



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**FACTORES DE RIESGO RELATIVO PARA LA RECURRENCIA
DE PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
PRESENTA**

DRA. ARACELI HINOJOSA RUIZ

**TUTOR
MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
DR. JOSE LUIS PEREZ HERNANDEZ**



MEXICO D.F.

2006



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.

**RIESGO RELATIVO DE RECURRENCIA DE PERITONITIS BACTERIANA
ESPONTÁNEA EN HEPATOPATÍA CRÓNICA**

AUTOR:

Dra. Araceli Hinojosa Ruiz
Médico Residente de Gastroenterología
Fecha: 18 de Septiembre de 2006.

TUTOR DE TESIS:

Dr. José Luis Pérez Hernández
Médico de Base del Servicio de Gastroenterología
Fecha: 18 de Septiembre de 2006.

RECIBIDA:

Dr. Daniel Murguía Domínguez
Profesor Titular del Curso Universitario de Gastroenterología
Fecha: 18 de Septiembre de 2006

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por haberme permitido llegar hasta donde estoy...

A mis Padres, a quienes quiero con todo mi corazón, y han sacrificado tantas cosas para darme lo mejor...

A mis hermanos, que siempre han confiado en mí y me han dado su apoyo...

A todos mis amigos, que me han demostrado lo maravilloso de la amistad...

Al Doctor Daniel Murguía, por haber confiado en mí y haberme permitido ser parte de su grupo de residentes...

Al Doctor José Luis Pérez Hernández, por aceptar ser mi tutor de tesis y por todo su apoyo e interés en nuestra formación profesional...

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	
Antecedentes Históricos	2
Definición	2
Etiología	
Epidemiología	2
Factores Predictivos de recurrencia	3
Fisiopatología	4
Cuadro clínico	7
Diagnóstico	8
Tratamiento	10
Profilaxis	11
OBJETIVO	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	13
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

INTRODUCCIÓN

La presencia de Ascitis es una de las complicaciones más frecuentes en enfermos con Insuficiencia Hepática Crónica, se presenta en más del 50% de los pacientes dentro de los primeros 10 años después del diagnóstico.^{1, 2, 3} Una vez que se ésta se presenta, el rango de mortalidad es del 50% a 2 años^{1, 2} debido al desarrollo de complicaciones severas, como Peritonitis Bacteriana Espontánea y/o Síndrome Hepatorrenal.^{2, 3}

La Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) es una complicación frecuente y grave en pacientes con Insuficiencia Hepática en estadio avanzado y que tienen ascitis.⁴ La incidencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea en pacientes con Cirrosis que son hospitalizados por ascitis se estima en un rango del 10-30%.^{4, 5} La probabilidad a un año de desarrollar un primer episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea es de aproximadamente 10%.^{5, 6} Esta probabilidad se eleva hasta un 55% en pacientes cirróticos con bajos niveles de proteínas totales en ascitis (< 1g/dl o 10 g/L), y/o Insuficiencia Hepática severa, ésta ultima evaluada por niveles bajos de albúmina sérica (< 2.8 g/dl), bilirrubina sérica elevados (> 3.2 mg/dl) y una cuenta plaquetaria disminuida (< 98,000/mm³).^{6, 7, 8, 9}

El rango de resolución de un cuadro de Peritonitis Bacteriana Espontánea es del 70-90% y la sobrevida de 50-70%.^{7, 8} El diagnóstico temprano, mediante un reconocimiento de los signos y síntomas clínicos asociados al cuadro infeccioso, la realización de paracentesis diagnóstica en pacientes con ascitis que son hospitalizados y el uso de un apropiado esquema de antibióticos, son los principales medios para mejorar el pronóstico.^{10, 11}

El riesgo de desarrollar Peritonitis Bacteriana Espontánea es mayor en aquellos casos en que existe Hemorragia gastrointestinal concomitante, antecedente de un episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea y bajos niveles de proteínas en ascitis.^{8, 9}

Debido a que el rango de mortalidad de un solo episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea es similar al de la hemorragia variceal, del 20-40%,^{7, 8} la prevención es claramente importante. Ya que la mayoría de los episodios de Peritonitis Bacteriana Espontánea son causados por bacterias gram negativas presentes en la luz intestinal, como flora normal, la profilaxis se ha basado en la administración de antibióticos selectivos para descontaminar el tracto gastrointestinal, al eliminar las bacterias gram negativas, sin afectar a las gram positivas y anaerobios.^{12, 13}

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

El término “ascitis” deriva de la palabra griega *askos*, que significa saco.^{14, 15} La asociación con enfermedad hepática fue reconocida por Galeno, en el siglo primero. En la India (año 5000 A. C.) se reportó la asociación de ictericia y ascitis y se denominó “Udari” o “Dakodar”.^{14, 15} El manejo de ascitis, mediante restricción hídrica y la realización de paracentesis, fueron descritos por Celsus.^{14, 15} La primera descripción de infección del líquido peritoneal en pacientes con cirrosis, fue reportada en la literatura médica en 1939.^{14, 15}

DEFINICIÓN.

La Peritonitis Bacteriana Espontánea es una infección bacteriana del líquido peritoneal, que se presenta en ausencia de algún otro foco infeccioso aparente en el peritoneo y en ausencia de algún otro foco inflamatorio intraabdominal, como abscesos, pancreatitis aguda o colecistitis.^{14, 15}

EPIDEMIOLOGÍA:

Las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis ocurren en un rango de hasta un 47% de los pacientes hospitalizados, y son responsables de la muerte de hasta un 25% de pacientes con hepatopatía crónica, siendo más susceptibles aquellos con cirrosis alcohólica.^{16, 17} Los sitios comunes de infección en los pacientes con cirrosis son: el tracto urinario, tracto respiratorio, heridas quirúrgicas y ascitis.¹⁷

La PBE es la causa infecciosa más común en pacientes cirróticos hospitalizados, se presenta en alrededor del 9% de los pacientes y es responsable del 25-30% de todas las infecciones.^{18, 19} El rango de mortalidad de un solo episodio de PBE es similar al de la hemorragia variceal, del 20-40%. Por lo que la sobrevida de un paciente con PBE depende de la sospecha diagnóstica, el tratamiento y las medidas para prevenir la recurrencia.¹⁹ Los pacientes que desarrollan esta complicación tienen una sobrevida a 1 año de 30-50% y a 2 años de aproximadamente el 25-30%.²⁰ La prevalencia de PBE en pacientes con cirrosis y ascitis, que son hospitalizados es de aproximadamente 10-30%.²⁰ Más de la mitad de los episodios de Peritonitis Bacteriana Espontánea son detectados al momento del ingreso hospitalario, y el resto se desarrollan durante el período de hospitalización. La prevalencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea es mucho más baja (0-3%) en pacientes ambulatorios.^{19, 20, 21} El riesgo de desarrollar un cuadro de Peritonitis Bacteriana Espontánea es mayor en aquellos pacientes con Hemorragia gastrointestinal coexistente, antecedente de un cuadro de Peritonitis Bacteriana Espontánea, niveles bajos de proteínas en el líquido peritoneal (< 1g/dl), albúmina sérica baja (< 2.8 g/dl), bilirrubina sérica elevada (>3.2 mg/dl) y una cuenta plaquetaria baja (<98,000/mm³), estos últimos tres parámetros como indicadores de enfermedad hepática severa.²² La probabilidad a un año de desarrollar un primer episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea en pacientes con cirrosis y ascitis es de aproximadamente el 10%.^{22, 23} Los pacientes que han sobrevivido a un primer episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea tienen un 40-70% de probabilidad de desarrollar un nuevo episodio a un año.²⁴

FACTORES PREDICTIVOS DE RECURRENCIA.

Proteínas totales en ascitis disminuidas.

Estudios prospectivos han confirmado que pacientes con proteínas en ascitis menores de 1g/dl tienen una probabilidad de 20-43% de desarrollar Peritonitis Bacteriana Espontánea a un año.²⁴ La incidencia es mayor en aquellos con Insuficiencia hepática Child-Pugh C y en aquellos que no recibieron profilaxis con antibiótico por Hemorragia gastrointestinal concomitante.^{24, 25}

Albúmina sérica disminuida.

Como parámetro de enfermedad hepática severa.^{24, 25}

Bilirrubina sérica y plaquetas.

