

Autor: **Carles Leal i Valdivieso**

Títol:

“Epidemiologia de la Peritonitis Bacteriana Espontània en el nostre medi”

Directors del treball:

Dr. Ramon Planas i Vilà (*Cap de Servei Aparell Digestiu*)

Dra. Rosa Maria Morillas i Cunill (*Metge Adjunt Unitat Hepatologia*)

Dra. Margarita Sala i Llinàs (*Metge Adjunt Unitat Hepatologia*)

Servei d'Aparell Digestiu, Unitat d'Hepatologia

Departament de Medicina

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Universitat Autònoma de Barcelona, 2011

Treball d'investigació, convocatòria de setembre 2011

ÍNDEX

	<i>Pàgines</i>
1.- CERTIFICATS	3
2.-RESUM	8
3.-INTRODUCCIÓ	9
3.1.-Generalitats: Infeccions en la cirrosi.....	9
3.2.-Peritonitis bacteriana espontània: definició i patogènia.....	10
3.3.-Diagnòstic de la peritonitis bacteriana espontània	12
3.4.-Conseqüències de les infeccions	14
3.5.-Tractament de la PBE	17
3.6.-Profilaxi de les infeccions	19
3.7.-Canvis en l'espectre microbiològic.....	20
3.8.-Pronòstic de les infeccions.....	22
4.-OBJECTIUS DEL TREBALL	23
5.-MATERIAL I MÈTODES	24
5.1.-Pacients.....	24
5.2.-Criteris d'inclusió	24
5.3.-Criteris d'exclusió	24
5.4-Definicions.....	24
5.5.-Variables avaluades	27
5.6.-Anàlisi estadística	28
6.-RESULTATS	29
7.-DISCUSSIÓ	40
8.-CONCLUSIONS	45
9.-BIBLIOGRAFIA	46

1.- CERTIFICATS

CERTIFICAT DEL DIRECTOR

RAMON PLANAS i VILÀ, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Epidemiologia de la Peritonitis Bacteriana Espontània en el nostre medi**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **CARLES LEAL i VALDIVIESO**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011), a la convocatòria de **setembre**.



Barcelona, trenta-un d'agost de dos mil onze.

CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR

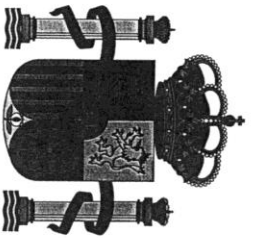
MARGARITA SALA i LLINÀS, metge adjunt de la Unitat d'Hepatologia del Servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Epidemiologia de la Peritonitis Bacteriana Espontània en el nostre medi**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **CARLES LEAL i VALDIVIESO**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011), a la convocatòria de **setembre**.



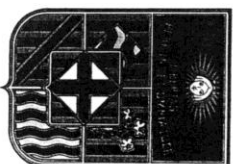
Barcelona, trenta-un d'agost de dos mil onze.



Juan Carlos I, Rey de España

I en nom seu el y en su nombre el

Rector de la Universitat de Barcelona



ella que, d'acord amb les disposicions i circumstàncies que preveu la legislació vigent,

Margarita Sala Llinàs

que va néixer el dia 7 d'abril de 1969, a Lloret de Mar, i que ha estat nomenada en Medicina Cirúrgica per la Universitat Autònoma de Barcelona, ha superat els estudis de doctorat el

DEPARTAMENT DE MEDICINA

dins del PROGRAMA DE BIOPATOLOGIA EN MEDICINA, i ha fet constar la seva suficiència en aquesta Universitat, amb la qualificació d'EXCEL·LENT CUM LAUDE el dia 14 de novembre de 2007, expedint aquest

TÍTOL DE DOCTORA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

amb caràcter oficial i vàlida a tot el territori nacional, que facilita la persona interessada per gaudir dels drets que les disposicions vigents atorguen a aquest títol.

Barcelona, 19 de novembre de 2007

considerando que, conforme a las disposiciones y circunstancias previstas por la legislación vigente,

Margarita Sala Llinàs

nació el día 7 de abril de 1969, en Lloret de Mar (Sevilla), de nacionalidad española, y ha sido nombrada en Medicina Cirúrgica por la Universidad Autónoma de Barcelona, habiendo superado los estudios de doctorado en el

DEPARTAMENT DE MEDICINA

dentro del PROGRAMA DE BIOPATOLOGIA EN MEDICINA, y ha hecho constar su suficiencia en esta Universidad, con la calificación de SOBRESALIENTE CUM LAUDE el día 14 de noviembre de 2007, expedite el presente

TÍTULO DE DOCTORA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

con carácter oficial y válida en todo el territorio nacional, que facilita a la interesada para disfrutar los derechos que a este título otorgan las disposiciones vigentes.

Barcelona, 19 de noviembre de 2007

La persona interesada,

Margarita Sala Llinàs

El Rector,

Martina Ruiz de Llanua i Alcázar

La Cap de Gestió Acadèmica,

M. Emilia Casellas Meny

1-BD-024865

Registro Nacional de Títulos | Código de CENTRO | Registro Universitario de Títulos
2008/110450 | 0803780

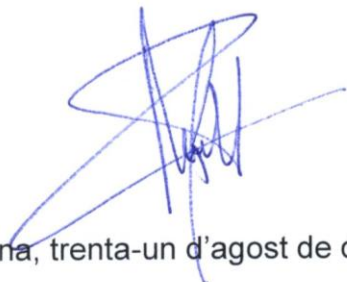


CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR

ROSA MARIA MORILLAS i CUNILL, metge adjunt de la Unitat d'Hepatologia del Servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Epidemiologia de la Peritonitis Bacteriana Espontània en el nostre medi**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **CARLES LEAL i VALDIVIESO**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011), a la convocatòria de **setembre**.



Barcelona, trenta-un d'agost de dos mil onze.

2.-RESUM

Introducció: Últimament, s'ha observat un augment d'infeccions ocasionades per cocs gram positius (CGP) i un pitjor pronòstic de les infeccions intrahospitalàries en els cirròtics, així com un augment de la resistència a quinolones i de la producció de BLEA.

Objectius: Descriure les característiques epidemiològiques, clíniques i microbiològiques en les PBE diagnosticades en el nostre hospital.

Material i Mètodes: S'analitzen les variables clínico-epidemiològiques i microbiològiques de les PBE diagnosticades en el nostre hospital entre el 2007-2010.

Resultats: S'identificaren 44 episodis de PBE (73% extrahospitalàries i 27% intrahospitalàries). La taxa de cultius positius fou del 52% i en un 52% foren bacils gram negatius (BGN). S'aïllà un 34% de CGP, però no s'observà una proporció significativament superior en les PBE intrahospitalàries. En el conjunt de cultius analitzats, s'evidencià un 18% de casos d'*Escherichia coli* amb resistència a quinolones i un 57% de *Klebsiella spp* del tipus BLEA. L'aparició d'insuficiència renal, malgrat l'ús d'albumina, succeí en el 20%. La mortalitat intrahospitalària fou del 27%, deguda principalment a l'aparició d'insuficiència renal ($p=0,001$) i significativament superior en les PBE nosocomials (58 enfront el 15%; $p=0,008$).

Conclusions: En el nostre medi s'observà un 27% de PBE intrahospitalàries. El percentatge de cultius positius fou del 52%, la majoria dels gèrmens (52%) del tipus enterobactèries. No s'observà una major proporció de CGP en el grup nosocomial. La resistència a quinolones i la producció de BLEA observades és inferior a la reportada. La mortalitat fou superior en el grup nosocomial.

3.-INTRODUCCIÓ

3.1.-Generalitats: Infeccions en la cirrosi

Les infeccions bacterianes constitueixen una complicació freqüent i greu en els pacients amb cirrosi i ocasionen una elevada morbimortalitat. Entre un 30-50% dels pacients cirròtics presenten aquesta complicació a l'ingrés o la desenvolupen durant la seva hospitalització. Aquestes estàn alhora implicades en el desenvolupament de descompensacions de la cirrosi i en l'activació de la cascada inflamatòria. A més, pot promoure l'aparició de complicacions greus com la insuficiència renal i ocasionar una alta taxa de mortalitat (25-50%), per la qual cosa és important el diagnòstic i tractament precoç de la infecció i de les seves complicacions. Les infeccions més freqüents que apareixen en el curs de la cirrosi són: infeccions urinàries (12-29%), peritonitis bacteriana espontània (PBE) (10-30%), pneumònies (6-14%), bacterièmia espontània (4-13%), entre d'altres (empiema bacterià espontani 1-2%; peritonitis bacteriana secundària 4-10%; cel·lulitis 11%).^{1,2} En la patogènia s'han implicat l'estat d'immunosupressió que apareix en la cirrosi (tant humoral com cel·lular), la translocació bacteriana, el sobrecreixement bacterià i l'augment de la permeabilitat intestinal, així com alteracions immunitàries locals.

