

María Poca, Germán Soriano, Carlos Guarner

Unidad de Hepatología. Servicio de Patología Digestiva. Hospital Santa Creu i Sant Pau Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona

Introducción

Las infecciones bacterianas constituyen una de las complicaciones más graves de la cirrosis, ya que su incidencia en pacientes hospitalizados es muy elevada, así como la mortalidad. Entre un 30% y 50% de estos pacientes presentan infección en el momento del ingreso o bien la desarrollarán durante la hospitalización. Las infecciones bacterianas constituyen además una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el paciente cirrótico, siendo esta última cinco veces superior que en los pacientes cirróticos no infectados¹. La infección urinaria, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), las infecciones respiratorias y la bacteriemia espontánea son las infecciones más frecuentes en estos pacientes^{1,2}. Es extremadamente importante el diagnóstico precoz de la infección, por lo que en la tabla 1 se muestran las pruebas diagnósticas a realizar en el paciente cirrótico ante cualquier sospecha de infección. Estas medidas permiten establecer un diagnóstico y tratamiento precoces.

Peritonitis bacteriana espontánea

La PBE se define como la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de perforación o foco séptico intraabdominal aparente³. Esta complicación se presenta frecuentemente en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología con ascitis, aunque también puede aparecer en otras enfermedades que cursan con ascitis y baja concentración de proteínas en el líquido ascítico, como son el síndrome nefrótico o la insuficiencia hepática aguda fulminante⁴. En realidad, se trata de una de las complicaciones más graves de la cirrosis y una de las causas más frecuentes de morbimortalidad. La importancia de un buen manejo clínico de los pacientes infectados se demuestra con la drástica reducción en la mortalidad observada en las últimas décadas, ya que ha descendido del 100% de

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer la importancia clínica que representa el desarrollo de infecciones bacterianas en el paciente con cirrosis.
- » Conocer las infecciones bacterianas más frecuentes en la cirrosis.
- » Facilitar una guía de actuación diagnóstica y terapéutica ante la sospecha de infección bacteriana en el paciente con cirrosis.

REFERENCIAS CLAVE

1. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203-17.
2. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
3. 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.

los casos en la década de los 70, al 10-20% en la actualidad⁵.

Patogenia de la PBE

La mayoría de los episodios de PBE son causados por gérmenes aerobios gramnegativos, fundamentalmente *Escherichia coli*, siendo el propio intestino de los pacientes la fuente de infección. Esto es debido a que los pacientes con cirrosis presentan gra-

TABLA 1. Pruebas diagnósticas ante la sospecha de infección en paciente con cirrosis

- 1 Hemograma completo.
- 2 Determinación de pruebas hepáticas y función renal.
- 3 Hemocultivos.
- 4 Sedimento de orina.
- 5 Paracentesis diagnóstica.
- 6 Radiografía de tórax.
- 7 Valoración de catéteres.

ves alteraciones en los mecanismos de defensa antibacterianos, tanto intestinales, como sistémicos y del propio líquido ascítico. Destacan las alteraciones en la motilidad intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, la traslocación bacteriana, las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunitaria locales y sistémicos y la instrumentación, a la que se ven sometidos la mayoría de los pacientes durante el ingreso hospitalario por cualquier causa⁵. La figura 1 muestra un esquema de la patogenia de la PBE.

Alteraciones en la motilidad intestinal. Sobrecrecimiento bacteriano intraluminal

Los pacientes con cirrosis presentan un enlentecimiento en el tiempo de tránsito intestinal, que se ha atribuido a diversos factores⁶. Este trastorno conduce a un fallo de aclaramiento que favorece el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) en la cirrosis (ocurre hasta en un 40% de los pacientes), especialmente en aquellos con ascitis e insuficiencia hepática más avanzada (Child-Pugh C). De hecho, se ha comprobado que estos pacientes tienen una mayor incidencia de PBE en el seguimiento⁷. Los fármacos que aceleran el tránsito intestinal, como los procinéticos y el propranolol, disminuyen la incidencia de SBI.

Alteraciones estructurales y funcionales de la barrera intestinal

En condiciones normales, la integridad de la barrera intestinal es el mecanismo fisiológico fundamental que evita que los gérmenes intestinales sean capaces de atravesar la pared intestinal. En

pacientes con cirrosis la permeabilidad intestinal está incrementada. Si bien en estos pacientes se han descrito alteraciones estructurales de la mucosa intestinal, los trastornos funcionales, como el daño oxidativo, la activación del sistema inmune local, la liberación de citocinas y la endotoxemia parecen jugar un papel importante⁸.

Traslocación bacteriana

La traslocación bacteriana es el fenómeno clave en la patogenia de la PBE y se define como el paso de bacterias desde la luz intestinal, hasta los ganglios linfáticos del mesenterio. Una vez superado este filtro bacteriano, las bacterias pueden alcanzar la sangre y provocar bacteriemias prolongadas, e incluso llegar a colonizar el líquido ascítico⁹.

Alteraciones inmunitarias sistémicas y del sistema reticuloendotelial

En la cirrosis hepática se han descrito alteraciones de la inmunidad humoral y celular, como disminución en la síntesis de factores del sistema del complemento, trastornos en la quimiotaxis leucocitaria, de su capacidad fagocítica y disminución de la actividad del sistema reticuloendotelial. Éste se localiza en un 90% en los macrófagos hepáticos (células de Kupffer). En los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, una proporción importante de la sangre procedente del territorio esplácnico alcanza la circulación general, a través de *shunts* portosistémicos, sin atravesar los sinusoides, lugar donde las células de Kupffer deberían fagocitar las bacterias procedentes del intestino⁵.