Los pacientes con elevación de bilirrubina sérica mayor de 3.2 mg/dl y disminución en la cuenta plaquetaria, menor de 98,000/mm³, tienen un 55% de probabilidad a un año de desarrollar un episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea.^{25, 26, 27}

Todos los pacientes con cirrosis que desarrollan Hemorragia Gastrointestinal alta están en riesgo de presentar una variedad de infecciones bacterianas, incluyendo Peritonitis Bacteriana Espontánea, dentro de los primeros días después de la hemorragia, en un rango del 35-66%, encontrándose un pico máximo a las 48 horas del inicio de la hemorragia.^{25, 26} Las bacterias de la luz intestinal son las que con mayor frecuencia se involucran en el desarrollo de infecciones y se asocian con un peor pronóstico. Por lo que la profilaxis a corto plazo (7 días) con antibiótico, es efectiva no solo para prevenir infecciones bacterianas sino también para reducir la mortalidad hospitalaria y la hemorragia variceal recurrente.²⁷

FISIOPATOLOGÍA.

El desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea es el paso final de una serie de eventos: sobrecrecimiento bacteriano, translocación bacteriana con colonización de los ganglios linfáticos mesentéricos, bacteriemia y crecimiento bacteriano en ascitis.^{28, 29} Se sabe que la Peritonitis Bacteriana Espontánea se presenta como consecuencia de alteración en los mecanismos de defensa contra las infecciones:

1. Disminución de la actividad fagocítica del sistema reticuloendotelial
2. Disminución de los niveles séricos del complemento
3. Alteración en la respuesta inmunológica celular
4. Disminución en la actividad antibacteriana del líquido peritoneal.^{28, 29}

Estudios recientes, han evidenciado que el intestino es la principal fuente de bacterias para el desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea. Las alteraciones en la motilidad intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano y los cambios en la permeabilidad intestinal, juegan un papel en la translocación bacteriana. Figura 1.^{29, 30} Se cree que la Bacteriemia precede al desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea, como resultado de translocación bacteriana de la luz intestinal y disminución de la actividad fagocítica de los macrófagos en el hígado. Figura 1.^{29, 30}

La elevación de Interleucina-6 (IL-6) y del Factor de Necrosis Tumoral- ∞ (TNF- ∞) en ascitis, durante los episodios de Peritonitis Bacteriana Espontánea, se correlacionan con el deterioro de la función renal y la mortalidad; Lo que sugiere una relación entre la severidad de la enfermedad hepática y la concentración de IL-6 en ascitis. Se ha demostrado que los niveles séricos de IL-6 se encuentran elevados en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, además existe una correlación directa entre los niveles plasmáticos de IL-6 y el rango de mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica y en cirrosis con PBE.^{31,32} Las citocinas, también conocidas como moléculas reguladoras peptídicas, son secretadas por los tejidos lesionados e inducen la formación y secreción por los hepatocitos de proteína C reactiva. El TNF- ∞ , aumenta la síntesis de las proteínas de fase aguda por los hepatocitos.^{32, 33, 34} Las citocinas proinflamatorias: Interleucina 1-b (IL1-b), TNF- ∞ , IL-8 e IL-6, son esenciales en la respuesta del huésped a las infecciones. Sin embargo, la producción excesiva de éstas citocinas se ha asociado con un aumento de la mortalidad.^{33, 34, 35} Los pacientes con Peritonitis Bacteriana Espontánea han mostrado una elevación sérica y en líquido peritoneal de la concentración de éstas citocinas: IL1-b, IL-6, IL-8, TNF- ∞ , y de Moléculas de Adhesión Intercelular tipo 1 (ICAM-1).^{4,15} Y no existe diferencia en los niveles de éstas entre pacientes con Insuficiencia hepática Child-Pugh B y C.^{34,35} Cuando el líquido peritoneal es colonizado por microorganismos, los mecanismos de defensa del huésped son activados y se reclutan leucocitos polimorfonucleares en la cavidad peritoneal. Durante el proceso infeccioso, la degranulación de polimorfonucleares causa la liberación de diferentes proteinasas, como la elastasa. Los niveles plasmáticos de elastasa granulocitaria han demostrado ser un marcador con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de PBE.³⁶

A. El Intestino en la Cirrosis Hepática.

Se ha demostrado que el tracto gastrointestinal se afecta durante la cirrosis y existen alteraciones en la mucosa secundarias a la presencia de hipertensión portal. Manevska demostró una correlación entre el daño hepático y la actividad funcional del intestino³⁷. El transporte de nutrientes y de glucosa a través del intestino están afectados, así como también se encuentra disminuida la absorción de D-Galactosa.^{37, 38}

B. Motilidad Intestinal Alterada y Sobrecrecimiento Bacteriano en la Cirrosis.

La alteración en la motilidad del intestino delgado, se ha demostrado en pacientes con cirrosis hepática, y ésta depende de la severidad de la enfermedad hepática³⁷. Chang *et al*, demostraron que la alteración en la motilidad del intestino delgado es más severa en pacientes cirróticos con antecedente de Peritonitis Bacteriana Espontánea. Las alteraciones motoras del intestino delgado sugieren un daño miogénico.^{37, 38} El sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con hepatopatía crónica, ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes con cirrosis alcohólica y principalmente en pacientes con ascitis y disfunción hepática avanzada.^{37, 38} El sobrecrecimiento bacteriano puede exacerbar la severidad de la hepatopatía y producir peritonitis bacteriana. Las principales causas de éste sobrecrecimiento son: hipoclorhidria, disminución en la secreción de IgA y desnutrición secundaria a la alteración de la función hepática e ingesta crónica de alcohol.^{37, 38} La alteración en la motilidad del intestino delgado, facilita el sobrecrecimiento bacteriano, factores que contribuyen con la recurrencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea en los pacientes con cirrosis.^{37, 38}

C. Permeabilidad Intestinal en la Cirrosis Hepática.

El aumento en la permeabilidad intestinal ha sido implicado como un posible factor que contribuye al desarrollo de Encefalopatía hepática y Peritonitis Bacteriana Espontánea en los pacientes con cirrosis. La alteración de la función de barrera del intestino puede contribuir a complicaciones sépticas severas en estos pacientes.³⁷ Cuando existe hipertensión portal, la permeabilidad de la pared intestinal puede estar afectada por el edema de los tejidos espláncnicos, ocasionado por congestión venosa y linfática.³⁸

D. Translocación Bacteriana en Peritonitis Bacteriana Espontánea.

La translocación de bacterias procedentes del intestino es favorecida por varios factores, en los que se incluye la alteración en la inmunidad humoral y celular del huésped, cortocircuitos de la sangre portal que predisponen al desarrollo de bacteriemia por organismos entéricos y los cortocircuitos intra y extrahepáticos que son determinantes en la predisposición y desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea.^{37,38} La colonización anormal del intestino delgado por bacterias procedentes del colon y la translocación bacteriana son comunes en pacientes con cirrosis y PBE concomitante.^{37, 38} Las bacterias aerobias Gram-negativo, de la familia Enterobacteriaceae y no enterococos: especies de *Streptococcus*, son los organismos causantes más comunes: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Otros organismos involucrados: *Listeria monocytogenes*, *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis* y *Vibrio vulnificus*, ésta última se ha reportado como causa de septicemia.^{37, 38} La translocación bacteriana ocurre mediante penetración directa de los enterocitos, asociado con disrupción de la membrana basal. La translocación de bacterias intestinales, a los nódulos linfáticos mesentéricos, juega un papel importante en el desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea.^{37, 38}

E. Respuesta Inmunológica en la Cirrosis Hepática.

En la cirrosis hepática se presentan una variedad de alteraciones inmunológicas: producción de autoanticuerpos, disminución de la respuesta inmune celular, disminución en la actividad de las células “natural killer” y disminución en la cantidad de células T en la mucosa intestinal. Las interacciones hígado-intestino se han implicado en la migración linfocítica y en la regulación de los niveles de IgA.^{37, 38}

F. Translocación Bacteriana y radicales libres de oxígeno.

La translocación bacteriana ocurre en varias condiciones clínicas, incluyendo sepsis, choque hemorrágico, estrés posquirúrgico y falla orgánica múltiple. En estas condiciones, así como en PBE, existe translocación de bacterias Gram-negativo y de sus endotoxinas. El estrés oxidativo juega un papel importante en la patogénesis de las alteraciones hepáticas y en los procesos de fibrogenesis.^{37, 38}

