germen, síntomas y evolución del paciente. De esta manera se identificaron 112 cultivos verdaderos positivos (10%) y 1001 cultivos negativos (90%).

En los 112 cultivos positivos la mayor parte de los microorganismos encontrados fueron enterobacterias, el germen más frecuentemente aislado fue *E. coli* (58.8%), se aislaron anaerobios en cinco ocasiones (4.5%) (Tabla 1).

En 6 muestras de líquido de ascitis (5%) se aisló más de un microorganismo. En 5 cultivos se aislaron dos bacterias (*K. pneumoniae* y *M. morgani*, *E. coli* y *K. pneumoniae*, *Streptococcus D* y *S. epidermidis*, *C. freundii* y *P. aeruginosa*, y *S. epidermidis* y *Enterococcus* sp.), y en un solo cultivo se aislaron tres bacterias (*K. pneumoniae*, *E. coli* y *Enterococcus* sp.).

Tabla 1.
 Lista de microorganismos aislados en los
 cultivos positivos de líquido de ascitis de
 pacientes con cirrosis hepática.

Bacteria	Número	%
<i>Escherichia coli</i>	66	58.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	6.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	4.5
<i>Enterococcus</i> spp.	5	4.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	3.5
<i>Enterobacter</i> spp.	4	3.5
<i>Bacteroides vulgatus</i>	3	2.7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1.8
<i>Serratia marcescens</i>	2	1.8
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1.8
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0.9
<i>Streptococcus</i> gpo. F	1	0.9
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.9
<i>Candida</i> sp.	1	0.9
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0.9
<i>Moraxella</i> sp.	1	0.9
<i>Morganella morganii</i>	1	0.9
Total	112	100.0

Con respecto a la sensibilidad de BACTEC, de 301 pacientes con síntomas sugestivos de PBE y cuenta celular alta en el líquido de ascitis (≥ 500 leucocitos), sólo se obtuvieron 79 cultivos positivos (26.2%). La sensibilidad del método fue mayor durante el período de la utilización del BACTEC (34% vs. 20%). (Tabla 2)

Tabla 2.
Sensibilidad de los cultivos en pacientes con sospecha de PBE.

	Pre BACTEC	Post BACTEC	Total
Cultivos realizados con >500 células	189	112	301
Cultivos Positivos	38	38	76
Porcentaje (%)	20*	34*	25.2

*p<0.0001

Características clínicas y evolución

En total se analizaron 440 pacientes. Se observaron 76 episodios de PBE en 26 pacientes, 48 episodios de BAS en 17 pacientes y se identificaron 222 episodios de ANCN en 119 pacientes; 238 pacientes formaron el grupo control. Los grupos fueron similares en edad y sexo, sin embargo en el grupo control el estadio de Child-Pugh fue menos grave (Tabla 3).

La etiología de la cirrosis que con mayor frecuencia se observó fue la alcohólica (38%), seguida por la criptogénica (32%), y en menor frecuencia la asociada a infección por virus de la hepatitis C (17%); las otras causas se presentaron en menos del 3% de los casos cada una (Figura 1).

Tabla 3.
Datos demográficos y clínicos de los pacientes a los que se realizó cultivo de líquido de ascitis.

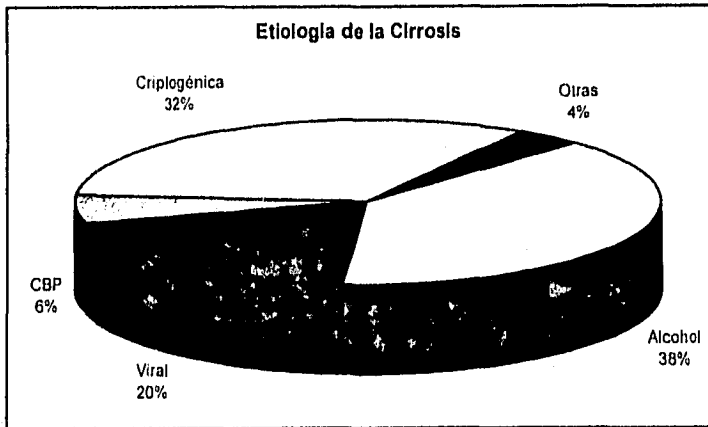
	PBE	BAS	ANCN	Control	Total	ANOVA	
						F	p*
Casos (%)	26 (6.5)	17 (4.2)	119 (29.7)	238 (59.5)	400 (100)		
Edad (años \pm DS)	54.30 \pm 15	58.9 \pm 10.8	52.2 \pm 14.3	53.6 \pm 13.2	53.4 \pm 13.6	0.50	0.6051
Sexo (F/M)	11/15	13/4	63/56	140/98	227/173	6.02**	0.1100
Estadío de Child-Pugh						2.96	0.0520
Número (%)							
A	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)		
B	6 (23.1)	3 (17.7)	39 (32.8)	86 (36.1)	134 (33.5)		
C	20 (76.9)	14 (82.3)	78 (65.6)	140 (58.8)	252 (63)		
No definido	0	0	1 (0.8)	12 (5.1)	13 (3.2)		

*- Análisis de Varianza realizado entre el promedio de los grupos I, II y III (Casos) vs. el grupo Control.