Mecanismos de defensa del líquido ascítico

El líquido ascítico posee una actividad opsonizante y bactericida, que supone un mecanismo de defensa básico frente al desarrollo de la infección. Tras la llegada de un germen al líquido ascítico, se activa este sistema a través de la vía alternativa del complemento estimulada por los lipopolisacáridos de la pared de los bacilos gramnegativos. La capacidad bactericida está en relación directa con la concentración de proteínas y niveles de complemento, por lo que aquellos pacientes con proteínas en líquido ascítico menores de 1 g/dl o niveles bajos de C3 son los que mayor predisposición presentan para el desarrollo de PBE¹⁰.

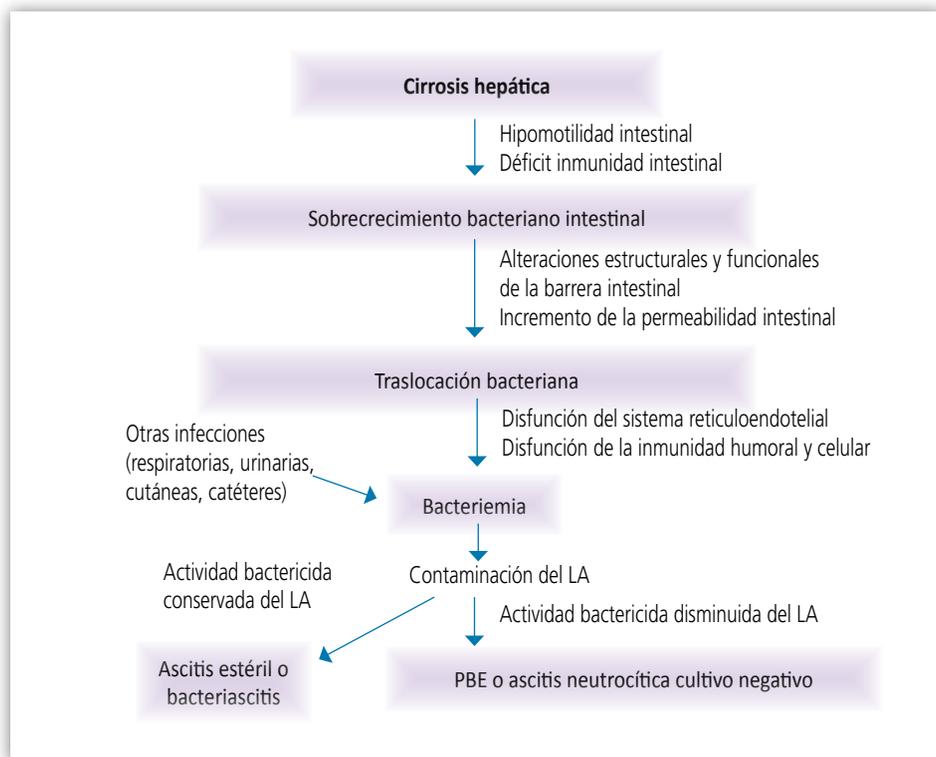


Figura 1. Esquema de la patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea.

Factores predisponentes

El riesgo de desarrollar un episodio de PBE no es el mismo para todos los pacientes con cirrosis hepática. Se han descrito múltiples factores predisponentes para la infección (tabla 2). La gravedad de la insuficiencia hepática es el factor predisponente más importante, ya que más del 70% de los pacientes con PBE pertenecen al grado C de la clasificación de Child-Pugh⁵. El alcoholismo y la malnutrición son también factores importantes al propiciar alteraciones en los mecanismos de defensa antibacteriana. La instrumentalización, a la que son sometidos los pacientes cirróticos (sondaje vesical, catéteres endovenosos, endoscopias terapéuticas, etc.) durante el curso de su hospitalización por otras causas (hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, ascitis e insuficiencia renal), es también un factor a considerar. La instrumentalización está variando de forma considerable la microbiología de las infecciones intrahospitalarias en el paciente con cirrosis¹¹. Por ello, es conveniente evitar maniobras invasivas que

no sean imprescindibles y retirar vías y catéteres en cuanto la situación clínica del paciente lo permita².

Los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva presentan una elevada incidencia de infecciones bacterianas y de PBE. El 20% de los pacientes con hemorragia digestiva presentan una infección en el momento del ingreso hospitalario y entre el

TABLA 2. Factores predisponentes de infección bacteriana y/o PBE en la cirrosis

- › Gravedad de la enfermedad hepática.
- › Instrumentalización.
- › Malnutrición y alcoholismo.
- › Hemorragia gastrointestinal.
- › Ascitis y proteínas totales en líquido ascítico bajas (<15 g/l).
- › Episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea.

35-60% de ellos desarrollarán una infección nosocomial durante los primeros días de ingreso⁵. Este hecho es importante, por cuanto justifica la necesidad de efectuar una profilaxis adecuada en este subgrupo de pacientes (ver más adelante).

La concentración de proteínas en el líquido ascítico es el factor predisponente más importante para el desarrollo del primer episodio de PBE^{11,12}. Más de la mitad de los pacientes con proteínas totales en el líquido ascítico inferior a 15 g/l presentarán esta complicación durante el primer año de seguimiento, especialmente si presentan una bilirrubina sérica elevada (superior a 3,2 mg/dl) o una cifra de plaquetas disminuida (inferior a 98.000/mm³)¹³.

Es importante también tener presente que aquellos pacientes que sobreviven a un primer episodio de PBE tienen una alta probabilidad de recidiva de la infección. De hecho, entre el 35% y el 69% de estos pacientes desarrollan otro episodio de PBE en el plazo de un año¹⁴, si no se toman medidas preventivas o son sometidos a trasplante hepático, si el paciente cumple criterios de trasplante.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas características de infección peritoneal —fiebre y dolor abdominal—, solo las presentan aquellos pacientes con infección avanzada. En muchos casos, sin embargo, la infección se detecta en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos⁵.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Es importante que el diagnóstico se realice precozmente, ya que el tratamiento precoz es mucho más efectivo y mejora el pronóstico del paciente. Por ello, debe realizarse una paracentesis con intención diagnóstica (tabla 3) a todo paciente cirrótico con ascitis que ingresa en el hospital, así como a los pacientes ingresados que desarrollan signos o síntomas sugestivos de infección (fiebre, dolor abdominal, encefalopatía hepática o deterioro del estado general) o muestran alteraciones en los parámetros de laboratorio como insuficiencia renal, acidosis o leucocitosis⁵.