En els últims anys s'han produït canvis importants en l'epidemiologia i en el perfil de resistència als antibiòtics.³ L'ús d'antibiòtics de forma continuada (norfloxací), el major ús de terapèutica intervencionista en aquests pacients i els ingressos en unitats especialitzades han estat els factors claus per a aquest canvi. Per exemple, s'ha pogut observar un augment significatiu de les infeccions ocasionades *per E. coli* resistent a quinolones ⁴, sobretot en els pacients que reben tractament profilàctic amb norfloxací de forma continuada.

També destaca un augment de les infeccions per *Staphylococcus aureus* resistent a meticilina i de les infeccions per bacils gram negatius (BGN) amb beta lactamases d'espectre ampliat (BLEA). La majoria dels estudis s'han realitzat en un únic centre i la variabilitat de la flora patògena implicada en les infeccions a cada hospital hauria de ser estudiada de forma individual. En aquest sentit, donat l'augment significatiu de les resistències als antibiòtics cal cercar noves estratègies per evitar-les, ja que la majoria d'aquests pacients hauran de rebre antibiòtics durant tota la vida o durant períodes llargs.

3.2.-Peritonitis bacteriana espontània: definició i patogènia

La PBE és la infecció del líquid ascític sense causa abdominal que ho justifiqui i és la infecció més freqüent en els pacients amb cirrosi i ascites. La prevalença en els pacients hospitalitzats és del 10-30%. La mortalitat, quan es va descriure inicialment, oscil·lava al voltant del 90%. Actualment s'estima entorn d'un 20% donada la milloria en el diagnòstic i el tractament precoç ².

En la patogènia de la PBE s'han implicat fenòmens de translocació bacteriana i alteracions del sistema immunitari ¹. La *immunosupressió* que succeeix en els pacients amb cirrosi és multifactorial, havent-se relacionat alteracions de la capacitat bactericida dels macròfags i una disminució dels nivells sèrics i al líquid ascític (LA) del complement, necessaris per a la opsonització de les bacteries.^{2,5} També existeix una alteració del sistema reticulo endotelial, essent el principal component d'aquest les cèl·lules de Kuppfer que es troben al fetge. Aquest sistema constitueix el principal mecanisme defensiu en contra de les bacterièmies.

El factor més important implicat en la fisiopatologia d'aquesta infecció és la *translocació bacteriana*, que es defineix com el pas de bacteries viables des de la llum intestinal fins els ganglis limfàtics mesentèrics. És per això que els microorganismes més freqüents que produeixen la PBE són enterobactèries (bacils gram negatius, com *Escherichia coli* i *Klebsiella spp*) que es troben de forma habitual a la llum intestinal.³ El procés de translocació bacteriana es veu afavorit per diferents factors. En primer lloc, l'enlentiment del trànsit intestinal i la immunosupressió dels pacients amb cirrosi ocasiona sobrecreixement bacterià a la llum intestinal. D'altra banda, també s'ha observat un increment dels espais intercel·lulars, el que promou un augment en la permeabilitat intestinal.⁵ Finalment, també s'han identificat alteracions immunitàries locals que afavoreixen la translocació bacteriana (disminució de la síntesi de INF-gamma pels linfòcits intraepitelials i nivells elevats de proteïna transportadora de lipopolisacàrid).⁶ Una vegada es produeix la translocació bacteriana, s'ocasiona una bacterièmia espontània que posteriorment colonitza el líquid ascític produint-se la PBE.

De forma rellevant, la translocació de productes bacterians (ADN-bacterià i endotoxina) és també un fenomen freqüent que s'ha descrit en un 50-60% de models experimentals i en un 30-40% en pacients amb cirrosi.⁵ En els pacients amb cirrosi i ascites, la translocació de productes bacterians estimula de forma mantinguda el sistema immunitari, provocant una cascada inflamatòria i un augment de les citocines proinflamatòries, com el TNF-alfa i l'activació de la òxid nítric sintasa.¹ L'augment de les citocines inflamatòries i de l'òxid nítric produeix la disminució de la tensió arterial, del flux arterial cerebral i de les resistències vasculars perifèriques. Per tant, també la translocació de productes

de degradació bacteriana origina una resposta inflamatòria semblant a la translocació bacteriana i s'associa a una major vasodilatació perifèrica, menor resistències vasculars sistèmiques i una major disfunció endotelial intrahepàtica.⁷ Tots aquests fenòmens estan relacionats amb les complicacions que poden esdevenir durant la infecció del líquid ascític, en relació a un augment de la pressió portal. Entre elles, trobem l'hemorràgia per vàrices esofàgiques, la insuficiència renal funcional, la síndrome hiperdinàmica i/o l'encefalopatia hepàtica.

3.3.-Diagnòstic de la peritonitis bacteriana espontània

Tots els pacients amb cirrosi i ascites poden presentar un episodi de PBE. La meitat dels pacients afectes d'una PBE es diagnostiquen en el moment d'ingressar a l'hospital i la resta l'adquireixen durant l'estada en aquest. El diagnòstic de la infecció es realitza per criteris clínics i pel resultat bioquímic del líquid ascític obtingut mitjançant una paracentesi exploradora. Els símptomes i signes ⁸ que podem observar en els pacients amb diagnòstic de PBE són: (1) signes de peritonitis (dolor abdominal, vòmits, ili paralític), (2) signes d'inflamació sistèmica (febre, taquicàrdia, taquipnea, alteració en el recompte leucocitari), (3) empitjorament de la funció hepàtica, (4) encefalopatia hepàtica, (5) xoc sèptic, (6) insuficiència renal i (7) hemorràgia digestiva. Però, cal destacar que molts dels pacients diagnosticats d'una PBE poden romandre asimptomàtics. És per tant obligat practicar una paracentesi exploradora en tots els pacients amb cirrosi i ascites en el moment d'ingressar a l'hospital. A més, cal reconsiderar-la sempre que aparegui hemorràgia digestiva, febre o altres

signes d'inflamació sistèmica o quan aparegui encefalopatia hepàtica i/o empitjorament de la funció hepàtica.

La infecció del líquid ascític produeix una reacció inflamatòria que incrementa el nombre de neutròfils en el líquid ascític. El diagnòstic de PBE es basa en la troballa de > 250 cèl·lules polimorfonuclears (PMN) / mm³ en el líquid ascític.

En tots els casos cal també realitzar cultius microbiològics tant del líquid ascític com de sang perifèrica abans d'iniciar el tractament antibiòtic. El cultiu microbiològic del líquid ascític pot ésser negatiu fins en un 60% dels casos.

^{3,9,10} Com hem dit anteriorment, quan el cultiu és positiu (aproximadament en el 40% dels casos) els microorganismes aïllats de forma més freqüent són *Escherichia coli* i cocs gram positius (estreptococs i enterococs).⁸

Alguns pacients tenen un recompte de polimorfonuclears < 250 cèl·lules / mm³ però presenten un cultiu microbiològic positiu. En aquests casos el diagnòstic es defineix com a bacterioascites i s'hauria de tractar de igual forma que una PBE en aquells casos en què s'observi una reacció inflamatòria o apareguin signes d'infecció.²

Finalment, cal tenir en compte altres consideracions. Els pacients amb embassament pleural poden presentar infecció del líquid pleural en el context d'una PBE (empiema espontani del cirròtic). Aquest s'associa en un 50% a PBE. En aquest cas, el diagnòstic s'obté mitjançant una toracocentesi i s'estableix per la presència d'un cultiu microbiològic de líquid pleural positiu i > 250 polimorfonuclears / mm³ en el recompte cel·lular (o bé cultiu negatiu i > 500 PMN / mm³), sempre i quan s'hagi descartat una infecció respiratòria.^{11,12}

Finalment, també cal realitzar un diagnòstic diferencial amb la peritonitis bacteriana secundària, la qual sempre que es sospiti requereix d'una prova

d'imatge per confirmar el diagnòstic i per a descartar complicacions intraabdominals.¹¹

3.4.-Conseqüències de les infeccions¹

- Activació de la cascada inflamatòria

La translocació bacteriana, com s'ha dit anteriorment, implica la translocació de bacteris però també de productes bacterians com endotoxines i DNA-bacterià. L'augment d'endotoxines sèriques provoquen una activació de la cascada inflamatòria amb un augment de citoquines proinflamatòries, TNF alfa i l'activació de l'òxid nítric (ON) en la circulació esplàcnica i sistèmica. Aquesta activació contínua del sistema immune explica, en part, la gran resposta inflamatòria que presenten els pacients cirròtics descompensats davant les infeccions. Les lipoproteïnes d'alta densitat, en particular Apo 1, semblen jugar un paper important en la neutralització de productes bacterians com l'endotoxina. La insuficiència hepatocel·lular associada a la cirrosi comporta un dèficit en la síntesi de lipoproteïnes.