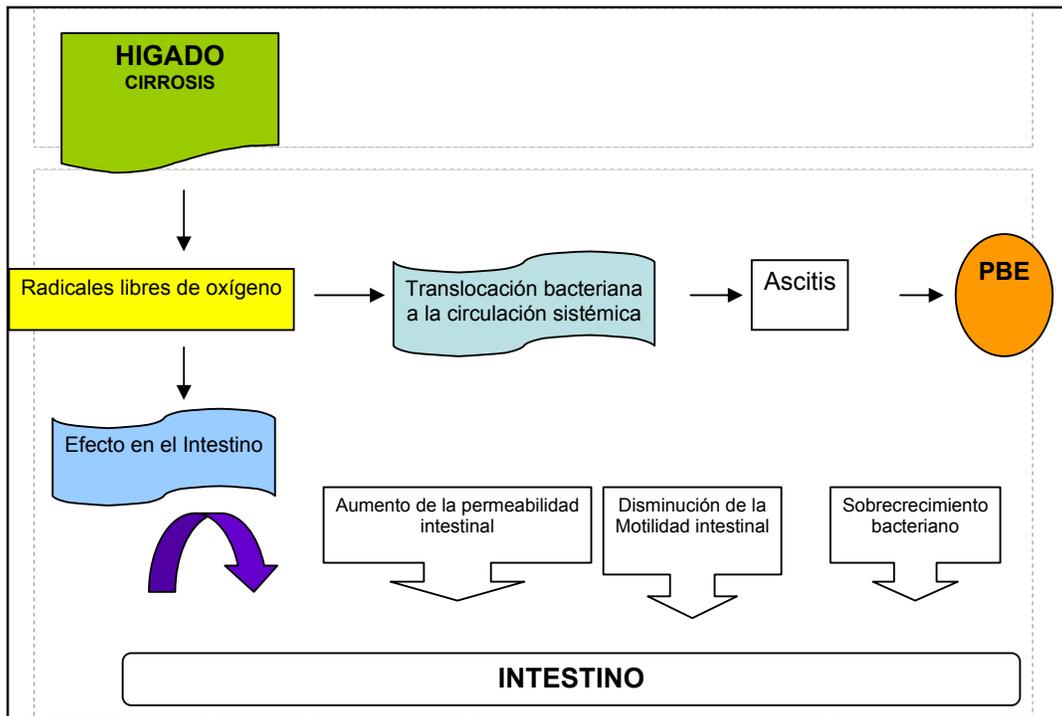


Fig.1. Efecto de la cirrosis hepática en el intestino, facilitando el desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea. (PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea.)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las características típicas de Peritonitis Bacteriana Espontánea, consisten en signos y síntomas de peritonitis generalizada: dolor abdominal difuso, fiebre, hipersensibilidad abdominal con rebote y disminución de ruidos peristálticos. Sin embargo, los pacientes se presentan con datos clínicos escasos. La presencia de encefalopatía sin causa aparente y/o deterioro de la función renal en un paciente con ascitis, siempre debe hacer sospechar en un episodio de PBE.³⁹ Sin embargo, se debe considerar que aproximadamente el 87% de los pacientes con ascitis y Peritonitis Bacteriana Espontánea, son asintomático en el momento del diagnóstico.³⁹

La realización de paracentesis diagnóstica está indicada en las siguientes situaciones:

1. Pacientes con cirrosis y ascitis que son hospitalizados
2. Pacientes con ascitis que desarrollan Peritonitis Bacteriana espontánea, sepsis, encefalopatía hepática, deterioro de la función renal o alteración de la motilidad gastrointestinal.
3. Pacientes con ascitis y hemorragia gastrointestinal coexistente.
4. Pacientes con ascitis de reciente establecimiento.³⁹

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

A pesar del uso de métodos de cultivo sensibles, los cultivos de líquido peritoneal son negativos hasta en el 30-40% de los casos con Peritonitis Bacteriana Espontánea clínica y con recuento de leucocitos polimorfonucleares elevados en líquido peritoneal. Por lo que el recuento de leucocitos polimorfonucleares es utilizado como un indicador indirecto de la presencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea.^{40, 41} El recuento celular es el estudio aislado de mayor utilidad en la evaluación del líquido peritoneal; cualquier proceso inflamatorio puede asociarse con leucocitosis en el líquido peritoneal. La Peritonitis Bacteriana Espontánea es la causa más frecuente de leucocitosis en el líquido peritoneal, se asocia con un aumento del recuento total de leucocitos y del recuento absoluto de polimorfonucleares, y en estos pacientes los polimorfonucleares suelen representar más del 70% de todos los leucocitos presentes en la muestra.⁴⁰ A pesar de que el cultivo y la cuenta de leucocitos polimorfonucleares en ascitis, representan el estándar de oro para el diagnóstico de PBE, se han estudiado otros factores que ayudan al diagnóstico. Algunos de éstos son diferentes mediadores inflamatorios como: TNF- ∞ , IL1-b, IL-6, que son secretados en el líquido peritoneal como consecuencia de la respuesta inmunológica del huésped.⁴¹

DEFINICIONES.

Bacteriascitis polimicrobiana no neutrocítica, existe crecimiento de más de un microorganismo en el líquido peritoneal, en ausencia de neutrocitosis.

Bacteriascitis monomicrobiana no neutrocítica, existe crecimiento de un solo microorganismo en el líquido peritoneal, en ausencia de una respuesta inflamatoria asociada.

Ascitis neutrocítica, en la que existen más de 250 polimorfonucleares/mm³ y cultivo sin desarrollo.

Peritonitis Bacteriana Espontánea, presencia de más de 250 polimorfonucleares/mm³ y el cultivo es positivo.⁴²

TIPO	HALLAZGOS EN LÍQUIDO PERITONEAL
PBE clásica	PMN > 250 células/mm ³ con cultivo positivo para un solo microorganismo
PBE con cultivo negativo o Ascitis neutrocítica	PMN > 250 células/mm ³ con cultivo negativo
Bacteriascitis monomicrobiana no neutrocítica	PMN < 250 células/mm ³ con cultivo positivo para un solo microorganismo
Bacteriascitis polimicrobiana no neutrocítica	PMN < 250/mm ³ con cultivo positivo para múltiples microorganismos

Tabla 1. Variantes de infección de líquido peritoneal. (PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea, PMN: Polimorfonucleares)

ANÁLISIS DEL LÍQUIDO PERITONEAL.

Aspecto macroscópico

El líquido peritoneal sin neutrofilia (<250 neutrófilos/mm³) es amarillento, un líquido con una concentración proteica reducida puede ser incoloro. La opacidad del líquido se debe a la presencia de neutrófilos. El Umbral permitido de eritrocitos es de 10,000/mm³.⁴³

GRADIENTE DE ALBÚMINA ENTRE EL SUERO Y EL LÍQUIDO PERITONEAL

Se basa en el equilibrio entre la presión oncótica y la hidrostática. La hipertensión portal conduce a un aumento excesivo del gradiente de presión hidrostática entre el lecho portal y el líquido peritoneal.^{42, 43} La diferencia entre las concentraciones de albúmina en el suero y en el líquido peritoneal se correlaciona en forma directa con la presión portal. La presencia de un GASA elevado solo indica la presencia de hipertensión portal, es un indicador indirecto de la presión portal, la precisión de esta prueba es de alrededor del 97%.⁴² Los pacientes con las concentraciones más reducidas de proteínas en el líquido peritoneal (<1 g/dl o <10 g/L) son los más susceptibles al desarrollo de una Peritonitis Bacteriana Espontánea, debido a los bajos niveles de complemento y actividad de opsoninas presentes en el líquido peritoneal. La actividad antimicrobiana endógena del líquido se correlaciona en forma directa con la concentración de proteínas en el líquido.⁴³

GLUCOSA

La concentración de glucosa en el líquido peritoneal será similar a la concentración sérica, salvo que la glucosa sea consumida por los leucocitos o bacterias presentes en el líquido.^{41, 42}

TINCIÓN DE GRAM

La técnica de Gram solo revela bacterias en presencia de más de 10,000 bacterias/ml. La concentración media en el líquido peritoneal de pacientes con Peritonitis Bacteriana Espontánea es de tan solo 1 microorganismo/ml o menor. A pesar de que el número de bacterias presentes en un episodio de PBE es muy bajo, la respuesta inflamatoria, estimada por la concentración de leucocitos polimorfonucleares y citocinas (TNF- α e IL-6), es intensa.⁴²

Bacilos Gram negativos (70-80%)
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Pneumococos
Cocos Gram positivos (20%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterococcus</i>
Otros Streptococos
<i>Staphylococcus aureus</i>

Tabla 2. Etiología bacteriana de PBE

TRATAMIENTO.

