

Infecciones en la cirrosis hepática

FISIOPATOLOGÍA

ESPECTRO CLÍNICO *pág. 7*

INFECCIONES BACTERIANAS *pág. 10*

ALTERNATIVAS *pág. 14*

CARLOS GUARNER-AGUILAR Y GERMÁN SORIANO-PASTOR

Unidad de Hepatología. Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Puntos clave

Las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos suelen estar producidas por bacterias procedentes de la propia flora intestinal del paciente.

Los principales factores para explicar la fisiopatología de las infecciones en los pacientes cirróticos son: translocación bacteriana, alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica e instrumentalización.

La translocación bacteriana, a su vez, es consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano intestinal, las alteraciones en la barrera intestinal y las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica.

Los pacientes cirróticos descompensados (con ascitis, hemorragia digestiva o encefalopatía) están más predispuestos al desarrollo de infecciones.

La translocación bacteriana en la cirrosis no produce sólo infecciones, sino que también contribuye al daño hepatocelular y las alteraciones hemodinámicas de estos pacientes, lo que empeora la insuficiencia hepática y favorece el desarrollo de ascitis, insuficiencia renal y hemorragia digestiva.

Fisiopatología de las infecciones bacterianas en la cirrosis

Las infecciones bacterianas son una complicación grave y frecuente de la cirrosis hepática, especialmente durante las descompensaciones de esta enfermedad¹⁻³. En la tabla 1 se muestran las infecciones más frecuentes observadas en los pacientes cirróticos. Se da la circunstancia de que la causa de una gran parte de las infecciones en estos pacientes son las bacterias procedentes de la propia flora intestinal del paciente¹⁻³. Se han implicado diversos factores para explicar esta predisposición a desarrollar infecciones bacterianas, entre los que destacan la translocación bacteriana, las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica y la instrumentalización^{2,4} (tabla 2) (fig. 1).

Translocación bacteriana

Un gran porcentaje de las infecciones en los pacientes cirróticos está causado por bacterias procedentes de la propia flora intestinal que pasarían desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos (como primer paso) y, posteriormente, a otros sitios extraintestinales, sin rotura de la integridad de la mucosa intestinal^{2,4}. Éste es el fenómeno que se conoce como translocación bacteriana, que, por otra parte, no es exclusivo de la cirrosis hepática, ya que también ocurre en otras situaciones, como en pacientes con politraumatismos, quemaduras graves, pancreatitis, insuficiencia hepática fulminante o, simplemente, pacientes críticos en general^{5,6}. En todos estos casos, la translocación bacteriana puede dar lugar a infecciones por bacterias de origen entérico^{5,6}. La existencia de translocación bacteriana en la cirrosis y su asociación con infecciones bacterianas se ha demostrado en estudios experimentales y en humanos⁴⁻¹¹. Se acepta que, para que la translocación bacteriana tenga lugar, es preciso que haya tres factores (tabla 3): *a*) alteraciones en la flora intestinal; *b*) alteraciones en

la barrera intestinal, y *c*) alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica¹².

Alteraciones en la flora intestinal.

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

En diversos estudios se ha demostrado que el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), es decir, el aumento en la concentración de bacterias en la luz intestinal, es un factor crucial (pero no el único) para que se produzca la translocación bacteriana⁷. Entre los factores implicados en el SBI en la cirrosis, destaca la disminución en el peristaltismo intestinal como consecuencia de la hipertensión portal¹³, el déficit de ácidos biliares en la luz intestinal¹⁴, la hipoclorhidria por el uso de antisecretores gástricos¹⁵ y las alteraciones en los mecanis-

Tabla 1. Infecciones más frecuentes en los pacientes cirróticos

Infección urinaria
Peritonitis bacteriana espontánea
Bacteriemia espontánea o secundaria
Empiema bacteriano espontáneo
Neumonía
Celulitis

Tabla 2. Principales factores implicados en el desarrollo de las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos

Translocación bacteriana
Alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica
Instrumentalización

Lectura rápida



Las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos suelen estar producidas por bacterias procedentes de la propia flora intestinal del paciente.

