UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA

HOSPITAL DEL ESTE DR. DOMINGO LUCIANI

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA EN PACIENTES CIRROTICOS: AGENTES CAUSALES Y PATRONES DE RESISTENCIA

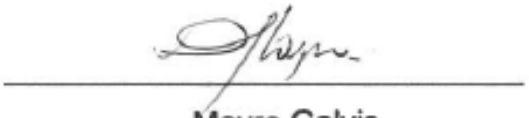
Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología

Raquel María Fernández Arias

Nelly Vanesa Rodríguez Linarez

Tutor: Mayra Mariela Galvis

Caracas, mayo 2018



Mayra Galvis

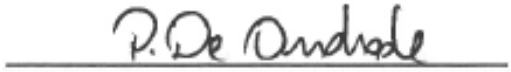
Tutora



Cristina J. Di Girolamo Velásquez

Director del Programa de Especialización en

Gastroenterología



Yuraima Patricia De Andrade

Coordinadora del Programa de Especialización en

Gastroenterología

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	**1**
INTRODUCCIÓN	**4**
MÉTODOS	**27**
RESULTADOS	**33**
DISCUSIÓN	**36**
REFERENCIAS	**42**
ANEXOS	**45**

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA EN PACIENTES CIRRÓTICOS: AGENTES CAUSALES Y PATRONES DE RESISTENCIA

Raquel María Fernández Arias, C.I. 19.200.079, Sexo: Femenino, E-mail: rmfa712@gmail.com Telf.: 0412-2853225, Dirección: Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" Final Av. Rio de Janeiro, Sector El Llanito. Petare. Programa de Especialización en Gastroenterología

Nelly Vanesa Rodríguez Linarez, C.I. 18.103.048, Sexo: Femenino, E-mail: asenav_1510@hotmail.com Telf.: 0414-5504244, Dirección: Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" Final Av. Rio de Janeiro, Sector El Llanito. Petare. Programa de Especialización en Gastroenterología

Tutora: Mayra Mariela Galvis Díaz, C.I.12.484.724, Sexo: Femenino, E-mail: mayra galvis@hotmail.com Telf.: 0414-2703509, Dirección: Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" Final Av. Rio de Janeiro, Sector El Llanito. Petare. Especialista Medicina Interna y Gastroenterología

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es determinar los agentes microbianos más frecuentemente implicados en la Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) en pacientes cirróticos hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" desde noviembre 2016 hasta noviembre 2017. La cirrosis hepática constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, debido a su alta tasa de morbi-mortalidad. La PBE se define como la infección del líquido ascítico sin presencia de patología intraabdominal adyacente y es la complicación infecciosa más común de la cirrosis hepática. **Métodos**: Estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal. **Resultados**: Se estudiaron 36 pacientes con cirrosis hepática y PBE, la antibioticoterapia administrada fue ceftriaxone en un 94,4 % y cefotaxime en el 5,55 % de los pacientes. Solo hubo crecimiento en 2 cultivos de líquido ascítico, con desarrollo de *Estreptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae*, en cuanto al antibiograma fueron sensibles a linezolid y quinolonas, y

resistentes a cefalosporinas de tercera generación, la estancia hospitalaria fue 11.2 días en promedio, en los pacientes egresados hubo resolución total de la PBE y de las complicaciones intrahospitalarias. **Conclusiones**: En la peritonitis bacteriana espontánea se requiere la identificación del agente patógeno causal, por lo que es indispensable la realización rutinaria del cultivo del líquido ascítico. De igual manera se puede concluir que los patrones de resistencia bacterianos actuales, con gérmenes multiresistentes nos pueden orientar para la administración de la antibioticoterapia empírica de nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cirrosis hepática, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, agentes microbianos.

ABSTRACT

SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN CIRRHOTIC PATIENTS: CAUSAL AGENTS AND RESISTANCE PATTERNS

The objective of this work is to determine the microbial agents most frequently involved in Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in cirrhotic patients hospitalized in the Gastroenterology Service of the “Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani" from November 2016 to November 2017. Liver cirrhosis is one of the main public health problems worldwide, due to its high rate of morbidity and mortality. SBP is defined as ascites fluid infection without the presence of intra-abdominal pathology adjacent and is the most common infectious complication of liver cirrhosis. **Methods:** Prospective, descriptive and longitudinal study. **Results:** We studied 36 patients with liver cirrhosis and SBP, the antibiotic therapy administered was ceftriaxone in 94.4% and cefotaxime in 5.55% of the patients. There was only growth in 2 cultures of ascitic fluid, with development of *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella pneumonia*, as for the antibiogram they were sensitive to linezolid and quinolones, and resistant to third generation cephalosporins, the hospital stay was 11.2 days on average, there was total resolution of the SBP and the intrahospital complications. **Conclusions**: spontaneous

bacterial peritonitis requires the identification of the causative pathogen, so it is essential to routinely culture the ascitic fluid. Similarly, it can be concluded that bacterial resistance patterns call strongly attention, which can help us reconsider the administration of empirical antibiotic therapy for our patients.

Keywords: Liver cirrhosis, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, microbial agents.

INTRODUCCION

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del parénquima hepático, caracterizada por la presencia de fibrosis y la formación de nódulos de regeneración, que conduce a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionabilidad hepática [(1)].

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis hepática, presentándose tardíamente en el curso de la enfermedad. Hasta 50 % de los pacientes con cirrosis compensada desarrollarán ascitis en los siguientes 10 años de su evolución y su presencia se asocia con una baja tasa de sobrevida. Las infecciones bacterianas tienen una alta incidencia en este grupo de pacientes y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es un ejemplo de ello, siendo la principal causa de infección en pacientes cirróticos [(1)].

Planteamiento y Delimitación del Problema

La cirrosis hepática puede desarrollarse a partir de diferentes factores, como son, el consumo crónico de alcohol y enfermedades virales crónicas; entre las causas menos frecuentes se encuentran las enfermedades inmunológicas y metabólicas [(2)]. En los pacientes con cirrosis, la infección bacteriana representa la complicación más frecuente y preocupante. De acuerdo a la literatura, del 30 % al 50 % de los pacientes con cirrosis que ingresan a un hospital presentan infecciones bacterianas asociadas o las adquieren durante la hospitalización, y tales infecciones son responsables de hasta el 25 % de las muertes en este tipo de pacientes. Es importante señalar que, aunque la infección no suele ser la causa directa de la muerte, acelera una respuesta negativa del organismo, promoviendo el sangrado en el tracto gastrointestinal, insuficiencia renal y encefalopatía hepática [(3)].

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se define como la infección del líquido ascítico sin fuente aparente de infección intraabdominal. Es una complicación

frecuente y grave de los pacientes con cirrosis hepática con ascitis, siendo esta la forma más común de infección observada en pacientes con cirrosis. Su incidencia en pacientes hospitalizados con enfermedad hepática crónica y ascitis varía del 10 % al 30 %. Aproximadamente la mitad de los casos ya tienen PBE en el momento de la hospitalización, mientras que la otra mitad desarrolla PBE durante el período de hospitalización. La tasa de mortalidad hospitalaria asociada a PBE es aproximadamente de 32 % [(3)].

Hasta hace poco, las directrices del Club Internacional de Ascitis, la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, recomendaban el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación para la mayoría de las infecciones en pacientes con enfermedad hepática crónica, debida a su eficacia contra los principales agentes etiológicos, dentro de las que destacan las enterobacterias. Recientemente se han documentado cambios en el patrón de la flora bacteriana en las infecciones de pacientes con cirrosis, así como un aumento en la prevalencia de infección atribuida a bacterias multirresistentes. Una vez diagnosticada la PBE se debe realizar cultivo para la identificación específica del germen, e indicar antibioticoterapia específica para evitar la alta tasa de resistencia bacteriana [(3)].

Justificación e Importancia

La cirrosis constituye un problema de salud pública a nivel mundial, con una elevada tasa de morbimortalidad, la cual se encuentra asociada principalmente a infecciones bacterianas graves. Los patógenos causales son microorganismos propios de la flora intestinal, debido a la fisiopatología de la PBE, donde por medio de la translocación bacteriana infectan el líquido ascítico; estas bacterias se encuentran representadas principalmente por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*; también se han visto implicados gérmenes de piel como *Estreptococos* y *Estafilococos*, guardando relación con la realización de paracentesis en forma repetida. Debido a múltiples factores, que comprometen el sistema inmune de los pacientes cirróticos surge la

necesidad de búsqueda de métodos eficaces para la prevención y reducción de infecciones, así como la determinación de los agentes microbiológicos causales de la PBE, para brindar tratamiento basados en cultivos y antibiogramas, disminuyendo así el aumento de la resistencia bacteriana [(1)]. En Venezuela no existen actualmente estudios de investigación sobre agentes causales de PBE y los patrones de resistencia bacteriana, por tal motivo cobra importancia el estudio de este tema, para así establecer cuáles son los gérmenes más comúnmente relacionados con esta patología, establecer patrones de resistencia y proponer tratamiento adecuado.

Antecedentes

La cirrosis hepática es una patología multifactorial que ha sido estudiada desde el siglo IV A.C, en donde durante las autopsias se observaban cambios morfológicos macroscópicos a nivel del tejido hepático. Sin embargo, no fue sino hasta 1805 cuando el médico francés René Laënnec describió y colocó el nombre de cirrosis hepática a esta entidad clínica, y esto luego de observar los cambios macroscópicos a nivel del parénquima hepático, representados principalmente por la presencia de gránulos amarillentos en el tejido, donde se sospechaba estar en relación con los pigmentos biliares [(1)].

Dentro de las complicaciones más comunes de la cirrosis hepática se encuentran la ascitis, la encefalopatía hepática y la hemorragia digestiva superior, todas estas explicadas por el aumento de la presión en el sistema portal. La ascitis se define como la presencia de líquido en la cavidad peritoneal y se considera como la complicación más frecuente de la cirrosis hepática [(2)].

Las infecciones bacterianas constituyen una complicación común en los pacientes con cirrosis hepática debido a hechos fisiopatológicos que comienza en la luz intestinal, donde se ha comprobado el sobre crecimiento bacteriano, aumento de la permeabilidad de la vasculatura intestinal y deficiencia del sistema inmune a través del principal mecanismo frente a las infecciones hematógenas constituido por el

sistema retículo - endotelial. Dentro de las infecciones bacterianas principales se encuentran la infección urinaria, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), las infecciones respiratorias y la bacteriemia espontánea. Los pacientes cirróticos con presencia de ascitis tienen una mayor predisposición a desarrollar peritonitis bacteriana espontánea, debido a la translocación bacteriana y un sistema inmune deficiente que condicionan a la disminución de la capacidad defensiva del líquido ascítico por afectación de su capacidad de opsonización que se correlaciona con los niveles de proteínas totales presentes en el líquido haciéndolo más susceptibles al desarrollo de peritonitis, de ahí deriva la importancia de hacer un diagnóstico precoz e iniciar la terapia antibiótica de manera oportuna, buscando así disminuir la morbi-mortalidad en este grupo [3].