El diagnóstico de la PBE se basa en la determinación del recuento de polimorfonucleares (PMN) y en el cultivo del líquido ascítico^{5,11}. Recientemente, se ha propuesto la utilización de tiras reactivas, usadas previamente para el cribado de la infección urinaria, para el diagnóstico precoz, ya que en el caso

TABLA 3. Indicaciones de la paracentesis diagnóstica en la cirrosis

- ▶ Paciente con primer episodio de ascitis.
- ▶ Paciente con cirrosis y ascitis que ingresa en el hospital.
- ▶ Paciente ingresado que presenta signos o síntomas de infección.
- ▶ Paciente ingresado que presenta deterioro clínico.
- ▶ Paciente ingresado que presenta alteraciones analíticas de la función renal y del hemograma.

de ser positiva se puede iniciar inmediatamente el tratamiento empírico¹⁵. En cualquier caso, el diagnóstico deberá ser confirmado mediante la cuantificación de polimorfonucleares en líquido ascítico, ya que puede haber falsos negativos o positivos según la sensibilidad de la tira reactiva utilizada.

Recuento de PMN en líquido ascítico: El diagnóstico de PBE se establece con un recuento de PMN superior a 250/mm³. De hecho, esta situación constituye una clara indicación para iniciar tratamiento antibiótico empírico. En pacientes con ascitis hemorrágica (ascitis de aspecto hemático con recuento de hematíes superior a 10.000/mm³, consecuencia de paracentesis traumática, coagulopatía severa o neoplasia concomitante) se debe aplicar un factor de corrección de 1 PMN por cada 250 hematíes en líquido ascítico¹¹.

Cultivo de líquido ascítico: La tinción de Gram solo es positiva en el 5% de los casos de PBE, debido probablemente a que la concentración de gérmenes es muy baja en los estadios iniciales de la infección. Por este motivo, es necesario el cultivo. El cultivo convencional del líquido ascítico es positivo en menos del 50% de los casos, de ahí que deba realizarse siempre inoculación de 10 cm³ del líquido en cada frasco de hemocultivo en ambiente aerobio y anaerobio en la cabecera del paciente¹⁶. Este método aumenta la sensibilidad del procedimiento (figura 2b).

En función de las características del líquido ascítico (PMN y cultivo), se han descrito diferentes variantes de infección (tabla 4), con una evolución clínica, pronóstico y tratamiento diferentes^{5,11}.

- ▶ **PBE con cultivo positivo:** El recuento de PMN en líquido ascítico es mayor de 250/mm³ y el



Figura 2. La paracentesis constituye un procedimiento básico para el diagnóstico de las infecciones del líquido ascítico. La sensibilidad diagnóstica se incrementa notablemente cuando la siembra del líquido ascítico se realiza en frascos de hemocultivo a la cabecera del paciente.

cultivo es positivo. Si bien se han descrito casos de resolución espontánea, los pacientes deben ser tratados con el antibiótico empírico adecuado.

- ▮ PBE con cultivo negativo o ascitis neutrocítica con cultivo negativo:** El recuento de PMN en líquido ascítico es mayor de $250/\text{mm}^3$, en ausencia de tratamiento antibiótico previo o de otra causa que aumente los PMN en líquido ascítico, como el hepatocarcinoma, la carcinomatosis peritoneal, la tuberculosis o la pancreatitis, y el cultivo es negativo. A pesar de la negatividad del cultivo, se considera una verdadera infección, ya que la evolución clínica y la mortalidad a corto y largo plazo es similar a la de los pacientes con PBE y cultivo positivo. Si se practicara una segunda paracentesis, sin recibir tratamiento antibiótico empírico, en más del 30% de los casos el cultivo sería positivo, lo que justifica que estos pacientes deban ser sometidos a tratamiento antibiótico.

- ▮ Bacteriascitis monomicrobiana:** Es la colonización del líquido ascítico por una bacteria sin reacción inflamatoria secundaria (recuento de PMN menor de $250/\text{mm}^3$). Solo los pacientes sintomáticos, es decir con fiebre, dolor abdominal o encefalopatía, deben ser tratados con antibióticos, ya que podrían evolucionar a una verdadera PBE. Aunque en los pacientes asintomáticos el cultivo suele negativizarse espontáneamente, es importante una segunda paracentesis para confirmar la negativización del cultivo en todos los casos.

- ▮ Bacteriascitis polimicrobiana:** Se produce como consecuencia de una punción inadvertida de un asa intestinal durante la paracentesis. Se define cuando el recuento de PMN es normal y el cultivo es positivo para dos o más gérmenes. Es una entidad poco conocida e infrecuente, generalmente con buena evolución clínica. La necesidad de realizar tratamiento antibiótico de amplio espectro no está claramente definida en la literatura y dependerá de la evolución clínica del paciente.

- ▮ Peritonitis bacteriana secundaria:** La peritonitis bacteriana secundaria (PBS) ocurre por el paso directo de gérmenes al líquido ascítico debido a la perforación de una víscera hueca o de un absceso intraabdominal. En la PBE el inóculo bacteriano es escaso y comúnmente se trata de bacterias aerobias. En cambio, en la PBS el inóculo bacteriano es elevado y el cultivo suele ser positivo para más de un germen, pudiendo detectarse además gérmenes anaerobios. A pesar de que la PBS solo representa el 15% de las peritonitis en los pacientes cirróticos, es de gran trascendencia el diagnóstico diferencial de esta entidad con la PBE, ya que la actitud terapéutica es diferente¹⁷.

