



Servicio Gastroenterología
y Hepatología
Hospital Centenario



Caso Clínico

Hombre de 68 años

ANTECEDENTES

- **Apendicectomizado.**
- **Ex-Tabaquista con abstinencia desde hace 30 años.**
- **No refiere enfermedades heredofamiliares, consumo de bebidas alcohólicas, drogas, o medicamentos transfusión de sangre o hemoderivados, ni tatuajes.**

- Comienza con su enfermedad hace 2 años debutando con **Sme. Ascítico-edematoso** llegando al diagnóstico de **“Cirrosis Criptogenética”** en Octubre de 2005.

- Durante el tratamiento con diuréticos desarrolla en Noviembre de 2005 **Sme. Hepatorrenal tipo II**

- Entra en lista de transplante en Diciembre de 2005

■ “**Ascitis refractaria**” fue tratada durante tiempo prolongado con paracentesis evacuadoras y reposición de albúmina.

■ Realizó 2 episodios previos de **Peritonitis bacteriana espontánea** estando actualmente en tratamiento profiláctico con ciprofloxacina

■ Por medio de VEDA se diagnosticó **várices esofágicas grado III**.
Nunca tuvo sangrado digestivo ni signos de encefalopatía.

Se interna el 03/04/2006

Cuadro de decaimiento y mal estado general, ascitis a tensión, sensación subjetiva de fiebre, y dolor abdominal difuso

Al examen físico se presentaba sin encefalopatía, afebril, normotenso, abdomen a tensión sin peritonismo, edemas en ambos miembros inferiores

Se realiza paracentesis que diagnostica

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Se toman muestras para Urocultivo, Hemocultivos x2 y cultivo de líquido ascítico, y posteriormente comienza tratamiento con ceftriaxona 1 gr cada 12hs y albúmina 1 frasco cada 8 hs

	03/04/2006
Hcto	25%
GB	15650
Plaq	230000
VES	65
Ur	92
Cr	1,83
TGO / TGP	29 / 13
FA	310
GGT	36
LDH	245
Bb T / D	1,24 / 0,6
TP / TASA	17'' / 57%
Albumina	2,9

	Ingreso
Glucosa	1,06
Proteínas	15
Albúmina	11
Colinest	220
Colesterol	24
TGL	82
LDH	132
Elementos	1125 (78% PMN)

Evolución Clínica

Mejóro el estado general. Se mantuvo afebril, normotenso, sin descompensación hemodinámica, ni encefalopatía, ni evidencias de hemorragia digestiva.

La ascitis fue tratada con paracentesis evacuadoras y reposición de albúmina.

Empeoró transitoriamente la función renal aún más de lo que ya tenía de base, con buena respuesta al tratamiento con albúmina.

El tratamiento antibiótico debió ser modificado acorde a los resultados de los cultivos de sangre y líquido ascítico

**ENTEROCOCO (+) EN SANGRE
Y LÍQUIDO ASCÍTICO**

Resistente

Ceftriaxona + Ampicilina

Ceftriaxona + Vancomicina

Evolución Clínica

Completó 14° días de tratamiento antibiótico en total con Ceftriaxona, y 7° días sumado a Vancomicina.

Recibió los 5 primeros días de internación Albúmina Humana 20% a razón de 1 frasco cada 8 horas.

El alta hospitalaria se dio a los 14 días de internación, luego de paracentesis de control que indicaba menos de 250 PMN en líquido ascítico.


Se indicó continuar con profilaxis de Optamox 500 mg por día.

	03/04/2006	05/04/2006	07/04/2006	10/04/2006	12/04/2006
Hcto	25%	25%	26%	24%	25%
GB	15650	14700	19200	12540	9620
Plaq	230000		245000		209000
VES	65		62		48
Ur	92	110	95	57	52
Cr	1,83	2,3	1,8	1,3	1,2
TGO / TGP	29 / 13	14 / 7	38 / 17	55 / 30	53 / 36
FA	310	275	473	430	386
GGT	36	28			32
LDH	245	265	289	194	250
Bb T / D	1,24 / 0,6	1,41 / 0,5		1,16 / 0,3	1,13 / 0,7
TP / TASA	17'' / 57%	15'' / 72%	17'' / 58%		15'' / 68%
Albumina	2,9	2,7	2,9	2,3	2,8