- Xoc sèptic

La cirrosi és un factor pronòstic independent de mortalitat en el context d'infecció. La sepsi es defineix com la presència d'una síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SRIS) a causa d'infecció que pot confirmar o no amb un cultiu positiu. La SRIS es defineix com la presència de 2 o més dels següents factors:

-Temperatura > 38°C o < 36°C

-Freqüència cardíaca > 90bpm

-Freqüència respiratòria > 20 rpm o pCO₂ < 4.3 kpa

-Recompte leucòcits > 12000 o < 4000 o > 10% formes immadures

La presència de SRIS s'ha associat a pitjor pronòstic en pacients cirròtics hospitalitzats i a un major risc de desenvolupar complicacions derivades de la hipertensió portal, com ara la síndrome hepatorenal, l'encefalopatia hepàtica o l'hemorràgia per vàrices esofàgiques. L'alliberament d'endotoxina o DNA bacterià provoca també una resposta sistèmica similar a la dels pacients sèptics.

Els pacients cirròtics amb sepsi greu presenten un major risc de desenvolupar insuficiència hepàtica. Es defineix com un deteriorament agut de la funció hepàtica inferior a 2 setmanes caracteritzat per nivells de bilirubina > 5mg/dL, encefalopatia o deteriorament de la funció renal, el que comporta una elevada mortalitat. Així doncs el diagnòstic i tractament precoç de les infeccions en pacients cirròtics amb funció hepàtica deteriorada és necessari per a la prevenció d'aquest tipus de complicacions.

D'altra banda, en els últims anys diversos estudis han constatat que el xoc sèptic s'associa freqüentment a insuficiència suprarenal relativa en la població general. Els pacients amb xoc sèptic i insuficiència suprarenal relativa presenten pitjor pronòstic, major resistència a substàncies vasoconstrictores i major incidència de xoc refractari. L'administració d'hidrocortisona sembla associar-se a una major resolució del xoc i per tant a un millor pronòstic. De tota manera, aquests resultats s'han de confirmar en estudis controlats aleatoritzats.

- Insuficiència renal¹⁷

La insuficiència renal succeeix en aproximadament un terç dels pacients amb PBE o en infeccions d'un altre origen. La insuficiència renal és un factor

predictiu independent de mortalitat en els pacients cirròtics amb una infecció. En el context d'una infecció es produeix una resposta inflamatòria amb alliberament de citocines i ON, que condueix a un augment de la vasodilatació sistèmica i a hipovolèmia efectiva. La hipovolèmia efectiva desencadena l'activació de sistemes compensadors com el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el qual ocasiona una vasoconstricció renal i el desenvolupament d'insuficiència renal.

- Hemorràgia per vàrices esofàgiques

És ben conegut que l'hemorràgia digestiva per vàrices esofàgiques s'associa a un risc elevat de desenvolupar infeccions en els pacients cirròtics. Les infeccions també s'associen a una major taxa de recidiva precoç de l'hemorràgia, a una major taxa de fracàs en el control inicial de l'hemorràgia i a un major requeriment transfusional. La endotoxina i altres productes bacterians com el ADN_{bact} alliberats al torrent circulatori durant les hemorràgies poden contribuir a augmentar la hipertensió portal. Per tant, hi ha un risc major d'hemorràgia digestiva en pacients cirròtics infectats, i per tant s'ha de tenir en compte l'aparició d'aquesta complicació en el transcurs de les infeccions.

- Coagulopatia

Els pacients cirròtics descompensats, especialment aquells amb una infecció activa, presenten alteracions significatives en els test de coagulació. Les alteracions més significatives de la coagulació en relació a la sepsi són degudes principalment a la presència de nivells elevats de substàncies heparinoides i a la inhibició de l'agregació plaquetària a través de l'alliberament d'ON.

- Encefalopatia hepàtica

Les infeccions bacterianes poden desencadenar o empitjorar episodis d'encefalopatia hepàtica. Els mecanismes pels quals es creu que les infeccions intervenen en la patogènia de l'encefalopatia són l'augment de l'oxidació cel·lular, l'efecte directe de les citocines en les cèl·lules endotelials del cervell i astròcits, la reducció del flux sanguini cerebral i la modulació de l'efecte cerebral de la hiperamonièmia. Des del punt de vista de la pràctica clínica diària, es recomana descartar una infecció sistèmica concomitant davant d'un episodi d'encefalopatia hepàtica que no respon al tractament convencional.

3.5.-Tractament de la PBE

El tractament de la PBE es basa en antibioteràpia endovenosa i expansió plasmàtica amb albúmina. Pel que fa al tractament antibiòtic empíric, aquest s'ha d'iniciar immediatament sense esperar el resultat dels cultius microbiològics, evitant l'ús de fàrmacs nefrotòxics.⁸ El tractament antibiòtic d'elecció són les cefalosporines de tercera generació: cefotaxima o ceftriaxona 2-4 g/dia o també amoxicilina-clavulànic 1g/6h. En els pacients amb al·lèrgia a penicil·lina pot emprar-se aztreonam 2gr / 24h endovenós més vancomicina 1 g/12h o bé teicoplanina 400mg /12h ev.¹³⁻¹⁵ El tractament amb quinolones s'ha d'evitar en els pacients que ja rebien profilaxi primària o secundària i en les PBE nosocomials, per haver-se observat en aquests casos una prevalença elevada de resistències.² El tractament antibiòtic s'ha de mantenir almenys durant 5 dies.¹⁶

Pel que fa a la monitorització del tractament, s'ha de realitzar una avaluació clínica periòdica (que inclou paracentesi de control cada 48 hores) fins a

demostrar la resolució de la infecció per recompte cel·lular. Es considerarà resolta quan la xifra de PMN a líquid ascític hagi disminuït $< 250 / \text{mm}^3$, a més d'objectivar la negativització dels cultius microbiològics.

El fracàs al tractament antibiòtic s'ha de sospitar si hi ha un empitjorament clínic tot i el tractament antibiòtic i no hi ha una reducció de més del 25% de la xifra de PMN, o apareix un augment d'aquests en els controls periòdics. En aquests casos, cal descartar una peritonitis bacteriana secundària. D'altra banda, s'hauria de considerar la possibilitat que els microorganismes desenvolupin resistència al tractament antibiòtic rebut i, per tant, s'haurà d'ajustar el tractament segons antibiograma o bé ampliar l'espectre del tractament. El maneig de l'empiema espontani del cirròtic hauria de ser similar.²

Expansió plasmàtica amb albúmina

La expansió plasmàtica amb albúmina és un dels pilars del tractament de la PBE. La síndrome hepatorenal (SHR) és la complicació més important que pot aparèixer durant el curs d'una PBE. Aquest procés succeeix en aproximadament el 30% dels pacients amb PBE tractats únicament amb antibiòtics i s'associa a una pitjor supervivència. És ben conegut que l'administració d'albúmina (1,5 g/Kg pes al diagnòstic i 1 g/Kg pes al tercer dia) disminueix la freqüència de SHR i millora la supervivència. Un dels aspectes més controvertits és si la infusió d'albúmina humana és útil en tots els pacients. S'ha suggerit que en el subgrup de pacients amb bilirrubina $< 4\text{mg/dl}$ i urea $< 54\text{mg/dl}$ l'expansió plasmàtica no seria útil en augmentar la supervivència i per tant, seria suficient el tractament antibiòtic únicament.^{15,17}

Actualment, es recomana l'administració de albúmina en tots els pacients fins que estudis controlats aleatoris prospectius aportin més evidència científica sobre aquest aspecte.

En tot cas, i si no hi ha contraindicacions, en els pacients amb cirrosi que han sobreviscut a un episodi de PBE, cal considerar el trasplantament hepàtic.

3.6.-Profilaxi de les infeccions

Una vegada superat l'episodi de PBE, existeix un risc de recidiva que arriba fins a un 70% durant el primer any.¹⁰ El tractament amb norfloxací a dosi 400 mg/dia via oral elimina de manera selectiva els bacils gramnegatius aerobis a nivell intestinal (descontaminació intestinal selectiva) i és el que s'anomena profilaxi secundària. La seva administració disminueix la probabilitat anual de recidiva de la PBE del 70% al 20%, per la qual cosa està justificat que aquells pacients que han sobreviscut a una episodi, la rebin de forma continuada.^{18,19} Les alternatives a considerar són ciprofloxací (750 mg una vegada setmanal) o cotrimoxazol (800+160 mg diari).

