

Infecciones en la cirrosis hepática

ALTERNATIVAS

FISIOPATOLOGÍA pág. 1

ESPECTRO CLÍNICO pág. 7

INFECCIONES BACTERIANAS pág. 10

ROSA MARÍA MORILLAS
Y RAMON PLANAS

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Nuevas alternativas terapéuticas

Puntos clave

Las cefalosporinas de tercera generación son los antibióticos de elección como tratamiento empírico inicial en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la cefotaxima es el antibiótico mejor evaluado.

La eficacia de otras cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, ceftizoxima, cefonicid, ceftazidima) y de la amoxicilina-ácido clavulánico a dosis estándar es similar a la de la cefotaxima.

Los pacientes con PBE no complicada y que no reciban quinolonas como profilaxis pueden tratarse con quinolonas orales de elevada biodisponibilidad.

La duración del tratamiento antibiótico será de 5 días, siempre y cuando todos los signos de infección hayan desaparecido y el recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico haya disminuido por debajo del valor umbral de 250/ μ l.

La infusión intravenosa de 1,5 g/kg de seroalbúmina en el momento del diagnóstico de la PBE y de 1 g/kg a las 48 h previene el deterioro de la función renal y mejora la supervivencia de los pacientes con PBE.

El estudio prospectivo más amplio sobre los cambios epidemiológicos que se han producido en las infecciones en los pacientes cirróticos, realizado en 572 infecciones bacterianas consecutivas en pacientes cirróticos hospitalizados entre 1998 y 2000, demuestra que la epidemiología de las infecciones en estos pacientes ha cambiado en la última década, con un aumento en el número de las infecciones causadas por bacilos grampositivos. Ello se debe a un aumento en el número de procedimientos invasivos que se aplican a estos pacientes cuando ingresan, así como al empleo de profilaxis antibiótica¹.

A pesar de estos cambios en la epidemiología, pocos han ocurrido en el tratamiento. El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse inmediatamente después de que el diagnóstico de infección se ha establecido (recuento de leucocitos polimorfonucleares [LPMN] en líquido ascítico [LA] superior a 250/ μ l), aunque no se conozca el germen que la causa². Las cefalosporinas de tercera generación son los antibióticos de elección como tratamiento empírico inicial en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE), dado su amplio espectro bacteriano y su eficacia². La cefotaxima es el antibiótico mejor evaluado, y la dosis y la duración del tratamiento mínimas son de 2 g/12 h y de 5 días, respectivamente³⁻⁶. La eficacia de otras cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, ceftizoxima, cefonicid, ceftazidima) y de amoxicilina-ácido clavulánico a dosis estándar es similar a la de la cefotaxima⁷⁻¹³. Se ha demostrado que los pacientes con PBE no complicada y que no reciban quinolonas como profilaxis pueden tratarse con quinolonas orales de elevada biodisponibilidad, como ofloxacin o ciprofloxacino, ya que en estas circunstancias son tan efectivas como la cefotaxima endovenosa en el tratamiento de la PBE¹⁴. De acuerdo con los datos disponibles, la duración del tratamiento antibiótico

será de 5 días, como mínimo, siempre y cuando hayan desaparecido todos los signos de infección y haya disminuido el recuento de LPMN en LA por debajo del valor umbral de 250/ μ l (tabla 1).

En la actualidad, una proporción significativa de pacientes cirróticos que desarrollan una PBE están recibiendo tratamiento profiláctico con norfloxacino, ya sea para prevenir la aparición de una recidiva de la infección, como profilaxis primaria cuando los pacientes cirróticos presentan una hemorragia digestiva. Como ya hemos comentado anteriormente, el empleo de profilaxis antibiótica con norfloxacino es uno de los factores que ha modificado el espectro microbiano de las infecciones bacterianas en la cirrosis. En el estudio de Fernández et al¹, se observó que el 65% de los bacilos gramnegativos aislados en pacientes que recibían descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino eran resistentes a las quinolonas, comparado con el 29% de los gramnegativos aislados en pacientes sin profilaxis. Además, la resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol también fue significativamente más frecuente en pacientes que seguían descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino (68 frente al 44%) (tabla 2). Además, el porcentaje de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes (MRSA) también se ha asociado a tratamiento antibiótico previo y a profilaxis con norfloxacino en los pacientes cirróticos¹. La cefotaxima sigue siendo muy efectiva en estos casos y no hay evidencias que sugieran que sea necesario cambiar el tratamiento empírico inicial^{15,16}. La amoxicilina-ácido clavulánico puede ser también una alternativa¹³. En estos casos, no debe administrarse tratamiento con quinolonas por la elevada posibilidad de que el germen causante sea resistente a éstas. Dado el elevado porcentaje de infecciones por cocos grampositivos, particularmente MRSA, en pacientes que reciben

