

INFECCIONES BACTERIANAS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

M. Casado-Martín, J. González-García, M. Rodríguez-Manrique, M. Lázaro-Sáez, S. Amat-Alcaraz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Introducción

Las infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis hepática constituyen una importante causa de morbi-mortalidad. Así, la incidencia de éstas en los pacientes cirróticos hospitalizados se sitúa en torno a un 30%, frente a un 6% en los pacientes hospitalizados sin cirrosis^{1,2}. Este riesgo de infección aumenta a un 45% en los pacientes con hemorragia digestiva alta³, así como en los pacientes con mayor deterioro de la función hepática, en los que el riesgo de infección es mayor⁴. Por otra parte, la mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática que presentan una infección es mayor, cifrada en 25-50%, comparada con los pacientes cirróticos no infectados, cuya mortalidad se estima en 5-20%⁵.

Las infecciones bacterianas más frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática son: la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (25%), las infecciones del tracto urinario (ITU) (20%), la neumonía (15%) y la bacteriemia espontánea (12%)². Los gérmenes más frecuentemente aislados son los Gram-negativos, siendo éstos los responsables del 80% de las PBE, del 68% de las ITU y del 60% de las infecciones adquiridas en la comunidad, mientras que los gérmenes Gram-positivos originan el 50% de las infecciones bacterianas, siendo los más frecuentes en la bacteriemia, en infecciones asociadas a procedimientos invasivos y en infecciones intrahospitalarias².

En los últimos años estamos asistiendo a un cambio en el espectro de las bacterias responsables de las infecciones en los pacientes con cirrosis hepática, y ello está en relación la aparición de gérmenes resistentes a los antibióticos. Como era de esperar, el uso del norfloxacino como profilaxis ha modificado la epidemiología microbiana de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática⁶. Así, un reciente estudio ha puesto de manifiesto que hasta un 65% de las bacterias Gram-negativas aisladas en pacientes bajo profilaxis a largo plazo con norfloxacino, son resistentes a las quinolonas, frente a un 29% en pacientes sin profilaxis⁷. Por otra parte, las infecciones por *Estafilococo aureus* meticilin-resistente han sido asociadas, tanto al tratamiento previo con antibióticos, como al tratamiento profiláctico con norfloxacino⁸.

Patogénesis de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática

Traslocación bacteriana

La traslocación bacteriana se define como el paso de bacterias intestinales de la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y otros órganos extraintestinales, siendo el principal mecanismo responsable en la patogénesis tanto de las infecciones bacterianas espontáneas, como del estado circulatorio hiperdinámico característico de la cirrosis hepática avanzada. La traslocación bacteriana representa una ruptura del normal equilibrio huésped/flora intestinal, dando lugar a una respuesta inflamatoria auto-perpetuada y finalmente a la infección. Este fenómeno aparece en hasta el 50% de los cirróticos con ascitis. Los factores que pueden promover la traslocación bacteriana son fundamentalmente el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, sobre todo, en relación

CORRESPONDENCIA

Marta Casado Martín
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas.
Paraje Torrecárdenas s/n. 04009 Almería.
Tfno. 950016884

mm.casado.m@gmail.com

con la alteración de la motilidad intestinal, así como los cambios estructurales de la mucosa intestinal y el incremento de la permeabilidad intestinal. Los gérmenes que más frecuentemente traslocan son las enterobacterias Gram-negativas, enterococos y estreptococos, siendo las bacterias más frecuentemente aisladas en los cirróticos, fundamentalmente en los pacientes con PBE⁹. Así, la descontaminación intestinal selectiva con antibióticos orales no absorbibles ha demostrado disminuir el riesgo de presentar una PBE, así como otras infecciones bacterianas¹⁰.