Pel que fa a la *profilaxi primària* de la infecció, cal considerar tributaris els pacients amb una cirrosi avançada amb: proteïnes al líquid ascític < 15g/L amb insuficiència renal associada i hiponatrèmia (creat >1.2mg/dl; urea >25mg/dl; sodi < 130mmol/L) o amb Score Child-Pugh B >9 punts i bilirubina > 3mg/dl.²⁰ Finalment, la profilaxi de les infeccions també està clarament establerta en els pacients que presentin una hemorràgia digestiva alta en context d'una cirrosi avançada, essent la ceftriaxona l'antibiòtic d'elecció i la norfloxací com a alternativa.^{21,22}

3.7.-Canvis en l'espectre microbiològic i en el perfil de resistència als antibiòtics

En els últims anys, s'han produït canvis importants en l'epidemiologia i en el perfil de resistències als antibiòtics dels microorganismes que ocasionen les infeccions en el cirròtic i la PBE.³ El tractament dels pacients cirròtics en unitats especialitzades (trasplantament hepàtic) i l'ús majoritari de tècniques invasives (lligadura de vàrices esofàgiques, ús de catèters, quimiembolització de l'artèria hepàtica en el carcinoma hepatocel·lular etc.) s'associa a una major incidència d'infeccions en aquests pacients. També ha estat un factor determinant per a aquests canvis la utilització des de l'any 1987 del norfloxací com a descontaminant intestinal per a prevenir noves infeccions i en especial, la PBE. S'ha pogut observar que aquests pacients sotmesos a profilaxi antibiòtica poden desenvolupar infeccions per bacils gram negatius (BGN) resistents a quinolones, havent-se pogut identificar a la flora fecal en alguns estudis.^{23,24} Tots aquests factors esmentats justifiquen aquest canvi en el perfil de resistència als antibiòtics i en l'espectre de microorganismes que produeixen les infeccions. Mentre que els BGN són els responsables principalment de les infeccions adquirides a la comunitat, els CGP ho són en el cas de les intrahospitalàries i en els pacients que es sotmeten a procediments invasius. S'ha pogut observar un augment significatiu de les infeccions per CGP en els últims anys, també de tipus *S. aureus meticilin* resistents, en relació a un augment en l'ús de procediments intervencionistes. Aquest canvi s'observa de forma significativament superior en els pacients que reben profilaxi antibiòtica amb norfloxací de forma continuada.³ Tot i aquest augment de les infeccions ocasionades per CGP, els BGN continuen essent els responsables de la majoria

de PBE. Però també en el cas de les PBE per BGN s'han observat canvis rellevants. Primer de tot, la taxa de cultius positius és inferior a la descrita en estudis inicials²⁵ probablement en relació a un diagnòstic més precoç, suggerint-se també que la capacitat de colonitzar el líquid ascític és superior en els BGN que en els CGP. En segon lloc, s'ha observat un augment de les infeccions per BGN amb resistència a quinolones en pacients que reben descontaminació intestinal selectiva de forma persistent.^{23,24,3}

Tot i que encara no és un problema greu, les infeccions ocasionades per BGN amb resistència a quinolones estan augmentant i poden provocar problemes en el futur. Això podria implicar probablement un possible canvi o una restricció en la profilaxi de les infeccions en la cirrosi.

Pel que fa a altres tipus de resistències, s'ha observat un augment d'infeccions per bacils gram negatius beta lactamases d'espectre ampliat (BLEAS) en les infeccions intrahospitalàries. Aquestes inactiven l'anell betalactàmic de les penicil·lines i cefalosporines. Un estudi publicat recentment va avaluar les infeccions bacterianes des de 2005-2007, un total de 224 pacients amb 500 infeccions. Un 25% de les PBE on es van aïllar amb més freqüència gèrmens multirresistents fou nosocomial (25 en front el 3% $p < 0.002$). Altres estudis han mostrat aquesta mateixa tendència amb el conseqüent augment en la mortalitat. Els factors de risc per al desenvolupament d'infeccions ocasionades per gèrmens multirresistents són: hospitalització recent o actual i exposició prèvia a antibiòtics (sobretot quinolones o beta-lactàmics i profilaxi amb norfloxaci). Degut a això les cefalosporines de tercera generació podrien ser un tractament empíric inapropiat de la PBE en pacients amb risc elevat d'infecció per microorganismes multirresistents. El fracàs del tractament empíric

conduïx a un descens en la supervivència.²⁶⁻³⁰ Alguns experts estan recomenat actualment un canvi en el tractament empíric de les PBE nosocomials substituint a les cefalosporines per antibiòtics d'un ampli espectre com ara els carbapenems.³¹

Per conèixer l'impacte real d'aquest canvi epidemiològic i els possibles efectes en el futur, calen més estudis a diferents centres per donar a conèixer quina és la realitat actual. És per aquest motiu que es va realitzar aquest estudi, en el què s'intenta donar a conèixer l'epidemiologia de les PBE en la nostra Unitat en els últims 3 anys.

3.8.-Pronòstic de les infeccions

El pronòstic de les infeccions i en especial de la PBE depèn de l'aparició de complicacions i del desenvolupament principalment d'insuficiència renal. Quan va ser descrita inicialment, la mortalitat de la PBE excedia el 90%. Actualment aquest s'ha reduït a aproximadament un 20%, gràcies al diagnòstic precoç i al tractament i prevenció de les complicacions.²

4.-OBJECTIUS DEL TREBALL

- 1.-Descriure les característiques (epidemiològiques, clíniques i microbiològiques) de la peritonitis bacteriana en el nostre hospital.
- 2.-Descriure la resistència als antibiòtics dels microorganismes aïllats en els cultius microbiològics dels pacients analitzats.
- 3.-Descriure i avaluar l'aparició de complicacions i la mortalitat durant l'ingrés.

5.-MATERIAL I MÈTODES

5.1.-Pacients

S'han analitzat de forma detallada les històries clíniques dels pacients amb cirrosi que varen ingressar amb els diagnòstics de PBE i cirrosi a la Unitat d'Hepatologia del Servei de l'Àpares Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona entre els anys 2007 i 2010.

5.2.-Criteris d'inclusió

-Pacients diagnosticats de cirrosi que ingressen al servei d'Hepatologia amb ascites i diagnòstic de PBE mitjançant la pràctica de paracentesi exploradora, i d'origen extrahospitalari o nosocomial.

-Edat entre 18-80 anys

5.3.-Criteris d'exclusió

-Diagnòstic de peritonitis bacteriana secundària.

-Pacients amb cirrosi d'origen cardíac.

-Bacterioascites.

-Hemodiàlisi.

-Carcinoma hepatocel·lular avançat o altres neoplàsies disseminades.

-Pacients dels que no es disposava de dades clíniques, bioquímiques i microbiològiques suficients per a l'anàlisi.

5.4-Definicions

- Cirrosi: establerta per criteris histològics o bé clínics, analítics, ecogràfics i/o endoscòpics. El grau d'insuficiència hepàtica s'estableix per l'escala de Child-Pugh (A lleu fins a 6 punts; B moderada fins a 9 punts; C greu a partir de 10 punts).

- Peritonitis bacteriana espontània (PBE): en els pacients amb cirrosi i ascites, infecció del líquid ascític sense causa abdominal que ho justifiqui, objectivada per la presència de > 250 polimorfonuclears / mm³ en l'anàlisi bioquímica del líquid obtingut mitjançant paracentesi exploradora. En l'anàlisi microbiològica, es varen recollir cultius de líquids biològics (urocultiu, líquid ascític i sang perifèrica).
- Tipus d'infecció:
 - Adquirida a la comunitat: infecció adquirida fora de l'àmbit hospitalari.
 - Nosocomial (intrahospitalària): infecció que ocorre després de 72 hores d'hospitalització i que no estava present en el moment de l'ingrés.
- Xoc sèptic: hipotensió (tensió arterial sistòlica < 90mmHg), acompanyat de taquicàrdia i oligúria (diüresi < 20 mL per hora) o anúria, en absència d'altres causes de xoc.
- Insuficiència renal: el nivell de tall utilitzat per a definir insuficiència renal fou creatinina 1,5mg/dl i que succeeix en dos medicions successives en un període superior a 24hores. En els pacients sense insuficiència renal, aquesta fou diagnosticada amb un augment de la creatinina del 50% respecte a la basal, amb un valor final superior a 1,5mg/dl. En els pacients amb insuficiència renal prèvia, es va considerar quan la creatinina augmentà en > 50% respecte de la basal.¹⁷ La síndrome hepatorenal fou diagnosticada segons els criteris proposats per "the Internacional Ascites Club".³² Segons l'evolució de la insuficiència renal durant l'ingrés, aquesta es classifica en:

-Reversible: aquella en la que la creatinina torna a valors inferiors a 1,5mg/dl durant l'ingrés, sota tractament amb albúmina.

-Estable: aquella que es manté estable amb valors de creatinina sèrica entre 1,5-2,5mg/dl durant l'ingrés, malgrat el tractament amb albúmina.

-Progressiva: creatinina sèrica superior a 2,5mg/dl sense que descendeixi per sota d'aquest nivell durant la hospitalització o que augmenta progressivament a nivells superiors de 2,5mg/dl en pacients amb creatinina inferior, malgrat el tractament amb albúmina.