Las infecciones bacterianas más frecuentes en la cirrosis son: infecciones urinarias, peritonitis bacteriana espontánea, bacteriemias espontáneas o secundarias, empiema bacteriano espontáneo, neumonía y celulitis en las extremidades inferiores.

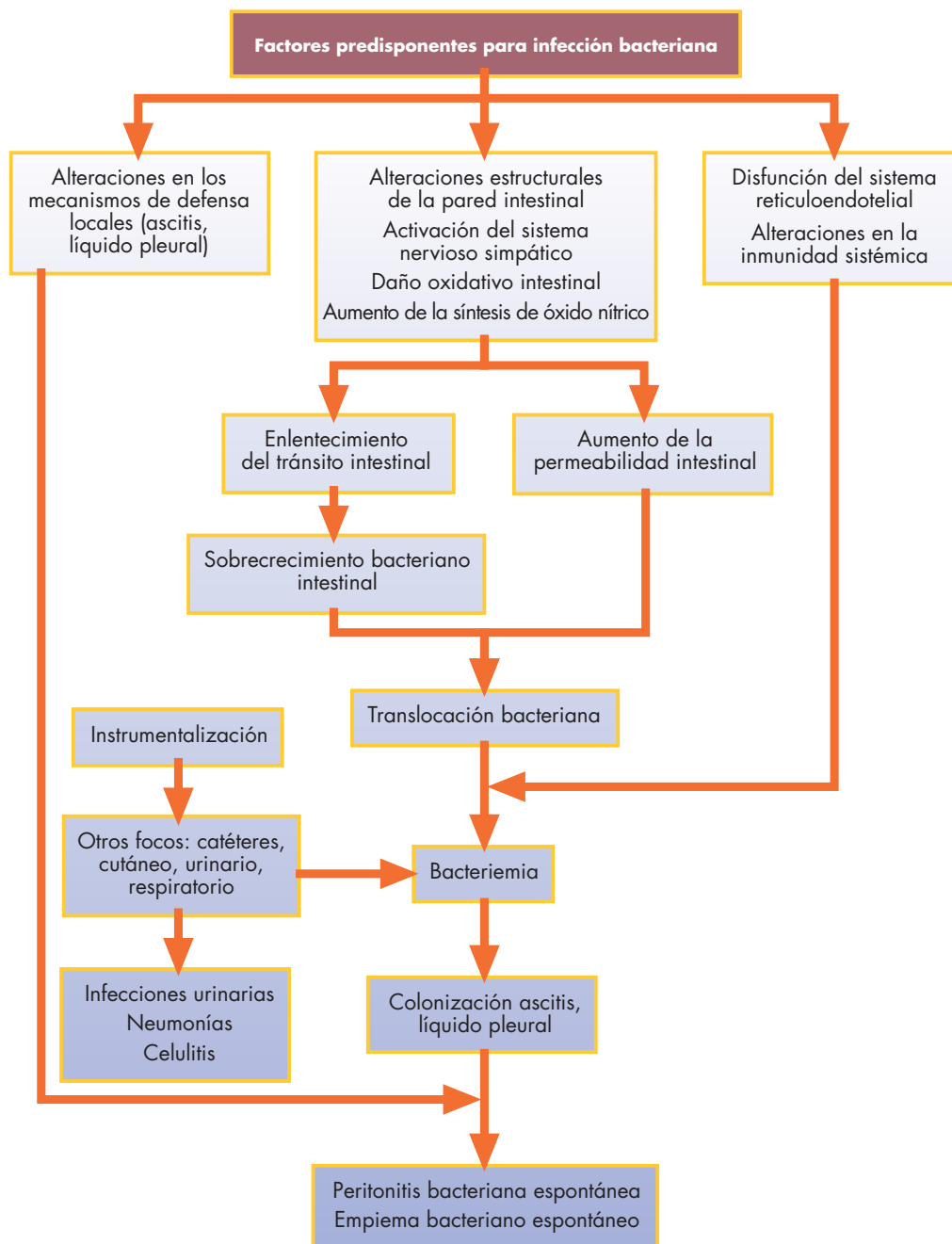


Figura 1. Fisiopatología de las infecciones bacterianas en la cirrosis.

mos de defensa inmunológica locales¹⁶. Así, en pacientes cirróticos tratados con procinéticos se ha demostrado que el aumento en la velocidad de tránsito intestinal se acompaña de una disminución en la concentración intestinal de bacterias¹⁷. Por otra parte, la administración de ácidos biliares conjugados a ratas cirróticas con ascitis disminuye el SBI¹⁸.