Tabla 1. Antibioticoterapia en el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

	Resolución PBE (%)	Supervivencia hospitalaria (%)
Felisart et al³		
Cefotaxima (2 g/4 h)	86	73
Runyon et al⁶		
Cefotaxima (2 g/8 h/5 d)	93	67
Cefotaxima (2 g/8 h/10 d)	87	58
Rimola et al³		
Cefotaxima (2 g/6 h)	80	69
Cefotaxima (2 g/12 h)	86	79
Gómez-Jiménez et al⁹		
Cefonicid (2 g/12 h)	87	63
Ceftriaxona (2 g/24 h)	93	70
Ricart et al¹³		
Cefotaxima (1 g/6 h)	83	79
Amoxicilina-ácido clavulánico	88	88
Navasa et al¹⁴		
Cefotaxima	92	83
Ofloxacino	95	80
Sort et al²¹		
Cefotaxima	94	71
Cefotaxima + albúmina	98	90

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

Tabla 2. Infecciones en pacientes cirróticos que reciben profilaxis con norfloxacino¹

	Sin profilaxis (%) (n = 414)	Profilaxis con norfloxacino (%) (n = 93)	p
Bacilos gramnegativos	46	52	NS
Resistentes a las quinolonas	29	65	0,002
Resistentes al TMP-SMX	44	68	0,02
Bacilos grampositivos	46	42	NS
Infecciones mixtas	8	6	NS

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; NS: no significativo.

profilaxis con norfloxacino, la adición de vancomicina debería considerarse en los pacientes en que fracasa la antibioticoterapia empírica y en los que el cultivo del líquido ascítico es negativo^{2,17}.

El tratamiento antibiótico empírico obtiene la resolución de la infección en aproximadamente el 90% de los casos. Se considera que la infección se ha resuelto cuando han desaparecido todos los signos locales y sistémicos asociados a ella, el recuento de LPMN en

LA es inferior a 250 LPMN/mm³, el hemograma se ha normalizado y se ha negativizado el cultivo del LA en el caso de que hubiera sido positivo. Pero, aunque en la mayoría de las series la resolución de la infección se consigue hasta en el 90% de los pacientes, la mortalidad hospitalaria es elevada, alrededor del 30%¹⁸. El factor predictivo de mortalidad más importante en los pacientes con PBE es el desarrollo de insuficiencia renal durante la infección, que ocurre aproximadamente en la

Lectura rápida



En los pacientes cirróticos que desarrollan una PBE y están recibiendo tratamiento profiláctico con norfloxacino.

No debe administrarse tratamiento con quinolonas por la elevada posibilidad de que el germen responsable sea resistente a éstas.

La resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol también es más frecuente en pacientes que siguen descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino.

En pacientes que reciben profilaxis con norfloxacino, la adición de vancomicina debería considerarse si fracasa la antibioticoterapia empírica y el cultivo del LA es negativo, dado el elevado porcentaje de infecciones por cocos grampositivos, particularmente *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes.

El tratamiento antibiótico empírico resuelve la infección en el 90% de los casos.



Lectura rápida



El tratamiento antibiótico empírico resuelve la infección en el 90% de los casos

El factor predictivo de mortalidad más importante en los pacientes con PBE es el desarrollo de insuficiencia renal, que ocurre en la tercera parte de los éstos.

La infusión intravenosa de seroalbúmina en el momento del diagnóstico de la PBE, además de prevenir el deterioro de la función renal, mejora la supervivencia de los pacientes con PBE.

El subgrupo de pacientes que parece beneficiarse más de la administración de seroalbúmina es el que tiene bilirrubina sérica > 4 mg/dl y alteración de la función renal basal (nitrógeno ureico en la sangre [BUN] > 30 mg/dl y/o creatinina sérica > 1 mg/dl).

Se ha identificado un subgrupo de pacientes con PBE que tienen un buen pronóstico (100% de resolución de la PBE y 100% de supervivencia) y que podían tratarse con antibióticos orales sin necesidad de fluidoterapia endovenosa de soporte.

Este subgrupo de pacientes no requeriría tratamiento con seroalbúmina y se caracteriza por presentar una PBE no complicada adquirida en la comunidad, ausencia de encefalopatía y BUN < 25 mg/dl.