El diagnóstico diferencial se basa inicialmente en el análisis del líquido ascítico. La tabla 5 muestra los criterios de sospecha de PBS¹⁸. Si no disminuyen más del 25% los PMN en el líquido ascítico a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico, debe considerarse la posibilidad de PBS, la aparición de resistencias al tratamiento antibiótico o una sobreinfección bacteriana.

Ante la sospecha clínica o analítica de PBS deberán realizarse técnicas de imagen para confirmar o descartar una perforación de víscera hueca o la presencia de un foco séptico. La técnica más utilizada actualmente es la TAC abdominal. A diferencia de

TABLA 4. Variantes de infección del líquido ascítico

	Cultivo del líquido ascítico	PMN en líquido ascítico (/mm ³)
Peritonitis bacteriana espontánea	+	> 250
Ascitis neutrocítica o PBE con cultivo negativo	-	> 250
Bacteriascitis monomicrobiana	+	< 250
Bacteriascitis polimicrobiana	+ (polimicrobiano)	< 250
Peritonitis bacteriana secundaria	+ (polimicrobiano)	> 250

la PBE, en todo paciente con PBS siempre debe valorarse la cirugía o bien el drenaje percutáneo con control radiológico (en el caso de absceso abdominal) lo más precoz posible, en función del grado de insuficiencia hepática y la presencia de patologías asociadas¹⁷. La mortalidad de los pacientes con PBS sometidos a cirugía, sobre todo precoz, es menor que la de los pacientes sometidos a tratamiento médico, especialmente si son Child-Pugh A o B¹⁷. El tratamiento antibiótico asociado de la PBS consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro (para cubrir gérmenes gramnegativos, enterococos y anaerobios), por ejemplo piperacilina/tazobactam o bien imipenem/cilastatin.

Pronóstico

La mortalidad hospitalaria de los pacientes con cirrosis que desarrollan una PBE ha disminuido notablemente en las últimas tres décadas. Así, a principios de los años setenta la mortalidad era prácticamente del 100% de los casos, siendo actualmente alrededor del 10-20%. Esta importante mejoría se debe al mejor conocimiento de la enfermedad. El alto índice de sospecha de PBE existente hoy en día, comporta un diagnóstico y tratamiento precoces en la mayoría de los casos. La identificación y control de las complicaciones asociadas a la cirrosis han contribuido igualmente a mejorar el pronóstico⁵.

Desafortunadamente, el pronóstico de los pacientes que sobreviven a un episodio de PBE sigue siendo infausto a largo plazo. De hecho, la supervivencia de dichos pacientes es de un 30% al año de seguimiento¹⁸, por lo que estos pacientes deben ser siempre evaluados para trasplante hepático.

Tratamiento

Medidas generales

En la actualidad la PBE se considera una complicación que requiere tratamiento hospitalario¹¹. De-

TABLA 5. Criterios de sospecha de peritonitis bacteriana secundaria en pacientes con cirrosis

<p>› Criterios analíticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteínas >10 g/l • Glucosa <50 mg/dl • LDH >225 mU/ml • Fosfatasa alcalina >240 UI • CEA >5 ng/ml
<p>› Criterios microbiológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tinción de Gram positiva • Cultivo polimicrobiano
<p>› Respuesta terapéutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descenso de PMN <25% en líquido ascítico a las 48-72 horas del inicio del tratamiento

pendiendo del estado general y de la estabilidad del paciente, convendrá colocar vías intravenosas, fluidoterapia e incluso fármacos vasoactivos en aquellos pacientes que se encuentren en situación de *shock* séptico. En casos excepcionales puede ser necesaria incluso una vigilancia intensiva.

Antibioticoterapia

Es muy importante iniciar tratamiento antibiótico empírico inmediatamente después del diagnóstico de la PBE, debiéndose mantener hasta 24-48 horas después de confirmar la resolución de la infección mediante paracentesis y la normalización del recuento de PMN (superior a 250/mm³) (figura 3). Habitualmente la duración del tratamiento antibiótico oscila entre 5-10 días. El antibiótico que se debe emplear inicialmente de forma empírica debe ofrecer cobertura frente a los gérmenes habituales causantes de PBE (bacilos gramnegativos y cocos grampositivos). En cualquier paciente cirrós-