Albúmina



10/04/2006

	Ingreso	05/04/06	07/04/06	10/04/06	12/04/06	14/04/06
Glucosa	1,06		0,95	0,85		0,98
Proteínas	15		12	12		14
Albúmina	11		9	8		10
Colinest	220		185	180		190
Colesterol	24		20	22		22
TGL	82		65	70		75
LDH	132		175	150		165
Elementos	1125 78% PMN	2400 85% PMN	782 67% PMN	1290 75% PMN	560 55% PMN	330 30% PMN
Cultivo		Enterococo		Resistente		
ATB	Ceftriaxona	Ceftriaxona Ampicilina		Ceftriaxona Vancomycin		

Albúmina



10/04/2006

Peritonitis Bacteriana Espontánea

Seminario Central 25/07/2007



Servicio Gastroenterología
y Hepatología
Hospital Centenario



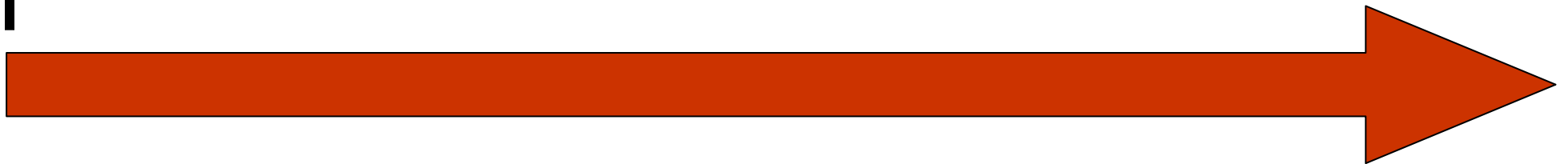
Definición

Infección del líquido ascítico característica del paciente cirrótico, que se presenta en ausencia de otra fuente infecciosa dentro del peritoneo o en las estructuras adyacentes (absceso intraab, colecistitis, pancreatitis, perforación intestinal)

Perspectiva Epidemiológica Histórica



Conn



Perspectiva Epidemiológica Histórica

Caroli J, Platteborse R. Septicemie porto-cave. Cirrhoses du foie et septicemie a colibacille. Sem Hop Paris 1958;34:112–127.

15 pacientes con bacteriemia por E. Coli

4 estudios

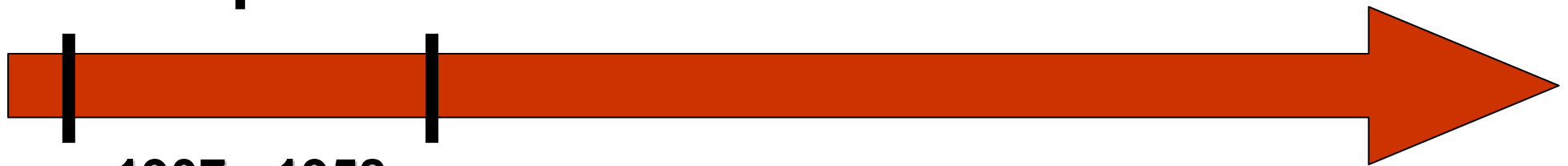
Literatura Alemana
y Francesa



5 con Peritonitis



1907 - 1958



Perspectiva Epidemiológica Histórica

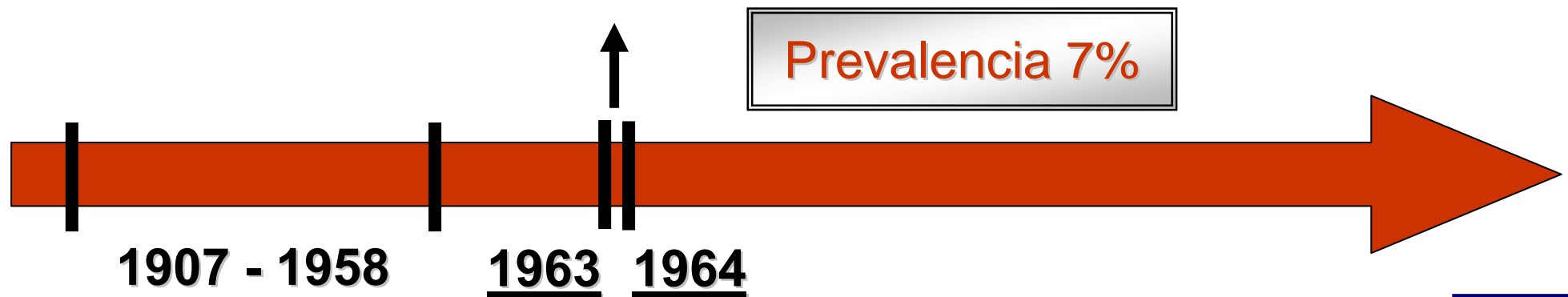
Kerr DNS, Pearson DT, Read AE. Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis. Gut 1963;4:394–398.