Alteraciones en la barrera intestinal

El SBI es un factor necesario, pero no suficiente, para que se produzca la translocación bacteriana⁷. Efectivamente, aunque la población bacteriana esté aumentada, si la barrera intestinal está íntegra, la translocación bacteriana no ocurre. En la cirrosis, probablemente conse-

cuencia de la hipertensión portal⁶, se han descrito diversas alteraciones estructurales en la mucosa entérica que pueden facilitar el paso de bacterias al exterior de la luz intestinal¹⁹. Se ha intentado relacionar estas alteraciones estructurales con trastornos funcionales. En este sentido, se ha observado una mayor permeabilidad intestinal a las macromoléculas en pacientes cirróticos que en controles²⁰. Esta permeabilidad intestinal mayor podría estar relacionada con un aumento en el daño oxidativo en la mucosa intestinal debido a la estasis venosa por la hipertensión portal^{21,22}, después de observar que el tratamiento con antioxidantes disminuye el daño oxidativo intestinal y la translocación bacteriana en ratas cirróticas²³. El *shock* hipo-



volémico secundario a la hemorragia por varices es un factor adicional que favorecerá la translocación bacteriana y las infecciones^{24,25}, probablemente debido a que empeoraría las alteraciones en la barrera intestinal que presentan estos pacientes²⁴.

Alteraciones en los mecanismos intestinales de defensa inmunológica

La disminución en los valores de la inmunoglobulina (Ig) A en las secreciones intestinales observada en pacientes cirróticos¹⁶ podría favorecer la adherencia de las bacterias entéricas al epitelio y la translocación bacteriana posterior. Además, como comentaremos posteriormente, los pacientes cirróticos presentan múltiples alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica en el ámbito sistémico²⁶⁻³² y de diversos fluidos, como el líquido ascítico y el líquido pleural, lo que va a favorecer la supervivencia, la difusión y la proliferación de las bacterias translocadas y, en consecuencia, el desarrollo de infecciones. Algunas de estas alteraciones, por ejemplo el déficit en la actividad de células con actividad fagocítica, podrían facilitar el paso de bacterias desde el epitelio intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos.

Alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica

Alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica en el ámbito sistémico

Se han descrito múltiples alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica en el ámbito sistémico en los pacientes cirróticos, entre los que destacan: *a)* la disminución en la actividad del sistema reticuloendotelial; *b)* la disfunción en la fagocitosis de los neutrófilos y otras células inmunes, y *c)* la disminución en la concentración de diversas proteínas en suero con actividad opsonica² (tabla 4).

Disminución en la actividad del sistema reticuloendotelial. El sistema reticuloendotelial, situado principalmente en el hígado, actúa en condiciones normales como un filtro que elimina las bacterias (de origen intestinal, pero también de otras procedencias) que puedan encontrarse en la circulación. En la cirrosis, como consecuencia de las alteraciones en la función hepática, la distorsión de la arquitectura hepática (*shunts* portosistémicos intrahepáticos) y de la circulación colateral debida a la hipertensión portal (*shunts* portosistémicos extrahepáticos), ocurriría un escape de las bac-

terias a este filtro que supone el sistema reticuloendotelial. Así, se verían favorecidas las bacteriemias prolongadas y la colonización por parte de las bacterias en otras localizaciones (por ejemplo, líquido ascítico o pleural^{126,27}).

Disfunción en la fagocitosis. Se han descrito múltiples alteraciones en el funcionalismo de las células inmunes con actividad fagocítica en los pacientes cirróticos, entre las que destacan:

Tabla 3. Principales factores implicados en la translocación bacteriana en la cirrosis

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Disminución del peristaltismo intestinal debido a la hipertensión portal (por activación del sistema nervioso simpático, el daño oxidativo, el óxido nítrico, las alteraciones estructurales en la pared intestinal)

Hipoclorhidria secundaria al tratamiento con antisecretorios gástricos

Déficit intraluminal de ácidos biliares

Déficit intraluminal de la IgA

Alteraciones en la barrera intestinal

Alteraciones estructurales

Alteraciones funcionales. Aumento en la permeabilidad intestinal a macromoléculas

Alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica

Déficit de la IgA local

Alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica en el ámbito sistémico (tabla 4)

IgA: inmunoglobulina A.