Disfunción inmune

La disfunción inmune tanto local, como sistémica, contribuye al riesgo de traslocación bacteriana y predispone a los pacientes cirróticos a presentar infecciones, no solo de origen intestinal, sino de otros focos diferentes⁶, siendo su origen multifactorial. La cirrosis hepática condiciona, dada la existencia de un shunting portosistémico, una disminución del aclaramiento, tanto de bacterias, como de productos bacterianos de origen portal y sistémico, dando lugar a una reducción de la función del sistema retículoendotelial localizado en el hígado⁶. Además los pacientes cirróticos con ascitis y unas cifras de proteínas en líquido ascítico menor de 1 gr/dl presentan un mayor riesgo de PBE, debido a una disminución en la capacidad bactericida del líquido ascítico¹¹.

Consecuencias de las infecciones bacterianas

Activación de la cascada inflamatoria

La traslocación bacteriana implica el acceso no solo de bacterias, sino también de productos bacterianos como endotoxinas, dando lugar a una activación de la cascada inflamatoria, lo cual lleva asociado un incremento de las citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral y a la activación del óxido nítrico, tanto en la circulación sistémica como esplácnica¹². Por otra parte la presencia de altos niveles de endotoxinas puede contribuir a la disfunción neutrofílica en pacientes con cirrosis descompensada y hepatitis alcohólica.

Consecuencias clínicas

Sepsis: Los pacientes con cirrosis hepática presentan un incremento del riesgo de desarrollar sepsis ante una infección, siendo además su mortalidad hospitalaria superior a la de los pacientes sin cirrosis. La cirrosis hepática constituye, por otra parte, un factor de riesgo independiente de mal pronóstico en los pacientes con sepsis, es más, en los pacientes con cirrosis hepática, la sepsis se ha asociado al fallo agudo sobre hepatopatía crónica, constituyendo una progresión del shock séptico, lo cual lleva asociado un muy mal pronóstico, constituyendo una causa frecuente de muerte en los pacientes cirróticos¹³.

Disfunción renal: El deterioro de la función renal tiene lugar en un tercio de los pacientes con PBE o infecciones

bacterianas no PBE, constituyendo un factor de riesgo independiente de mortalidad en las infecciones bacterianas. Así la mortalidad en los pacientes con PBE y disfunción renal se eleva hasta un 42%^{14,15}.

Hemorragia de origen variceal: En los pacientes cirróticos con hemorragia de origen variceal, las infecciones bacterianas se asocian a un mayor riesgo de fracaso en el control de la hemorragia, así como un mayor riesgo de recidiva hemorrágica precoz y mayor mortalidad en las cuatro primeras semanas¹⁶, es por ello, que se recomienda la administración de antibióticos de forma profiláctica en todos los pacientes cirróticos con hemorragia de origen variceal, con el fin de reducir el riesgo de recidiva hemorrágica, infección y mortalidad.

Otras consecuencias clínicas: Los pacientes con cirrosis, particularmente aquellos con infección bacteriana, muestran un deterioro de la coagulación de origen multifactorial¹⁷, así como encefalopatía hepática.

Tratamiento de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática

Peritonitis bacteriana espontánea

La PBE se define como la infección del líquido ascítico previamente estéril sin aparente fuente intraabdominal de infección. Su prevalencia se cifra en 10-30% de los ingresos hospitalarios de pacientes cirróticos con ascitis¹⁸. El diagnóstico de PBE se establece ante un recuento de polimorfonucleares (PMN) igual o mayor de 250/mm³ en líquido ascítico, constituyendo este hallazgo una indicación para el inicio de antibioterapia empírica. Diferentes estudios han identificado los subgrupos de pacientes cirróticos con ascitis con elevado riesgo de desarrollar PBE, como son los pacientes con mayor deterioro de la función hepática o una concentración de proteínas en líquido ascítico menor de 1 gr/dl. El pronóstico de la PBE ha mejorado de forma espectacular en los últimos 20 años, resolviéndose en la actualidad el 90% de los casos, con una supervivencia cifrada en 70-90%, y ello es debido fundamentalmente, a un diagnóstico precoz, así como el uso de antibioterapia más adecuada. A pesar de ello la mortalidad de la PBE sigue siendo alta, fundamentalmente debido a la aparición de complicaciones, como insuficiencia renal, fundamentalmente en pacientes con insuficiencia renal previa, fallo hepático progresivo o hemorragia digestiva. El desarrollo de insuficiencia renal constituye el factor predictivo más importante de mortalidad hospitalaria asociada a la PBE. Los pacientes que sobreviven a un episodio de PBE presentan un elevado riesgo de recurrencia, por lo que deben ser considerados potenciales candidatos a trasplante hepático, ya que la expectativa de vida tras el primer episodio de PBE es muy corta¹⁹.