Inicialmente se acuñó el término de peritonitis bacteriana espontánea dado que la causa de la infección no era claramente identificable; sin embargo, con el paso del tiempo, la fisiopatología de esta entidad clínica se ha ido esclareciendo, hasta lo que conocemos actualmente, de igual manera, se han realizado avances en cuanto a la determinación de agentes causales y terapéutica [3].

La Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) se define como la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de perforación o foco séptico intraabdominal aparente. Se trata de una de las complicaciones más graves de la cirrosis y una de las causas más frecuentes de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes. Las manifestaciones clínicas características de infección peritoneal están representadas por fiebre y dolor abdominal. En muchos casos, sin embargo, la infección se detecta en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos, por ello la realización del diagnóstico precoz y el inicio temprano de la antibióticoterapia han representado la piedra angular en el tratamiento de la PBE. A lo largo de la historia no se han evidenciado cambios en cuanto a los métodos de realización de diagnóstico ni en los agentes causales de dicha patología; sin embargo, los patrones de resistencia microbianos, demostrados por los resultados del cultivo y antibiograma del líquido ascítico, pueden llegar a generar cambios en el abordaje terapéutico [2, 3].

En el período entre 1991 y 2000, Coral G *et al*, en un estudio retrospectivo sobre la prevalencia y el pronóstico de PBE en pacientes cirróticos del Hospital General de Porto Alegre en Brasil, en el que se revisaron treinta mil admisiones de pacientes con cirrosis y ascitis, documentándose 114 casos de PBE en 94 pacientes, observándose que la prevalencia de esta infección fue del 11,1 % y la tasa de mortalidad del 21,9 %. La peritonitis bacteriana espontánea se adquirió en la comunidad en el 61,4 % y durante la hospitalización en el 37,7 %. La tasa de mortalidad fue 18,6 % y 27,9 %, respectivamente. La infección se resolvió en el 91,1 % de los episodios mediante el análisis de líquido ascítico a las 48 horas posterior al uso de antibióticos. El uso de antibióticos profilácticos se documentó en el 22,3 % de los episodios, pero no hubo diferencias significativas en la mortalidad o el tipo de bacterias aisladas cuando se compararon los pacientes con o sin este tratamiento [(1)].

A lo largo de la historia no se han evidenciado cambios en cuanto a los métodos de realización de diagnóstico ni en los agentes causales de dicha patología; sin embargo, los patrones de resistencia microbianos, demostrados por los resultados del cultivo y antibiograma del líquido ascítico, pueden llegar a generar cambios en el abordaje terapéutico [(2, 3)].

En busca de una adecuado manejo de la PBE, Restrepo J *et al*, en un estudio descriptivo y prospectivo realizado entre febrero de 1993 y marzo de 1994 evaluaron 25 pacientes cirróticos con ascitis clínica o ecográfica que ingresaron al servicio de medicina interna del Hospital Universitario “San Vicente de Paul” en Medellín, Colombia por descompensación de su cuadro clínico dado por PBE en pacientes cirróticos con ascitis, a los pacientes se les practicó paracentesis diagnóstica con estudio de citoquímico, citología y cultivos para bacterias aerobias y anaerobias del líquido ascítico. La edad promedio de los pacientes fue de 43,9 años (13 a 77 años), 13 fueron mujeres (52 %) y 12 hombres (48 %). En 11 episodios (39,3 %) se encontró ascitis infectada: ascitis bacteriana en 6 casos (54,6 %) (monomicrobiana en 3 casos y polimicrobiana en los otros 3), PBE en 3 casos (27,2 %) (polimicrobiana en 2 casos y monomicrobiana en 1) y ascitis neutrofílica dos casos (18,2 %). El 72,7 % de los

casos con ascitis infectada presentaron fiebre contra un 23,5 % de aquellos sin infección [2].

Así mismo, el dolor abdominal fue un síntoma bastante frecuente (45.5 %) de infección. La ascitis infectada se presentó únicamente en individuos categoría C de la clasificación de Child-Pugh, con niveles séricos de albúmina, generalmente menores de 2 g/dl. Los niveles de albúmina en líquido ascítico menores de 1 g/dl no se asociaron a la infección del mismo. Los gérmenes prevalentes fueron *Escherichia coli* y *Estreptococos* del grupo *Viridans*, cada uno aislado en 5 ocasiones. Los aislamientos fueron polimicrobianos en 5 de nueve casos (55,5 %). La mortalidad por ascitis infectada fue de 27,3 % (3/11 casos) comparable con la debida a causas diferentes (29,4 %) en individuos con ascitis sin infección (5/17). Se concluye que la infección del líquido ascítico es una complicación frecuente en los pacientes cirróticos descompensados. La fiebre y el dolor abdominal son los signos clínicos cardinales de la infección. El aislamiento frecuente de E. coli y Estreptococos del grupo Viridans debe tenerse en cuenta para la adecuada selección de la terapia empírica antibacteriana [2].

En forma retrospectiva Evans L *et al* analizaron las características clínicas y de laboratorio de todos los pacientes ambulatorios con ascitis cirrótica sometidos a paracentesis entre julio de 1994 y diciembre de 2000. La prevalencia de peritonitis bacteriana espontánea en la población de 427 pacientes cirróticos como se define por ascitis neutrocítica (recuento absoluto de neutrófilos > o = 250 células / mm^3) fue del 3,5 %. De los 15 pacientes con ascitis neutrocítica, 6 fueron cultivo positivo (1,4 %) y 9 cultivo negativo (2,1 %). Ocho pacientes más (1,9 %) tenían bacterioascitis. Los organismos cultivados a partir del líquido ascítico en estos pacientes asintomáticos con cultivos de ascitis y bacterioascitis neutrocíticos positivos fueron predominantemente Gram positivos. Ningún paciente desarrolló el síndrome hepatorrenal y la supervivencia al año fue del 67 % siendo mejor que los datos históricos de pacientes hospitalizados con peritonitis bacteriana espontánea. Además, los pacientes que no recibieron antibióticos para la ascitis neutrocítica no tuvieron peores resultados que los pacientes que sí recibieron antibióticos [3].

La ascitis cirrótica y sus complicaciones fueron analizadas por Garzón M *et al* en el Hospital Universitario de la Samaritana en Bogotá, Colombia con el objetivo de establecer las características de los pacientes con ascitis cirrótica en dicho hospital, su etiología, manifestaciones clínicas, estadio funcional hepático, presencia de complicaciones, grado de activación de los sistemas retenedores de volumen y su correlación con el estadio funcional, en un estudio descriptivo de serie de casos, realizado entre junio de 2000 y junio de 2002, reclutaron a todos los pacientes con ascitis cirrótica que ingresaron al hospital. Se estudió la etiología de la enfermedad hepática, el perfil hepático con función hepática, la punción de la ascitis al ingreso con estudio citoquímico y bacteriológico para establecer el gradiente de albúmina, la presencia o no de infección como peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o sus variedades (neutroascitis y bacteriascitis), nitrogenados, creatinina, sodio (Na) sérico y urinario, orina de 24 horas para depuración renal, niveles de renina y angiotensina [(4)].

Se utilizó la clasificación de Child Pugh para establecer el estadio funcional hepático y se correlacionó el mismo con los niveles de renina y angiotensina. Reclutaron 58 pacientes, 37 (63,8 %) de sexo masculino, el promedio de edad fue de 59,5 años, la mayoría (73,5 %) procedía del área rural de Cundinamarca y estaba conformada por agricultores (70,4 %). La ascitis fue el motivo de consulta principal (29,4 %), seguida por hemorragia digestiva (23,5 %), ictericia (11,1 %), y dolor abdominal (11,1 %) [(4)].

En el 87,5 % de los pacientes la etiología fue alcohólica y en 12,5 % otras causas (autoinmune, virales B y C, y hemocromatosis). 41% cursaron con hemorragia de vías digestivas altas, con sangrado secundario a várices esofágicas en 78,9 %. Se presentó encefalopatía hepática al ingreso en 51,7 % de los pacientes. El 41,37 % se presentó con Child B, 29,3 % con Child C, y solo 29,3 % con Child A. Se observó infección del líquido ascítico con neutroascitis en 17,6 %. El 72,7 % de los pacientes con neutroascitis cursó con proteínas en líquido ascítico menores de 1,0 g/dl. En 66,6 % el sodio en orina se encontró por debajo de 50 mg/dl. En 34,5 % se presentó elevación de azoados, en 5,1 % hubo síndrome hepatorrenal tipo 1, en 13,8 %

síndrome hepatorrenal tipo 2, en 13,79 % insuficiencia renal de origen prerrenal y un paciente (1,72 %) tuvo nefropatía diabética. El sodio urinario se mostró disminuido en todos los pacientes con hiperreninismo e hiperaldosteronismo sérico con promedio de 25,5 mg/dl. Los pacientes con síndrome hepatorrenal tipo 1 cursaron con marcada disminución en el sodio urinario, elevación de renina y aldosterona sérica, todos tenían neutroascitis, se encontraban en Child C y todos fallecieron. Este estudio concluyó que la etiología alcohólica fue la más frecuente, el principal motivo de consulta corresponde a ascitis que se presenta en estadios avanzados de la enfermedad hepática, frecuentemente con complicaciones asociadas (PBE - encefalopatía). Se demostró la importante correlación entre la activación de los sistemas retenedores de volumen con el estadio avanzado de la enfermedad, el sodio urinario disminuido, la infección del líquido ascítico y el mal pronóstico de dicha enfermedad [(4)].

Según Navasa *et al*, en el consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática en el año 2000 determino la existencia de reportes tan altos de cultivos negativos en líquido ascítico como de un 30 % a 50 %, lo cual puede deberse tanto al bajo inóculo de bacterias en el líquido ascítico (usualmente menor a una bacteria/ml) como a la presencia de factores externos, entre ellos el inicio de antibió-ticos previo a la paracentesis diagnóstica o una mala técnica en la misma; por lo que se ha sugerido la toma de la muestra de líquido ascítico en frascos de hemocultivo en la cabecera del paciente cuando exista alta sospecha clínica de esta patología [(5)].

Para evaluar las características de la cirrosis hepática, Bustíos C *et al,* evaluaron entre el período de julio 2001 y marzo 2004 las características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) en Lima, Perú, dado que la primera causa de demanda de hospitalización en el servicio de gastroenterología de dicho hospital corresponde a la cirrosis, los investigadores se plantearon la importancia de conocer sus características clínicas y epidemiológicas para proponer medidas claras de prevención de sus complicaciones, estableciendo para ello un estudio transversal, observacional y descriptivo de las características epidemiológicas y clínicas de los

pacientes hospitalizados por cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM entre enero 2001 y junio 2004 [6].