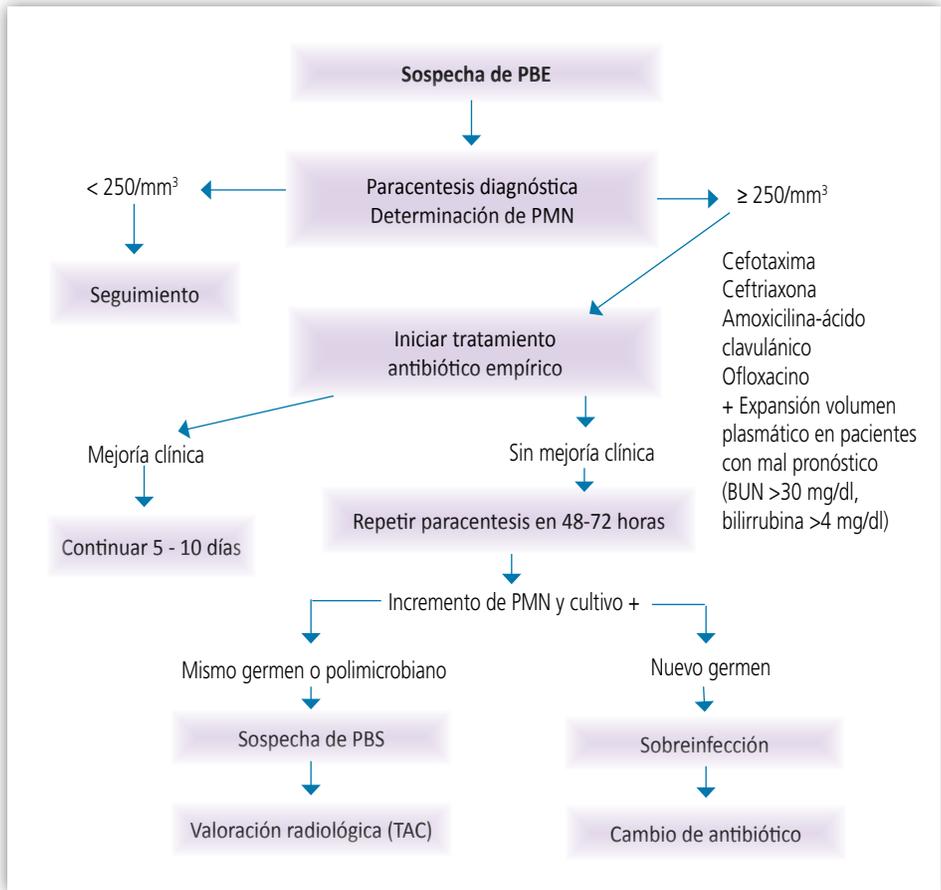


Figura 3. Manejo del paciente con peritonitis bacteriana espontánea.

tico, pero especialmente en aquellos con ascitis y en el contexto de una PBE, debe evitarse el uso de fármacos nefrotóxicos, como los aminoglicósidos y los antiinflamatorios no esteroideos.

CEFALOSPORINAS DE 3.ª GENERACIÓN

Las cefalosporinas de 3.ª generación están consideradas como el tratamiento de elección, ya que ofrecen una mayor tasa de resolución de la infección, menores complicaciones (nefrototoxicidad de los aminoglicósidos) y mayor supervivencia, que el tratamiento clásico de ampicilina asociada a un aminoglicósido¹⁹. El esquema más recomendado es cefotaxima 2 g/12 h o ceftriaxona 1-2 g/24 h intravenosos. Otras cefalosporinas (cefonicid, cef-tazidima, ceftizoxima) tienen eficacia similar, pero no son tan utilizadas en la práctica clínica habitual.

La resolución de la PBE con estos antibióticos es cercana al 90% de los casos.

AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO

A dosis de 1 g/8 horas en perfusión endovenosa ha demostrado ser tan eficaz como las cefalosporinas²⁰, permitiendo además el paso de tratamiento a vía oral tan pronto como se observe una mejoría clínica. Además, tiene la ventaja de ser mucho más económico que las pautas anteriores. La mayor cobertura de la amoxicilina-clavulánico sobre los cocos grampositivos (enterococos) puede reportar un beneficio adicional en pacientes en profilaxis con quinolonas. Datos recientes sobre la hepatotoxicidad de este fármaco podrían limitar su utilización.

QUINOLONAS

Algunos antibióticos orales pueden ser utilizados en el tratamiento de la PBE, cuando la situación clínica del paciente lo permite, es decir cuando el paciente no presenta signos de *shock*, íleo paralítico, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva o insuficiencia renal. En estos casos, la administración oral de ofloxacina (400 mg/12 horas por vía oral) puede ser una alternativa a las cefalosporinas. Este régimen posee la ventaja de un menor coste económico y la posibilidad de finalizar el tratamiento de forma ambulatoria²¹. La administración de ciprofloxacino endovenoso (200 mg/12 horas durante 7 días) u oral (500 mg/12 horas durante 5 días) tras dos días de tratamiento endovenoso también es efectivo en el tratamiento de la PBE²². Sin embargo, ninguno de los dos fármacos puede ser utilizado en pacientes que están en profilaxis con quinolonas o en pacientes con PBE que aparece en el curso de una hospitalización por otro motivo por la elevada frecuencia de resistencia.

Los pacientes sometidos a descontaminación intestinal selectiva con quinolona, como tratamiento preventivo, pueden desarrollar episodios de PBE causados habitualmente por cocos grampositivos o por gramnegativos resistentes a quinolonas. Aunque, actualmente en estos pacientes se utilizan cefalosporinas de tercera generación o amoxicilina-clavulánico, este cambio de espectro microbiológico podrá modificar la estrategia antibiótica en los pacientes sometidos a descontaminación intestinal, si se quieren mantener tasas de resolución de la PBE y supervivencia similares a la de los pacientes no sometidos a profilaxis con quinolona.

En la actualidad, los episodios de PBE nosocomial suelen ser causados por gérmenes resistentes a los antibióticos habituales en un porcentaje muy superior (15-30%), por lo que se está valorando iniciar tratamiento empírico con imipenem asociado o no a teicoplanina en estos pacientes.

Expansión del volumen plasmático con albúmina

Las principales complicaciones en el paciente cirrótico con PBE son el deterioro de la función hepática y de la función renal, que vienen definidas actualmente con la denominación de *acute on chronic liver failure*. De hecho, estos son los principales factores predictivos de mortalidad¹¹. El síndrome hepatorenal puede ocurrir hasta en un 30% de los pacientes.

Se ha demostrado que la expansión de volumen plasmático con albúmina humana a una dosis de 1,5 g/kg de peso intravenosa el primer día y 1 g/kg de peso el tercer día del inicio del tratamiento reduce la incidencia de insuficiencia renal y mejora la supervivencia en pacientes con PBE²³. Este tratamiento parece ser especialmente beneficioso en los pacientes con PBE que presentan elevación de la urea plasmática (BUN mayor de 30 mg) o de la bilirrubina sérica (mayor de 4 mg/dl).