Diagnóstico

La presentación clínica de la PBE depende del estadio

en el que se diagnostica. La mayor parte de los pacientes presentan signos y síntomas de infección peritoneal, como fiebre y dolor abdominal, aunque en estadios iniciales puede ser asintomática. Otros síntomas que pueden presentar un número no despreciable de pacientes son: encefalopatía hepática, hemorragia digestiva, shock séptico e insuficiencia renal. Es por ello, que se recomienda la realización de una paracentesis diagnóstica con el fin de descartar la presencia de PBE en todos los pacientes con ascitis y dolor abdominal, signos sistémicos de infección, encefalopatía hepática o deterioro de la función renal. El diagnóstico de PBE se establece ante un recuento igual o mayor 250 PMN/mm³ en líquido ascítico. Las determinaciones de LDH y glucosa en líquido ascítico, así como de proteínas totales, es importante para establecer el diagnóstico diferencial entre PBE y peritonitis bacteriana secundaria, siendo las características del líquido ascítico en ésta última: (al menos dos de los siguientes hallazgos) niveles de glucosa inferiores a 50 mg/dl, proteínas totales mayores de 10 gr/L o LDH mayor que la sérica. Además suele presentar cultivo polimicrobiano. En la PBE los cultivos del líquido ascítico son positivos en 40-80%, siendo los gérmenes más frecuentemente aislados los Gram negativos, fundamentalmente *E. Coli*, *Klebsiella* y enterobacterias¹⁸.

Tratamiento

El tratamiento de la PBE debe iniciarse de forma inmediata al diagnóstico, siendo en la actualidad las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) el tratamiento empírico de elección, debido a su espectro y baja toxicidad. Más recientemente, la combinación amoxicilina-clavulánico ha demostrado ser tan eficaz como la cefotaxima en el tratamiento de la PBE. En relación a las quinolonas, el ofloxacino administrado de forma oral ha mostrado ser tan eficaz como la cefotaxima intravenosa en el tratamiento de la PBE no complicada, es decir, aquella definida por la ausencia de hemorragia gastrointestinal, encefalopatía hepática, íleo, shock séptico y una creatinina sérica menor de 3 mg/dl. El tratamiento antibiótico debe mantenerse al menos durante 5 días, aunque en estudios prospectivos en los que el recuento de PMN se ha monitorizado, el tiempo medio de resolución de la PBE fue de 8 días.

La disfunción renal, la cual tiene lugar en un tercio de los pacientes con PBE, constituye un factor importante predictivo de mortalidad. En este sentido, un reciente estudio ha demostrado, que la expansión con albúmina intravenosa en los pacientes con PBE reduce la incidencia del deterioro de la función renal, así como la mortalidad hospitalaria, fundamentalmente en pacientes con deterioro previo de la función renal o cifras de bilirrubina elevadas, es decir pacientes considerados como de alto riesgo¹⁵. Por otra parte, se recomienda evitar los procedimientos que reduzcan el volumen sanguíneo arterial efectivo como son los diuréticos y la paracentesis de gran volumen, al estar la disfunción renal relacionada con el empeoramiento de la vasodilatación arterial²⁰.

En los últimos años estamos asistiendo a importantes cambios en la epidemiología y el perfil de resistencia a los

antibióticos de las bacterias responsables de la PBE²¹.