11 episodios en
9 pacientes

Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. Ann Intern Med 1964;60:568–580.

6 episodios en
5 pacientes

Utiliza por 1º vez el término “Peritonitis Bacteriana Espontánea”



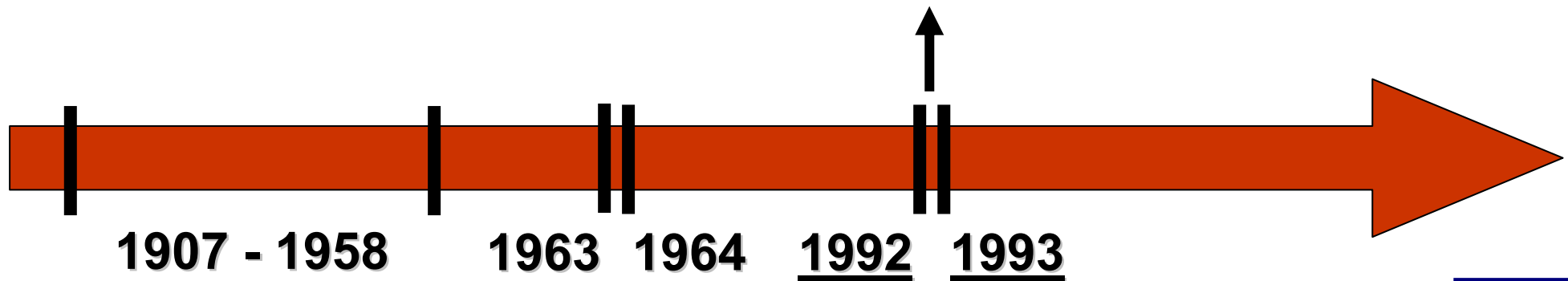
Perspectiva Epidemiológica Histórica

Llach J, Rimola A, Navasa M, Gines P, Salmeron JM, Gines A, et al.
Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724–727.

**Incidencia
11%**

Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila C, et al.
Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133–1138.

**Incidencia
29%**



G. Tsao, Milestone in liver disease: Historical perspective of SBP. J of Hepatology 2004

Perspectiva Epidemiológica Histórica

Bacterial Infections in Cirrhosis: Epidemiological Changes With Invasive Procedures and Norfloxacin Prophylaxis

Javier Fernández,¹ Miquel Navasa,¹ Juliá Gómez,² Jordi Colmenero,¹ Jordi Vila,² Vicente Arroyo,¹ and Juan Rodés¹

HEPATOLOGY, Vol. 35, No. 1, 2002

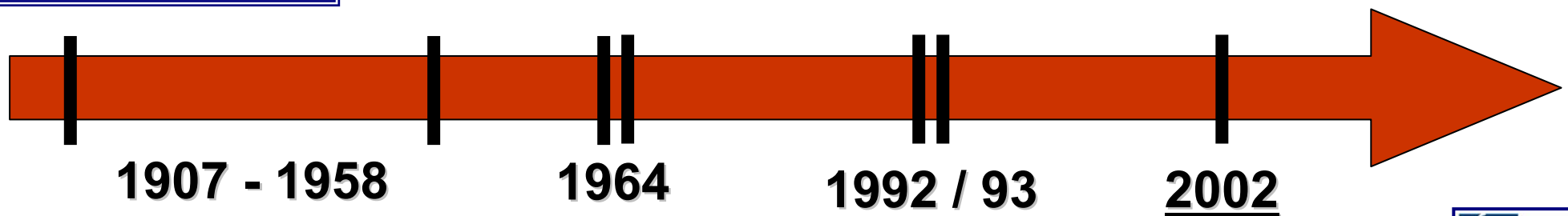
Prospectivo - Evaluó infección bacteriana en pacientes cirróticos - Periodo de 2 años