** Chi cuadrada

PIII= Peritonitis Bacteriana Espontánea, BAS= Dacteriascitis, ANCN= Ascitis neutrofilica con cultivo negativo.

Figura 1.



La presencia de síntomas se observó más frecuentemente en los pacientes con cultivos positivos ($p < 0.02$), así como la cuenta celular elevada en el líquido de ascitis (4037 ± 7293 vs. 897 ± 3535 ; $p < 0.0001$), sin observarse diferencia en la cuenta de leucocitos en sangre (Tabla 4).

Tabla 4.
Características de los pacientes en cada episodio
de acuerdo al resultado de los cultivos de líquido de ascitis.

Síntomas	Cultivos positivos (n=112)	IC 99%	Cultivos negativos (n=1046)	IC 99%	p
Encefalopatía	14%	-	7%	-	0.02
Fiebre	17%	-	8%	-	0.001
Dolor abdominal	17%	-	2%	-	<0.0001
Leucocitos en sangre	9010 ± 6344.7	(8996-9026)	8243 ± 6233 *	(7735-8750)	0.08
Cuenta de leucocitos en ascitis	4037 ± 7293	(5780-2294)	897 ± 3535 *	(824-970)	<0.001

* (U-Mann-Whitney).

La mortalidad cruda de los 440 pacientes a quienes se hizo cultivo fue del 20%, esta fue mayor en el grupo con PBE (37%) en relación con los demás grupos pero sin alcanzar diferencia estadística significativa. (Tabla 5)

Tabla 5.
Mortalidad cruda de los pacientes de
acuerdo a su grupo.

	PBE	BAS	ANCN	Control	Total
Pacientes	27	19	112	266	440
No. de cultivos	76	36	222	824	1173
Mortalidad (#)	10 (37%)*	4 (21%)*	19 (17%)*	48 (18%)*	91 (20.6%)

*p>0.05

Factores de riesgo para el desarrollo de cultivo positivo en líquido de ascitis

Las características de los pacientes que fueron identificadas como factor de riesgo para el desarrollo de cultivo positivo en líquido de ascitis fueron: 1) el estadio de Child, encontrándose un riesgo mayor cuanto mayor era la gravedad de la hepatopatía (p de tendencia = 0.003); 2) la hemorragia del tubo digestivo (p=0.045); y 3) la presencia de infección concomitante (p=0.017) (Tabla 6).

Sin embargo, al realizar un análisis estratificado de acuerdo a la clasificación de Child, sólo se encontró diferencia estadística cuando existió el antecedente de una infección concomitante (Child B, OR 4.14; IC 95% 1.02-17.12; p=0.04. Child C, OR 2.73; IC 95% 1.3-5.75; p=0.007).

Tabla 6.
Factores de riesgo para el desarrollo de cultivo positivo
en pacientes con cirrosis hepática y ascitis.

Factor	OR (IC 95%)	p
Sexo M:F	0.7 (0.47-1.05)	0.06
Hemorragia	1.63 (0.97-2.72)	0.045
Ascitis (Fácil-Difícil control)	0.87 (0.58-1.3)	0.47
Hepatocarcinoma	0.45 (0.02-3.25)	0.42
PBE previa	1.04 (0.66-1.63)	0.86
Uso de antibiótico previo	0.61 (0.35-1.04)	0.05
Procedimientos invasivos previos	1.25 (0.83-1.88)	0.26
Infección concomitante	1.73 (1.06-2.79)	0.017

Factores de riesgo asociados a mortalidad.

De la misma forma se analizaron los factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática y ascitis. La presencia de cultivo positivo ($p=0.04$), el desarrollar peritonitis bacteriana espontánea ($p=0.01$), un estadio alto en la clasificación de Child ($p<0.0001$), y la presencia concomitante de encefalopatía ($p=0.001$) o hepatocarcinoma ($p=0.00002$) fueron factores asociados con un alto riesgo de mortalidad. (Tabla 7)

Después de un análisis estratificado en relación con el estadio de Child, se encontró significancia estadística para: 1) la presencia de encefalopatía en estadio C de Child; 2) hepatocarcinoma en los dos estadios; y 3) presencia de cultivo positivo en estadio B (en todos, $p<0.05$) (Tabla 8).

Tabla 7.
Factores de riesgo para muerte.