La terapia con antibióticos debe iniciarse una vez que se haya establecido el diagnóstico de Peritonitis Bacteriana Espontánea. El tratamiento empírico debe cubrir a todos los organismos potencialmente responsables de la infección. Las cefalosporinas de tercera generación son consideradas el estándar de oro para el tratamiento. Sin embargo, otros antibióticos también son efectivos. Tabla 3.^{44, 45, 46}

ANTIBIÓTICO	RESOLUCIÓN (%)	SUPERINFECCIÓN (%)	SOBREVIDA HOSPITALARIA (%)
Cefotaxima (i.v)			
2 g cada 4hr	86	0	73
2 g cada 6hr	77	1	69
2 g cada 12hr	79	1	79
2 g cada 8hr/ 5 días	93	0	67
2 g cada 8hr/ 5 días	91	0	58
Ceftriaxona (i.v)	91	0	70
Cefonicid (i.v)	94	0	63
Amoxicilina-Ácido clavulánico (i.v)	85	7	63
Aztreonam (i.v)	71	14	57
Ofloxacino (v.o)	84	1	81

Tabla 3. Resultados de diferentes tratamientos con esquemas de antibióticos para Peritonitis Bacteriana Espontánea. (i.v; intravenoso, v.o; vía oral.)

En 1985, Felisart et. al. Publicaron la primera investigación en la que evaluaron la eficacia de Cefotaxima en el tratamiento de la Peritonitis Bacteriana Espontánea, considerado de primera elección para el tratamiento empírico.⁴⁷ Estudios recientes, han demostrado la mayor efectividad de Ceftriaxona (2g intravenoso cada 24 hr.), para el tratamiento de Peritonitis Bacteriana Espontánea, con un rango de resolución del 100% y una mortalidad hospitalaria del 30%.⁴⁸ El uso de otros antibióticos parenterales eficaces para el tratamiento de Peritonitis Bacteriana Espontánea han sido ampliamente investigados, entre ellos, Aztreonam, el cual no es adecuado para el tratamiento empírico, ya que solo cubre el 75% de los organismos causantes de Peritonitis Bacteriana Espontánea, presenta un alto rango de mortalidad hospitalaria y sobreinfecciones debidas a organismos resistentes.^{49,50} Recientemente, se ha demostrado que Cefonicid (2g intravenoso cada 12 hr.) es efectivo en el tratamiento de un episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea, con un rango de resolución del 94% y una mortalidad hospitalaria del 37%.^{49, 50} Finalmente, 2 estudios han demostrado que la administración parenteral de Amoxicilina en asociación con ácido clavulánico es efectivo y seguro para el tratamiento de Peritonitis Bacteriana Espontánea, el bajo costo de éste régimen antibiótico es una ventaja importante.^{51, 52} Estudios han evaluado la efectividad del uso de antibióticos vía oral en el tratamiento de Peritonitis Bacteriana Espontánea, utilizando Quinolonas de amplio espectro, que son absorbidas casi por completo después de su administración vía oral y rápidamente difundidas al líquido

peritoneal.⁵² Navasa et al, demostraron que la eficacia de Ofloxacino administrada por vía oral es similar al uso de Cefotaxima parenteral en el tratamiento de Peritonitis Bacteriana Espontánea no complicada.⁵²

PROFILÁXIS

En vista del elevado porcentaje de mortalidad después de un episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea, la prevención es una pieza clave e importante.^{53, 54} Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea tienen un 40-70% de probabilidad de recurrencia, en el lapso de un año.⁵⁵ A pesar de la resolución de la infección, un cuadro de Peritonitis Bacteriana Espontánea puede desencadenar complicaciones severas: daño renal, hemorragia gastrointestinal y deterioro de la función hepática, que son responsables de un 30% de la mortalidad asociada.⁵⁶ Los pacientes con Hemorragia gastrointestinal, la incidencia de infecciones es del 20-50%, mientras que para la Peritonitis Bacteriana Espontánea varía del 7-20%. Si solo se consideran los pacientes con Ascitis y Hemorragia gastrointestinal concomitante, la incidencia se eleva en un rango de 30-50% y el riesgo es mayor en presencia de Insuficiencia Hepática Child-Pugh B o C y episodios recurrentes de Hemorragia gastrointestinal.^{57, 58, 59, 60} La supervivencia a 1 y 2 años, después de un primer episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea, es del 30-50% y del 25-30%, respectivamente.⁶¹ El uso de antibióticos profilácticos a largo plazo, se encuentra firmemente justificado en pacientes cirróticos con antecedente de un episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea. Esta profilaxis a largo plazo disminuye la recurrencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea y ha demostrado ser costo-efectiva.^{62, 63, 64} La profilaxis a corto plazo (7 días) está indicada en pacientes con Hemorragia gastrointestinal, sin embargo, no se ha establecido la efectividad de ésta en pacientes con bajos niveles de proteínas en ascitis.^{65, 66, 67}

OBJETIVO

Conocer el riesgo relativo de recurrencia de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica, comparados con pacientes que tienen hepatopatía y desarrollaron solo un evento de peritonitis.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio de casos y controles, observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica, ascitis y peritonitis bacteriana espontánea con recurrencia durante un periodo de dos años, comparando con un grupo que presentó solo un evento de Peritonitis Bacteriana Espontánea y no tuvieron recurrencia, con el mismo tamaño de muestra e individuos pareados por género, edad, causa de la hepatopatía y clasificación de Child-Pugh. Se revisaron las siguientes variables: niveles séricos de albúmina, niveles de proteínas totales en ascitis, niveles séricos de bilirrubina y cuenta total de plaquetas; el análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Chi cuadrada de Mantel-Haenzen para determinar la significancia entre los dos grupos mediante el empleo de tablas 2x2, para lo cual se utilizó el programa estadístico EPINFO 6, si el número de cualquier celda fue menor a 5, se empleó la prueba exacta de Fisher. El riesgo relativo se calculó mediante el método de Wolf. El valor significativo de p se tomó como menor a 0.05.

RESULTADOS.

El estudio se llevo a cabo en el Hospital General de México, en el servicio de Gastroenterología, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el período comprendido del 1° de Enero del 2004 al 31 de Diciembre del 2005, durante este lapso se hospitalizaron a 1008 pacientes de los cuales 298 pacientes fueron admitidos con el diagnóstico de Insuficiencia hepática crónica, de este grupo 94 pacientes tenían ascitis y Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE), de estos pacientes un porcentaje importante (73%) presentó recurrencia (dos o más eventos de peritonitis bacteriana espontánea), se evaluaron factores de riesgo para la recurrencia de ésta última como: albúmina sérica, proteínas totales en ascitis, niveles séricos de bilirrubina total y cuenta de plaquetas. De los 94 pacientes incluidos, 43 pacientes (46%) correspondieron al género femenino y 51 (54%) al masculino. El rango de edad fue de 26 hasta los 82 años con una media de 54.98 y una mediana de 53.5; la distribución por edad y género se presenta en las gráficas 1 y 2. La etiología de Insuficiencia hepática crónica con mayor frecuencia fue la ingesta crónica de alcohol que ocupó 63 pacientes (67% de los casos). Gráfica 3. Los pacientes con clasificación de Child-Pugh B fueron 35 pacientes (37%) y Child-Pugh C 59 pacientes (63%). Gráfica 4. Solo 8 pacientes (9%) no tuvieron recurrencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea. El 73% (69 pacientes) tuvieron un episodio de recurrencia, 17% (16 pacientes) presentaron dos episodios de recurrencia y el 1% presentó 3 episodios de recurrencia (1 paciente) Gráfica 5. Cuadro 1.