405 pacientes

572 Infecciones

PBE fue la infección bacteriana más frecuente

138 casos de 572 = 24%



G. Tsao, Milestone in liver disease: Historical perspective of SBP. J of Hepatology 2004

Infecciones en el paciente con cirrosis

Datos Epidemiológicos Actuales

➤ <u>PBE</u>	~ 25%
➤ Infección urinaria	~ 20%
➤ Neumonía	~ 15%
➤ Bacteriemia	~ 12%
➤ Otras	5%

Epidemiología

Incidencia de PBE en cirróticos a la admisión

7 al 23%

Probabilidad de 1º episodio PBE

10% (1er año)

Aumenta cuando proteínas < 1 en el líquido ascítico

Riesgo de Recurrencia al año

40 al 70%

Epidemiología



Los resultados de tratamiento han mejorado durante los últimos 20 años

	Hasta 1980	Actual
<u>Resolución</u>	25 al 50%	<u>70 al 90%</u>
<u>Sobrevida</u>	0 al 20%	<u>50 al 70%</u>

Diagnóstico temprano

Paracentesis diagnósticas de rutina

Antibióticos adecuados

Avances significativos

Fisiopatología

Diagnóstico

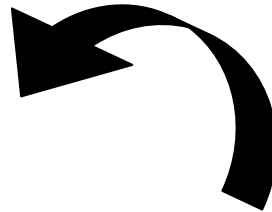
Tratamiento

Profilaxis

Fisiopatología

Hipótesis más aceptada actualmente

Colonización del líquido ascítico por gérmenes intestinales



Translocación
Bacteriana

Episodio de bacteriemia
o endotoxemia

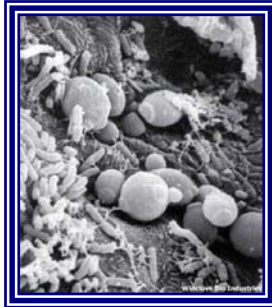
La TB es el mecanismo patogénico clave que inicia la bacteriemia y posteriormente desarrolla PBE

Translocación Bacteriana

Proceso por el cuál se produce migración bacteriana o de sus productos como endotoxinas o ADN bacteriano, a través de la barrera mucosa epitelial intestinal, hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y otros sitios extraintestinales

Translocación Bacteriana

**Flora Bacteriana
Intestinal**



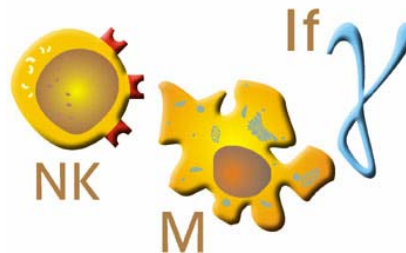
Huésped

**Déficit Inmunológico
(Cirrosis)**

No limita el paso de
bacterias a los GLM

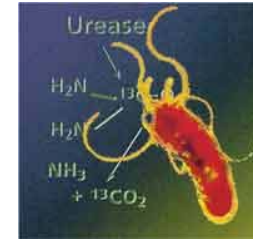
**Respuesta Inmunológica y
Pro-Inflamatoria sostenida**