Factor	OR (IC 95%)*	p
Cultivo positivo	2.01 (0.95-4.21)	0.04
PBE, BAS, ANCN vs. Control.	1.42 (0.86-2.34)	0.14
PBE	2.86 (1.13-7.16)	0.01
BAS	1.06 (0.29-3.57)	0.91
ANCN	1.06 (0.62-1.82)	0.81
Sexo F:M	0.97 (0.59-1.6)	0.89
Encefalopatía	2.61 (1.54-4.43)	0.0001
Hemorragia	1.48 (0.79-2.75)	0.18
Hepatocarcinoma	10.77 (2.5-53.10)	0.00002
PBE previa	1.63 (0.54-4.76)	0.32

*OR= Razón de Momios.

Tabla 8.
Factores de Riesgo de Mortalidad
de acuerdo a la Clasificación de Child del enfermo.

Factor	Child B		Child C	
	OR (IC95%)	p	OR, (IC 95%)	p
PBE	6.66 (0-62)	0.08	2.2 (0.85-5.3)	0.11
ANCN	1.76 (0.41-7.48)	0.47	1.02 (0.53-1.96)	0.9
BAS	10 (0-100.1)	0.03	0.55 (0-2.35)	0.44
Encefalopatía	1.79 (0.46-7.06)	0.42	1.78 (1.0-3.16)	0.48
Hepatocarcinoma		<0.001	5.48 (1.45-20.55)	0.008
Cultivo Positivo	6.8 (1.3-37.22)	0.018	1.4 (0.66-2.95)	0.37

DISCUSION

Los microorganismos aislados más frecuentemente de los cultivos de líquido de ascitis en este estudio fueron similares a los descritos previamente (1-4,13,14). Los microorganismos gramnegativos constituyeron el 69.6%, de estos *E. coli* se aisló en casi 60% de los casos. Se encontraron organismos Gram positivos en 16.9%, anaerobios en 3.5% y seis cultivos (5%) fueron polimicrobianos.

Fue evidente que el uso del BACTEC aumentó la eficacia en el aislamiento de los gérmenes causales en pacientes con cirrosis hepática y PBE, sin embargo, en éste estudio se obtuvo tan solo una eficacia total del 26.2% con un máximo de 34% en el aislamiento de gérmenes en líquido de ascitis con cuenta de leucocitos mayor de 500 en pacientes con cirrosis hepática, comparado con el 80% de eficacia reportada en otros estudios (18). Esta baja sensibilidad puede ser deberse a varios factores: 1) retraso en la inoculación de los frascos de hemocultivo: en el INNSZ la inoculación del líquido de ascitis se realiza al llegar la muestra al laboratorio, sin embargo no es posible conocer el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra; se ha demostrado previamente que un retraso de 4 horas en la inoculación del líquido de ascitis a los frascos de hemocultivo reduce hasta en 25% el número de cultivos positivos (21); 2) inóculo insuficiente: durante un período de observación de las técnicas de cultivo en el laboratorio de microbiología del INNSZ fue evidente que la cantidad de líquido de ascitis que es enviada al laboratorio para cultivo con frecuencia es menor de los 10 cc. recomendados como inóculo; o 3) técnica del cultivo inadecuada; la baja concentración de microorganismos en el líquido de ascitis de

pacientes con PBE puede dificultar su aislamiento. Hasta el momento la técnica recomendada es mediante inoculación de 10 mL. de líquido de ascitis en frascos de hemocultivo, los estudios con cantidades de inóculo mayores son limitados y no han demostrado aumento en la sensibilidad. Sin embargo no han sido evaluadas otras técnicas de cultivo por concentración como es el uso de membrana, que probablemente mejoraría la sensibilidad de los aislamientos (14,15).

La presencia de síntomas como fiebre y dolor abdominal correlacionó de manera importante con el desarrollo de cultivos positivos, lo cual no se observó con la presencia de cuentas altas de leucocitos en sangre. De igual forma la cuenta de leucocitos en líquido de ascitis fue mayor en los pacientes con cultivos positivos. Por lo anterior, se puede considerar que la asociación de síntomas sugestivos de PBE y una cuenta celular alta en líquido de ascitis están relacionados de manera importante con el aislamiento de un germen, por lo que está justificado iniciar antibióticos empíricos en este grupo de pacientes. Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de cultivo positivo fueron la presencia de hemorragia gastrointestinal, una infección concomitante, y un estadio avanzado de la clasificación de Child, sin embargo al estratificar por clasificación de Child, solo la presencia de una infección concomitante estuvo asociado al desarrollo de infección peritoneal.