Se incluyeron 475 pacientes, el 45,1 % correspondió al sexo femenino, la edad promedio fue 63.4 años (rango = 26 - 93). Las causas más frecuentes de cirrosis fueron consumo de alcohol (28 %), hepatitis B crónica (15,2 %) y hepatitis C crónica (11,8 %). Estuvieron en estadio B de Child Pugh el 42,3 %, y estadio C el 42,5 %. El principal motivo de hospitalización fue el sangrado digestivo por hipertensión portal, seguido por ascitis y encefalopatía. Las infecciones más frecuentes fueron la urinaria, la neumonía y la PBE. Se encontró carcinoma hepatocelular en el 7,9 % de casos. Concluyendo que la cirrosis afecta a varones en mayor proporción y son el consumo crónico de alcohol y la enfermedad viral crónica las principales causas. El sangrado digestivo es el principal motivo de hospitalización. La mayoría de casos llega en estadios avanzados de enfermedad. Las infecciones más frecuentes son la urinaria, la neumonía y la PBE [6].

En el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" en La Habana, Cuba, se evaluó la prevalencia de la PBE en el paciente con cirrosis hepática en el período entre 2002 y 2007, por Rodríguez G *et al* y se estudió a todos los pacientes con cirrosis hepática que ingresaron descompensados, con ascitis moderada a severa, en el Servicio de Gastroenterología desde septiembre de 2002 hasta febrero de 2007 con una muestra de 70 pacientes, 26 cumplían los criterios diagnósticos de PBE (37,1 % de incidencia). Dentro de los subtipos espontáneos de peritonitis, 15 enfermos (57,6 %) presentaron peritonitis bacteriana espontánea con cultivo positivo, 7 (26,9 %) con cultivo negativo y 4 (15,3 %), bacterioascitis sintomática. No se presentaron casos de bacterioascitis asintomática, peritonitis bacteriana secundaria polimicrobiana ni empiema bacteriano espontáneo. El dolor abdominal ocupó el primer lugar entre las manifestaciones clínicas, con 23 pacientes (88,4 %), seguido de la fiebre con (69,2 %) y la encefalopatía hepática, en tercer lugar, con 10 (38,4 %). Los gérmenes más frecuentemente aislados en los cultivos fueron *Escherichia coli,* en 10 enfermos (52,6 %), *Klebsiella spp* en 4 (21 %) y *Pneumococcus spp*, en 3 (15,7 %) [7].

Para determinar la prevalencia de peritonitis espontánea y bacterioascitis en pacientes cirróticos asintomáticos de bajo riesgo de infección mediante un ensayo clínico controlado prospectivo en el año 2007 en el Hospital Universitario en Barcelona, España realizado por Castellote J *et al.* Se incluyeron pacientes cirróticos por cualquier causa que asistieran al hospital asintomáticos y en forma ambulatoria estudiaron 195 muestras de ascitis pertenecientes a 40 pacientes. En 193 casos la tira reactiva fue negativa. En un caso la tira reactiva fue positiva y la cuenta leucocitaria mostró 500 PMN/µL con cultivo negativo, por lo que se clasificó como peritonitis bacteriana espontánea (PBE) con cultivo negativo. El otro caso se interpretó como falso positivo de la tira reactiva. El 4,5 % de los cultivos resultó positivo, pero al excluir los que desarrollaron estafilococo coagulasa negativo, el resultado fue de 3 %. Solo en un caso se aisló un microorganismo causal no contaminante. Por lo que concluyeron que la prevalencia de PBE en pacientes cirróticos externos con bajo riesgo de infección que se someten a paracentesis de gran volumen es muy baja [(8)].

Dado que la cirrosis hepática se encuentra entre las diez primeras causas de muerte en el mundo desarrollado y también en Cuba, por lo que se hace necesario conocer sus características clínicas y epidemiológicas para proponer medidas claras de prevención. Fajardo M *et al*, estudiaron en el período entre julio de 2007 y marzo de 2009, el comportamiento de la cirrosis hepática en el Hospital "Arnaldo Milian Castro" con el objetivo de describir el comportamiento de la cirrosis hepática, en un estudio descriptivo y de corte transversal incluyendo a todos los pacientes egresados con diagnóstico de cirrosis hepática que llevaban seguimiento en la consulta de hepatología y/o que fallecieron por esta causa, se revisaron las historias clínicas y se entrevistaron a los pacientes en consulta. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión por lo que quedó la muestra constituida por 120 casos, de ellos 59 vivos y 61 fallecidos. En cuanto a los resultados, en el grupo etario predominó el grupo de 40 a 49 años (32,5 %), el sexo masculino (60,8 %) y el color de piel blanca (93,3 %). La causa más frecuente fue el alcoholismo (40 %) sobre todo en hombres, seguido de las provocadas por causas virales (24,16 %), la complicación más frecuente fue la ascitis (53,3 %) [(9)].

La principal causa de muerte fue el sangrado digestivo alto por várices esofágicas (52,45 %) el 44 % de los casos tenían un Child-Pugh B y el 46 % falleció antes del año del diagnóstico, concluyendo que la cirrosis tiene una alta tasa de incidencia y prevalencia fundamentalmente en hombres, por el elevado consumo de alcohol y las infecciones virales que pueden asociarse, así mismo determinaron que la complicación más frecuente fue la ascitis, en segundo lugar se ubicó el sangrado digestivo alto (SDA) con un 25,8 %, cuya causa más frecuente fue el sangrado por várices esofágicas con un 15,8 % y en tercer lugar se ubicó la encefalopatía hepática representado por el 18,3 % así como la sepsis el 13,3 %. Dentro de esta última, las respiratorias y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) fueron las más frecuentes, que constituyeron el 5 % de la muestra [(9)].

En Nigeria, Oladimeji A *et al,* estudiaron retrospectivamente la prevalencia y las características de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis y ascitis hospitalizados en el Centro Universitario de la Ekiti State University (EKSUTH), Ado-Ekiti, desde agosto de 2009 hasta julio de 2010. La edad media de la población estudiada fue de 62 ± 9 años (rango de edad de 43 - 78 años). De los 21 que desarrollaron PBE, el cultivo positivo estaba presente en el 66,7 % (14/21) mientras que un cultivo negativo se encontró en el 33,3 % (7/21). La prevalencia de bacterioascitis monobacteriana fue del 26 % (8/31) en este estudio. De aquellos con PBE, el 93 % tuvo infección monomicrobiana, con bacilos gramnegativos aerobios responsables en el 66,7 % de los casos, siendo *E. coli* (70 %) el organismo predominante seguido de las especies de *Klebsiella*. Los microorganismos gram positivos representaron el 33,3 % con especies de *Estreptococos* (60 %) siendo los organismos predominantes, seguido de *Staphylococcus aureus* (40 %). Los indicadores de mal pronóstico encontrados en este estudio fueron: baja proteína ascítica, encefalopatía hepática, coagulopatías, disfunción renal (creatinina > 2 mg / dl) y leucocitosis ($p < 0,05$) [(10)].

La prevalencia de la resistencia bacteriana en pacientes cirróticos hospitalizados en el sur de Brasil fue investigada 2014 por De Mattos *et al* ya que se ha descrito una mayor frecuencia de infecciones por bacterias multirresistentes en pacientes hospitalizados. El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil de resistencia bacteriana en pacientes cirróticos a través de un estudio observacional retrospectivo que evaluó la susceptibilidad antimicrobiana de 5.839 aislamientos bacterianos de pacientes con y sin cirrosis. Con respecto a la resistencia a múltiples fármacos, evaluaron 4.505 aislamientos bacterianos de 2.180 pacientes el cual reportó que 251 tuvieron cirrosis (edad promedio 57.6 ± 11 años, 61,8 % eran hombres, 47,8 % de los casos asociados con el virus de la hepatitis C). De los aislados de pacientes con y sin cirrosis, 174/464 (37,5 %) y 1.783 / 4.041 (44,1 %) fueron multirresistentes, respectivamente (p = 0.007). *E. coli* fue la bacteria multirresistente más común en ambos grupos. Aproximadamente el 20 % de *E. coli* y *Klebsiella spp*. en los aislamientos fueron bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y el 44 % de los aislados de *S. Aureus* fueron resistentes a la meticilina en pacientes cirróticos. En pacientes cirróticos ingresados en el servicio de urgencias, la sala de hospital y la unidad de cuidados intensivos, el 28,3 %, el 50 % y el 40 % tenían aislados multirresistentes, respectivamente. En pacientes con y sin cirrosis, 36,2 % y 33,5 % de los aislamientos fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, respectivamente. Dicho estudio permitió concluir que el tratamiento empírico de las infecciones en pacientes hospitalizados que usan antibióticos de amplio espectro debe considerar el patrón observado de resistencia bacteriana [(11)].

En Venezuela, en el año 2015 se estudiaron las características de la peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes cirróticos con ascitis del Hospital Universitario de Caracas, para determinar la frecuencia de la PBE, los gérmenes más frecuentes y la frecuencia de sus variantes como bacteriascitis y ascitis neutricítica. Con respecto a los indicadores epidemiológicos básicos, la edad de la muestra fue 57 ± 14 años; con predominio de género masculino (61,5 %). La etiología de la cirrosis más frecuente fue por alcohol (65,4 %). El principal motivo de consulta fue por aumento de la circunferencia abdominal (69,2 %); seguido por la somnolencia (29,9 %) y

hematemesis (23,1 %). El 75 % de los pacientes no manifestó tener comorbilidad asociada. Mientras que los pacientes que presentaron comorbilidades, la más frecuente fue diabetes mellitus tipo 2 con 11,5 %; seguido por colangitis esclerosante secundaria con 4 % [12].

La peritonitis bacteriana espontánea se evidenció en el 25 % de los pacientes, de las variantes de la peritonitis bacteriana espontánea, la ascitis neutrocítica se observó en el 88,5 %, mientras que la bacterioascitis se observó en el 11,5 % del total de la muestra. Dentro de las bacterioascitis, el germen aislado con mayor frecuencia fue la *Escherichia coli* con 5,8 %, seguido por *Estafilococos aureus* con 1,9 %, *Escherichia coli* BLEE y *Klebsiella* en igual proporción a la anterior con 1,9 % del total de la muestra. En este estudio se observó con mayor frecuencia la ascitis neutrocítica y clasificación Child-Pugh grado B. Esto debido a que los paciente que desarrollan PBE, son pacientes que presentan una función hepatocelular más deteriorada tal como indica una mayor puntuación de Child-Pugh, la presencia de encefalopatía hepática en el momento del diagnóstico de la infección, y una concentración baja de proteínas en el líquido ascítico. Por el contrario, la ascitis neutrocítica se presenta en pacientes con una función hepatocelular más conservada, y su curso clínico y pronóstico son mejores que en los pacientes con una PBE. Este dato está en relación con la disminución de la opsonización del líquido ascítico y, por lo tanto, disminución de la capacidad para eliminar tanto las bacterias o los productos bacterianos que logren alcanzar a través del fenómeno de translocación bacteriana el líquido ascítico. A pesar del uso de métodos sensibles, el cultivo del líquido ascítico es negativo en hasta el 60% de los pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de PBE y recuento de neutrófilos en ascitis elevado [12].