El uso de profilaxis antibiótica con norfloxacino ha modificado la epidemiología microbiana en las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática, no solo por el incremento de las infecciones por bacterias Gram-positivas, sino también por un incremento de las infecciones por organismos resistentes a quinolonas o a trimetropin/sulfametoxazol, pudiendo dar lugar a infecciones graves en la actualidad²². Por otra parte las infecciones por estafilococos meticilin-resistente se han asociado a la profilaxis previa con norfloxacino y antibioterapia previa. Por ello, se recomienda añadir vancomicina al tratamiento de la PBE en pacientes con profilaxis previa con norfloxacino en los que fracasa el tratamiento empírico inicial.

Por otra parte, el creciente tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática y complicaciones graves en unidades de cuidados intensivos, fundamentalmente en relación con los programas de trasplante hepático, ha supuesto un cambio adicional en el espectro de infecciones en los pacientes cirróticos, fundamentalmente en relación al uso de procedimientos invasivos. A ello se añade la aparición de nuevas opciones terapéuticas invasivas en la cirrosis hepática como el TIPS, la ligadura con bandas de las varices o la ablación percutánea de los tumores hepáticos, tratamientos que se asocian frecuentemente con la aparición de infecciones bacterianas.

Un problema emergente, probablemente más relevante, lo constituye el incremento en los últimos años de la incidencia de infecciones causadas por enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro expandido, cuyas enzimas hidrolizan la cefotaxima y otras cefalosporinas y penicilinas de amplio espectro, haciendo estos antibióticos clínicamente ineficaces. Esto ha originado un cambio de escenario en la PBE y la eficacia de los antibióticos usados de forma empírica. En un estudio llevado a cabo recientemente en Barcelona, que incluía un total de 500 infecciones bacterianas en pacientes cirróticos, se detectaron 8 casos de enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro expandido, fundamentalmente en infecciones nosocomiales. Así la eficacia del tratamiento antibiótico empírico fue inferior en este grupo. Es por lo tanto posible que la eficacia de las guías actuales publicadas para el tratamiento de la PBE esté en duda, sobre todo en las PBE de origen nosocomial²³. Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por gérmenes multi-resistentes son: hospitalización reciente, exposición previa a antibióticos y profilaxis con quinolonas. Es por ello que puede ser inapropiado el uso de cefalosporinas de tercera generación de forma empírica en el tratamiento de la PBE en pacientes con elevado riesgo de infección por bacterias resistentes, fundamentalmente en infecciones nosocomiales, en las que se recomienda como tratamiento empírico antibióticos de amplio espectro como carbapenems, y dependiendo del patrón local de resistencia, un glicopéptido²⁴.

Recientemente, hemos llevado a cabo en nuestro centro un estudio que incluía una evaluación prospectiva de la totalidad de infecciones bacterianas diagnosticadas en los pacientes con cirrosis hepática en nuestra unidad de

hospitalización, en el periodo comprendido entre Junio del 2009 y Junio del 2010. La mitad de los ingresos hospitalarios de los pacientes cirróticos fue por infección bacteriana, de ellos tan solo la mitad presentaban signos clínicos de infección. Los pacientes con infección presentaban una función hepática peor que los no infectados, así como una mayor estancia hospitalaria. En la mitad de los episodios de infección se obtuvieron cultivos positivos, de ellos la mitad fueron gérmenes Gram-positivos y un 61% de los cultivos positivos eran microorganismos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación (un tercio de ellas fueron nosocomiales).

Los resultados de este estudio ponen de nuevo de manifiesto el cambio al que estamos asistiendo en el espectro de bacterias causantes de infecciones en los cirróticos, y por lo tanto, la duda de la utilidad de las recomendaciones actuales de antibioterapia empírica, dada la elevada proporción de bacterias resistentes, si bien es cierto, que parece necesaria la realización de más estudios encaminados a evaluar los factores asociados a la adquisición de infecciones por bacterias resistentes.