➤ Profilaxi antibiòtica, els pacients es classifiquen:

- Sense profilaxi: no reben norfloxací de forma continuada.
- Primària: els pacients reben de forma continuada norfloxací 400 mg/dia per presentar els criteris descrits anteriorment (cirrosi avançada amb: proteïnes al líquid ascític < 15g/L amb hiponatremia o insuficiència renal associada).²⁰
- Secundària: els pacients reben de forma continuada norfloxací 400 mg/dia per haver presentat una PBE prèvia.
- Altres: pacients que reben un tractament antibiòtic des de feia almenys 7 dies per un altre motiu que no fos la profilaxi descrita (infeccions intercurrents, hemorràgia digestiva i/o hepatitis alcohòlica).

➤ Estudi microbiològic i resistència als antibiòtics: s'enregistraren els microorganismes aïllats en els cultius positius (líquid ascític, hemocultiu i urocultiu) i el seu antibiograma. En els pacients amb cultiu de líquid ascític negatiu, es va considerar com a microorganisme responsable de la PBE aquell aïllat en l'hemocultiu o en el seu defecte, en l'urocultiu.

S'analitzà la resistència a quinolones, cefalosporines, eritromicina, penicil·lina, ampicil·lina. La prova de sensibilitat als antibiòtics es va realitzar per microdilució en cultiu de la CIM, en conformitat amb els procediment i criteris de "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)".^[33]

- Motiu d'ingrés: es van classificar en febre, hemorràgia digestiva, ascites i encefalopatia hepàtica.
- Procediments: es varen tenir en compte els procediments d'endoscòpia digestiva terapèutica (lligadura o esclerosi de vàrices esofàgiques, polipectomia endoscòpica), tractament del carcinoma hepatocel·lular (alcoholització, embolització de l'artèria hepàtica) i ingressos previs en l'últim any.

5.5.-Variables avaluades

Van ésser avaluades variables epidemiològiques, clíniques, microbiològiques, analítiques, supervivència i tractament rebut.

Entre les variables *epidemiològiques* es varen enregistrar l'edat, el sexe, el tipus d'adquisició de la infecció (extrahospitalària versus nosocomial), el motiu d'ingrés a l'hospital i els procediments invasius realitzats en l'últim mes.

Entres les variables *clíniques* es varen determinar: el grau d'insuficiència hepàtica (Score Child-Pugh); etiologia de la cirrosi; presència de forma concomitant d'hepatitis alcohòlica o de carcinoma hepatocel·lular; la presència i el tipus d'insuficiència renal; episodis previs de PBE; presa de fàrmacs (propranolol); infeccions associades (urinàries, respiratòries etc.); infecció pel

virus de la immunodeficiència humana (VIH); profilaxi antibiòtica (primària i secundària) i la presa de rifaximina per a la prevenció d'encefalopatia hepàtica.

Entre les variables *analítiques* s'enregistraren a líquid ascític: leucòcits, número absolut de PMN i proteïnes (g/L). A sang perifèrica: hemograma (leucòcits i fórmula, plaquetes); coagulació (temps de protrombina %); bioquímica (urea, creatinina, sodi, bilirubina, albúmina) expressat bé en mg/dl, mmol/L o U/L.

Entre les variables *microbiològiques* es varen registrar la presència de microorganismes i l'antibiograma de cultius de sang, urocultiu i de líquid ascític.

Pel que fa al *tractament rebut*, es va analitzar l'antibiòtic utilitzat, la realització d'expansió plasmàtica amb albúmina i els dies de tractament, així com la necessitat d'un canvi d'antibiòtic durant l'ingrés.

Pel que fa a la *mortalitat*, es va analitzar la mortalitat intrahospitalària.

5.6.-Anàlisi estadística

Els resultats s'expressen en valors absoluts, percentatge, mediana (límits) o mitja aritmètica. La comparació entre variables i entre els grups analitzats es va realitzar mitjançant els tests de chi-quadrat (per a les variables qualitatives) i *t* Student (per a les variables contínues), considerant com a diferència estadísticament significativa quan el valor de *p* fou inferior a 0,05. L'anàlisi multivariant es va realitzar amb el test de regressió logística de Cox. Totes les anàlisis estadístiques es varen realitzar utilitzant el paquet estadístic SPSS 12.0 per a Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

6.-RESULTATS

- **Descripció dels pacients (dades clínico-epidemiològiques)**

S'han analitzat un total de 44 episodis de PBE diagnosticades en el nostre hospital (Unitat d'Hepatologia) entre els anys 2007 i 2010 (14,6 casos / any). D'aquests, la majoria eren homes (28/44, 63%) i la mediana d'edat al diagnòstic fou de 62 anys (límits: 40-85). Pel que fa a la distribució dels pacients per etiologia de la cirrosi destaca: cirrosi per virus de la hepatitis C (VHC) en 21/44 pacients (47,7%); cirrosi enòlica en 18/44 (41%); i altres (metabòlica, autoimmune i criptogènica) en 5/44 (11%). Tres pacients (6,8%) presentaven infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), els quals rebien tractament antiretroviral de forma continuada i amb nivells de CD4 > 500 cèl·lules/mm³, sense infeccions oportunistes prèvies. Prèviament al diagnòstic de la PBE, 11/44 pacients estaven diagnosticats de carcinoma hepatocel·lular en estadis no avançats (25%), cap d'ells va ser diagnosticat durant l'ingrés. Pel que fa al grau d'insuficiència hepàtica, el 46% (20/44) dels pacients pertanyien al grup C de la classificació de Child-Pugh, el 41% (18/44) era Child B i només un 13% (6/44) presentava un grau d'insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh A). La mitja de Child-Pugh va ser de 9 +/- 1.7 punts. El 79% (35/44) dels casos havien presentat algun tipus de descompensació prèviament (75% d'aquests en forma d'ascites i 13,6% en forma d'una PBE) i la meitat (50%) s'havien descompensat en més d'una ocasió. Quant a la profilaxi farmacològica rebuda, el 48% dels pacients (21/44) rebien tractament amb propranolol com a prevenció de l'hemorràgia digestiva. El 29,5% (13/44) rebien profilaxi antibiòtica, dels quals un 38,5 % la rebien com a profilaxi primària, un 46% com a profilaxi secundària i un 15% rebien antibiòtic per un altre motiu en el moment

del diagnòstic de la PBE. En quatre casos (9%) s'administrava rifaximina a dosis variables com a prevenció de l'encefalopatia hepàtica.

Pel que fa a la forma d'adquisició de la infecció, es va objectivar un origen extrahospitalari en la majoria dels casos (32/44, 73%), mentre que l'origen nosocomial s'aprecià en un 27% (12/44). La PBE s'associava en el moment del seu diagnòstic a altres infeccions concomitants en un 41% dels casos (18/44), de les quals un 55% (10/18) pertanyien a infeccions urinàries i un 17% (3/18) a infeccions respiratòries. El procés infecciós va cursar amb xoc sèptic en set pacients (16%). La PBE es va desenvolupar en el context d'una hepatitis aguda alcohòlica en el 16 % (7/44) dels casos (tres dels quals rebien profilaxi antibiòtica i quatre d'ells 40 mg/dia de prednisona per criteris d'hepatitis aguda alcohòlica greu). El motiu d'ingrés o la causa que va motivar la pràctica d'una paracentesi exploradora i el diagnòstic de PBE foren: ascites en 10/44 pacients (22%); febre o febreta en 25/44 (56%); hemorràgia digestiva en 5/44 (11%) i encefalopatia hepàtica en 4/44 (9%).

Finalment, pel que fa a procediments invasius i ingressos previs, tres (7%) pacients analitzats havien ingressat a l'hospital durant el mes anterior. Quatre pacients (9%) havien rebut durant el mes previ a l'episodi de PBE procediments invasius (un d'ells esclerosi de vàrices esofàgiques i un altre havia requerit ingrés a la unitat de cures intensives). El 29 % (13/44) havia requerit ingrés hospitalari en els últims 3 mesos.

Taula 1: Característiques dels pacients

Característiques	Total n:44	Nosocomial n:12	Comunitat n:32	p
Edat (mediana)-anys	62	61	62	ns
Sexe (homes)- n (%)	28 (63)	5 (42)	23 (71)	0.06
Cirrosi				
VHC-n (%)	21 (47)	5 (42)	16 (50)	ns
Enol-n(%)	18 (41)	5 (42)	13 (40)	ns
Child-Pugh				
Mediana punts	9	9	8,5	ns
B-n (%)	18	6 (50)	12 (37)	
C-n (%)	20	5 (42)	15 (47)	
CHC-n (%)	11 (25)	2 (17)	9 (28)	ns
Xoc sèptic- n (%)	7 (16)	2 (17)	5 (16)	ns
PBE prèvia- n (%)	6 (13)	2 (17)	4 (13)	ns
Profilaxi- n (%)	13 (29)	9 (75)	4 (13)	<0.001
I. Renal- n (%)	15 (34)	5 (41)	10 (31)	ns
Albúmina < 25g/L n (%)	14 (31)	7 (58)	7 (21)	0.02
*Mortalitat- n (%)	12 (27)	7 (58)	5 (15)	0.008

* mortalitat durant l'hospitalització.; ns: no significativa ($p > 0.05$); Albúmina a l'ingrés; I.Renal a l'ingrés.