En los estudios previos, la mortalidad durante el episodio agudo varía de 30 a 40% (1-5), nosotros encontramos resultados similares, en los 400 pacientes estudiados la mortalidad global cruda fue de 20% con un máximo de 37% en el grupo con PBE. Cuando se realizó un análisis estratificado de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh fue

claro que la presencia de infección peritoneal en cualquiera de sus variantes (PBE, BAS) es un factor condicionante de muerte, pero este no alcanza significancia cuando se evalúa en pacientes con enfermedad hepática avanzada, lo que sugiere que en estos estadios de la hepatopatía el riesgo de mortalidad es más alto ó igual al riesgo de morir por el proceso infeccioso. En estudios anteriores se ha sugerido que los pacientes con BAS tienen mejor pronóstico que las otras variantes de PBE, porque esta entidad parece presentarse en estadios más tempranos de la enfermedad hepática (19-20); sin embargo, en este estudio, en el grupo de pacientes con BAS la presencia de infección peritoneal fue un factor de alto riesgo para muerte aún después de la estratificación por clasificación de Child-Pugh, por lo tanto la presencia de un cultivo positivo de líquido de ascitis en pacientes con cirrosis hepática aún sin respuesta inflamatoria debe ser considerado como infección grave y que requiere de tratamiento específico y temprano.

En resumen, la utilización del BACTEC en los cultivos de líquido de ascitis mejora la eficacia en el aislamiento del germen causal en los pacientes con cirrosis hepática y peritonitis espontánea; sin embargo la sensibilidad de los métodos en el INNSZ para recuperar microorganismos en líquido de ascitis es más baja que la reportada en la literatura, por lo que se requiere una revisión del procedimiento desde la toma de la muestra hasta el método de aislamiento. La presencia de una infección en un paciente con cirrosis hepática y ascitis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. La cuenta celular del líquido de ascitis y el cuadro clínico tienen una buena correlación con el aislamiento de un germen, por lo que está justificado iniciar antibióticoterapia al encontrarse datos sugestivos de infección

peritoneal y una cuenta de leucocitos en líquido de ascitis igual o mayor de 500. La presencia de infección peritoneal incrementa considerablemente el riesgo de morir en pacientes con cirrosis hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Conn HO, Fessel MJ. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine* 1971;50:161-97.
2. Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: A prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983; 3:545-549.
3. Runyon BA. Low protein concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-1346.
4. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982;2:399-407.
5. García-Tsao G and Gómez-Arnau. Peritonitis bacteriana espontánea en un hospital de tercer nivel. *Rev.Gastroenterol. Mex.* 1987;52:294.
6. Wilcox CM and Dismukes WE. Spontaneous bacterial peritonitis: a review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Medicine* 1987;66:447-456.
7. Such, Guarner C, Enriquez J, et al; Low C3 in cirrhotic ascitis predisposes to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Hepatol* 1988;6:80-84.
8. Tito L, Rimola A, Gines P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
9. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209-1211.
10. Almdal TP, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, diagnosis and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:295-300.
11. Deitch EA, Morrison J, Berg R, et al. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal permeability in conventional and antibiotic decontaminated rats. *Crit Care Med* 1990;15:529-536.
12. Ho H, Zuckerman MJ, Guerra LG, et al. The role of invasive procedures in the development of nosocomial bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:A752.
13. Runyon BA, Unland ET and Merlin T. Inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid:improved detection of spontaneous bacterial peritonitis. *Arch. Intern. Med.* 1987;147:73-75.

14. Siersema PD, et al. Blood culture bottles are superior to lysis centrifugation tubes for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J. Clin. Microbiol.* 1992;30:667-669.
15. Bobadilla M, Sifuentes J, García-Tsao G. Improved method for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol.* 1989;27:2145-2147.
16. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimizacion of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
17. Castellote J, Xiol X, Verdager R, Ribes J. Comparasion of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients wigh spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroentorl* 1990;85:1605-1700.
18. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-33.
19. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacteriascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-5.
20. Pelletier G, Lesur G, et al. Asymptomatic bacteriascites: is it spontaneous bacterial peritonitis; *Heptatology* 1991; 14:112-115.
21. Runyon BA, et al. Bedside inoculation of blood culture bottles with scitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2811-2.

APÉNDICE.

Hoja de Recolección de Datos.

Registro _____
 Edad ____ Sexo F M FI _____
 Diagnóstico _____
 Fecha de diagnóstico de la Cirrosis _____
 Alcohol ____ B ____ C ____ CBP ____ Autoimmune ____ Criptogénica _____

Fecha							
Child							
Puntos							
STD							
Ascitis							
Encefalopatía							
Hepatocarcinoma							
PBE previa							
Profilaxis							
Ab previo							
Proced. Invasivos							
Infección							
Fiebre							
Dolor							
Albúmina							
Leucocitos en sangre							
Cuenta celular en ascitis							
Germen							
Tratamiento							
Duración							

Evolución V M
 Causa de muerte PBE ____ PBE+PA ____ PA+PBE ____ PA ____ NE ____