Infección del tracto urinario

Los factores que predisponen al desarrollo de ITU en los pacientes cirróticos incluyen la presencia de catéteres uretrales, ascitis y sexo femenino. En la mayor parte de los casos las ITU son asintomáticas, siendo los gérmenes más frecuentemente involucrados las bacterias Gram-negativas y enterococos, en el caso de manipulación urinaria²⁵. El tratamiento empírico recomendado incluye cefalosporinas de tercera generación o bien la combinación amoxicilina-clavulánico. El tratamiento con ciprofloxacino no está recomendado en aquellos pacientes en tratamiento crónico profiláctico con quinolonas. En los últimos años estamos asistiendo a un incremento de la prevalencia de ITU ocasionadas por bacterias multi-resistentes, fundamentalmente en infecciones nosocomiales, lo cual supone un cambio en las recomendaciones en relación a la antibioterapia empírica en las ITU nosocomiales, de forma similar a lo comentado para la PBE, si bien es cierto que es necesario identificar factores de riesgo para el desarrollo de ITU multi-resistentes²³.

Neumonía

Los gérmenes causantes de las neumonías adquiridas en la comunidad en los pacientes con cirrosis hepática son similares a los de la población general, es por ello que el tratamiento empírico recomendado incluye cefalosporinas de tercera generación o amoxicilina-clavulánico junto con un macrólido, o bien levofloxacino. Los factores que predisponen al desarrollo de una neumonía nosocomial son la intubación traqueal, la encefalopatía hepática y el taponamiento esofágico, siendo los microorganismos gram-negativos y los estafilococos las bacterias más frecuentemente involucradas. En estos casos en los que existen factores que predisponen a la adquisición de una neumonía nosocomial, el tratamiento empírico recomendado incluye antibióticos eficaces contra la *Pseudomonas*²⁶.

Bacteriemia espontánea

Los organismos responsables de la bacteriemia espontánea en los cirróticos son los mismos que en la PBE, ya que al menos desde un punto de vista teórico, la bacteriemia espontánea es un paso previo en la colonización del líquido ascítico. Por lo tanto, el tratamiento empírico debe cubrir gérmenes Gram-negativos y estreptococos, siendo hasta ahora las cefalosporinas de tercera generación las recomendadas. De la misma manera que ocurre con la PBE y la ITU, en las bacteriemias nosocomiales, con elevado riesgo de bacterias multi-resistentes se recomienda el uso de un carbapenem^{22, 23}.

Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática

El intestino parece ser la principal fuente de bacterias causantes de la PBE y de otras infecciones por organismos Gram-negativos en los pacientes con cirrosis hepática, siendo la traslocación bacteriana el principal mecanismo involucrado en la patogénesis de dichas infecciones. Es por ello, que la profilaxis de las mismas se basa en la administración oral de antibióticos no absorbibles que eliminan o reducen las bacterias Gram-negativas del intestino, sin cambios en las Gram-positivas o anaerobios, es decir una descontaminación intestinal selectiva. Así, la administración a largo plazo de norfloxacino ha demostrado dar lugar a una reducción de las bacterias Gram-negativas de la flora fecal en los pacientes cirróticos²⁷. Dicha profilaxis debe ser restringida a los pacientes cirróticos con alto riesgo de infecciones por bacterias Gram-negativas, como son los pacientes con PBE previa y pacientes con hemorragia gastrointestinal.

Los pacientes con cirrosis hepática y hemorragia gastrointestinal presentan un elevado riesgo de desarrollar infecciones bacterianas durante o inmediatamente después del episodio de sangrado (44%). Por otra parte, las infecciones bacterianas han demostrado ser un factor predictivo de mortalidad precoz en los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. El metaanálisis de los 5 estudios que han evaluado la eficacia de la profilaxis antibiótica en pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva, muestra que su uso no solo se asocia con un descenso significativo de la incidencia de infecciones, sino con un incremento de la supervivencia²⁸. En la actualidad, el tratamiento profiláctico recomendado es la cefotaxima administrada de forma intravenosa, al haber demostrado ser superior al norfloxacino oral, particularmente en aquellos con enfermedad hepática más avanzada y hemorragia más grave^{28, 29}. La profilaxis antibiótica ha mostrado no sólo reducir la incidencia de infecciones bacterianas sino también la incidencia de recidiva hemorrágica precoz especialmente en pacientes con cirrosis hepática avanzada.