11

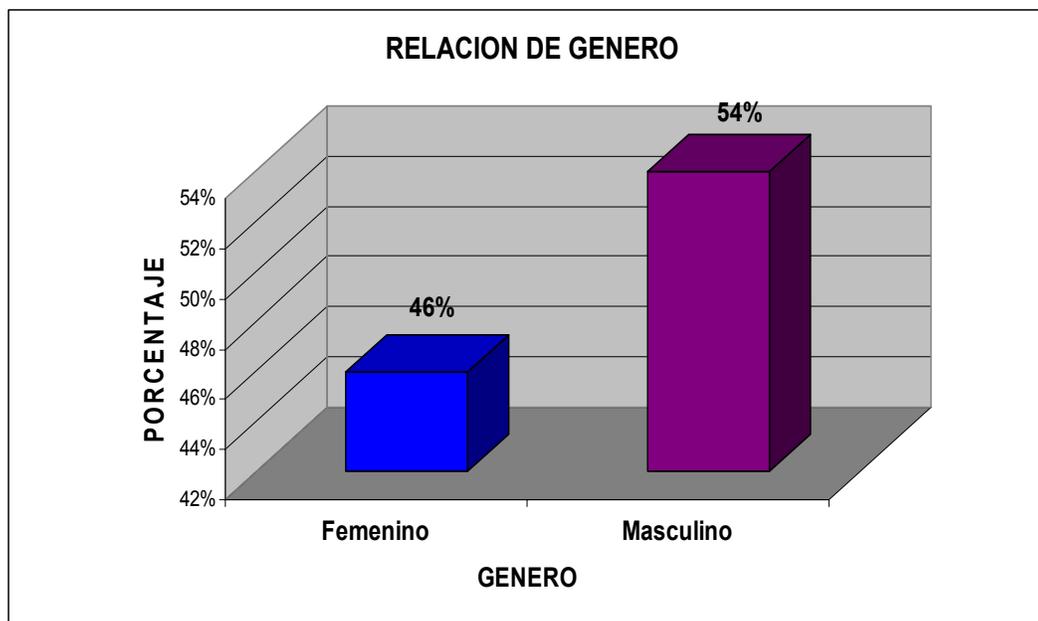
En cada episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea se evaluaron los factores de riesgo para recurrencia reportados en la literatura, así como factores exacerbantes y/o asociados con cada evento de Peritonitis Bacteriana Espontánea, observando que el riesgo relativo se reporta de la siguiente manera: Decremento sostenido de niveles séricos de albúmina $p=0.11$; RR 0,53 [IC 95%=0.24 A 1.18], decremento sostenido de proteínas en ascitis $p=0.23$; RR 1.27 [IC 95%= 0.85 A 1.89], incremento en el nivel sérico de bilirrubina total $p=0.026$; RR = 1.5 [IC = 95% 1.15 a 2.07], decremento sostenido en la cuenta total de plaquetas $p=0.007$ RR 1.46 [IC 95% = 1.10 A 1.93]. Cuadro 2.

	PORCENTAJE	NUMERO DE PACIENTES
EDAD (AÑOS)	54.98 (26-82)	94
SEXO (M/F)	54/46 (%)	51/43
CHILD-PUGH (B/C)	37/63 (%)	35/59
ETIOLOGIA		
Alcohol	67%	63
Idiopática	16%	15
Virus de Hepatitis C	12%	11
Virus de Hepatitis B	2%	2
Cirrosis Biliar Primaria	2%	2
Cirrosis Biliar Secundaria	1%	1

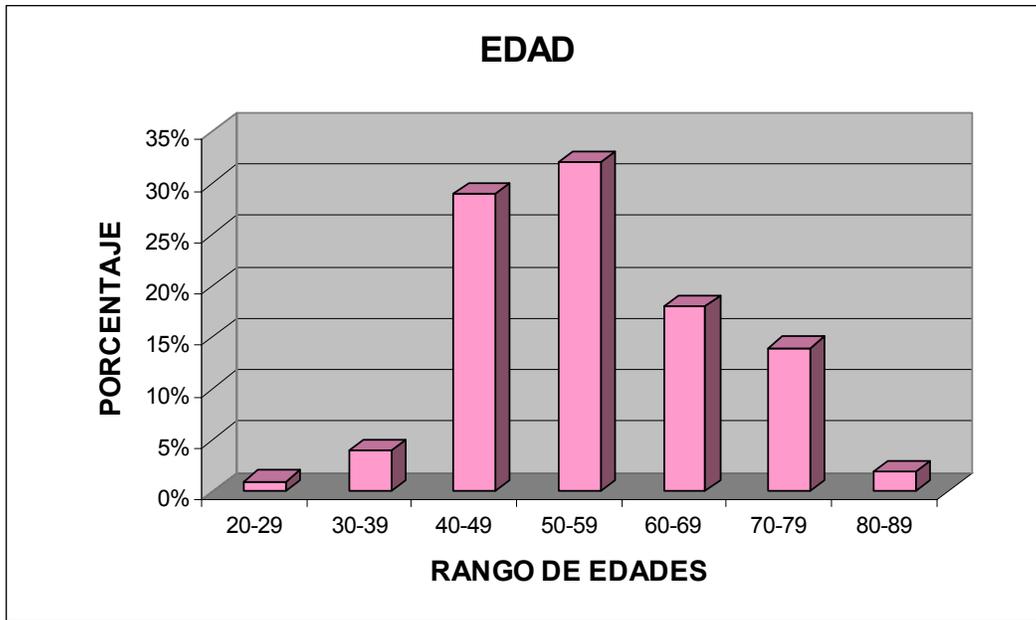
Cuadro 1. Características del grupo de pacientes incluidos con PBE.

	1 ^{er} EPISODIO	2 ^o EPISODIO	3 ^{er} EPISODIO	4 ^o EPISODIO
Albúmina sérica	2.8 g/dl	2.4 g/dl	2.1 g/dl	1.8 g/dl
Proteínas en ascitis	1.1 g/dl	0.9 g/dl	0.8 g/dl	0.6 g/dl
Bilirrubina sérica	2.6 g/dl	3.8 g/dl	3 g/dl	5 g/dl
Plaquetas	123,000/mm ³	85,000/mm ³	78,000/mm ³	57,000/mm ³
Presencia de HTDA	60%	53%	60%	100%
Transgresión dieta	15%	12%	10%	100%
Estreñimiento	5%	10%	5%	100%
Otros: infecciones, diuréticos, etc.	20%	25%	25%	100%
Intervalo entre episodios (meses)		6.7	3.2	2

Cuadro 2. Parámetros evaluados en los episodios de recurrencia de PBE.

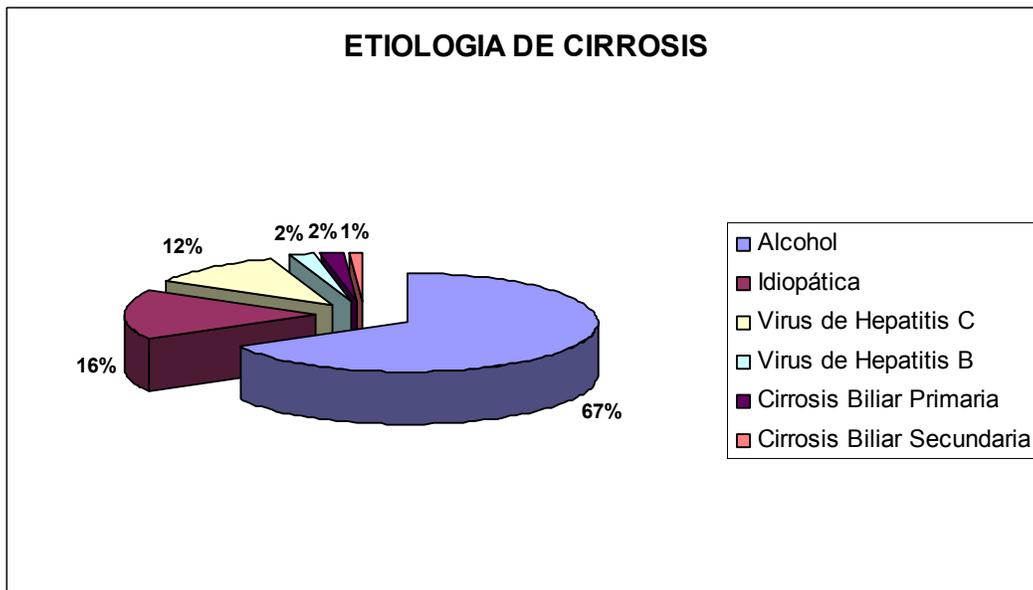


Gráfica 1. Relación de Género.