Evaluación de la respuesta al tratamiento

El tratamiento se considera efectivo cuando se observa una reducción del recuento de PMN en líquido ascítico menor de 250/mm³, la normalización del hemograma y la negativización del cultivo del líquido ascítico¹¹. En caso de no resolución (10%), se debe proceder al cambio de tratamiento antibiótico de forma empírica o, si es posible, en función del antibiograma. Aun así, la mortalidad en estos casos es mucho más elevada (50-80%)¹¹. Por ello, se recomienda realizar una paracentesis de control a las 48 horas del inicio del tratamiento antibiótico para detectar el fallo del tratamiento de forma precoz. Aunque este dato no ha sido validado por ningún estudio, se considera que el recuento de PMN debe disminuir un mínimo de un 25%. Con esta estrategia, se consigue la curación de la PBE hasta en un 80-90% de los casos y la supervivencia a los 30 días por lo menos en el 80%⁵. Además del cambio de antibiótico, en caso de fracaso terapéutico se debe valorar siempre la posibilidad de PBS⁵, si es necesario mediante técnicas de imagen.

Infecciones urinarias

Entre el 10% y el 20% de los cirróticos ingresados presentan infecciones urinarias, siendo la mayor parte causadas por bacilos aerobios gramnegativos^{1,2}. El sexo femenino, el sondaje vesical y la ascitis importante son factores predisponentes para el desarrollo de una infección urinaria. Con frecuencia las infecciones urinarias en estos pacientes presentan escasa sintomatología local o son incluso asintomáticas, por lo que debe prestarse especial atención para su detección. Una medida recomendable es la realización de un sedimento de orina a todo paciente cirrótico que ingresa, especialmente si tiene ascitis tensa o precisa un sondaje vesical, y repetirlo ante cualquier deterioro de la situación general del paciente (aparición de encefalopatía o deterioro de la función renal).

Aunque la mayoría de los casos son leves, pueden dar lugar a graves consecuencias en pacientes con

cirrosis, ya que son la causa más frecuente de bacteriemias e incluso se ha sospechado que pueda ser la puerta de entrada de episodios de PBE extrahospitalarios²⁴. Por ello, toda infección urinaria debe ser tratada lo más precozmente posible con los antibióticos adecuados, después de obtener muestras de la orina para la realización de urinocultivo y, si existe repercusión general, de sangre para hemocultivo.

En las infecciones urinarias leves (vías bajas) las quinolonas, como la norfloxacina o el ciprofloxacino, o la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico por vía oral son una cobertura empírica adecuada. Cuando se dispone de la tinción de Gram del sedimento de orina, y se observan cocos grampositivos, la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico suele ser efectiva. El tratamiento por vía oral debe continuarse durante 7 días. En el caso de infecciones graves (vías altas), las cefalosporinas de tercera generación por vía endovenosa como cefotaxima o ceftriaxona serían el tratamiento empírico de elección si se observan bacilos gramnegativos en el sedimento y amoxicilina y ácido clavulánico por vía endovenosa si se observan cocos grampositivos. La duración total del tratamiento debería ser de 10 a 15 días.

Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias (neumonías, bronconeumonías y empiemas pleurales) constituyen otro grupo de infecciones frecuentes en la cirrosis hepática. Su incidencia se sitúa entre el 6% y el 9% de todos los cirróticos hospitalizados y se consideran infecciones graves con una elevada mortalidad^{1,2}. Entre los factores predisponentes destacan el alcoholismo activo, la encefalopatía hepática, el taponamiento esofágico y la intubación endotraqueal.

Como en otros grupos de pacientes, es importante hacer la distinción entre neumonías extrahospitalarias e intrahospitalarias (superior a 48 horas del ingreso), y además considerar si la neumonía se ha producido por aspiración². La importancia de esta clasificación reside en que los organismos responsables son distintos en cada caso y, por tanto, el tratamiento antibiótico empírico también. Este hecho es especialmente importante en el caso de las infecciones respiratorias, ya que en muchas ocasiones no se consigue el diagnóstico microbiológico del agente causal. Las bacterias más frecuentemente responsables de las neumonías extrahospitalarias, tanto en la población general como en los alcohólicos y probablemente en los cirróticos son los neumococos. En este sentido debe destacarse la creciente frecuencia de neumococos resistentes a la penicilina en nuestro medio. Otras bacterias res-

ponsables son *Hemophilus influenzae*, anaerobios, estafilococos, *Legionella spp.* y, especialmente en pacientes con cirrosis alcohólica avanzada, bacilos aerobios gramnegativos entre los que destaca *Klebsiella pneumoniae*. En las neumonías intrahospitalarias las bacterias más frecuentes en la población general son los bacilos aerobios gramnegativos (enterobacterias y *Pseudomonas spp.*) y *Staphylococcus aureus*².

Existen escasos datos disponibles sobre el tratamiento de las neumonías en los pacientes cirróticos. El tratamiento antibiótico empírico para una neumonía extrahospitalaria en un paciente cirrótico sin antecedentes de aspiración debería incluir una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxima o la ceftriaxona asociada o no a un macrólido según la gravedad del paciente y el grado de sospecha de neumonía por *Legionella*. En el caso del antecedente de aspiración, probablemente la asociación de una cefalosporina de tercera generación y clindamicina (600 mg/8 h *iv*) asegura una cobertura antibiótica adecuada. En las neumonías intrahospitalarias, la cobertura empírica puede consistir en una cefalosporina de tercera generación, valorando la ceftazidima en los pacientes sometidos a una mayor instrumentalización, principalmente intubación traqueal, asociada a clindamicina si existe el antecedente de aspiración, o a un macrólido en hospitales con alta incidencia de *Legionella* intrahospitalaria o si el paciente presenta una evolución desfavorable. La levofloxacina puede ser una alternativa a las cefalosporinas y el imipenem puede ser útil en los casos de aspiración y en los pacientes más graves.