Los pacientes con una baja concentración de proteínas totales en líquido ascítico (<1 gr/dl) constituyen un segundo grupo de pacientes que puede beneficiarse de la descontaminación intestinal selectiva. En este grupo

de pacientes, diferentes estudios han mostrado que la administración de antibióticos orales disminuye la incidencia de infecciones bacterianas³⁰. Sin embargo, en la actualidad no hay datos suficientes para sustentar la recomendación de la profilaxis antibiótica de forma generalizada en este grupo de pacientes, debido a la heterogenicidad de los estudios publicados³¹. En este sentido, parece ser que en el subgrupo de pacientes con insuficiencia hepática avanzada o disfunción circulatoria grave, la profilaxis primaria con norfloxacino sí se asocia con una disminución significativa de la probabilidad de presentar una PBE y síndrome hepatorenal al año, así como con un incremento significativo de la supervivencia a los 3, 6 y 12 meses¹⁰.

Los pacientes que han sufrido un episodio de PBE constituyen otro grupo de pacientes subsidiarios de descontaminación intestinal selectiva a largo plazo, con el objeto de prevenir un nuevo episodio de PBE ya que la recurrencia de la misma al año es del 70%. Esta profilaxis debe iniciarse tras la resolución del primer episodio de PBE, habiendo demostrado ser coste-efectiva, y debe mantenerse hasta que desaparezca la ascitis o hasta el trasplante hepático³².

Alternativas a la profilaxis antibiótica

Con el objetivo de limitar el uso de antibióticos y por lo tanto, reducir la incidencia de bacterias resistentes en los pacientes con cirrosis hepática, en los últimos años se han intentado desarrollar vías de tratamiento "no antibióticas". La mayor parte de estas estrategias van encaminadas a reducir la traslocación bacteriana, es decir a reducir el sobrecrecimiento bacteriano o a cambiar la composición de la flora intestinal²⁷.

Entre ellas, el propranolol ha demostrado acortar el tiempo de tránsito intestinal, así como disminuir el sobrecrecimiento bacteriano y la traslocación en ratas cirróticas, si bien es cierto que no ha demostrado disminuir la incidencia de infecciones. Sin embargo, parece que los pacientes respondedores al beta-bloqueo tienen un riesgo significativamente menor de desarrollar PBE que los no respondedores^{33, 34}. Otras sustancias que pueden corregir el sobrecrecimiento bacteriano en los pacientes cirróticos son los probióticos y los ácidos biliares²⁷.

Recomendaciones actuales de la EASL en el manejo de la PBE

- Se recomienda la realización de una paracentesis diagnóstica en todos los pacientes cirróticos con ascitis para descartar PBE. Adicionalmente debe realizarse en pacientes con hemorragia digestiva, shock, fiebre, u otros signos de inflamación sistémica, síntomas gastrointestinales, empeoramiento de la función renal o hepática y encefalopatía hepática.

- Deben realizarse hemocultivos en todos los pacientes con PBE antes de iniciar antibioterapia, dada la elevada frecuencia de cultivos negativos de líquido ascítico.

- Se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico inmediatamente tras el diagnóstico de PBE. El antibiótico de primera línea recomendado son las cefalosporinas de tercera generación. Otras opciones alternativas incluyen: amoxicilina-clavulánico y quinolonas como el ciprofloxacino y el ofloxacino, excepto en pacientes con tratamiento antibiótico profiláctico previo o en PBE nosocomiales.