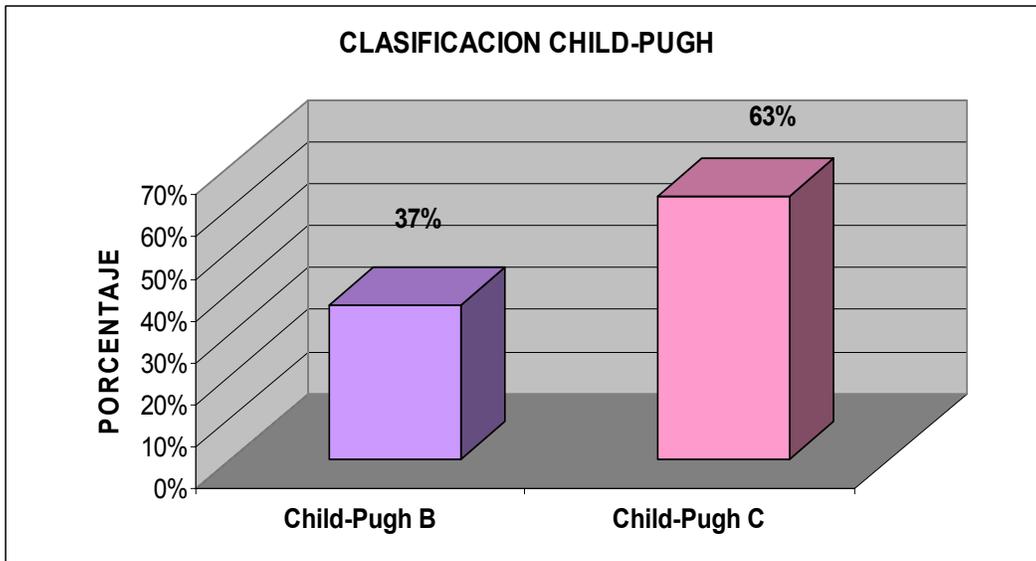


Gráfica 2. Rango de edad.

]

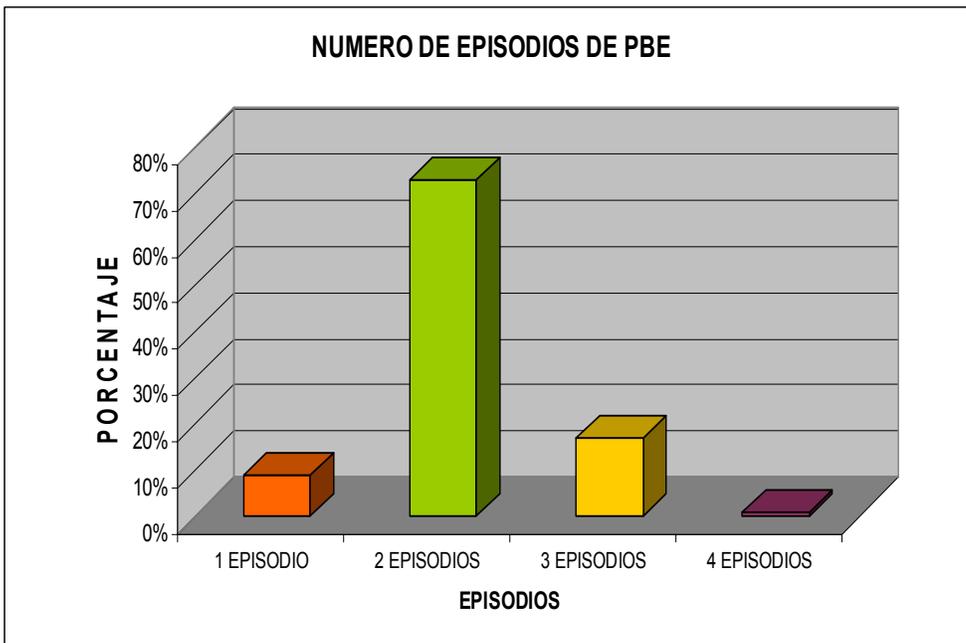


Gráfica 3. Etiología de Insuficiencia Hepática.

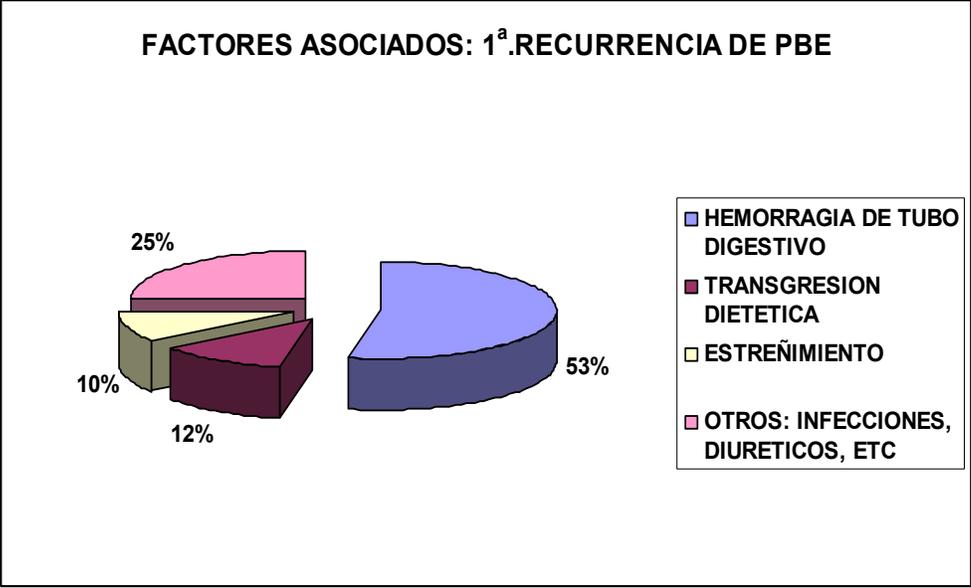


Gráfica 4. Clasificación Child-Pugh.

14

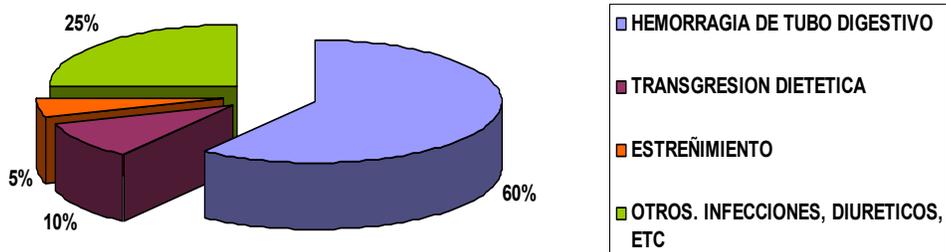


Gráfica 5. Episodios de Peritonitis Bacteriana Espontánea.

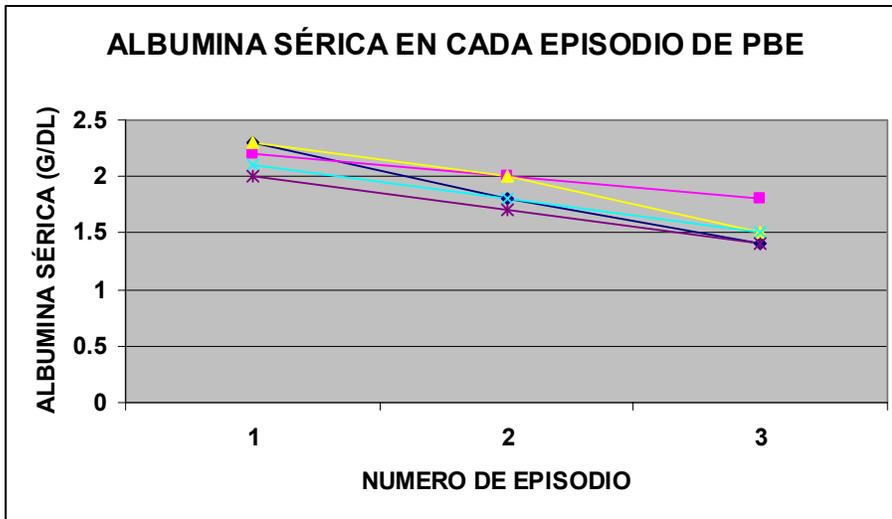


Gráfica 6. Factores asociados a Peritonitis Bacteriana Espontánea

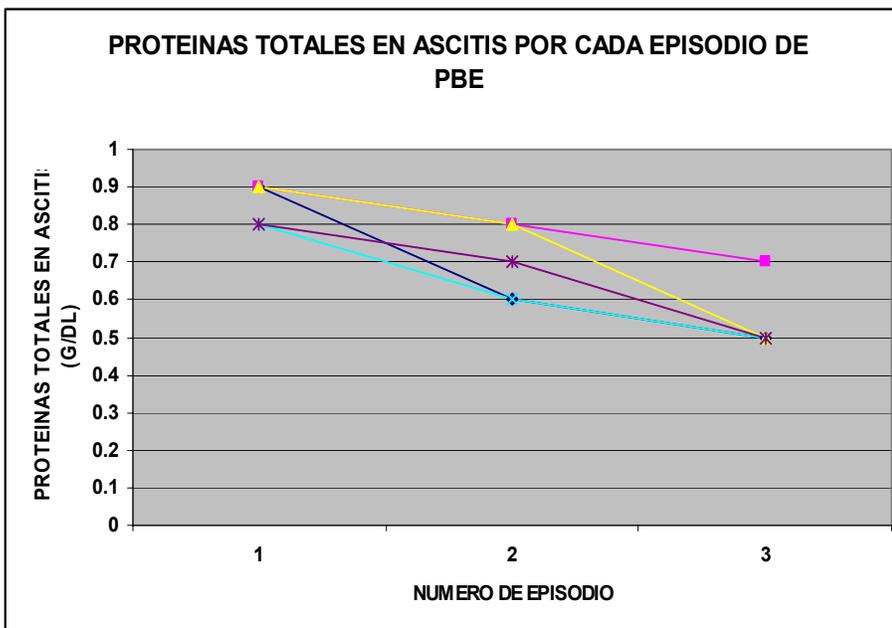
FACTORES ASOCIADOS: 2ª.RECURRENCIA DE PBE