Los pacientes cirróticos, generalmente con ascitis, desarrollan con frecuencia derrame pleural como consecuencia del paso del líquido ascítico a la cavidad pleural a través de defectos en el diafragma (hidrotórax). De forma similar a la PBE, este líquido pleural puede infectarse de forma espontánea dando lugar a un empiema pleural espontáneo²⁵. Se considera que las bacterias, principalmente bacilos aerobios gramnegativos como en el caso de la PBE, alcanzan el líquido pleural en el curso de una bacteriemia espontánea de origen principalmente intestinal o a partir del líquido ascítico infectado en el curso de una PBE. El diagnóstico se establece mediante la determinación de PMN (mayor de 500/mm³) y el cultivo del líquido pleural obtenido por toracocentesis²⁵. El tratamiento de esta entidad es idéntico al de la PBE: administración de antibióticos de amplio espectro como cefotaxima o ceftriaxona, no siendo necesaria la colocación de un drenaje torácico. Es importante, sin embargo, excluir un empiema secundario, en cuyo caso, ade-

más del tratamiento de la causa, puede ser necesario un drenaje torácico.

Bacteriemia

La bacteriemia es otra infección frecuente en los pacientes cirróticos, con una incidencia que oscila entre el 1% y el 10% de los pacientes ingresados en el hospital^{1,2}. Se distinguen dos tipos de bacteriemias, aquellas secundarias a maniobras terapéuticas y colocación de catéteres y las bacteriemias espontáneas. Estas últimas están causadas en la mayoría de los casos por bacilos aerobios gramnegativos de procedencia intestinal, mientras que los cocos grampositivos, especialmente *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, son las bacterias responsables de la mayoría de las bacteriemias secundarias².

La bacteriemia es una infección grave que requiere un tratamiento antibiótico empírico adecuado y lo más precoz posible. Ante la sospecha clínica de bacteriemia, que en los cirróticos puede presentarse de forma atípica, debe instaurarse un tratamiento antibiótico empírico después de practicar los cultivos pertinentes de sangre, orina y líquido ascítico. Es importante la realización de una exploración clínica cuidadosa y una valoración adecuada de los catéteres endovenosos. Si no se detecta un foco infeccioso primario debemos considerar que se trata de una bacteriemia espontánea e instaurar un tratamiento empírico con cefalosporinas de 3.ª generación, las nuevas quinolonas o la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico. Una vez se disponga de los resultados de los hemocultivos y los antibiogramas, el tratamiento se adecua a los criterios clínicos, microbiológicos y económicos. El tratamiento debe mantenerse de 10 a 14 días. En caso de infección de un catéter se ha de proceder a su retirada y puede ser necesario el tratamiento con un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina).

Celulitis

La celulitis es la infección de la piel con extensión en profundidad a la dermis y los tejidos subcutáneos. Se caracteriza por una zona de piel roja, caliente y dolorosa. Con frecuencia se origina debido a la sobreinfección bacteriana de una herida o úlcera, la insuficiencia venosa también puede favorecer la sobreinfección. Las infecciones de piel y partes blandas ocurren generalmente por inoculación externa, pero también pueden producirse desde un foco endógeno del organismo, por contigüidad e incluso por vía hemática.

La incidencia de celulitis en la cirrosis se sitúa entre el 8% y el 11%^{2,26}. En estudios retrospectivos se ha descrito una mortalidad de un 22%²⁶. Se han iden-

tificado como factores predictores independientes de mortalidad la presencia de insuficiencia hepática en un grado C de Child-Pugh y la presencia de ampollas hemorrágicas²⁶.

Respecto a la etiología, además de los gérmenes grampositivos, comúnmente implicados en las celulitis de los pacientes inmunocompetentes (*Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*), en los pacientes cirróticos hay que añadir los gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ...). Otro microorganismo a tener en cuenta es *Vibrio vulnificus*, que puede causar una infección muy grave con fascitis necrosante y mal pronóstico en la mayoría de casos.

El diagnóstico es principalmente clínico. También es recomendable el cultivo de la secreción de las ampollas. Solo hay que realizar pruebas de imagen con el fin de descartar complicaciones (radiografía convencional y TAC para descartar osteomielitis o presencia de gas; resonancia magnética (RM) para el estudio de la fascia profunda, (coleciones o necrosis). En caso de sospecha de necrosis hay que valorar el desbridamiento quirúrgico.

Debido a la gravedad de las infecciones del tejido celular subcutáneo en pacientes con cirrosis, se recomienda iniciar de forma precoz antibióticos activos frente a gramnegativos²⁷. Inicialmente se puede plantear el tratamiento con ceftriaxona 2 g/24 h + clindamicina 600 mg/8 h o amoxicilina-clavulánico o piperacilina/tazobactam 4 g/8 h o meropenem 1 g/6-8 h durante 7-10 días. En caso de alergia a β -lactámicos puede estar indicada la combinación de levofloxacino 500 mg + clindamicina. Las quinolonas están poco indicadas dada la elevada tasa de resistencias y muy especialmente en los casos en que el paciente sigue profilaxis con norfloxacino. En el caso de una infección de origen nosocomial debe añadirse vancomicina 1 g/12 h o linezolid 600 mg/12 h o tigerciclina 100 mg inicial y luego 50 mg/12 h. En caso de una infección por *Vibrio vulnificus*, iniciar tratamiento con doxicilina 200 mg inicial y luego 100 mg/24 h.

Profilaxis de las infecciones bacterianas

Es importante prevenir las infecciones bacterianas en pacientes de alto riesgo, habida cuenta del mal pronóstico de los pacientes cirróticos después de presentar una infección bacteriana o una PBE. Se han sugerido muchas medidas que podrían ayudar a la prevención de estas infecciones, como son la abstinencia alcohólica, reducir la estancia hospitalaria, evitar la instrumentalización innecesaria (sondajes, etc.), mejorar el estado nutricional de los pacientes y prevenir otras complicaciones de la cirrosis. No obstante, la administración de antibió-

TABLA 6. Indicaciones de la profilaxis antibiótica de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática y duración de la profilaxis

- ▮ Pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva durante 7 días.
- ▮ Pacientes que sobreviven a un episodio de PBE de forma indefinida o hasta el trasplante hepático.
- ▮ Pacientes cirróticos con ascitis y proteínas bajas en líquido ascítico (< 15 g/l) con enfermedad hepática grave (bilirrubina > 3,2 mg/dl o plaquetas < 98.000 mm³, hiponatremia < 130 mEq/l o insuficiencia renal con creatinina sérica > 1,2 mg/dl) de forma indefinida o hasta el trasplante hepático.

ticos orales o intravenosos es la medida profiláctica más efectiva². La descontaminación intestinal selectiva consiste en la administración de antibióticos orales poco absorbibles, como el norfloxacino, que conducen a la inhibición de los bacilos aerobios gramnegativos de la flora intestinal, preservando el resto de bacterias comensales.