El tratamiento de primera línea de la PBE son las cefalosporinas de tercera generación; donde se prefiere el uso de cefotaxima, ya que se asocia con buenas concentraciones en líquido ascítico. La ceftriaxona ha demostrado ser inferior que la cefotaxima, y esto, por la posibilidad de inducción de bacterias productoras de enzima betalactamasas de espectro extendido (BLEE), caso en el cual están indicados los

carbapenémicos o la Tigeciclina. Otras opciones de tratamiento se encuentran representados por la amoxicilina con ácido clavulánico y las fluoroquinolonas, dentro de las cuales se encuentran la norfloxacina, la ofloxacina, ciprofloxacina [12].

Marco Teórico

La cirrosis hepática se define anatómicamente como un proceso difuso que acarrea alteraciones en la arquitectura normal del órgano, con la formación de fibrosis y nódulos de regeneración secundaria a necrosis hepatocelular, disminuyendo así la cantidad de parénquima funcionante, acabando finalmente en la formación de septos fibrosos, los cuales representan el sustrato morfológico de esta enfermedad. La cirrosis se origina a partir de diversas causas como son, la hepatitis alcohólica, la hepatitis viral por virus de Hepatitis B, C o D, hepatitis autoinmune, enfermedades metabólicas que conllevan a la esteatosis hepática no alcohólica (NASH), dentro de ellas destacan la diabetes mellitus, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y el déficit de alfa-1-antitripsina, entre otras. Otras causas de cirrosis son las enfermedades de las vías biliares como, por ejemplo, obstrucción de las vías biliares intrahepáticas y/o extrahepáticas, cirrosis biliar primaria y colangitis biliar primaria. Existen causas menos comunes de la cirrosis hepática, como la obstrucción del retorno venoso por la enfermedad venooclusiva hepática, síndrome de Budd-Chiari y la insuficiencia hepática derecha, y por causas farmacológicas como el uso de metotrexato, metildopa y amiodarona [3-9].

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática, denominada cirrosis hepática compensada, seguida de una fase sintomática rápidamente progresiva, en la que se manifiestan complicaciones derivadas de la hipertensión portal y de la insuficiencia hepática, esta última fase se conoce como cirrosis hepática descompensada. El fenómeno clave que marca el paso de una fase a la siguiente es el aumento de la presión en el sistema portal [5].

La hipertensión portal se define como el incremento del gradiente de presión en el sistema porta, representado por la diferencia entre la presión portal y la presión en la vena cava inferior o en la vena supra hepática. Los valores normales son de 1 a 5 mmHg. El método más utilizado para medir el gradiente de presión portal consiste en la determinación del gradiente de presión en la vena hepática (GPVH). Existe hipertensión portal cuando el GPVH está elevado. Si la elevación es inferior a 10 mmHg, consideramos que la hipertensión portal es subclínica, mientras que valores del GPVH mayores o iguales a 10 mmHg definen lo que se denomina como "Hipertensión portal clínicamente significativa", ya que a partir de estos valores se comienzan a evidenciar manifestaciones clínicas consecuencia de la hipertensión portal [(5)].

El factor inicial que conduce a la aparición de hipertensión portal en la cirrosis es el aumento de la resistencia vascular hepática. Tradicionalmente, se pensaba que este aumento de la resistencia vascular se debía exclusivamente a un factor mecánico ligado a la distorsión de la arquitectura vascular originada por la fibrosis, los nódulos de regeneración y fenómenos de micro trombosis u oclusión vascular. Sin embargo, hoy sabemos que, a este componente relativamente fijo del incremento de la resistencia vascular, se suma otro componente dinámico, dependiente de la contracción activa de las células estrelladas perisinusoidales, que se activan en la cirrosis hepática y desarrollan capacidades contráctiles, que les permiten funcionar como pericitos sinusoidales. También se incluyen a los miofibroblastos periportales y las células del músculo liso de las vénulas portales. La activación de estos elementos contráctiles se ve favorecida por un estado de disfunción endotelial en los sinusoides, que da lugar a una insuficiente producción de factores vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico (ON), junto con el aumento de factores vasoconstrictores, como el tromboxano A2, la endotelina y el sistema renina-angiotensina [(13)].

El conocimiento de estos mecanismos resulta de gran importancia, dado que el componente dinámico de la resistencia vascular intrahepática es reversible y, por tanto, una diana terapéutica. La mayoría de los tratamientos existentes para la

hipertensión portal se centran en la corrección de las alteraciones hemodinámicas mediante fármacos vasoactivos, como la terlipresina, somatostatina y los betabloqueantes no selectivos. A su vez, el componente mecánico podría modificarse favorablemente mediante tratamientos que mejoren la enfermedad hepática subyacente, como la abstención de alcohol y tratamiento antiviral [13].

El aumento de la presión portal determina la apertura y desarrollo de una extensa red de colaterales porto sistémicas, cuya finalidad es derivar una proporción significativa del flujo esplácnico hasta la circulación general, sin pasar por el hígado. Estos shunt portosistémico permiten que bacterias o productos bacterianos de procedencia intestinal alcancen la circulación general, lo que favorece la liberación de citosinas que promueven tanto la síntesis de óxido nítrico, como de prostaciclina, principalmente del tipo PGI2, en la circulación extrahepática, donde provocan una intensa vasodilatación y atenúan la respuesta a estímulos vasoconstrictores. Finalmente, a través del shunt circulan péptidos gastrointestinales con poder vasoactivo, como el glucagón que escapa al catabolismo hepático ejerciendo efectos vasodilatadores sistémicos. Éstos y otros mecanismos vinculados a la intervención de péptidos vasodilatadores con efectos paracrinos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), calcitonina y sustancia P. La intervención de endocannabionoides y de un reflejo neural que inhibe el tono vascular, se conjugan para inducir un estado de vasodilatación esplácnica [14].

La vasodilatación esplácnica es responsable de la circulación hiperdinámica, que se manifiesta por un descenso de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica, aumento del gasto cardíaco y elevación del flujo de sangre al territorio portal. Este hiperflujo contribuye a elevar y mantener la hipertensión portal en fases avanzadas de la cirrosis [14].

En una etapa inicial de la cirrosis, cuando la presión portal no supera el umbral crítico y aumenta la concentración de óxido nítrico, se produce una vasodilatación sistémica y, como consecuencia, una disminución de la volemia efectiva, activando los

mecanismos de compensación, como el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), el sistema nervioso simpático y la secreción no osmótica de vasopresina (ADH). Estos sistemas favorecen la retención de sodio (Na) y agua (H_2O), a la vez que tienden a evitar una disminución adicional de la resistencia periférica, normalizando la homeostasis circulatoria. En tal situación, la retención de sodio disminuye y el paciente no desarrolla ascitis. En una fase más avanzada, la disfunción circulatoria se acentúa, bien sea por la propia evolución natural de la enfermedad o por la intervención de un factor intercurrente. En cualquiera de estas circunstancias, el trastorno hemodinámico se agrava, de manera que los mecanismos mencionados resultan inadecuados para mantener la homeostasis circulatoria. Ello provoca una exacerbada retención de Na y H_2O, fenómeno que, unido a la trasudación linfática secundaria a la hipertensión portal, explica la formación de ascitis [15]. La disminución del aclaramiento de agua libre inducido por la ADH determina una desproporcionada retención de agua, superior a la del sodio, lo que explica la coexistencia de una baja concentración plasmática de éste, en presencia de un pool sistémico elevado (hiponatremia dilucional). La ascitis es la complicación más común de la cirrosis hepática, que se presenta tardíamente en el curso de la enfermedad. Hasta 50 % de los pacientes con cirrosis compensada desarrollarán ascitis en los siguientes 10 años de su evolución y su presencia se asocia con una pobre supervivencia; la mortalidad es de 50 % a 2 años y 75 % a 5 años [15,16].

Existen diferentes clasificaciones para determinar el pronóstico de esta patología, una de las más utilizadas es la Clasificación de Child-Pugh, la cual evalúa el grado de insuficiencia hepática en el curso de la cirrosis, los elementos que evalúa son, el grado de ascitis, la concentración plasmática de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía (ver figura 1), estos elementos tienen relación con la sobrevida del paciente al año y a los 2 años [17]. La Clasificación de MELD también es altamente utilizada, consiste en un modelo matemático de predicción de la sobrevida de una persona con enfermedad hepática basado en simples valores de laboratorio rutinarios, como son, valores de bilirrubina, INR y creatinina (ver figura 2). Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-

Pugh. Actualmente es usado en Estados Unidos de América para determinar la prioridad de los pacientes en espera de trasplante hepático [18].

Las infecciones bacterianas constituyen una complicación común en los pacientes con cirrosis hepática, con una incidencia del 30 - 40 %, comparado con el 5 a 7 % en la tasa de infecciones nosocomiales descrita en la población general. Los factores de riesgos más importantes para el desarrollo de infecciones son las hemorragias gastrointestinales y el deterioro avanzado de la función hepática. Las infecciones más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en 25 %, infecciones de tracto urinario en 20 %, neumonías en 15 % y bacteriemia espontánea en 12 % [19].

La secuencia de hechos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de infecciones en los pacientes con cirrosis comienza en la luz intestinal, donde se ha comprobado el sobre crecimiento bacteriano, un aumento de la permeabilidad de la vasculatura intestinal y deficiencia del sistema inmune. Todo esto favorece la migración de bacterias procedentes de la luz intestinal hasta los ganglios linfáticos, y de allí hasta la circulación general. Este hecho se conoce como translocación bacteriana y se considera el principal mecanismo en la patogénesis de la infección en la cirrosis [21]. Los factores que predisponen al sobre crecimiento bacteriano son la hipomotilidad intestinal y probablemente el consumo de inhibidores de bomba de protones. El aumento de la permeabilidad intestinal se debe a alteraciones estructurales en el intestino, principalmente congestión vascular, edema, aumento del espacio intracelular e inflamación. Finalmente, en el paciente con cirrosis se han descrito diversas alteraciones inmunes tanto a nivel intestinal como sistémico, que favorecen la translocación bacteriana [15].

La principal defensa frente a las infecciones hematógenas es el sistema retículo-endotelial, encargado de eliminar las bacterias y sus productos. Este mecanismo de defensa está comprometido en los paciente cirróticos, debido a la existencia de shunt porto sistémico y la disfunción de las células de Kupffer, las cuales constituyen células

especializadas del sistema inmune, también llamadas macrófagos residentes de los sinusoides hepáticos que juegan un rol importante en la producción de citoquinas y factores de crecimiento, que forman parte de los mediadores biológicamente activos, que se encuentran severamente afectadas y son las responsables de la lesión hepática temprana a nivel de los sinusoides hepáticos produciendo una reducción en la actividad bactericida de las células fagocíticas, de la capacidad de opsonización y del complemento [19-21].

La PBE se define como la infección del líquido ascítico sin fuente aparente de infección intra - abdominal, es una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis hepática avanzada con ascitis. Aproximadamente el 10 - 30 % de los pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados tienen una PBE y del 1,5 - 3,5 % de los pacientes ambulatorios. Aproximadamente, el 50 - 60 % de los casos son de adquisición extrahospitalaria y el resto se produce durante la hospitalización [10, 21].