Infección

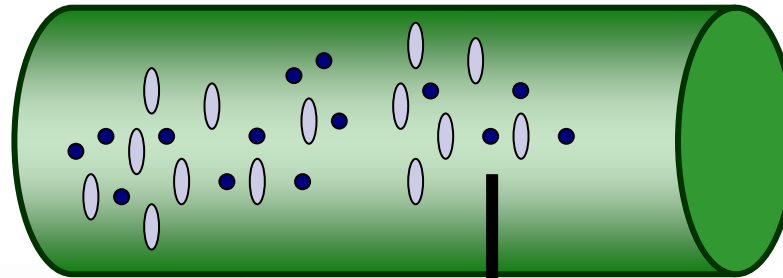


**Alteraciones
Hemodinámicas**

Translocación Bacteriana



Sobrecrecimiento Bacteriano

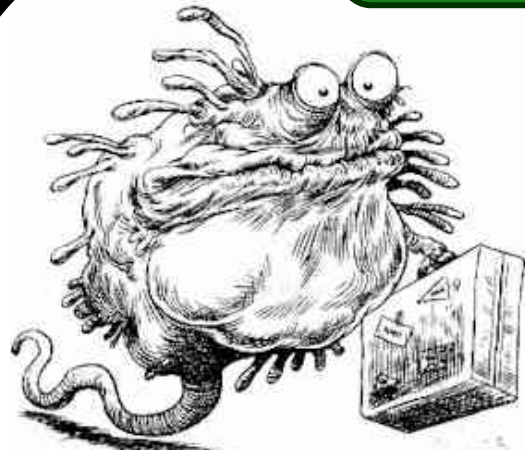


Barrera intestinal

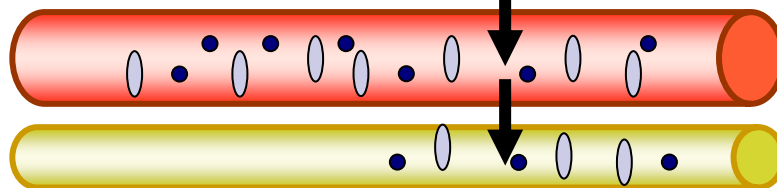
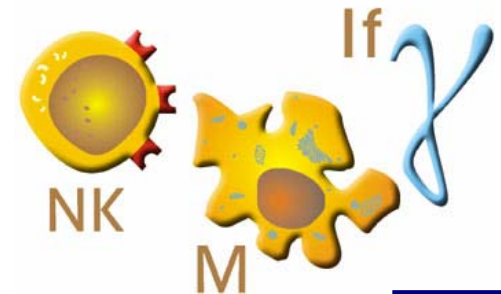


GLM

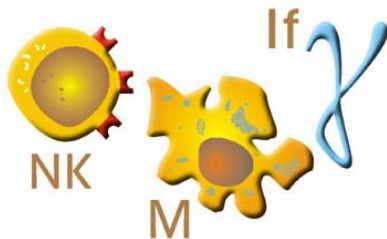
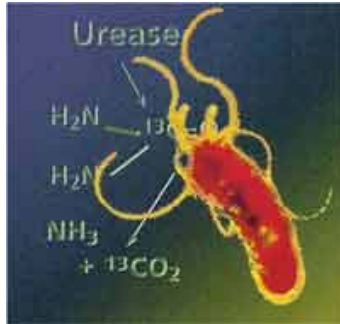
Defensa Inmunológica del Huésped



Migración Bacteriana



Translocación Bacteriana



Sobrecrecimiento Bacteriano

Barrera Mucosa Intestinal

Defensa Inmunológica del Huésped

Tsao, *J of Hepatology* 2005

Modulación de la TBa en la cirrosis

ATB orales

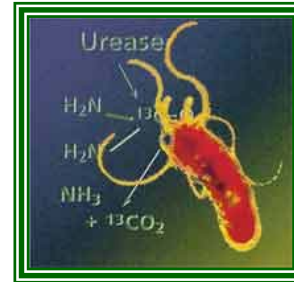
Microflora (quinolonas) Enterobacterias

Mucina (Glicoproteínas)

Acidez Gástrica
Ácidos Biliares Conjugados



=



Sobredesarrollo de cocos gram (+)