Estudi microbiològic i de resistència als antibiòtics

En un total de 19/44 pacients es va identificar un microorganisme en el cultiu del líquid ascític (el que representa un cultiu negatiu en un 57 % dels casos). La presència de bacterièmia (hemocultiu positiu) s'evidencià en només 11 casos (25%) i un 16 % dels pacients (7/44) presentaven positivització tant d'hemocultius (HC) com del cultiu del líquid ascític (LA). En quatre casos es va poder obtenir el diagnòstic del microorganisme responsable a través de l'urocultiu (donat que els cultius de líquid ascític i hemocultius eren negatius). Per tant, en el 61% dels casos (27/44) els cultius van permetre arribar al diagnòstic etiològic.

Taula 2: Distribució dels pacients segons resultat de cultius microbiològics

-Cultiu de LA positiu	amb hemocultiu negatiu	n=12
n=19	amb hemocultiu positiu	n= 7
	amb urocultiu negatiu	n= 14
	amb urocultiu positiu	n= 5
-Cultiu de LA negatiu	amb hemocultiu positiu	n=4
n=25	amb hemocultiu negatiu	n=21
	(amb HC negatiu) i urocultiu positiu	n=4
	amb urocultiu negatiu	n=20

Taula 3: Microorganismes (BGN vs CGP) en LA

n=19

LÍQUID ASCÍTIC	Comunitat n (%)	Nosocomial n(%)	Total n (%)	p
Total PBE	32	12	44	--
Cultiu positiu	15 (46)	4 (33)	19 (43)	ns
BGN*	7 (46)	2 (50)	9 (47)	ns
CGP*	6 (40)	2 (50)	8 (42)	ns
BGN + CGP	1 (7)	0	1 (5)	--
BGP* (<i>Listeria</i>)	1	0	1 (5)	--

*BGN: bacil gram negatiu; CGP: coc gram positiu; BGP: bacil gram positiu; LA: líquid ascític

Pel que fa als tipus de microorganismes identificats en els cultius de líquid ascític s'aïllaren bacils gramnegatius (BGN) en un 47% dels casos (9/19) i cocs grampositius (CGP) en un 42% (8/19). S'identificà una infecció ocasionada per *Listeria monocytogenes* i una altra infecció d'origen mixt (ocasionada per un

BGN i un CGP). Tot i que el percentatge d'infeccions per CGP va ser lleugerament superior en el grup nosocomial, no s'identificaren diferències estadísticament significatives. La PBE ocasionada per *Listeria monocytogenes* fou adquirida a la comunitat i s'observà en un pacient home de 80 anys amb una cirrosi criptogènica amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh B 8 punts) i afecte d'un carcinoma hepatocel·lular no avançat.

Taula 4: Microorganismes (BGN vs CPG) en LA i/o HC

n=23

LÍQUID ASCÍTIC I HEMOCULTIU	Comunitat n (%)	Nosocomial n (%)	Total n (%)	p
Cultiu positiu	17 (53)	6 (50)	23	ns
BGN	9 (53)	3 (50)	12 (52)	ns
CGP	6 (35)	2 (33)	8 (34)	ns
BGN + CGP	1	0	1	
BGP	1	0	1	
<i>Aspergillus</i> spp	0	1	1	

*BGN: bacil gram negatiu; CPG: coc gram positiu; BGP: bacil gram positiu; HC: hemocultiu

No es varen comprovar diferències estadísticament significatives entre el percentatge de PBE ocasionades per CGP en el grup nosocomial, si analitzàvem el grup de cultius positius tant de líquid ascític com d'hemocultius (n=23). Cal destacar la positivitat d'un hemocultiu per a un fong oportunista (*Aspergillus* spp), el qual es va aïllar a sang perifèrica d'un pacient afecte d'una PBE nosocomial. Es tractava d'un pacient amb una cirrosi enòlica que cursava amb insuficiència hepàtica avançada (Child C 10 punts) i una hepatitis aguda

alcohòlica greu, per la qual cosa rebia tractament amb prednisolona (40 mg/dia) i profilaxi primària antibiòtica amb cefalosporines de tercera generació.

D'altra banda, també es va identificar una infecció adquirida a la comunitat ocasionada per dos microorganismes (*Klebsiella pneumoniae* BLEA i *enterococcus faecium*) en un pacient amb una cirrosi VHC Child C, on destacava un ingrés recent per ascites. Aquesta infecció va requerir tractament amb imipenem i vancomicina.

Taula 5: Tipus de microorganismes aïllats a urocultius (UC) n=10

Urocultius	Comunitat n (%)	Nosocomial n (%)	Total n (%)
BGN	6 (66)	3 (33)	9 (90)
CGP	1	0	1

* 4 d'aquests van ser útils per al diagnòstic de PBE.

Del total de pacients amb PBE (n=44) l'urocultiu va resultar positiu en 10 pacients. En quatre d'aquests pacients, tant l'hemocultiu com el cultiu de líquid ascític havien resultat negatius, i l'urocultiu va permetre la identificació d'un gèrmen. La resta (6/10) es tractava d'urocultius que resultaven positius, tres dels quals (50%) coincidien amb el microorganisme responsable de la PBE (és a dir, coincidia amb el resultat del hemocultiu o bé del líquid ascític).

Cal destacar de forma significativa que la majoria dels gèrmens aïllats en els cultius d'orina eren BGN, excepte un cas en què es va aïllar un CGP (*Enterococcus faecalis*). Aquest últim cas es tractava d'un pacient diagnosticat d'una PBE adquirida a la comunitat que a més presentava de forma concomitant una infecció urinària també d'origen extrahospitalari.

Taula 6: Microorganismes aïllats en els cultius (LA, HC i/o UC) *

Microorganismes	Total	Nosocomial n:9	Comunitat n:22
Gram negatiu	19 (61)	6 (66)	13 (59)
<i>Escherichia coli</i>	11 (35)	5 (55)	6 (27)
<i>Klebsiella</i> spp	7 (22)	1 (11)	6 (27)
Bacteroides	1 (3)	0	1 (4)
Gram positiu	10 (32)	2 (22)	8 (36)
<i>Enterococcus</i> spp	3 (10)	0	3 (13)
faecium	1	0	1
faecalis	2	0	2
<i>Streptococcus</i> spp	3 (10)	0	3 (14)
Viridans	4 (13)	2 (22)	2 (9)
Altres	2 (6)	1 (11)	1 (5)
<i>Aspergillus</i>	1	1	0
<i>Listeria</i>	1	0	1

*inclou microorganismes considerats com a responsables de la PBE per una banda (PBE n=27) i les infeccions urinàries concomitants amb la PBE per una altra (ITU n=3). El total de microorganismes diferents aïllats fou 31 (1 infecció fou ocasionada per dos microorganismes que corresponen a un enterococ spp i una klebsiella spp)

S'aïllaren un total de 31 microorganismes diferents, que es divideixen en: *Escherichia coli* n = 11; *Enterococcus faecalis* n= 2; *Enterococcus faecium* = 1; *Streptococcus pneumoniae* n= 2; *Streptococcus pyogenes* n= 1; Grup viridans n = 4; *Klebsiella* spp (*oxytoca*, *pneumoniae*) n= 7; *Aspergillus* sp = 1 i *Listeria* = 1; *Bacteroides* sp =1.

Pel que fa a l'anàlisi de les resistències a antibiòtics, no es varen detectar resistències als antibiòtics en els grups de microorganismes: *E. faecalis*, i *S. pneumoniae*. No es varen observar tampoc cap microorganisme multiresistent del tipus *Pseudomonas* ni tampoc MRSA (*Staphylococcus aureus* meticil-in-resistent).

Les resistències microbianes observades s'analitzaren segons els grups de microorganismes descrits anteriorment.

En els antibiogrames avaluats s'observà la presència, en el cas d'*Escherichia coli* de 2 casos de resistència a ciprofloxací (18%); de 4 casos (36%) de resistència a ampicil·lina i 1 cas de BLEA (en un urocultiu). Els dos casos que presentaven resistència a quinolones (QR) eren pacients que rebien profilaxi continuada amb norfloxací (un pacient amb una cirrosi enòlica que rebia profilaxi primària continuada amb norfloxací i un altre amb una cirrosi enòlica Child B en profilaxi secundària). Del total d'*E.coli* aïllades (n=11), quatre rebien profilaxi antibiòtica prèvia amb norfloxací (2/4 50% desenvoluparen QR) mentre que set no la rebien (0/7 0% desenvoluparen QR); $p=0.1$.

En el cas del grup *Klebsiella* spp, un total de 4/7 pacients presentaven en l'antibiograma multiresistència del tipus β -lactamasa d'espectre ampliat (BLEA) (57%), dos de l'espècie *pneumoniae* i dos del tipus *oxytoca*. Un d'ells també es va aïllar en un urocultiu al igual que en el líquid ascític.