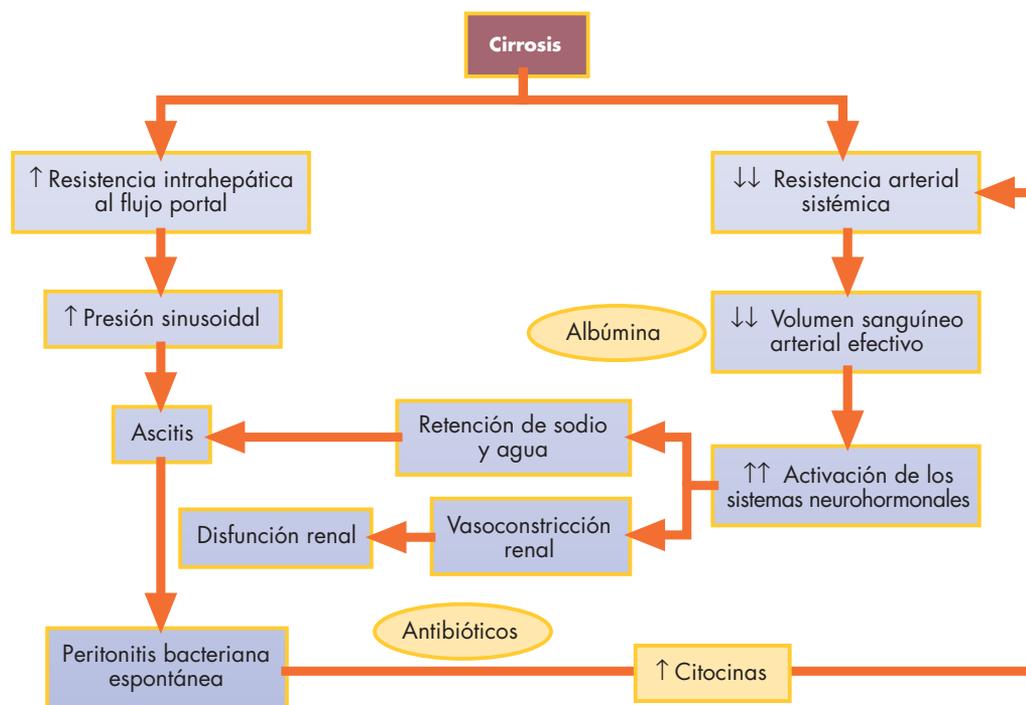


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos propuestos en el deterioro renal en el transcurso de la peritonitis bacteriana espontánea y lugar de actuación del tratamiento antibiótico y la expansión con seroalbúmina.

tercera parte de los pacientes^{4,14,19-21} (tabla 3). Esta insuficiencia renal, que es de características funcionales, parece ser consecuencia de un deterioro hemodinámico provocado por la infección que incide sobre un estado circulatorio previamente alterado, como es la circulación hiperdinámica de la cirrosis. Se considera secundario a un mayor deterioro del volumen arterial efectivo que ocurre como consecuencia de la liberación de las citocinas producidas por la infección, que acentúan más la vasodilatación (fig. 1). En un estudio multicéntrico español, se ha demostrado que la prevención de este deterioro hemodinámico y de la insuficiencia renal puede efectuarse mediante la administración intra-

venosa de seroalbúmina²¹. La infección se resolvió en una proporción de pacientes similar en los 2 grupos; en cambio, la incidencia de disfunción circulatoria y de deterioro de la función renal fue significativamente inferior en el grupo de pacientes que recibió seroalbúmina junto al tratamiento antibiótico. Además, el hallazgo más importante del estudio fue la diferencia significativa en la mortalidad hospitalaria entre los 2 grupos de pacientes, que fue del 27% en los pacientes que sólo recibieron cefotaxima y del 10% en los pacientes que recibieron cefotaxima y seroalbúmina, que es la mortalidad intrahospitalaria más baja descrita hasta la actualidad para la PBE. De hecho, el tratamiento con

Tabla 3. Mortalidad hospitalaria según la evolución de la función renal en 231 episodios de PBE que respondieron al tratamiento²⁰

IR-PBE	Número de pacientes	Mortalidad
Episodios sin IR-PBE	166	12 (7%)
Episodios con IR-PBE	65	27 (42%*)
Transitoria	21	1 (5%)
Estable	26	8 (31%*)
Progresiva	18	18 (100%*)

PBE: peritonitis bacteriana espontánea; IR-PBE: insuficiencia renal inducida por un episodio de PBE.
*p = 0,001 frente a episodios sin IR-PBE.

seroalbúmina fue el factor predictivo más importante de supervivencia hospitalaria de estos pacientes. La mortalidad a los 3 meses también fue significativamente inferior en los pacientes del grupo cefotaxima y seroalbúmina (22 frente al 42%). Por tanto, los resultados de este estudio demuestran que la infusión intravenosa de albúmina en el momento del diagnóstico de la PBE previene el deterioro de la función renal y mejora la supervivencia de los pacientes con PBE y, por tanto, se recomienda su utilización.

El subgrupo de pacientes que pareció beneficiarse más de la administración de seroalbúmina fue el que tenía bilirrubina sérica > 4 mg/dl y evidencia de alteración de la función renal basal (BUN > 30 mg/dl y/o creatinina sérica > 1 mg/dl).