Tabla 4. Principales alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica en la cirrosis

En el ámbito sistémico

Disminución en la actividad del sistema reticuloendotelial

Disfunción en la fagocitosis

Disminución en la concentración en suero de sustancias opsonizantes (complemento, fibronectina)

En el ámbito del líquido ascítico o pleural

Disminución en los valores de proteínas totales

Disminución en la actividad opsonica

Disminución en los factores de complemento

Lectura rápida



Los principales factores para explicar la fisiopatología de las infecciones en los pacientes cirróticos son: translocación bacteriana, alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica e instrumentalización.

La translocación bacteriana, a su vez, es consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano intestinal, las alteraciones en la barrera intestinal y las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica.



Lectura rápida



Entre los factores que explicarían el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, destaca la disminución del peristaltismo intestinal como consecuencia de la hipertensión portal (posibles mecanismos mediadores: activación del sistema nervioso simpático, daño oxidativo, liberación de óxido nítrico, alteraciones estructurales en la pared intestinal).

Entre las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica destacan:

- En el ámbito local: déficit de inmunoglobulina A y de ácidos biliares en la luz intestinal
- En el ámbito sistémico: disminución en la actividad del sistema reticuloendotelial, disfunción en la fagocitosis y disminución en la concentración en suero de sustancias opsonizantes (complemento, fibronectina)
- En el ámbito del líquido ascítico o pleural: disminución en los valores de proteínas totales, actividad opsonica y factores de complemento



la disminución en la actividad fagocítica, la capacidad de lisis intracelular, la quimiotaxis^{28,29}, la producción de anión superóxido, el factor activador de las plaquetas y el leucotrieno B₄³⁰ en los neutrófilos; la alteración en la función de los receptores gamma-Fc de los macrófagos³¹, así como la disminución en la actividad fagocítica y la lisis intracelular de los monocitos periféricos³². Todo ello puede favorecer tanto la translocación bacteriana como la supervivencia en el organismo de bacterias intestinales o de otro origen, dando lugar a infecciones.

Disminución en la concentración sérica de sustancias con actividad opsonica. Se ha observado una disminución en la actividad atrayente³³, los valores de diferentes factores del complemento³⁴ y la fibronectina³⁵ en el suero de los pacientes cirróticos. Todas estas alteraciones van a dificultar la opsonización de las bacterias, ya sean de origen intestinal o de otras procedencias (urinaria, bucal, cutánea, respiratoria), para su posterior fagocitosis y destrucción por parte de los neutrófilos y los macrófagos³⁶. Entre las causas de estas alteraciones, en primer lugar destaca la insuficiencia hepática (ya que muchas de las moléculas implicadas son de síntesis hepática), la dilución (los pacientes cirróticos presentan aumento de la volemia) y el consumo (por el paso frecuente de bacterias a la sangre)^{31,35,37}.

Alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica en el líquido ascítico o pleural

Los pacientes cirróticos descompensados acumulan, con frecuencia, líquido ascítico y/o pleural, que pueden ser colonizados por bacterias en el curso de una bacteriemia.

Independientemente de su origen (aunque generalmente son de origen intestinal), cuando las bacterias llegan al líquido ascítico o al líquido pleural, los mecanismos de defensa antibacteriana locales pueden eliminarlas antes de que se desarrolle la infección. Sin embargo, muchos pacientes cirróticos presentan alteraciones en estos mecanismos, lo que resulta en una mayor facilidad para la proliferación bacteriana y, por tanto, para la infección (peritonitis bacteriana espontánea [PBE], en el caso de la ascitis, empiema bacteriano espontáneo, si se trata del líquido pleural). Efectivamente, se ha demostrado que los pacientes cirróticos con valores más bajos de proteínas en el líquido ascítico o pleural presentan una mayor predisposición al desarrollo de la PBE^{34,38} o empiema bacteriano espontáneo³⁹, respectivamente. Este hecho se debe a que los valores de proteínas reflejan, de forma indirecta, la capacidad de defensa antibacteriana del líquido ascítico, ya que hay correlación entre estos valores y la actividad opsonica⁴⁰ y los valores de complemento⁴¹, y se