Cal destacar que, sobtadament, en els pacients amb una infecció produïda per *Klebsiella* spp BLEA, 3/4 havien adquirit la infecció a la comunitat. El pacient restant presentava una PBE nosocomial i havia ingressat per estudi d'ascites estant afecte d'un CHC no avançat. Pel que fa al tractament, tots ells havien rebut tractament empíric inicial amb cefalosporines de tercera generació i, una vegada conegut l'antibiograma es va iniciar tractament antibiòtic amb imipenem. Tot i el tractament rebut, el 50% (2/4 pacients) van morir durant l'ingrés (un afecte una PBE nosocomial i l'altre d'una PBE adquirida a la comunitat).

En el grup viridans, es va evidenciar una única resistència a eritromicina sobre el total (1/4), la resta presentaren sensibilitat als antibiòtics convencionals.

Finalment, l'únic cas d'infecció per *S. pyogenes* presentava resistència a eritromicina.

Les PBE ocasionades per *E.coli* i *Klebsiella spp* BLEA es resumeixen a la *Taula 7* (no es tenen en compte els resultats dels urocultius). No es varen observar diferències estadísticament significatives pel que fa a la profilaxi antibiòtica rebuda prèviament. Les PBE ocasionades per microorganismes productors de BLEA s'associaven a una major presència de xoc sèptic. Tot i això, no es varen observar diferències estadísticament significatives pel que fa a la mortalitat durant l'ingrés. La majoria dels microorganismes productors de BLEA eren infeccions extrahospitalàries, però d'aquests en un 75% havien requerit ingressos a l'hospital en els últims 3 mesos en almenys una ocasió.

Taula 7 : *E.coli* /*Klebsiella spp* segons producció de BLEA (LA i HC)

Variables	BLEA n (%) n:4	No-BLEA n (%) n:8
Child C	3 (75)	6 (75)
Profilaxi ATB	2 (50)	3 (38)
Mortalitat (ingrés)	2 (50)	1 (13)
Xoc sèptic	3 (75)**	0
Nosocomial	1 (25)	2 (25)
Sexe	3 (75)	7 (85)
Hospital < 3mesos	3 (75)	3 (38)

*Els productors de BLEA eren tots del tipus *Klebsiella* ** $p < 0.05$

Tractament i Complicacions

El tractament de la PBE es va basar en antibioteràpia empírica inicial i expansió plasmàtica amb albúmina, aquesta última realitzada en el 100% dels casos, tal i com es recomana en les guies clíniques actuals. Pel que fa al tractament

antibiòtic empíric es varen utilitzar les cefalosporines de tercera generació (ceftriaxona 2g/24h o bé cefotaxima 2g/8h) en la majoria dels casos (36/44, 80%), imipenem (3/44, 7%), quinolones (2/44 4,5%) en pacients que presentaven al·lèrgia a *B*-lactàmics i altres (3/44, 7%). L'inici de tractament empíric amb imipenem d'entrada es va produir en tres pacients amb PBE nosocomial (un d'ells rebia profilaxi antibiòtica prèvia). La durada mitjana del tractament fou de 5,8 +/- 3,4 dies. El canvi d'antibiòtic durant l'ingrés es produir en un 22% dels casos (10/44). Aquest canvi fou provocat bé per una mala evolució clínica i analítica a les 48 hores del diagnòstic en un 70 % dels casos (7/10), o bé per aparició de resistència en l'antibiograma realitzat en un 30 % (3/10). L'antibiòtic es va haver de canviar en 5/12 de les intrahospitalàries i en 5/32 de les extrahospitalàries (41% enfront de 16% respectivament, $p= 0.07$).

En l'anàlisi de les complicacions, l'aparició d'insuficiència renal (IR) a l'ingrés va succeir en 15/44 casos (34%), previ a l'inici del tractament amb albúmina. En nou pacients (20%) hi havia alteració basal de la funció renal amb una mitjana de creatinina de 1,55 +/- 0.25 mg/dl. Després del tractament amb albúmina, la insuficiència fou reversible en sis casos. La presència d'hiponatrèmia (sodi < 130 mmol/L) a l'ingrés s'observà en 14 pacients (31%), sense observar diferències estadísticament significatives entre els grups (nosocomial versus extrahospitalària).

No es varen observar diferències estadísticament significatives en l'aparició d'insuficiència renal segons si la PBE era extrahospitalària o nosocomial ($p= 0,3$), però si s'observà una distribució diferent pel que fa al tipus d'insuficiència renal que va succeir, sense observar-se diferències estadísticament significatives (*Taula 8*).

Taula 8: Insuficiència Renal observada

	Comunitat-n (%) n: 32	Nosocomial-n (%) n:12
Insuficiència renal	10 (31)	5 (41)
<i>Reversible</i>	3 (30)	3 (60)
<i>Estable</i>	4 (40)	1 (20)
<i>Progressiva</i>	3 (30)	1 (20)
No-Insuficiència renal	22 (69)	7 (59)

La distribució segons el tipus d'insuficiència renal que va aparèixer en el global de pacients fou: reversible en un 40% (6/15); estable en un 33% (5/15) i progressiva en un 26% (4/15). El xoc sèptic va precedir la insuficiència renal en 4/15 pacients (26%), essent en aquests casos de tipus reversible en 1/4 (25%); de tipus estable 1/4 (25%) i de tipus progressiva 2/4 (50%).

La mortalitat intrahospitalària durant l'ingrés per PBE fou del 27% (12/44). Els factors predictors que es van associar a mortalitat en l'anàlisi univariant van ser l'aparició d'insuficiència renal ($p=0,001$) i l'adquisició de la infecció en l'àmbit hospitalari ($p=0,008$), que es confirmen també en l'anàlisi multivariant com a factors predictors independents.

Taula 9: Factors predictors de mortalitat (univariant)

Característiques	Mortalitat n:12	Supervivència n:32	p
Edat (mediana)-anys	68	61	ns
Sexe (homes)- n (%)	7 (58)	21 (65)	ns
Enolisme- n (%)	5 (41)	13 (40)	ns
*HAA – n (%)	3 (25)	4 (13)	ns
I. Renal – n (%)	9 (75)	6 (18)	0,001
Xoc – n (%)	4 (33)	3 (9)	0,07
Child C	6 (50)	14 (43)	ns
Nosocomial	7 (58)	5 (15)	0,008
Albúmina (<25g/L)	4 (33)	10 (31)	ns

HAA: hepatitis alcohòlica aguda

7.-DISCUSSIÓ

Com s'ha dit anteriorment, en els últims anys s'ha observat un canvi en l'epidemiologia de les infeccions en els pacients amb cirrosi. Aquest s'ha vinculat al major ús de procediments invasius i a la profilaxi antibiòtica amb quinolones^{2,3}.

En el nostre estudi, d'un total de 44 pacients afectes de PBE, hem observat una taxa de cultius positius (sense tenir en compte els urocultius) del 52%. Aquesta és superior a la reportada en l'estudi de Fernández i cols.³ (39%) però similar a la reportada a la literatura, i en especial, en un estudi realitzat l'any 1997 en el nostre centre (58%).³⁴ En les PBE en les que s'identificà un gèrmen causal, els BGN van ser responsables de la infecció en més de la meitat dels casos (sobretot *E.coli* i *Klebsiella spp*), tant en les extrahospitalàries com en les intrahospitalàries i sense observar diferències estadísticament significatives. Pel que fa a la taxa d'infeccions produïdes per CGP, tampoc s'observen diferències segons el lloc d'adquisició de la infecció. En el cas dels CGP, a més, destaca la presència d'un 13% de cultius positius pel grup *Viridans*. És un fet remarcable que en el grup nosocomial tots els CGP aïllats corresponguin a aquest grup. Fins el moment actual, aquest microorganisme era subestimat i es considerava una contaminació en molts casos. Alguns estudis recents demostren que aquest pot aïllar-se amb freqüència sobretot a sang perifèrica però també a líquid ascític i, en especial, en pacients amb una malaltia hepàtica avançada (la majoria d'estudis s'han realitzat en pacients trasplantats).^{35,36}

Per una altra banda, les PBE nosocomials del nostre estudi presenten una taxa superior de profilaxi antibiòtica prèvia respecte a les extrahospitalàries (75% en front 13% respectivament; $p=0.001$), com ja s'havia observat també en altres

estudis³⁴. És un fet interessant la presència d'una taxa elevada d'infeccions intrahospitalàries en pacients que ja reben profilaxi antibiòtica (cefalosporines o quinolones). Això podria ser degut a que aquestes inclouen pacients que han presentat un episodi d'hemorràgia digestiva o bé una hepatitis alcohòlica aguda greu, el que implicaria rebre profilaxi antibiòtica per un risc més elevat d'infecció.