Debe recordarse que los pacientes con *shock*, hemorragia gastrointestinal e insuficiencia renal avanzada (creatinina plasma > 3 mg/dl) fueron excluidos del estudio, por lo que desconocemos si la seroalbúmina es o no eficaz en este subgrupo de pacientes con PBE. Por otro lado, en un estudio previo de los mismos investigadores, se había identificado un subgrupo de pacientes con PBE no complicada (sin hemorragia gastrointestinal, sin encefalopatía hepática grave, sin *shock*, sin íleo, con creatinina sérica < 3 mg/dl) que tenían un buen pronóstico (100% de resolución de la PBE y 100% de supervivencia) y que podían tratarse con antibióticos orales sin necesidad de fluidoterapia endovenosa de soporte¹⁴. Este subgrupo de pacientes no requeriría tratamiento con seroalbúmina y se caracterizaba por presentar una PBE no complicada adquirida en la comunidad, ausencia de encefalopatía y BUN < 25 mg/dl (tabla 4). Se recomienda la realización de estudios que identifiquen los subgrupos de pacientes con PBE en los que la administración de seroalbúmina sea innecesaria o ineficaz.

Tabla 4. Factores predictivos de buen pronóstico (100% de resolución de la PBE y de supervivencia) en pacientes con PBE¹⁴

PBE no complicada (sin hemorragia gastrointestinal, sin encefalopatía hepática grave, sin <i>shock</i> , sin íleo, con creatinina sérica 3 mg/dl)
PBE adquirida en la comunidad
BUN < 25 mg/dl
Ausencia de encefalopatía hepática

BUN: nitrógeno ureico en la sangre; PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

Bibliografía



- 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.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, et al; the Internacional Ascites Club. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol*. 2000;32:142-53.
- Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology*. 1985;5:457-62.
- Toledo C, Salmerón JM, Rimola A, Navasa M, Arroyo V, Llach J, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology*. 1993;17:251-7.
- Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology*. 1995;21:674-9.
- Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1991;100:1737-42.
- Mercader J, Gómez J, Ruiz J, Garre MC, Valdés M. Use of ceftriaxone in the treatment of bacterial infections in cirrhotic patients. *Chemotherapy*. 1989;35 Supl A:121-2.
- Rimola A, Titó L, Llach J, Salmerón JM, Marqués F, Badalamenti S, et al. Efficacy of ceftizoxime in the treatment of severe bacterial infections in cirrhotic patients. *Drug Invest*. 1992;4 Supl 1:35-7.
- Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser J, Artaza M, Del Valle O, Pahissa A, et al. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1587-92.
- Mesquita MA, Balbino EPS, Albuquerque RS, Carmona CA, Okubo BT, Lorena SLS, et al. Ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: ascitic fluid polymorphonuclear count response and short-term prognosis. *Hepato-Gastroenterology*. 1997;44:1276-80.
- McCormick PA, Greenslade L, Kibbler CC, Chin JK, Burroughs AK, McIntyre N. A prospective randomized trial of ceftazidime versus nethymycin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1997;25:833-6.
- Grange JD, Amito X, Grange V, Gutmann L, Biour M, Bordin F, et al. Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1990;11:360-4.
- Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kollé L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2000;32:596-602.
- Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1996;111:1011-7.
- Llovet JM, Rodríguez-Iglesias P, Moitinho E, Planas R, Battaller R, Navasa M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal contamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. *J Hepatol*. 1997;26:88-95.
- Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Minana J, Gana J, Mirelis B, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology*. 1999;29:1064-9.
- Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolated type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1-10.
- Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis*. 1997;17:203-18.
- Targ R, Levi D, López P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci*. 1992;37:1499-504.
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment alter spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994;20:1495-501.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldegue X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341:403-9.

Bibliografía recomendada

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.

Se trata del estudio prospectivo más amplio, realizado en 572 infecciones bacterianas consecutivas en pacientes cirróticos hospitalizados entre 1998 y 2000, que demuestra que la epidemiología de las infecciones en estos pacientes ha cambiado en la última década.

Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1996;111:1011-7.

En este estudio, se demuestra que el ofloxacino (400 mg/12 h por vía oral), es tan efectivo como la cefotaxima en la resolución de la infección y en la supervivencia de peritonitis bacteriana espontánea no complicadas.

Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, et al; the Internacional Ascites Club. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol*. 2000;32:142-53.

Documento de consenso sobre la peritonitis bacteriana espontánea.

Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldegue X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341:403-9.

Estudio aleatorio y multicéntrico que demuestra que el desarrollo de la insuficiencia renal en la peritonitis bacteriana espontánea puede prevenirse de manera efectiva mediante la administración de albúmina, junto con el tratamiento antibiótico.