La recurrencia de la PBE es elevada, aproximadamente el 40 % de los pacientes sufren una recidiva en el primer año, y la mortalidad es del 40 % a los seis meses del evento inicial. El diagnóstico, tratamiento precoz y las medidas preventivas han contribuido a mejorar la sobrevida de los pacientes con PBE en los últimos años. El mecanismo patogénico clave que inicia la PBE es la translocación bacteriana, proceso por el cual las bacterias entéricas viables y sus productos, endotoxinas y ADN, cruzan la barrera mucosa intestinal e infectan los ganglios linfáticos mesentéricos, desde donde alcanzan la circulación sanguínea y, posteriormente, el líquido ascítico [21].

El diagnóstico de la PBE está basado en el análisis del líquido ascítico, con un recuento de neutrófilos mayor a 250/mm^3 para hacer diagnóstico, independientemente del resultado del cultivo, teniendo en cuenta que estos serán negativos entre un 40 al 60 % de los casos, de acuerdo a la literatura [21].

Existen otros escenarios posibles, los cuales con presencia de cultivos positivos de líquido ascítico con un recuento de polimorfonucleares (PMN) menor a 250/mm^3, situación que se denomina bacterioascitis, y puede deberse tanto a una colonización secundaria del líquido ascítico a partir de una infección extraperitoneal o a una colonización espontánea del líquido ascítico, pudiendo ser esta última una colonización transitoria y espontáneamente reversible, o ser la primera etapa de una PBE. Se ha descrito que el conteo de PMN varía de acuerdo con la bacteria infectante, siendo menor para los pacientes con PBE por *Staphylococcus sp*. (87 ± 200 PMN/ mm^3) que para los casos por *Streptococcus sp*. (650 ± 1359 PMN/mm^3), *Enterococcus sp*. (771 ± 1686 PMN/mm^3) y *Enterobacteriaceae sp*. (3275 ± 8342 PMN/mm^3) [21].

En pacientes con ascitis hemorrágica (conteo de eritrocitos >10 000/mm^3), se debe restar un PMN por cada 250 eritrocitos/mm^3. Cuando en el líquido ascítico existe una linfocitosis predominante, el diagnóstico diferencial debe incluir peritonitis tuberculosa, neoplasias, insuficiencia cardíaca congestiva, pancreatitis y mixedema; pero, en términos generales, esta condición no se relaciona con PBE [5].

Es fundamental diferenciar la PBE de la peritonitis bacteriana secundaria, estando esta última relacionada con una fuente susceptible de tratamiento quirúrgico. La peritonitis bacteriana secundaria es causa del 5 al 10 % de todas las peritonitis en los pacientes cirróticos; se sospecha su diagnóstico cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento, cuando se aíslan múltiples microorganismos en el cultivo del líquido ascítico o cuando se tienen al menos 2 de los criterios de Runyon [15].

- Glucosa < 50 mg/dL
- Proteínas totales > 1 g/dL
- LDH > 225 mU/mL

Estos criterios tienen una alta sensibilidad (97 %) con una baja especificidad (56 %), por lo tanto, se han propuesto otros criterios, tales como la medición del antígeno carcinoembrionario y la fosfatasa alcalina en líquido ascítico, que en caso de ser > 5

ng/ml o > 240 U/L, respectivamente, sería indicativo de peritonitis bacteriana secundaria, con una sensibilidad reportada de 92 % y una especificidad de 88 % [22].

La mayoría de los episodios de PBE son causados por gérmenes aerobios gram negativos, fundamentalmente *Escherichia coli*. Las últimas publicaciones sugieren un cambio en la etiología de la PBE, con un incremento en la incidencia de las bacterias gram positivas, sumado a un incremento en las infecciones producidas por enterobacterias resistentes a múltiples antibióticos, relacionado al incremento de procedimientos invasivos [21].

Una vez diagnosticada la PBE se indica antibioticoterapia empírica de amplio espectro, que actué contra los gérmenes más frecuentemente implicados, como las *Enterobacterias* y *Estreptotococos*, dicho antibiótico debe alcanzar altas concentraciones en el líquido ascítico [5]. Los resultados de los cultivos pueden demorarse entre 24 a 48 horas, por lo que debe iniciar la terapia antibiótica posterior a la toma de muestra de líquido ascítico para cultivo y antibiograma. En términos generales, los antibióticos de primera línea son las cefalosporinas de tercera generación, excepto en la PBE adquirida intrahospitalariamente, la cual se asocia principalmente con *Enterococcus faecium* y *Enterobacteria spp*., productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), caso en el cual están indicados los carbapenémicos o la tigeciclina [19].

En el consenso sobre peritonitis bacteriana realizado en 2001 por Navasa M. *et al* recomiendan el uso de cefalosporina de tercera generación, principalmente Cefotaxima. Se ha demostrado que la administración intravenosa de 2 gramos cada 12 horas de Cefotaxima es tan eficaz como la administración de 2 gramos cada 6 horas. De igual forma, el tratamiento con Cefotaxima 2 gramos cada 8 horas durante 5 días ha mostrado ser igual de eficaz que el tratamiento durante 10 días. También recomiendan Ceftriaxona a dosis de 1 gramo vía endovenosa cada 12 horas o 2 gramos vía endovenosa 1 vez al día, demostrando ser eficaz con porcentajes de resolución de la infección similares a los obtenidos con Cefotaxima [5].

El tratamiento debe continuarse hasta que el conteo de PMN en el líquido ascítico sea menor a 250/mm^3, lo que ocurre en un promedio de 5 a 10 días, sin diferencia clínica entre uno u otro. Siempre debe evaluarse la respuesta terapéutica en todos los pacientes con seguimiento clínico y con paracentesis control después de 48 horas de iniciada la terapia antibiótica. Se considera falla terapéutica cuando existe deterioro del cuadro clínico, aumento de los PMN en el líquido ascítico o cuando la disminución de estos no es la esperada (menos del 25% del valor inicial de PMN en las primeras 48 horas de inicio del tratamiento antibiótico) [20].

Objetivos:

Objetivo General:

- Determinar los agentes microbianos y los patrones de resistencia implicados en la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General Del Este “Dr. Domingo Luciani”.

Objetivos Específicos:

1. Identificar pacientes cirróticos con ascitis y sospecha de peritonitis bacteriana espontánea.
2. Establecer los factores demográficos de los pacientes seleccionados con diagnóstico establecido de peritonitis bacteriana espontánea.
3. Realizar paracentesis diagnóstica a los pacientes seleccionados, para estudio citoquímico, cultivo y antibiograma del líquido ascítico, y así determinar la presencia o no de peritonitis bacteriana espontánea.
4. Evaluar respuesta a tratamiento antibiótico empírico durante la hospitalización de los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
5. Determinar los agentes causales de peritonitis bacteriana espontánea y analizar los patrones de resistencia según antibiograma en los pacientes seleccionados.

Aspectos Éticos

La investigación se realizó bajo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la declaración de Helsinki y se cumplirá con el anonimato de los pacientes en estudio.

Los datos se obtuvieron, mediante el uso de un formulario de recolección de datos, y los datos obtenidos solo se utilizaron con fines docentes, para llevar a cabo el trabajo de investigación. Se contó con el consentimiento informado firmado por la población sometida al estudio.

Se siguieron los principios de buena práctica clínica (GCP) según el estándar internacional de calidad científica y ética para el diseño, conducción, registro y reporte de estudios que involucren seres humanos, siguiendo los principios éticos básicos:

- Autonomía
- Beneficencia
- No maleficencia
- Justicia

MÉTODOS

Tipo de estudio:

Este es un estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal, donde se evalúan los agentes causales y los patrones de resistencia de la peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”.

Población y Muestra:

Pacientes cirróticos con ascitis que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ningún criterio de exclusión, que acuden al Servicio de Gastroenterología “Dr. Edgar Quirós Soto” del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” en el período noviembre 2016 - noviembre 2017.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática.
- Pacientes con ascitis.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Pacientes con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea (VAN ≥ 250).

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con ascitis de otra etiología.
- Pacientes con sospecha de peritonitis bacteriana secundaria.
- Paciente con episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea en período menor a 6 meses.
- Pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento antibiótico ambulatorio.

- Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad renal y HIV.
- Pacientes con sospecha de hepatocarcinoma.
- Pacientes con paracentesis previa menor a 15 días.
- Pacientes con alergia a las cefalosporinas de 3° generación.
- Pacientes con antecedentes de coagulopatías que contraindiquen la paracentesis.
- Pacientes con antecedente de uso de antibióticos previos menor a 15 días.
- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.

Procedimiento

Previa aceptación de consentimiento informado por parte del paciente (Figura 3), en el cual se expuso la importancia del estudio y de su participación en el mismo. Se realizó una historia clínica detallada con énfasis en motivo de consulta, antecedentes patológicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía, nefropatía, hepatitis), hábitos psicobiológicos (alcohólicos, tabáquicos, ilícitas), examen físico completo y se tomaron muestras sanguíneas para procesar paraclínicos que incluyeron hematología completa, perfil hepático, perfil renal, PT y PTT. De igual manera se realizó a cada paciente uroanálisis, radiografía de tórax y ecografía abdominal.

Se seleccionó a los pacientes aptos para formar parte de este estudio y se procedió a realizar paracentesis diagnóstica guiada por ultrasonido abdominal, esta consiste en un procedimiento invasivo donde se realizó una punción percutánea en la cavidad abdominal con técnica estéril para obtener y evaluar líquido ascítico con fines diagnósticos y terapéuticos siguiendo la técnica descrita a continuación:

Se explicó al paciente la técnica a realizar, con el paciente en posición supina y semi-inclinado hacia el lado izquierdo. Se identificó el sitio de la punción creando una línea imaginaria entre la cicatriz umbilical y la espina ilíaca anterosuperior izquierda, a

nivel del punto de intersección entre el tercio externo y el tercio medio evitando zonas de cicatrices previas, para disminuir riesgo de perforación de asas adheridas a la pared. Se realizó asepsia y antisepsia de la zona de punción con povidona yodada aplicado en espiral desde el centro hacia la periferia. Posteriormente se procedió a crear un habón de anestésico tópico (cifarcaína al 2%), se realizó la punción con aguja de calibre 14 - 16 Fr paralelo al plano del suelo y perpendicular a la pared abdominal con una ligera tracción de la piel realizando a la vez una aspiración suave e intermitente hasta llegar a la cavidad peritoneal. Se extrajo de 30 - 50 cc de líquido ascítico en jeringa para procesar el citoquímico, cultivo y antibiograma. La muestra para cultivo se colocó en frascos para bacterias aerobias. Posteriormente se retiró la aguja y aplicó un apósito compresivo (Figura 4 y 5). Se realizó descripción de las características macroscópicas del líquido y se tomó en cuenta la existencia de complicaciones durante el procedimiento.

Inmediatamente posterior a la toma de la muestra, se trasladó al laboratorio de la institución, 15 cc de líquido ascítico en jeringa para procesamiento de citoquímico del mismo para determinar celularidad compatible con PBE. El resto de la muestra que se utilizó para cultivo siendo trasladada en frascos de hemocultivo para bacterias aerobias. Esta muestra fue tomada en la cabecera del paciente, se retiró la aguja utilizada para la punción, se procedió a colocación de nueva aguja estéril con la cual se introdujo en frasco de hemocultivo y llevada al laboratorio del servicio de Bioanálisis en el área de Bacteriología del Hospital del Este “Dr. Domingo Luciani” para su procesamiento.