Pel que fa a l'anàlisi de les resistències microbianes, destaca un 57% de *Klebsiella spp* del tipus BLEA i un episodi d'*E.coli* BLEA en un urocultiu (26% productors de BLEA del global de BGN). Contràriament al que s'esperaria evidenciar com en la majoria d'estudis^{28,30}, en el nostre cas aquests microorganismes productors de BLEA són més freqüents en les infeccions adquirides en la comunitat que no pas en les intrahospitalàries. Però, en l'anàlisi d'aquests episodis, s'ha pogut constatar que tots ells es donaren en pacients amb una insuficiència hepàtica avançada i amb ingressos freqüents en els últims mesos. Les hospitalitzacions prèvies s'han descrit com a factor de risc per al desenvolupament de resistències microbianes i, per tant, justificaria els nostres resultats. També s'ha observat que aquests pacients infectats per microorganismes del tipus BLEA presentaren una infecció més greu al associar-se a la presència de xoc sèptic. Això últim podria estar en relació, en part, a un retard en l'inici del tractament antibiòtic adequat (carbapenems).

Un altre punt a tenir en compte és la troballa de microorganismes resistents a quinolones. Aquest fet és important donat que, en els últims anys, s'està ampliant el nombre de pacients que reben profilaxi antibiòtica des de la publicació l'any 2007 sobre la utilitat de la profilaxi primària²⁰. A conseqüència d'aquest fet, com ja s'ha reportat en altres treballs, l'augment de les

resistències a quinolones pot crear un problema en el futur a mesura que augmenti la població susceptible de rebre profilaxi. Nosaltres hem observat un 18% d'*E. coli* amb resistència a quinolones (QR). Cap pacient que no rebia profilaxi va desenvolupar QR. A més, dels *E.coli* aïllats en pacients que rebien profilaxi amb norfloxací, un 50% eren resistents a quinolones. Per tant, la QR sembla estar relacionada amb la profilaxi continuada amb norfloxací, malgrat no s'ha aconseguit constatar una diferència estadísticament significativa ($p=0,1$) donat el baix número de pacients dels que disposem. Aquest fet és important en els pacients que reben profilaxi amb quinolones i són al·lèrgics a la penicil·lina. En aquest subgrup de pacients en què no es podria administrar cefalosporines en un episodi de PBE, tampoc seria adequat iniciar tractament empíric amb quinolones donat el risc elevat de presentar QR. Per una altra banda, la utilització de la profilaxi antibiòtica de forma més universal s'ha associat a un major nombre d'infeccions per MRSA³⁷. En el nostre estudi no s'ha pogut constatar cap infecció d'aquest tipus.

Com a la resta d'estudis la taxa de resposta al tractament antibiòtic empíric és elevada, essent en el nostre cas del 78%. Però, la taxa d'èxit observada és inferior a la reportada en un estudi previ realitzat l'any 1997 en el nostre centre per Llovet et al., en què es constatà una taxa de resposta a cefalosporines al voltant del 90%. En el nostre treball, això implica la necessitat d'un canvi d'antibiòtic en el 22% dels casos, en gran part produït per una mala evolució clínica a les 48 hores. A més, és important destacar que la necessitat d'un canvi d'antibiòtic és lleugerament superior en el grup nosocomial (41% enfront de 16%, $p= 0.07$) tot i que no s'observen diferències estadísticament significatives. En relació a aquests fets, potser en alguns casos seleccionats es

podria plantejar, com ja indiquen altres estudis, iniciar el tractament empíric amb carbapenems en les PBE nosocomials. Aquests pacients serien aquells amb factors de risc per a desenvolupar resistència a antibiòtics (profilaxi amb quinolones, funció hepàtica avançada, procediments invasius i hospitalitzacions recents etc). De tota manera, el tractament empíric amb cefalosporines hauria de continuar essent el d'elecció excepte en els casos descrits, fins que estudis controlats aleatoris prospectius aportin més evidència científica sobre aquest aspecte.

Com és ben conegut, la complicació més greu en aquests pacients és la insuficiència renal. Fins a la publicació l'any 1999 de l'estudi de Sort et al,¹⁵ en què es demostrava que l'administració d'albumina millorava la supervivència d'aquests pacients, la mortalitat era molt elevada. En el nostre estudi quinze pacients presentaren insuficiència renal a l'ingrés, dels quals sis van revertir amb albumina. La resta (9/15) van presentar insuficiència renal estable o progressiva malgrat l'expansió plasmàtica. La insuficiència renal i el lloc d'adquisició de la infecció (nosocomial) van ser els factors predictors de mortalitat intrahospitalària, la qual fou del 27%, similar a la descrita.² La observació d'una major mortalitat en el grup nosocomial ja s'havia descrit en altres estudis.³⁸ Nosaltres no hem constatat una malaltia hepàtica més avançada ni una major taxa de microorganismes resistents en el grup nosocomial, però sí un major grau de desnutrició (hipoalbuminèmia) i, tot i no ser estadísticament significativa, una menor taxa de resposta a l'antibioteràpia empírica.

El relativament petit número de pacients del present estudi constitueix probablement la seva limitació més important. Les característiques

específiques del nostre centre i dels nostres pacients fa que que els resultats difereixin d'altres estudis en alguns aspectes. En efecte, els pacients analitzats en el nostre estudi presenten un grau d'insuficiència hepàtica menys avançada i estàn sotmesos a menys procediments invasius que en la resta de centres avaluats. Les característiques de la nostra Unitat, en la que no existeix una Unitat de Cures Intensives especialitzada per a pacients amb malalties hepàtiques ni tampoc una Unitat de Trasplantament Hepàtic, condiciona una població atesa menys greu.

De tota manera, les infeccions nosocomials i les infeccions ocasionades per CGP i per microorganismes multirresistents poden augmentar i crear un problema en el futur, per la qual cosa caldrà cercar noves estratègies individualitzades a les necessitats de cada centre.

8.-CONCLUSIONS

Es pot concluir que:

- La PBE adquirida a la comunitat és més freqüent que la intrahospitalària, tot i que aquesta última sembla més greu i ocasiona més mortalitat.
- Malgrat que els CGP juguen un paper important en l'etiologia d'aquestes infeccions, els BGN continuen essent els principals responsables d'aquestes.
- La presència de resistència a quinolones i de les infeccions per BLEA semblen estar augmentant, tot i que en el nostre centre són inferiors a les reportades en altres estudis. D'altra banda, la taxa de resposta al tractament antibiòtic empíric fou del 78%.
- D'acord amb observacions prèvies, la insuficiència renal i el lloc d'adquisició de la infecció són els principals factors predictors de mortalitat.
- De tota manera, calen nous i prospectius estudis en diferents centres que confirmin aquests resultats i per tant, es puguin crear estratègies individualitzades a cada hospital.

9.-BIBLIOGRAFIA

1. Bellot P, Jara Pérez López N, Martínez Moreno B, et al. Current problems in the prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:729-740.
2. 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.
3. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
4. Gascón I, Pascual S, Plazas J, et al. Norfloxacin decreases bacterial adherence of quinolone-resistant strain of *Escherichia coli* isolated from patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;15:701-707.
5. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422-433.
6. Albillos A, de la Hera A, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-217.
7. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008;47:978-985.

8. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000;32:142-153.
9. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005;54:718-725.
10. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2001;120:726-748
11. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. Semin Liver Dis 1997;17: 203-217.
12. Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. Hepatology 1996;23: 719-723.
13. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. Hepatology 1985;5: 457-462.
14. Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, 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: 674-679.
15. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999;341:403-409.

16. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737-1742.
17. Montoliu S, Ballesté B, Planas R, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastro Hepato* 2010;8:616-622.
18. Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12: 716-724.
19. Bauer TM, Follo A, Navasa M, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifaximin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356-1361.
20. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
21. Treatment of acute bacterial infections in cirrhosis in *Treatment of Liver Diseases*. Ed Ars Médica 2009. Pàg 221-230.
22. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
23. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, et al. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:340-344.

24. Aparicio JR, Such J, Pascual S, et al. Development of quinolone-resistant Strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999;31:277-283.
25. Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, Di Piazza S, Spano C, Pagliaro L. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983;3:545-549.
26. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, et al. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection* 2009;37:2-8.
27. Bert F, Andreu M, Durand F, et al. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:10-15.
28. Song JY, Jung SJ, Park CW, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci* 2006;21:666-671.
29. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2757-2762.
30. Song KH, Jeon JH, Park WB, et al. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC Infect Dis* 2009; 12: 9-41.

31. Yakar T, Güçlü M, Serin E, et al. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1149-1154.
32. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-176.
33. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: CLSI, 2008-2010.
34. Llovet JM, Rodríguez-Iglesias P, Moitinho E, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. *J Hepatol* 1997;26:88-95.
35. Bert F, Valla D, Moreau R, et al. Viridans group streptococci causing spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2008;14:710-711;
36. Gautam M, Chopra KB, Douglas DD, et al. *Streptococcus salivarius* bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis in liver transplantation candidates. *Liver Transpl* 2007;13:1582-1588.
37. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, et al. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26:1066-1070.
38. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1230-1236.