- Debe sospecharse fracaso del tratamiento antibiótico ante un empeoramiento de los signos y síntomas clínicos y/o una ausencia de reducción o incremento de la cifra de polimorfonucleares en líquido ascítico, comparada con la cifra de los mismos en el diagnóstico. Este fracaso puede ser debido a la existencia de un germen resistente o a la existencia de una peritonitis bacteriana secundaria. Es por ello, que una vez que se haya descartado ésta, se recomienda la utilización de antibióticos según antibiograma si el cultivo es positivo o cambiar a antibióticos de amplio espectro. También se recomienda el uso de albúmina junto a los antibióticos con el objeto de prevenir el síndrome hepatorenal.

- En los pacientes con hemorragia digestiva y enfermedad hepática avanzada, la ceftriaxona es el antibiótico profiláctico de elección, mientras que en los pacientes con enfermedad hepática menos avanzada puede utilizarse el norfloxacino u otra quinolona.

- Los pacientes con enfermedad hepática avanzada y proteínas totales en líquido ascítico <1.5 g/dl deben recibir profilaxis a largo plazo con norfloxacino. En pacientes con enfermedad hepática menos avanzada la utilidad de dicha profilaxis no está establecida.

- Los pacientes con un episodio previo de PBE deben recibir profilaxis antibiótica con norfloxacino y deben ser evaluados para trasplante hepático³⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borzio M, Salerno F, Piantoni F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33:41-48.
2. Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyden HC, et al. Population based study of the risk and short term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1357-1361.
3. Yosida H, Hamada T, Inzuka S, et al. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:2067-2071.
4. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2193-2197.
5. Foreman MG, Manino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the national hospital discharge survey. *Chest* 2003; 124:1016-1020.

6. Tandon P and Garcia-Tsao G, Pathogenesis of acute bacterial infections and consequences in cirrhosis. In: Arroyo V, Abraldes JG, Ginés P, Sanchez-Tapias JM, Forn X, Bataller R, Rodés J, editors. *Treatment of liver diseases*. Barcelona, Spain: Ars Medica; 2009. P. 211-219.
7. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin. *Epidemiol Infect* 2001; 127:443-450.
8. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:257-275.
9. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133:818-824.
10. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5:634-637.
11. Wiest R, Cadelina G, Milstien S, et al. Bacterial translocation up-regulated GPT- cyclohydrolase I in mesenteric vasculature of cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 38:1508-1515.
12. Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50:2022-2033.
13. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20:1495-1501.
14. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403-409.
15. Bernard B, Cadranel JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108:1828-1834.
16. Monalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002; 37:463-470.
17. Navasa M, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 2004; 277-280.
18. Tito LL, Rimola A, Ginés P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8:27-31.
19. Ruiz del Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Cardiovascular, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38:1210-1218.
20. Fernández-Gómez J, Acevedo J. Treatment of acute bacterial infections in cirrhosis. In: Arroyo V, Abraldes JG, Ginés P, Sanchez-Tapias JM, Forn X, Bataller R, Rodés J, editors. *Treatment of liver diseases*. Barcelona, Spain: Ars Medica; 2009. P. 221-230.
21. Fernández J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-148.
22. Acevedo J, Fernández J, Castro M, et al. Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection. *J Hepatol* 2009; Suppl 1: vol 50:S5.
23. Campillo B, Richardet JP, Kheo T, et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *CID* 2002; 35:1-10.
24. Rabinovitz M, Prieto M, Gavalier JS, et al. Bacteriuria in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1992; 16:73-76.
25. Panés J, Terés J, Bosch J, et al. Efficacy of balloon tamponade in the treatment of gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive patients. *Dig Dis Sci* 1988; 33:454-459.
26. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005; S85-S89.
27. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a metaanalysis. *Hepatology* 1999; 29:1655-1661.
28. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131:1049-1056.
29. Soriano G, Guarner C, Teixidó M, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100:477-481.
30. Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 1990; 12:716-724.
31. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32:142-153.
32. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 31:43-48.
33. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:902-908.
34. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:397-417.