El procesamiento de la muestra para cultivo en el área de Bacteriología de la institución, se llevó a cabo en medios de cultivo tipo Agar - sangre y Agar de MacConkey permitiendo el aislamiento y la diferenciación de bacilos entéricos gram negativos fermentadores y no fermentadores de la lactosa, así como medios con requerimientos especiales para determinación de reacciones hemolíticas. La identificación de cocos gram positivos se realizó a través del uso de disco de sensibilidad a la optoquina en la cual se aplicó un disco de papel impregnado con el

fármaco a la superficie de la placa de Agar - sangre sembrada con un cultivo puro del microorganismo.

Para la determinación de la susceptibilidad a los antibióticos con fines terapéuticos se utilizó la medición directa de la actividad antimicrobiana mediante difusión con discos, cuya técnica se describe a continuación:

Una vez sembrado y obtenido el crecimiento de los microorganismos de una muestra clínica, se seleccionaron 4 a 5 colonias similares del microorganismo susceptible de practicar el antibiograma y colocarlas en el caldo de cultivo, se incubó a 35°C y mantuvieron en esa temperatura de 2 a 5 horas. Luego se ajustó la turbidez del cultivo a la turbidez del estándar MacFarland Numero 0,5. Si la turbidez del cultivo sobrepasaba a la del estándar se diluye con agua destilada estéril a la concentración deseada. En las bacterias exigentes tales como *Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae* y *Streptococcus pneumoniae*, se omite el paso de crecimiento en caldo y se preparó un inóculo directamente en 4 a 5 ml de solución salina y ajustó con el estándar MacFarland Número 0,5 para luego inocularlo en las cajas Petri.

Se introdujo un aplicador estéril en el caldo de crecimiento, elimina el exceso por rotación en las paredes del tubo, luego inocula en un sentido en toda la superficie de la caja Petri y repite el paso anterior en dos sentidos diferentes para finalizar la inoculación se pasó el aplicador por la periferia del medio de cultivo. Debe secar la siembra mediante el reposo por un lapso de 3 a 5 minutos y no más allá de 15 minutos. Posteriormente, se introdujo la pinza en el frasco de alcohol y pasó por el mechero a esperar hasta que el fuego de la pinza se consuma. Se colocaron los discos de los antibióticos seleccionados (Clindamicina, Eritromicina, Levofloxacina, Linezolid, Ofloxacina, Penicilina, Rifampicina, Tetraciclina, Trimetropin sulfa, Vancomicina, Cefotaxime) con la pinza e impregnaron en la superficie de las placas inoculadas haciendo una ligera presión sobre ellos. Los discos deben quedar a una distancia de 15 mm de los bordes de la placa y suficientemente alejados entre ellos para evitar la sobreposición de halos.

El paso siguiente consistió en incubar a 35°C en un ambiente de aerobiosis sin CO_2 ya que puede alterar el pH de la superficie y consecuentemente el desarrollo de los microorganismos inoculados, excepto para *Haemophilus influenzae y Neisseria gonorrhoeae* cuyas variaciones de estandanzación fueron determinadas bajo ese parámetro, se verificó adecuadamente la temperatura de la incubadora ya que si sobrepasa la temperatura ideal puede afectar la prueba. Luego de 16 a 18 horas de incubación se procedió a la lectura de las zonas, de inhibición, para ello se puede utilizar una regla o también se puede utilizar plantillas previamente diseñadas para el efecto. Una vez hecha la lectura de los halos de inhibición se procede a comparar con las tablas pertinentes para establecer la categoría con la cual será clasificado el microorganismo para cada uno de los antibióticos.

El resultado final de cultivo aerobio se realizó a los 7 días junto con la determinación de la susceptibilidad a los antibióticos.

Se evaluaron las características macroscópicas del líquido ascítico y se evaluó el desarrollo de alguna complicación inherente al procedimiento de la paracentesis como hematoma de pared o manifestaciones clínicas compatibles con perforación o hemoperitoneo.

Al obtener resultado de citoquímico compatible con PBE, se inició antibioticoterapia endovenosa empírica con Ceftriaxone 1 gramo vía endovenoso cada 12 horas en 34 pacientes de la muestra y en 2 de ellos Cefotaxime 2 gramos vía endovenoso cada 8 horas por disponibilidad en la institución.

Se realizó nueva paracentesis diagnóstica a las 48 horas de hospitalización para citoquímico de líquido ascítico y evaluar respuesta a antibioticoterapia empírica de acuerdo a mejoría clínica, descenso de valor absoluto de neutrófilos hasta valores de normalidad o disminución mayor o igual al 25 % del valor inicial de polimorfonucleares,

el no cumplir con alguna de estas circunstancias se consideró como falla terapéutica ameritando aumento en el espectro de los antibióticos empleados.

Así mismo, registraron los días de hospitalización, la evolución clínica y paraclínica, y la presencia de complicaciones durante la hospitalización, incluyendo la mortalidad y causas de la misma. Toda la información se registró en una ficha de recolección de datos creada para dicho estudio en la cual toma en cuenta todas las variables a evaluar (Figura 6).

Análisis Estadístico:

La muestra, se transcribió en una base de datos programa ACCESS 2013 de Microsoft ^{R} y se analizó con el programa estadístico SPSS 11, O de IBM R. El análisis se basará en estadística descriptiva.

RESULTADOS

En el trabajo realizado se estudiaron un total de 36 pacientes con cirrosis hepática y peritonitis bacteriana espontánea, se evidenció predomino de PBE en el sexo masculino con 58,32 %, lo que corresponde a 21 pacientes de la muestra. De acuerdo al grupo etario, la prevalencia fue mayor en el grupo correspondiente de los 61 años hasta los 70 años con 36,1 % de los pacientes, tal como se muestra en la tabla 1 y 2.

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes se determinó que la hipertensión arterial correspondió a la primera patología asociada con un 36,11 %, seguida en frecuencia por la diabetes mellitus en un 30,55 %. En cuanto a las patologías previas asociadas directamente a la cirrosis hepática se determinó que la encefalopatía hepática fue la de mayor frecuencia con 44,4 % y en orden de frecuencia se ubicó el síndrome ascítico edematoso en 19,4 %, tal como se muestra en la tabla 3.

Los resultados del citoquímico del líquido ascítico de todos los pacientes de la muestra durante su ingreso al hospital, con celularidad compatible para PBE en el 100 % de los pacientes, con valores de VAN de 270 - 1381,6 (Tabla 4).

En relación a la antibioticoterapia empírica administrada en los pacientes con PBE, el 94,44 % recibió Ceftriaxone a dosis de 1 gramo vía endovenosa cada 12 horas, representando 34 pacientes de la muestra, en los 2 pacientes restantes que corresponde al 5,55 % de la muestra se administró Cefotaxime a dosis de 2 gramos cada 8 horas.

Con respecto al objetivo principal de este estudio, el crecimiento bacteriano en el cultivo de líquido ascítico solo se reportó en 2 pacientes de la muestra, lo que corresponde al 5,55 %, evidenciándose desarrollo de *Estreptococcus pneumoniae en* 1 de los ellos, siendo sensible a Levofloxacina, Ciprofloxacina, Linezolid y Vancomicina, en la siguiente muestra se determinó crecimiento de *Klebsiella*

pneumoniae, rexportando susceptibilidad antibiótica a Tigeciclina. Los dos gérmenes reportados mostrando resistencia a las cefalosporinas de tercera generación de acuerdo al antibiograma (Gráfico 1).

La evolución hospitalaria de los pacientes fue evaluada a través de mejoría clínica y paracentesis diagnóstica a las 48 horas de iniciada la antibioticoterapia empírica y se reportó descenso del valor absoluto de neutrófilos en los 36 pacientes estudiados.

Considerando la estancia hospitalaria, esta varió desde los 2 hasta los 40 días, con un promedio de 11.2 días, sin embargo, el mayor número de pacientes se mantuvo en hospitalización durante un período de 10 días, representado por el 66,6 % de la muestra, seguido por el rango desde los 11 hasta los 20 días con 16,6 %, como se muestra en la tabla 6. Es importante resaltar que el 100 % de la muestra presentó disminución de la celularidad y del valor absoluto de neutrófilos en control de citoquímico del líquido ascítico a las 48 horas de iniciada la antibioticoterapia, en algunos casos con descenso hasta valores de normalidad por lo que egresaron sin complicaciones, el resto a pesar de obtener el descenso esperado no alcanzaron valores de normalidad por lo que recibieron antibioticoterapia hasta completar 10 días de la misma.

Respecto a las complicaciones asociadas a la PBE, en mayor proporción se presentaron las complicaciones infecciosas en 19,44 % representada por Infecciones Respiratorias Bajas (IRB) e Infecciones del Tracto Urinario (ITU) en igual porcentaje. Dentro de las complicaciones implicadas en la realización de la paracentesis, la única complicación que se evidenció en los pacientes estudiados fue el hematoma de pared abdominal en el 27,7 % de los pacientes.

Durante el estudio se presentó una tasa de mortalidad del 19,44 % que representa 7 pacientes de la muestra, a pesar de la mejoría del proceso infeccioso peritoneal, la mortalidad estuvo principalmente asociado a otras complicaciones de la

patología de base en estadio avanzado como las infecciosas, encefalopatía hepática, insuficiencia renal y hemorragia digestiva superior (Tabla 5).

En los pacientes donde se demostró crecimiento bacteriano de *Estreptococcus pneumoniae*, se administró antibioticoterapia con Linezolid presentando resolución del cuadro infeccioso y egreso hospitalario con mejoría clínica. En el paciente donde se demostró desarrollo de *Klebsiella pneumoniae*, se administró antibioticoterapia con carbapenémicos por disponibilidad en la institución, a pesar de ello falleció durante el estudio por complicaciones de la cirrosis hepática.

DISCUSION

La cirrosis hepática es una patología bien definida, en la cual se producen alteraciones a nivel de la arquitectura normal del órgano, con la formación de fibrosis y nódulos de regeneración conduciendo esto a la necrosis hepatocelular, lo que trae como consecuencia que disminuya así la cantidad de parénquima funcionante. Esto a su vez produce una serie de cambios a nivel de la fisiología normal, explicando así el origen de las complicaciones derivadas de la cirrosis hepática [1,2].

Dicha patología es multifactorial, ya que dentro de sus causas se encuentra el alcohol, siendo ésta la más frecuente, y luego las infecciones virales, patologías metabólicas, autoinmunes e idiopáticas. La cirrosis constituye un problema de salud pública a nivel mundial, con una elevada tasa de morbimortalidad, la cual se encuentra asociada principalmente a infecciones bacterianas graves, dentro de ellas se encuentra la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) como la infección más frecuente en pacientes con cirrosis hepática y ascitis [1,2].