Secreción de IgA

Ecosistema Bacteriano Intestinal Probióticos

Tránsito Intestinal Enlentecido

↑ Actividad adrenérgica

Propanolol

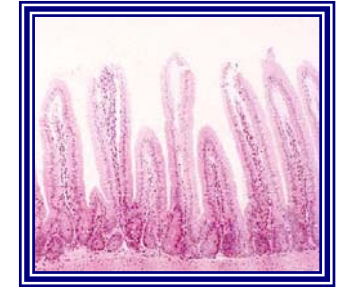
Proquinéticos

↑ Oxido Nitrico

Daño oxidativo de la pared intestinal

Tsao, J of Hepatology 2005

Alteración de la Barrera Intestinal



Respuesta Inmunológica y Pro-Inflamatoria

ÓXIDO NÍTRICO

TNF- α

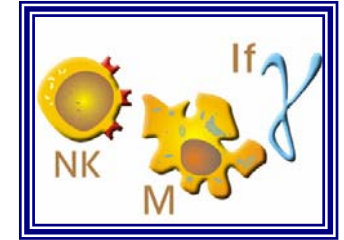
Producción de Xantino oxidasa

Peroxidación de lípidos del ribete en cepillo

Daño Oxidativo de la mucosa intestinal

Congestión, Inflamación y Edema de la mucosa

Alteraciones en la Defensa Inmunológica del Huésped



**Deficiencia en la función efectora de las células
inmunocompetentes circulantes en sangre**

Deficiencia fagocítica de los neutrófilos

**Deficiencia en la capacidad bacteriostática y
opsónica del suero y líquido ascítico**

Disminución de la actividad del SRE

↓ Capacidad de opsonización

Líquido ascítico

Sangre

↓ Inmunoglobulinas

↓ Complemento

↓ Fibronectina

↓ Proteínas totales

Proteínas < 10 g/l en ascitis

↑ Riesgo de 1º episodio PBE

(Llach, Hepatology 1992)

↑ Riesgo de PBE en paciente hospitalizado

(Runyon, Gastroenterology 1986)

↑ Riesgo de recurrencia de PBE

(Tito, Hepatology 1988)

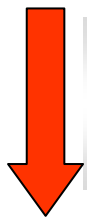
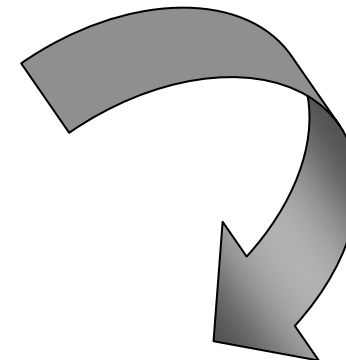
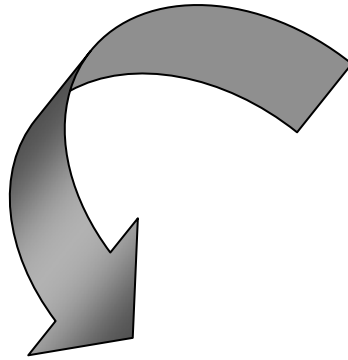
Depresión del SRE