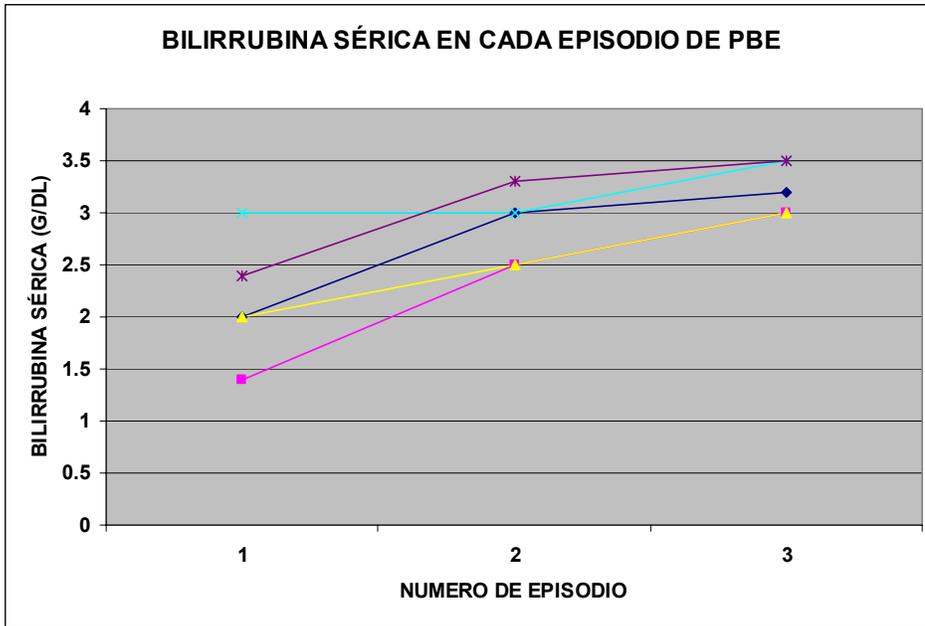
Gráfica 7. Factores asociados a Peritonitis Bacteriana Espontánea.



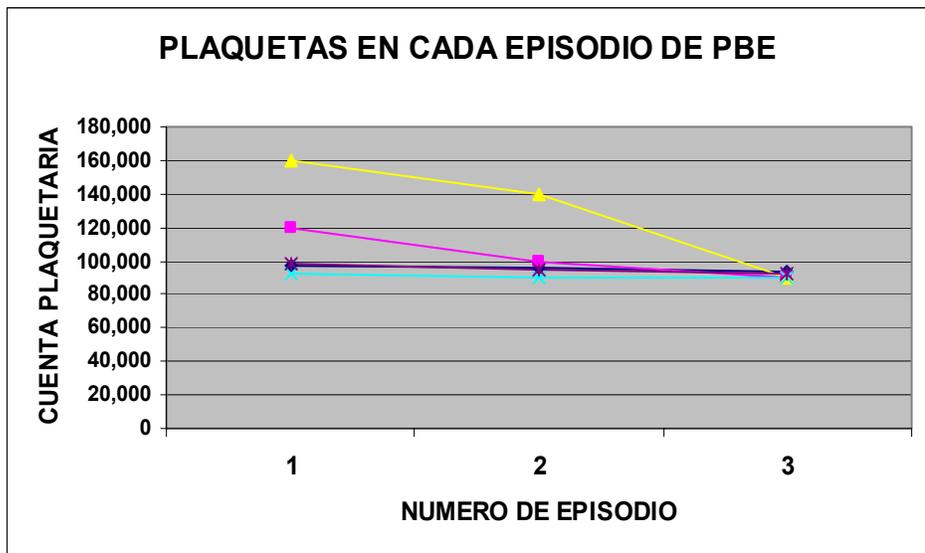
Gráfica 8. Relación de Albúmina sérica en cada episodio de PBE.



Gráfica 9. Relación de Proteínas totales en ascitis en cada episodio de PBE.



Gráfica 10. Relación de Bilirrubina sérica en cada episodio de PBE.



Gráfica 11. Relación de cuenta plaquetaria en cada episodio de PBE.

DISCUSIÓN.

La insuficiencia hepática crónica y sus complicaciones, tienen una alta morbimortalidad en la población adulta, representa la 5ª. causa de muerte en individuos entre los 45 y 54 años de edad. Sobre todo en países latinoamericanos con un alto consumo de alcohol, que es la causa más frecuente de falla hepática. El desarrollo de ascitis es una de las complicaciones más frecuentes de la insuficiencia hepática crónica. La probabilidad acumulada de desarrollar ascitis se presenta en un rango de 35 a 50% a 5 años. Mientras que la sobrevivida es de aproximadamente 9 años en pacientes con cirrosis compensada, una vez que se presenta ascitis, la sobrevivida disminuye a 1.6-1.8 años. La Peritonitis Bacteriana Espontánea es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis y ascitis. Debido a que la mortalidad en cada episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea es similar a la que se presenta por hemorragia variceal, la prevención resulta importante en la reducción de la recurrencia y la mortalidad. La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea, es una de las estrategias para la prevención de la recurrencia. Diversos estudios han evaluado diferentes factores de riesgo de recurrencia: proteínas totales en ascitis ($< 1\text{g/dl}$), albúmina sérica ($< 2.8\text{ g/dl}$), bilirrubina sérica ($> 3.2\text{ mg/dl}$) y Trombocitopenia ($< 98,000/\text{mm}^3$). Estos últimos indicadores de insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). En nuestra serie encontramos que de los 298 pacientes hospitalizados en nuestro servicio de Gastroenterología, por complicaciones de Insuficiencia hepática crónica el 32% (94 pacientes) presentaron ascitis y Peritonitis Bacteriana Espontánea. El 63% fueron clasificados como Child-Pugh C, lo que refleja el grado de severidad de la insuficiencia hepática y como era esperable, no se ingreso a algún paciente con un grado A de Child-Pugh. Resalta la presencia de Hemorragia de tubo digestivo alto concomitante, se presentó en más del 50% de los pacientes, en cada uno de los episodios y forma parte importante en el desarrollo de la infección del líquido peritoneal. Gráficas 6 y 7. Los factores predictivos de recurrencia: albúmina sérica ($< 2.8\text{ g/dl}$) y proteínas totales en ascitis ($< 1\text{g/dl}$), fueron similares a los reportados en la literatura, encontrando que éstos niveles disminuían en cada episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea, por lo que los pacientes tuvieron una mayor recurrencia. Los niveles de bilirrubina sérica y la cuenta de plaquetas no fueron factores predictivos de recurrencia Gráficas 8 a 11.

CONCLUSIONES.