Se define como PBE la infección del líquido ascítico sin fuente aparente de infección intra – abdominal. Evidenciándose en los resultados del citoquímico del líquido un recuento de neutrófilos mayor a 250/mm^3 para establecer el diagnóstico, sin necesidad de esperar el resultado del cultivo. Dada a la alta recurrencia y mortalidad de esta patología, es importante realizar un diagnóstico oportuno, para de esta manera iniciar el tratamiento precoz, siempre tomando en consideración las medidas preventivas eficaces que nos ayuden a mejorar la sobrevida de los pacientes [1,3].

En la PBE los agentes causales más frecuentemente aislados son gérmenes aerobios gram negativos, fundamentalmente *Escherichia coli*. En las últimas décadas se ha visto un incremento en la incidencia de las bacterias gram positivas, sumado a un incremento en las infecciones producidas por enterobacterias resistentes a múltiples antibióticos. Es importante que el tratamiento a utilizar en este seleccionado grupo de pacientes esté en relación con los gérmenes causales, de tal manera se

recomienda el inicio de tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación (Ceftriaxona o Cefotaxime) una vez realizado el diagnóstico y sin necesidad de esperar el resultado del cultivo, esto debido a la gravedad de la patología y las complicaciones que puede conllevar la misma si no se trata de manera oportuna [12, 20].

Los pacientes cirróticos que presentan ascitis pueden desarrollar PBE con una prevalencia del 30 a 60 %. Su incidencia en pacientes hospitalizados con enfermedad hepática crónica y ascitis varía del 10% al 30%, con una tasa de mortalidad hospitalaria asociada a PBE de aproximadamente de 32% [3].

En nuestro trabajo se estudiaron un total de 36 pacientes, dentro de los cuales 58,32 % corresponden al sexo masculino y de acuerdo a la edad se presenta con mayor frecuencia a partir de la 5º década de la vida con una edad promedio de 61,41 años. Resultados similares a los obtenido por Garzón M. *et al* quienes estudiaron a 58 pacientes con 63,8 % de predominio del sexo masculino y promedio de edad de 59,5 años y en el estudio realizado por Soublett J. *et al* en el Hospital Universitario e Caracas donde la edad promedio de la muestra fue 57 ± 14 años; con predominio de género masculino en 61,5 %, ya que la etiología más frecuente de la cirrosis es el consumo de alcohol cuyo habito se desarrolla principalmente en el sexo masculino. En cuanto al grupo etario con predominio de edad avanzada relacionado con la historia natural de la cirrosis caracterizada por una fase asintomática rápidamente progresiva que condiciona el aumento de la presión del sistema portal, el desarrollo de ascitis y su consiguiente contaminación [4, 12].

Las patologías asociadas con la cirrosis corresponden principalmente a patologías crónicas, donde la HTA ocupa el primer lugar en 36,1 % seguida en frecuencia por la DM en 30,5 %, siendo esta una patología crónica que se diagnostica a partir de la 4° década de la vida, edad en la que también inicia la sintomatología de estas patologías. Con respecto a las complicaciones asociadas directamente al daño hepático, la encefalopatía hepática y el síndrome ascítico edematoso fueron los de mayor frecuencia con 44,4 % y 19,4 % respectivamente. Similar al estudio de la ascitis

cirrótica y su complicación crónica realizado por Garzón M. *et al* en el que la encefalopatía hepática al ingreso se presentó en 51,7 % de los pacientes, ya que la PBE condiciona a la aparición de complicaciones como la encefalopatía hepática, la hemorragia digestiva y la insuficiencia renal [(2)].

En términos generales, los antibióticos de primera línea para el manejo de la PBE son las cefalosporinas de tercera generación entre ellas Cefotaxime como antibiótico de primera línea, seguido de Ceftriaxone, que fueron utilizadas favorablemente en este estudio en la totalidad de la muestra. En cuanto al crecimiento bacteriano solo se presentó en 2 pacientes cuyos gérmenes, comparable con Soublett J *et al* donde se evidenció peritonitis bacteriana espontánea en el 25 % de la muestra, de sus variantes, la ascitis neutrocítica se observó en el 88,5 %, mientras que la bacterioascitis se observó en solo el 11,5 % del total de la muestra, teniendo en cuenta que la literatura reporta que entre el 40 a 60 % de los casos los cultivos serán negativos debido a baja concentración de bacterias en el líquido ascítico, en los dos estudios presentaron valores superiores a los reportados [(12)].

Con respecto a los gérmenes aislados, la mayoría de los episodios de PBE son causados por gérmenes aerobios gram negativos, fundamentalmente *Escherichia coli* o como en nuestro estudio con el crecimiento de *Klebsiella pneumoniae*, así mismo las últimas publicaciones sugieren un cambio en la etiología de la PBE, con un incremento en la incidencia de las bacterias gram positivas, sumado a un incremento en las infecciones producidas por enterobacterias resistentes a múltiples antibióticos, relacionado al incremento de procedimientos invasivos, condición que explicaría el desarrollo de *Estreptococcus pneumoniae* y *Klebsiella* sensible solo a Tigeciclina. [(24)] Así como en el estudio de Rodríguez G *et al*, donde los gérmenes más frecuentemente aislados en los cultivos fueron *Escherichia coli,* en 10 pacientes (52,6 %), *Klebsiella* spp. en 4 (21 %) y *Pneumococcus* spp. en 3 pacientes (15,7 %) [(9)].

De igual manera se pueden encontrar hallazgos similares en el trabajo de Soublett J. *et al,* en el Hospital Universitario de Caracas en el año 2017, en donde no

hubo crecimiento bacteriano en un 88,5 % y dentro de los gérmenes más frecuentemente aislados en los cultivos se encontraban *Eschericha coli* en 5,3 %, *Estafilococus aureus* y *Klebsiella* en 1,9 % respectivamente [15]. Es importante mencionar la resistencia bacteriana reportada por los gérmenes aislados en nuestro estudio a las cefalosporinas de tercera generación, siendo sensibles únicamente a Levofloxacina, Linezolid, Vancomicina y Tigeciclina, éste hallazgo nos puede orientar en la toma de decisiones al momento de indicar la antibioticoterapia empírica a nuestros pacientes [12].

Dentro de las complicaciones asociadas a pacientes hospitalizados con el diagnóstico de PBE se reportaron complicaciones infecciosas que en orden de frecuencia corresponde a infecciones respiratorias bajas e infección del tracto urinario en 19,44 % respectivamente, y complicaciones agudas relacionadas a la toma de muestra de líquido ascítico al realizar la paracentesis presentándose como única complicación el hematoma de pared abdominal en 27,77 %, similar a los hallazgos de Bustíos C *et al* en el año 2001 donde las infecciones más frecuentes en los 475 pacientes estudiados fueron la urinaria, la neumonía y la PBE [6].

A pesar de que la paracentesis se considera un procedimiento seguro, pueden presentarse complicaciones inherentes al procedimiento entre ellas: hipotensión arterial, dolor abdominal post punción, punción intestinal sin peritonitis y persistencia del flujo del líquido ascítico a través del sitio de punción, entre las complicaciones mayores se encuentran la hemorragia intraperitoneal, absceso de pared abdominal y hematoma de pared abdominal siendo este último condicionado tanto por fallas en la técnica como por las coagulopatías causadas por el deterioro del funcionalismo hepático [11, 22].

En cuanto a la tasa de mortalidad esta se ubicó en 19,44 %, datos similares del estudio realizado en el año 2002 por Coral G. *et al,* cuyo resultado reportan que la peritonitis bacteriana espontánea se adquirió en la comunidad en el 61,4 % y durante la hospitalización en el 37,7 % con tasa de mortalidad de 18,6 % y 27,9 %

respectivamente. De acuerdo a la literatura, la supervivencia durante la hospitalización en la que se diagnostica la PBE es aproximadamente del 30%. Sin embargo, los pacientes que sobreviven a una PBE tienen mal pronóstico a medio plazo, con supervivencia al año de sólo del 30 % - 50 %, ya que ésta además de acompañarse de una mortalidad considerable, puede dar lugar a diversas complicaciones como la encefalopatía hepática, la hemorragia digestiva o la insuficiencia renal que aumentan exponencialmente la mortalidad [(1)].

La infección fue controlada en el 100 % de los pacientes demostrado por una disminución de la celularidad en el líquido ascítico a las 48 horas de inicio de la antibioticoterapia empírica, resultado cercano al obtenido por Coral G *et al* quienes reportan una resolución de la infección en 91,1 % de los episodios de PBE posterior al uso de antibióticos [(1)].

Para concluir podemos señalar que para el manejo de la peritonitis bacteriana espontánea se requiere la identificación del agente patógeno causal, para lograr un manejo eficaz y evolución satisfactoria, por lo que es indispensable la realización rutinaria del cultivo del líquido ascítico, a pesar de la baja tasa de detección obtenida en nuestro medio. Mejorar las técnicas para toma de muestra de cultivo, entre ellas, hacerlo en la cabecera del paciente con alta sospecha de PBE que permita el aislamiento de agentes causales. De igual manera se puede mencionar que los patrones de resistencia bacterianos de los gérmenes aislados señalan el aumento creciente de gérmenes multirresistentes, lo cual nos puede ayudar, en casos particulares, a reconsiderar la elección de antibioticoterapia a emplear para garantizar un espectro capaz de actuar sobre estos agentes, idealmente seleccionar la terapéutica de acuerdo a resultado de cultivo y determinación de susceptibilidad antibiótica individualizando cada caso.

Recomendaciones

- Realizar paracentesis a todos los pacientes con cirrosis hepática y ascitis para procesar citoquímico del líquido ascítico garantizando diagnóstico precoz de peritonitis bacteriana espontánea y manejo oportuno de la misma.
- Indicar cultivo y antibiograma a toda muestra de líquido ascítico en pacientes cirróticos con ascitis con la finalidad de mejorar la detección de gérmenes causales y así disminuir los patrones de resistencia.
- Actualización frecuente del personal médico sobre la técnica de la paracentesis para minimizar los riesgos de complicaciones de la misma.
- Mejorar métodos de asepsia y entorno físico al momento de realizar la paracentesis para disminuir el riesgo de gérmenes atípicos posterior a la punción en pacientes con ascitis resistentes a tratamiento que ameriten múltiples paracentesis.
- Realizar toma de muestra de cultivo y antibiograma en la cabecera del paciente con alta sospecha de peritonitis bacteriana espontánea.
- Se recomienda control y seguimiento frecuente por consulta externa de los pacientes con cirrosis hepática y ascitis, ya que así podamos manejar de forma más controlada síntomas inespecíficos de infecciones bacterianas que nos ayudarán a mejorar la calidad de vida y sobrevida de los mismos, con manejo multidisciplinario de especialistas que incluya hepatólogo, gastroenterólogo y nutricionista.