La tabla 6 muestra los pacientes que se consideran candidatos a profilaxis antibiótica por su alto riesgo de desarrollar una PBE u otra infección grave. Estos incluyen los siguientes:

Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

El 20% de los pacientes con hemorragia digestiva que ingresan en el hospital están ya infectados y hasta el 30-60% pueden desarrollar una infección en los primeros días de hospitalización. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica para prevenir infecciones en estos pacientes, lo que mejora la supervivencia. El uso de norfloxacino 400 mg/12 h oral o por sonda nasogástrica durante 7 días es la pauta más aconsejable y la más aceptada actualmente, ya que disminuye la incidencia de infecciones de un 40% a un 10%²⁸. En los pacientes con hemorragia digestiva e insuficiencia hepática grave es más efectiva la administración de 1 g de ceftriaxona endovenosa cada 24 horas²⁹.

Pacientes con antecedente de PBE

Los pacientes que sobreviven a un episodio de PBE presentan una recurrencia al año de seguimiento del 35-70% según las diferentes series. La administración continuada de norfloxacino 400 mg/día disminuye la recurrencia de este cuadro clínico y el

coste sanitario³⁰. El efecto sobre la supervivencia a largo plazo no ha sido valorado, ya que estos pacientes deben ser siempre evaluados para trasplante hepático. La profilaxis previa con norfloxacino no determina una mayor incidencia de infecciones después del trasplante hepático.

Pacientes con proteínas bajas en líquido ascítico sin PBE previa

Los pacientes cirróticos con ascitis, sin antecedente previo de PBE y con niveles de proteínas en líquido ascítico inferiores a 15 g/l, tienen una elevada incidencia de PBE en el seguimiento, pero la profilaxis antibiótica, especialmente a largo plazo, había sido controvertida. Diversos estudios han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención del primer episodio de PBE en estos pacientes, especialmente en los pacientes que requieran una hospitalización prolongada³¹. Además, recientemente se ha demostrado que la profilaxis primaria en aquellos pacientes con insuficiencia hepática avanzada (bilirrubina sérica superior a 3,2 mg/dl o plaquetas superiores a 98.000/mm³)¹², hiponatremia grave o insuficiencia renal no solo disminuye la incidencia de PBE, sino que también previene el desarrollo del síndrome hepatorenal y mejora la supervivencia³². Se han de buscar tratamientos preventivos alternativos a los antibióticos (probióticos, prebióticos, etc.), para evitar la aparición de infecciones por gérmenes resistentes u oportunistas.

Bibliografía

1. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-58
2. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
3. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. *Ann Intern Med* 1964;60:568-80.
4. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Disease a Month* 1985;31:1-48.
5. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203-17.
6. Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:828-32.
7. Casafont Morencos F, De las Heras Castano G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996;41:552-6.

8. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:27-31.
9. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, Fuster J, García-Valdecasas JC, Lacy A, Suárez MJ, Rimola A, Rodes J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
10. Such J, Guarner C, Enríquez J, Rodríguez JL, Seres I, Vilardell F. Low C3 in ascitic fluid predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988;6:80-4.
11. 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.
12. Andreu M, Solà R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC *et al*. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133-38.
13. Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC *et al*. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414-19.
14. Tito L, Rimola A, Ginés P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
15. Castellote J, López C, Gornals J, Tremosa G, Farina ER, Baliellas C, Domingo A, Xiol X. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003;37:893-6.
16. Runyon BA, Cnawati HN, Akriviakis EA. Optimizations of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-5.
17. Soriano G, Castellote J, Álvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, Casas M, Pons C, Román EM, Maisterra S, Xiol X, Guarner C. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: A retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010;52:39-44.
18. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-33.
19. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginés P *et al*. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotic with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-62.
20. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kolle L, Sola-Vera J, Minana J, Dedeu JM, Gómez C, Barrio JL, Guarner C. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596-602.
21. Navasa M, Planas R, Clemente G, Vargas V, Guarner C, Follo A, Llovet JM, Viver JM, Obrador A, Rodrigo L, Rimola A *et al*. Oral ofloxacin vs intravenous cefotaxime in the treatment of non-complicated spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Results of a multicenter, randomized trial. *Gastroenterology* 1996;111:1011-7.
22. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, Landeira C, Romero G, Domínguez N, Muñoz A, Levi D, Miguez C, Abecasis R. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774-9.
23. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Árbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginés P, Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Eng J Med* 1999;341:403-9.
24. Ho H, Zuckerman MJ, Ho TK, Guerra LG, Vergheze A, Casner PR. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:735-42.
25. Xiol X, Guardiola J. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:239-42.
26. Liu BM, Chung KJ, Chen CH, Kung CT, Ko SF, Liu PP *et al*. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:312-6.
27. Aguayo Leiva IR, Fernández-Guarino M, Rivero M *et al*. Celulitis en pacientes con cirrosis enfoque clínico-terapéutico. *Piel* 2009;24:35-9.
28. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, Sainz S, Anguera A, Cussó X, Balanzo J, Vilardell F. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72.
29. Fernández J, Ruiz del Árbol L, Gómez C, Duran-dez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin versus ceftriaxone in the prevention of bacterial infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-56.
30. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M *et al*. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
31. Soriano G, Guarner C, Teixido M, Such J, Barrios J, Enríquez J *et al*. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477-81.
32. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vola C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginés P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.