SRE: 90% localización hepática

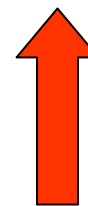


Células de Kupffer

Células endoteliales

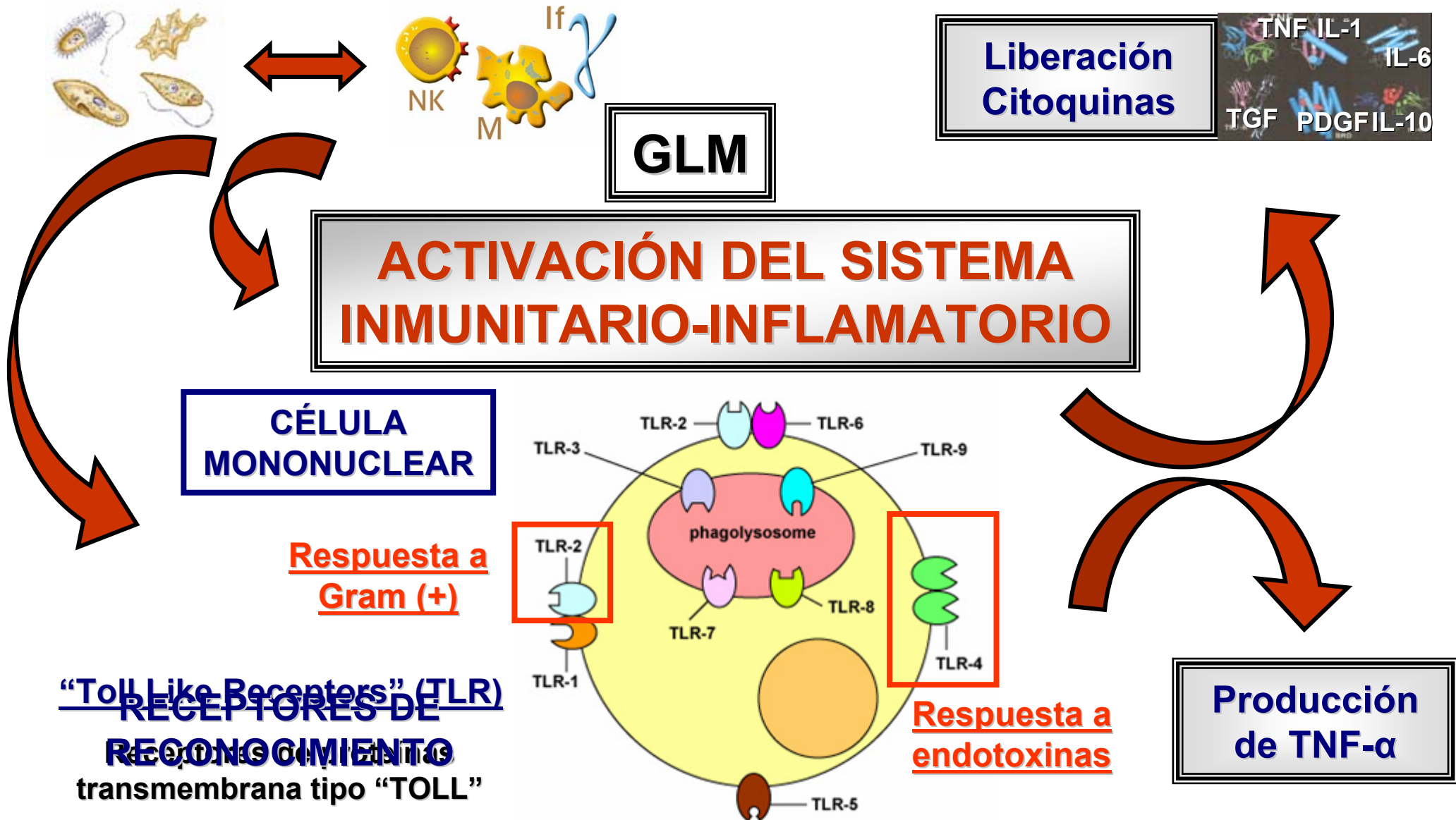


Capacidad fagocítica de
la célula de Kupffer



Derivaciones portosistémicas
con shunt intrahepático

Defensa Inmunológica del Huésped



PBE

Activación de macrófagos peritoneales

↑ Citoquinas

↑ Oxido Nítrico

IL6

Vasodilatación

Volemia efectiva

↑ SRAA, SNS, ENDOTELINA

↓ Presión del FG

Vasoconstricción Renal

INSUFICIENCIA RENAL

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA PBE

- Fiebre
- Dolor abdominal
- Constipación o diarrea
- Encefalopatía
- Hipotensión
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Ninguna

HCC

Diagnóstico

Paracentesis Diagnóstica

- A todos en la admisión hospitalaria
- Ingreso por hemorragia digestiva
- Sintomáticos o con complicaciones



> 250 Polimorfonucleares / mm³

30 a 50%
Negativo

> 250 PMN/mm³



Tratamiento Empírico



Cultivo (+/-)

NEUTRASCITIS

BACTERIASCITIS

PBE Cultivo-Negativo

BACTERIASCITIS

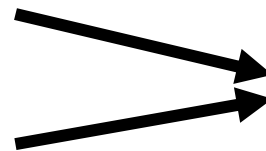


REPETIR PARACENTESIS

> 250 PMN

< 250 PMN / Cultivo (+)

< 250 PMN / Cultivo (-)



< 250 PMN con Cultivo (+)

**CON evidencia de infección
local o sistémica**



**Iniciar
Tratamiento**

BACTERIEMIA ESPONTANEA Y PBE EN CIRROSIS

	<u>Bacteriemia espontánea</u> (85 episodios)	<u>Peritonitis bacteriana espontánea</u> (190 episodios)
Bacilos Gram - negativos	50 (57)	152 (77)
Staphylococcus Ae	17 (19)	2 (1)
Streptococcus Pn	9 (10)	19 (9)
Otros streptococcus	6 (7)	17 (8)
Enterococcus Fae	0	4 (2)
Anaerobicos	5 (6)	1 (1)
Otros	1 (1)	3 (2)

Rimola y Navasa, 2000

Peritonitis Bacteriana Espontánea: Análisis de 50 casos en relación a la asociación con Hepatocarcinoma, Insuficiencia renal y Sangrado variceal

Ferretti S, Páez M, Guerrina C, Baccaro ME, D'Angelo I, Reggiardo V, Bessone F
Brasca A, Vorobioff J, Tanno H.