La Peritonitis Bacteriana Espontánea es una complicación severa en los pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica y ascitis, que aumenta notablemente la morbimortalidad. La justificación para identificar los factores de riesgo en el desarrollo y recurrencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea, no sólo se basa en identificar a los pacientes que se beneficiarán de la profilaxis, sino también en comprender la patogénesis de la enfermedad. Los pacientes con cirrosis y ascitis que tienen alto riesgo de desarrollar un primer episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea, pueden ser identificados utilizando parámetros bioquímicos de rutina y beneficiarse de la profilaxis con el uso de antibióticos; ésta profilaxis es recomendada en pacientes cirróticos y ascitis con Hemorragia de tubo digestivo y en aquellos que han tenido un primer episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea y en aquéllos pacientes con niveles de proteínas en ascitis menor de 1g/dl.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sleisenger MH, Feldman M. *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. 7ª ed. Philadelphia: Editorial Médica Panamericana; 2002
2. Giulio R, La Villa G, Barletta G. Long term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: An unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006. March; 12(9): 1403-7
3. Gilbert J, Kamath P. Spontaneous Bacterial Peritonitis: An update. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70(4): 365-70.
4. A. Mowat C, Stanley AJ. Review article: Spontaneous bacterial peritonitis: diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001. Dec; 15(12): 1851-9.
5. Navasa M, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver International* 2004. April; 24: 277-80.
6. Dong S. Prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: primary and secondary. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004. Dec 19(7): 200-3.
7. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, et.al. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897-901.
8. García G. Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70(3): 66-70.
9. García-Tsao G. Identifying new risk factors for Spontaneous bacterial peritonitis: How important is it?. *Gastroenterology* 1999. 117 (2): 495-8.
10. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142-53
11. Fernández J, Tilman M. Diagnosis, treatment and prevention of Spontaneous bacterial peritonitis. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 2000. 14(6): 975-90.
12. Ramachandran A, Kunnisseray A. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001. Jun16: 607-12
13. Cirera I, Bauer T, Navasa M. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001. Jan; 34(1): 32-7.
14. Schiff ER, Sorrell MF, Maddret WC. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.
15. Rodés J, Benhamou JP. *Tratado de Hepatología Clínica*. 2ª ed. Barcelona: Masson

Salvat; 1993

16. Llach J, Rimola A, Navasa M. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16: 724-7.

17. Runyon B, Sugano S. Early events in Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gut* 2004; 63: 782-4.

18. Fica A. Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. *Rev Chil Infect* 2005. 22(1): 63-74.

19. Gallegos JF, González M. Prognosis and survival of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Gastroenterol & Hepatol* 2000. June; 15(2): 76-80.

20. Kamath P. Management of ascites and bacterial infections in patients with cirrhosis. *Liver International* 2005. Dec; 25 (6): 1384-9.

21. Fernandez J, Navasa M, Gomez J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-8.

22. Gupta D, Saraswat V. Predictors of early mortality in patients with liver cirrhosis. *Journal of Gastroenterol & Hepatol* 2004. Dec 19(7): 827-30.

23. Llach J, Ginés A. Predictive factors for the development of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relevance of total protein concentration in ascitic fluid. *Journal of Hepatology* 1987. 5(1): 160-4.

24. Rimola A, Titó L, Ginés V. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Journal of Hepatology* 1986. 3(1): 84-9.

25. Llach J, Rimola A. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992. 16(3):724-7.

26. Andreu M, Sola R. Risk factors for Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993. April; 104(4): 1133-8.

27. Toledo C, Salmerón JM. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993. Feb; 17(1): 251-7.

28. Husebye, E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005; 51(1): 1-22.

29. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2005. Jan; 17(1): 27-31.
30. Sánchez E, Casafont A, Guerra I. Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev. Esp. Enferm Dig* 2005. Nov; 97(11): 805-14.
31. Navasa M, Follo A. Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 in Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998. May; 27(5): 1227-32.
32. Ponte M, Cunha F, Martinelli A. Interleukin 6 concentration in ascitic fluid of cirrhotic patients: relationship with previous episodes of spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol* 2003; 38(2): 149-52.
33. Such J, Hillebrand D, Guarner C. Tumor Necrosis Factor-alpha, Interleukin-6, and Nitric Oxide in Sterile Ascitic Fluid and Serum from patients with Cirrhosis who subsequently develop ascitic fluid infection. *Digestive Diseases and Sciences* 2001. Nov; 46(11): 2360-6.
34. Rodríguez C, Galan F, Díaz F. Expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2001. Aug; 46(8):1668-74.
35. Genescá J, Rojo F, Campos F. Increased Tumour Necrosis Factor- α production in mesenteric lymph nodes of cirrhotic patients with ascites. *Gut* 2005; 52: 1054-9.
36. Casafont F, Rivero M, Fernández MD. Granulocyte elastase in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Digestive Disease and Sciences* 1999. Oct 1; 44(10): 1985-90.
37. Zuckerman M, Menzies I, Ho H. Assesment of Intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Digestive Diseases and Sciences* 2004. Apr; 49(4): 621-7.
38. García-Tsao G, Albillos A. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993; 17(6): 1081-5.
39. Lipka J, Zibari G. Spontaneous bacterial peritonitis in liver failure. *The American Surgeon* 1998. Dec; 64(12): 1155-7.
40. Talwalkar J, Kamath P. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 2005. 80(11): 1501-8.
41. Pettitt E, Raza M. A prospective audit into the incidence, Diagnosis and treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhotic inpatients with ascites in a UK Hospital. *Gut* 2006. April; 55 (3): 45-8.

42. Wyke R. Bacterial infections complicating liver disease. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1989. 3(1): 187-210.
43. Thalheimer U, Triantos C, Samonakis D. Recent advances in clinical practice: Infection, coagulation and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 54: 556-63.
44. Sort P, Navasa M, Arroyo V. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 2004. Sept; 341(6): 122-9.
45. Romney R, Mathurin P. Usefulness of routine analysis of ascitic fluid at the time of therapeutic paracentesis in asymptomatic outpatients: results of a multicenter prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2005: 29(3): 275-9.
46. Saravanan R, Cramp M. Investigation and treatment of ascites. *Clinical Medicine* 2002. Aug; 2(4): 310-4.
47. Dupeyron C, Campillo B, Mangeney N. Changes in nature and antibiotic resistance of bacteria causing peritonitis in cirrhotic patients over a 20 year period. *Journal of Clinical Pathology* 1998: 51(8):614-6.
48. Link B, Ziske C, Schepke M. Total ascitic fluid leukocyte count for reliable exclusion of Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with ascites. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006. Feb; 18(2): 181-6.
49. Gonzalez B, Guarner C. Pharmacologic treatment of portal hypertension in the prevention of community acquired spontaneous bacterial peritonitis. *European Journal of Hepatology* 2006.Jan; 18(1): 49-55.
50. Yildirim B, Ramazan S, Nuran I. Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis, and malignant and cirrhotic ascites. *J Natl Med Assoc* 2005. Feb; 97(2): 276-80.
51. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver International* 2005. July; 25: 57-61
52. Morotta F, Naito Y, Helmy A. Spontaneous bacterial peritonitis associated with experimental cirrhosis. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2003. April 4: 69-74.
53. Almeida D, Parana R. Current aspects of antibiotic prophylaxis for upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis patients. *The Brazilian Journal of Infectious diseases* 2002: 6(5): 266-8.
54. Assy N, Schlesinger S, Miran D. Cycling of antibiotic for the prophylaxis of recurrent spontaneous bacterial peritonitis in a cirrhotic patient. *World J Gastroenterol* 2005; 11(41):6407-10.

55. Lo G. Infection, antibiotics and variceal bleed. *Journal of Gastroenterol & Hepatol* 2004. Dec; 16(7): 180-4.
56. Lontos S, Gow P. Norfloxacin and Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy have similar efficacy in the prevention of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Journal of Gastroenterol & Hepatol* 2004. Oct; 19 (2): 61-5.
57. Zaman A. Culture-negative neutrocytic ascites: Should all cases of spontaneous bacterial peritonitis be treated the same?. *Evidenced-Based Gastroenterology* 2004. May 5(2): 68-71.
58. Franca A, De Souza J. Long term prognosis of cirrhosis after spontaneous bacterial peritonitis treated with ceftriaxone. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2001. Oct; 33(4): 295-8.
59. Yoneyama K, Miyagishi K. Risk factors for infections in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2002; 37: 1028-34.
60. Vivas S, Rodríguez M. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Digestive Diseases and Sciences* 2001; 46(12): 2752-7.
61. Goutis J, Patch D. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *The Lancet* 1999. Jan; 353: 139-42.
62. Gascón I, Pascual S. Norfloxacin decreases bacterial adherence of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* isolated from patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005. March; 21(6): 701-7.
63. Novella M, Solá R. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of Spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997. March; 25(3): 532-6.
64. Follo A, Llovet JM. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994. Dec; 20(6): 1495-1502.
65. Bernard D, Grangé JD. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29(6): 1655-61.
66. Blaise M, Pateron D. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994. July; 20(1): 34-8.
67. Guarner C, Solá R. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999. 117(2): 414-19.