ha observado que los pacientes con valores menores de C3 en el líquido ascítico y pleural presentan una mayor incidencia de PBE⁴¹ y empiema bacteriano espontáneo³⁹, respectivamente. Los mecanismos propuestos para explicar la disminución de estos factores en el líquido ascítico o pleural serían, de nuevo, la dilución (por los grandes volúmenes de líquido ascítico), el déficit de síntesis (por la insuficiencia hepática) y el consumo (por la llegada frecuente de bacterias o sus productos al líquido ascítico o pleural)^{31,35,37}.

Instrumentalización

Los procedimientos instrumentales favorecen también las infecciones bacterianas (bacteriemias secundarias a catéteres endovasculares o exploraciones endoscópicas, infecciones de orina como consecuencia de un sondaje vesical, infecciones respiratorias por aspiraciones en el curso de exploraciones endoscópicas o intubación endotraqueal)^{2,42-45}. De hecho, en los últimos años se ha producido un aumento considerable en el grado de instrumentalización de los pacientes cirróticos, debido a la introducción de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas en el tratamiento de estos pacientes, especialmente cuando están hospitalizados por descompensaciones de su cirrosis. Recientemente, se ha constatado la asociación del grado de instrumentalización con el desarrollo de bacteriemias por cocos grampositivos en los pacientes cirróticos¹.

Aspectos fisiopatológicos de los diferentes tipos de infecciones

Mientras que las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica, en general, contribuirían al desarrollo de cualquier tipo de infección en los pacientes cirróticos, la translocación bacteriana y las alteraciones inmunológicas sistémicas y en el líquido ascítico o pleural estarían especialmente implicadas en dos de las infecciones más características, frecuentes y graves de la cirrosis: la PBE y su variante, el empiema bacteriano espontáneo^{46,47}. La translocación bacteriana, la instrumentalización y las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica sistémicos explicarían específicamente el desarrollo de las bacteriemias². En el caso de las infecciones urinarias, las bacterias entéricas suelen alcanzar la orina por vía ascendente⁴³. Las infecciones respirato-

rias suelen producirse por bacterias que alcanzan el pulmón por inhalación, aspiración de secreciones orofaríngeas o por vía hematogena. El alcoholismo, la disminución del grado de conciencia durante la encefalopatía hepática, la intubación endotraqueal, el taponamiento esofágico y los procedimientos endoscópicos son factores que favorecen las infecciones respiratorias al facilitar las aspiraciones⁴⁸. Por otra parte, los edemas y la falta de higiene en las extremidades inferiores suelen estar implicados en las infecciones cutáneas.

Otros aspectos

Con frecuencia, los pacientes cirróticos presentan otros factores concomitantes que alteran la capacidad de defensa inmunológica del paciente, como el alcoholismo, la malnutrición o la diabetes mellitus, o situaciones que determinan una inmunodepresión grave, como el sida, el cáncer, los tratamientos inmunodepresores o quimioterapéuticos, que pueden acentuar la predisposición que estos pacientes ya presentan a desarrollar infecciones bacterianas.

En este sentido, se ha asociado la existencia de factores concomitantes de inmunodepresión al aumento en la mortalidad de la PBE por *Escherichia coli*⁴⁹, y se ha descrito un peor pronóstico para los pacientes con PBE que además de la cirrosis son portadores del virus del sida⁵⁰.

Consecuencias no infecciosas de la translocación bacteriana

En los últimos años, se está prestando un interés especial a las consecuencias no estrictamente infecciosas del escape de bacterias intestinales o fragmentos de estas a localizaciones extraintestinales^{4,6}. Un ejemplo de estos efectos sería el fallo multiorgánico en los pacientes críticos, que sería consecuencia de la liberación de diversas citocinas o mediadores de la inflamación, como consecuencia de la exposición del sistema inmune del paciente a las bacterias o a sus fragmentos⁵¹.