REFERENCIAS

1. Coral G, De Mattos A, Damo D, Viegas A. Prevalence and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis. Experience in patients from a general Hospital in Porto Alegre, RS Brazil. Arq. Gastroenterol. 2002; 39(3): 158-62
2. Restrepo J, Toro J, Murillo M, Maya L, Leyva J, Correa G, *et al*. Peritonitis bacteriana espontanea: estudio en pacientes cirróticos descompensados con ascitis. Iatreia Rev Med Universidad de Antioquia. 1995; 8(2): 68 – 73
3. Evans L., Kim W, Poterucha J, Kamath P. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology. 2003; 37(4): 897–901
4. Garzón M, Granados C, Martínez J, Rey M, Molano J, Guevara L, *et al*. Ascitis cirrótica y sus complicaciones en un hospital de referencia departamental. Rev Col Gastroenterol. 2004; 19 (2): 86-93
5. Navasa M, Casafont F, Clemente G, Guarner C, De La Mata M, Planas R, *et al.* Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. Gastroenterol Hepatol. 2001; 24(1): 37-46
6. Bustíos C, Dávalas M, Román R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. Rev. Gastroenterol Perú. 2007; 27(3): 238-45
7. Rodríguez G, Espinoza F, Sainz S, Castro K, Pomares Y. Peritonitis bacteriana espontánea en el paciente con cirrosis hepática. Rev Cubana Med. 2010; 49(4): 348- 62
8. Castellote J, Girbau A, Maisterra S, Charhi N, Ballester R, Xiol X. Prevalencia de peritonitis bacteriana espontánea y bacteriascitis en pacientes cirróticos asintomáticos y ambulatorios al realizarse paracentesis evacuadora de grandes volúmenes. Rev Gastroenterol Mex. 2008; 73(3): 184-85
9. Fajardo M, Núñez M, Medina Y, Esteva L, Osorio M. Comportamiento de la cirrosis hepática en el Hospital “Arnaldo Milian Castro” de julio de 2007 a

marzo de 2009. Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. 2010; 8(4): 40-8

10. Olandimenji A, Temi P, Adekunle E, Taiwo H, Ayokunle D. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascitis. The Pan African Medical Journal. 2013; 15: 128
11. De Mattos A, Costabeber A, Lionco L, Valle C. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis step in management? World J Gastroenterol. 2014; 20(39):14079-86
12. Soublett J, Paez M, Aldana L. Cirrosis hepatica caracteristicas de la peritonitis bacteriana espontanea. Rev GEN 2017; 71(2):68-73
13. Rubinstein P, Bagattini J. Aspectos microbiológicos de interés en el diagnóstico de la peritonitis bacteriana espontánea del paciente con cirrosis hepática. Rev Med Urug. 2002; 18(3): 225 -9
14. García-Irure J, Navascues A, Vivanco M, Rodrigo A. Peritonitis bacteriana espontánea y bacteriemia por *Aeromonas hydrophila*. An Sist Sanit Nava. 2003; 26(3): 429-31
15. González R, González M, Albillos A. Fisiopatología de la translocación y la peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30: 78-84
16. Heunan DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, *et al*. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. Hepatology. 2004; 40(4): 802-10
17. Bohórquez H, Beltrán O. Modelos de pronóstico en enfermedad hepática Child & Meld. Rev Col Gastroenterol. 2004; 19(2): 109 - 14
18. Kremers WK, Van I, Jperen M, Kim WR, *et al*. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in PPTN/UNOS status 1 patients. Hepatology. 2004; 39: 764

19. Bosques F, González-Huezo M, Kimura Y, López E, Borbolla J, Díliz H, *et al*. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la ascitis, Aspectos terapéuticos de la ascitis complicada y síndrome hepatorrenal. Guías de diagnóstico y tratamiento en Gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex. 2009; 74(4): 396-8
20. Mathurin S, Agüero A, Spanevello V, Chapelet A. Prevalencia, aspectos clínicos y pronósticos de la peritonitis bacteriana espontánea en un hospital general. Rev Cubana Med. 2008; 47(4)
21. Fica, A. Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. Rev Chil Infect. 2005; 22(1):63-74.
22. Holguín A, Hurtado J, Restrepo J. Una mirada actual a la peritonitis bacteriana espontánea. Rev Col Gastroenterol. 2015; 30(3): 315-24

ANEXOS

Figura 1. Clasificación pronóstica de la hepatopatía (Child Pugh) [17]

Parámetros	**Puntos asignados**		
	1	**2**	**3**
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	< / = 2	2 - 3	> 3
Albumina (gr/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Tiempo de protrombina ▪ Segundos sobre el control ▪ INR	 1 - 3 < 1,8	 4 - 6 1,8 - 2,3	 > 6 > 2,3
Encefalopatía	No	Grado 1 - 2	Grado 3 - 4

Interpretación del puntaje Child Pugh

Grado	**Puntos**	**Sobrevida al año (%)**	**Sobrevida a 2 años (%)**
A: Enfermedad bien compensada	5 - 6	100	85
B: Compromiso funcional significativo	7 - 9	80	60
C: Enfermedad descompensada	10 - 15	45	35

Figura 2. Clasificación pronóstica de la hepatopatía (MELD) [18]

MELD Score = 9,57 Ln (Creat) + 3,78 Ln (BT) + 11,2 Ln (INR) + 6,43

Ln: Logaritmo Neperiano
Creat: Creatinina
BT: Bilirrubina Total
INR: Relación Normalizada Internacional de tiempo de protrombina

Interpretación del puntaje MELD

Valor	**Mortalidad a los 3 meses**
40 o más	71.3%
30–39	52.6%
20–29	19.6%
10–19	6.0%
<6	1.9%

Figura 3. Consentimiento informado

Instituto Venezolano de los Seguros Sociales
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"
Postgrado de Gastroenterología

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA EN PACIENTE CIRROTICO AGENTES CAUSALES Y PATRONES DE RESISTENCIA

Investigadores responsables: Fernández A. Raquel M. y Rodríguez L. Nelly V.

El comité de ética del HDL aprobó este estudio considerándolo ético y seguro según las exigencias de la legislación venezolana, para la realización de estudios clínicos. Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación que está evaluando los agentes causales más frecuentes en Peritonitis Bacteriana Espontánea en pacientes con cirrosis, mediante la realización de Citoquímico y Cultivo del Líquido Ascítico obtenido a través de Paracentesis Diagnóstica; indicando antibioticoterapia empírica y posteriormente modificarle de acuerdo a antibiograma. Accedo a que me sea realizada una encuesta, a través de una serie de preguntas para indagar sobre los datos antes mencionados. Mi participación es voluntaria y tengo la posibilidad de no responder la encuesta en cualquier momento, sin dar razones, ni tampoco que esto me perjudique. Los datos de este estudio podrán publicarse, pero sin revelar mi identidad ni datos clínicos, a menos que sea solicitado por la ley. Yo, _____, C.I.:_____ habiendo comprendido el significado del estudio, declaro estar de acuerdo en participar en el de forma libre y voluntaria. Firma del Paciente: _____.

Declaro que expliqué el estudio al paciente y aclaré las dudas que surgieron. Así mismo, declaro que otorgué al paciente tiempo suficiente para leer la información y decidiese su participación.

Firma del investigador: _____El Llanito, _____

Figura 4. Material para realización de paracentesis



Figura 5. Técnica de paracentesis



(1) Localización anatómica



(2) Ultrasonido abdominal



(3) Asepsia y antisepsia abdominal



(4) Colocación anestesia local



(5) Punción percutánea



(6) Toma de muestra de líquido ascítico

Figura 6. Ficha de recolección de datos

Instituto Venezolano de los Seguros Sociales
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"
Postgrado de Gastroenterología

FICHA

DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del Paciente: _____ Edad: _____ Sexo: F □ M □ Cédula: _____ N° de Historia: _____

Dirección:

_____

Fecha de Ingreso: _____ Fecha del Diagnóstico de Cirrosis: _____

PARTE I

ANTECEDENTES PERSONALES:

- □ HTA Si No
- □ DM Si No
- □ Insuficiencia cardíaca Si No
- □ Cardiopatía Isquémica Si No
- □ Enfermedad Renal Si No
- □ Hepatitis: A Si No B Si No C Si No
- □ Peritonitis Bacteriana Espontánea Previa Si No

Si la respuesta anterior es afirmativa colocar fecha de la última hospitalización por PBE: _____

- □ HDS Si No
- □ Encefalopatía Hepática Si No
- □ Síndrome Ascítico Edematoso Si No

PARTE II

CITOQUIMICO DE LIQUIDO ASCITICO 1

Polimorfonucleares %	
Contaje Celular	
VAN	
GASA	

PARTE III

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA

Antibiótico Utilizado	

PARTE IV

Control de Paracentesis a las 72 Horas

CITOQUIMICO DE LIQUIDO ASCITICO II

Polimorfonucleares %	
Contaje Celular	
VAN	

PARTE V

Días de Hospitalización	Días

PARTE VI

RESULTADO DE CULTIVO DE LIQUIDO ASCITICO

Agente Aislado Liquido Ascítico	

ANTIBIOGRAMA AGENTE AISLADO

Antibiótico Sensible	
Antibiótico Sensible	
Antibiótico Sensible	

PARTE VII

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA PBE:

- IRB Si No
- ITU Si No
- TVP Si No
- TEP Si No
- Perforación Si No
- Hemoperitoneo Si No
- Hematoma de Pared Si No
- Muerte Si No

Tabla 1. Distribución por género de los pacientes ingresados con PBE.

Total pacientes	Sexo	Porcentaje
36	**F:** 15 **M:** 21	**F:** 41,66 % **M:** 58,35 %

Tabla 2. Distribución por grupo etario de los pacientes ingresados con PBE.

Edad	N	Porcentaje
40-50	7	19.4 %
51-60	9	25 %
61-70	13	36.1 %
71-80	6	16.7 %
>80	1	2.8 %

Tabla 3. Distribución según comorbilidades de pacientes ingresados con peritonitis bacteria espontánea

Comorbilidades	Número de pacientes	Porcentaje (%)
HTA	13	36,11
DM	11	30,55
PBE Previa*	3	8,33
HDS	4	11,11
Encefalopatía Hepática	16	44,44
Síndrome Ascítico Edematoso	7	19,44

HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; PBE previa*: peritonitis bacteriana espontanea en período mayor a 6 meses al diagnóstico actual; HDS: hemorragia digestiva superior.

Tabla 4. Citoquímico de líquido ascítico al momento de ingreso del paciente con PBE

Resultados del citoquímico	RANGO	PROMEDIO	DE
Polimorfonucleares (%)	53 – 98	83,7	± 11,2
Contaje Celular	300-1735	831,8	± 386
VAN	270-1381,6	686,8	± 314

DE: Desviación Estándar

Tabla 5. Complicaciones durante la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados con PBE.

Complicación	Número de pacientes	Porcentaje (%)
ITU	7	19.44
IRB	7	19.44
Hematoma de Pared abdominal	10	27.77
Muerte	7	19.44

IRB: infección respiratoria baja; ITU: infección del tracto urinario

Tabla 6. Estancia hospitalaria de los pacientes que ingresaron con PBE.

Días de Hospitalización	Numero pacientes	Porcentaje (%)
1-10	24	66,66
11-12	6	16,6
21-30	4	11,1
31-40	2	5,55

Gráfico 1. Cultivo de líquido ascítico realizado al momento del ingreso de paciente con PBE.