En el caso de los pacientes cirróticos, la translocación bacteriana no sólo produciría infecciones, sino que, a través de la liberación de las citocinas, estaría implicada en el daño celular hepático (empeorando así la ya deteriorada función hepática de estos pacientes), en las alteraciones inmunológicas (favoreciendo todavía más las infecciones) y en los trastornos hemodinámicos propios de los pacientes

cirróticos (favoreciendo la aparición de ascitis, insuficiencia renal y hemorragia digestiva)¹¹.

Dada la trascendencia de la translocación bacteriana, recientemente se están investigando los marcadores indirectos que permitan identificar a los pacientes que la presentan en una fase previa al desarrollo de las infecciones, como por ejemplo la detección de ADN bacteriano en sangre o líquido ascítico⁵². Esto permitiría explorar estrategias de tratamiento para estos pacientes.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. ●● Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35:140-8.
2. Navasa M, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int*. 2004;24:277-80.
3. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2000;32:596-602.
4. ● Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:27-31.
5. Meyer S, Wesdorp RIC. Clinical significance of translocation. *Gut*. 1994;35 Suppl 1:S28-34.
6. Soriano G, Guarner C. Prevención de la translocación bacteriana mediante probióticos y prebióticos. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26 Supl 1:23-30.
7. Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheik MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol*. 1997;26:1372-8.
8. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1994;26:1372-8.
9. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut*. 1998;42:29-35.
10. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurà P, et al. Bacterial translocation of mesenteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;34:32-7.
11. Albillos A, De la Hera A, Álvarez-Mon M. Consecuencias patológicas de la translocación bacteriana en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:450-3.
12. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med*. 1992;23:217-44.
13. Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17:828-32.
14. Raedsch R, Stiehl A, Gundert-Remy U, Walker S, Sieg A, Czygan P, et al. Hepatic secretion of bilirubin and biliary lipids in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *Digestion*. 1983;26:80-8.
15. Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P, Thorens J, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut*. 1994;35:23-6.
16. Pelletier G, Briantains MJ, Buffet C, Pillot J, Etienne JP. Serum and intestinal secretory IgA in alcoholic cirrhosis of the liver. *Gut*. 1982;23:475-80.
17. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*. 2000;31:858-63.
18. Lorenzo-Zúñiga V, Bartoli R, Planas R, Hofmann HF, Viñado B, Hagey LR, et al. Oral bile acids reduce bacterial

Lectura rápida



La instrumentalización favorece las bacteriemias por cocos grampositivos.

Otros factores concomitantes implicados en la fisiopatología de las infecciones en la cirrosis son: la diabetes mellitus, la malnutrición, el alcoholismo, el sida y los tratamientos inmunodepresores.

Los pacientes cirróticos descompensados (con ascitis, hemorragia digestiva o encefalopatía) están más predispuestos al desarrollo de infecciones.

La translocación bacteriana en la cirrosis no produce sólo infecciones, sino que también contribuye al daño hepatocelular y a las alteraciones hemodinámicas de estos pacientes, lo que empeora la insuficiencia hepática y favorece el desarrollo de ascitis, insuficiencia renal y hemorragia digestiva.



Bibliografía recomendada

Albillos A, De la Hera A, Álvarez-Mon M. Consecuencias patogénicas de la translocación bacteriana en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:450-3.

Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:27-31.

Ambos artículos comentan las consecuencias (infecciosas y no infecciosas) de la translocación bacteriana en la cirrosis.

Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140-8.

Estudio reciente sobre una serie larga de pacientes afectados de cirrosis que analiza 2 aspectos muy actuales de las infecciones en estos pacientes: el impacto de la creciente instrumentalización y la influencia de la profilaxis antibiótica con quinolonas en el espectro microbiológico de las infecciones en la cirrosis.

Navasa M, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int.* 2004;24:277-80.

Revisión reciente sobre infecciones bacterianas en la cirrosis.

- overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology.* 2003;37:551-7.
19. Nagral AS, Joshi AS, Bhatia SJ, Abraham P, Mistry FP, Vora IM, et al. Congestive jejunoathy in portal hypertension. *Gut.* 1993;34:694-7.
 20. Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:755-9.
 21. Albillos A, De la Hera A. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepatol.* 2002;37:523.
 22. Chiva M, Guarner C, Peralta C, Llovet T, Gómez C, Soriano G, et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:145-50.
 23. Chiva M, Soriano G, Rochat I, Peralta C, Rochat F, Llovet T, et al. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol.* 2002;37:456-62.
 24. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Viñado B, Pérez J, Cabré E, et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock. *Hepatology.* 1996;23:781-7.
 25. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1992;103:1267-72.
 26. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodés J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology.* 1984;4:53-8.
 27. Bolognesi M, Merkel C, Bianco S, Angeli P, Sacerdoti D, Amodio P, et al. Clinical significance of the evaluation of hepatic reticuloendothelial removal capacity in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1994;19:628-34.
 28. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology.* 1986;6:252-62.
 29. Lebrun L, Pelletier G, Briantais MJ, Galanaud P, Etienne JP. Impaired functions of normal peripheral polymorphonuclear leukocytes in cirrhotic ascitic fluid. *J Hepatol.* 1992;16:98-101.
 30. Laffi G, Carloni V, Baldi E, Rossi ME, Azzari C, Gresele P, et al. Impaired superoxide anion, platelet-activating factor, and leukotriene B4 synthesis by neutrophils in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1993;105:170-7.
 31. Gómez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fcγ receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Eng J Med.* 1994;331:1122-8.
 32. Hassner A, Kletter Y, Shlag D, Yedvab M, Aronson M, Shinolet S. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:1262-3.
 33. Yousif Kadaru AG, Rajkovic IA, Wyke RJ, Williams R. Defects in serum attractant activity in different types of chronic liver disease. *Gut.* 1984;25:79-84.
 34. Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ, Chen GH. Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:92-6.
 35. Naveau S, Poynard T, Abella A, Pignono JP, Poirine A, Agostini H, et al. Prognostic value of serum fibronectin concentration in alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology.* 1985;5:819-23.
 36. Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET. Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* 1977;86:456-71.
 37. Such J, Guarner C, Soriano G, Teixidó M, Barrio J, Tena F, et al. Selective intestinal decontamination increases serum and ascitic fluid C3 levels in cirrhosis. *Hepatology.* 1990;12:1175-8.
 38. ●● Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1986;91:1343-6.
 39. Sese E, Xiol X, Castellote J, Rodríguez-Farinas E, Tremosa G. Low complement levels and opsonic activity in hepatic hydrothorax: its relationship with spontaneous bacterial empyema. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:75-7.
 40. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1988;8:632-5.
 41. ●● Such J, Guarner C, Enriquez J, Rodríguez JL, Serés I, Vilardeell F. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 1988;6:80-4.
 42. Torné J, Soriano JC, Tomás C, Miralles R, Garés JM. Bacteriemia originada en cánulas intravasculares. Estudio epidemiológico de 91 pacientes. *Med Clin (Barc).* 1990;95:568-71.
 43. Brau J, Pericas R, López L, Virto JL, Prats G, Verger G. Estudio de la infección urinaria en pacientes con sondaje vesical de corta duración. *Med Clin (Barc).* 1991;96:161-4.
 44. Villanueva C, Miñana J, Ortíz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Eng J Med.* 2001;345:647-55.
 45. Shorvon PJ, Eykyn ST, Cotton PB. Gastrointestinal instrumentation, bacteremia and endocarditis. *Gut.* 1983;24:1078-93.
 46. Solà R, Soriano G. Why do bacteria reach ascitic fluid? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:351-4.
 47. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Sem Liver Dis.* 1997;17:203-17.
 48. Rimola A. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *MTA-Medicina Interna.* 1987;5:161-224.
 49. Cereto F, Molina I, González A, Del Valle O, Esteban R, Guardia J, et al. Role of immunosuppression in the development of quinolone-resistant *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis and in the mortality of *E. coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:695-701.
 50. Castellote J, Shaw E, Xiol X, Santín M, López C, Gornals J, et al. Peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos HIV+. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27 Supl 1:63 (resumen).
 51. Lemaire LCJM, VaLanschot JJB, Stountenbeek CP, VanDeventer SJH, Wells CL, Gouma DJ. Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg.* 1997;84:1340-50.
 52. Such J, Frances R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites. *Hepatology.* 2002;36:135-41.