• 50 episodios de PBE en 48 meses

- Edad media: 53,5 años
 - Etiología alcohólica 67%
 - Cultivo positivo de LA 16/50 (32%)
 - PBE intra-hospitalarias 18/50 (36%)
 - Mortalidad intrahospitalaria 34%
- | | |
|------------------|---|
| - E. Coli | 6 |
| - Enterococo | 4 |
| - Stafilococo A | 2 |
| - Acinetobacter | 2 |
| - Enterobacter | 1 |
| - Neumococo | 1 |

Esponánea vs Secundaria

- Falta de respuesta antibiótica
- Polimicrobiana
- Líquido ascítico:

Glucosa < 50 mg/dl

Proteínas > 10 g/l

LDH aumentada

Sensibles pero
poco específicos

Tratamiento

Tratamiento antibiótico empírico

Enterobacterias – Estreptococos (no enterococos)

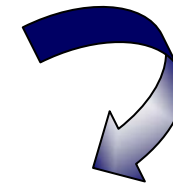
Cefotaxime 2 g / 12 hs por 5 días

Ceftriaxona 1 g / 12 hs por 5 días

Ceftazidime – Ceftizoxime

Ampicilina-Sulbactam

Amoxicilina-Acido Clavulánico



Flora más frecuente a tratar

Tratamiento

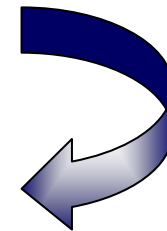
Tratamiento antibiótico empírico

Ajustar la dosis en insuficiencia renal

No existen estudios en pacientes alérgicos a los beta-lactámicos

Pacientes con PBE no complicada que no recibían quinolonas

**Ofloxacina 400 mg / 12 hs VO
Levofloxacina 500 mg / 12 hs VO**



Consenso PBE, J Hepatol 2000

Valoración del tratamiento “Control de respuesta al ATB”

Paracentesis de control a las 48 hs

Es el mejor marcador de respuesta al tratamiento antibiótico

Falta de respuesta al tratamiento:

- Deterioro de la condición clínica, rápidamente en las primeras 48 hs de ATB
- Reducción menor del 25% PMN

Modificar rápidamente el tratamiento antibiótico

Empírico (según la experiencia de c/centro) - Específico (según cultivo)

**EFFECT OF INTRAVENOUS ALBUMIN ON RENAL IMPAIRMENT AND MORTALITY
IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS**

PAU SORT, M.D., MIQUEL NAVASA, M.D., VICENTE ARROYO, M.D., XAVIER ALDEGUER, M.D., RAMON PLANAS, M.D.,
LUIS RUIZ-DEL-ARBOL, M.D., LLUIS CASTELLS, M.D., VICTOR VARGAS, M.D., GERMÁN SORIANO, M.D.,
MÓNICA GUEVARA, M.D., PERE GINÈS, M.D., AND JOAN RODÉS, M.D.

The New England Journal of Medicine

August 5, 1999

La incidencia de insuficiencia renal y la mortalidad fueron menores en pacientes que recibieron tratamiento ATB + Albúmina

La administración de albúmina previene el deterioro renal y disminuye la mortalidad en pacientes con cirrosis y PBE

Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis

Javier Fernández^{1,*}, Miguel Navasa¹, Juan Carlos Garcia-Pagan¹, Juan G-Abraldes¹, Wladimiro Jiménez², Jaume Bosch¹, Vicente Arroyo¹

Journal of Hepatology 41 (2004) 384–390

Los beneficios de la albúmina sobre la hemodinamia sistémica y la función renal se relacionan ambos con la mejoría de la función cardíaca y la disminución de la vasodilatación arterial

Profilaxis

Población Cirrótica y Riesgo de Infección

ANTIBIÓTICO

Hemorragia gastrointestinal

**NORFLOXACINA
400 mg / 12hs**

**Vía Oral
SNG**

**7
días**

Episodios previos de PBE

**NORFLOXACINA
400 mg / día**

**Vía Oral
Largo Plazo**

Proteínas en LA < 10 g/l

**NORFLOXACINA
400 mg / día**

40% al año

Bilirrubinemia > 2.5mg/dl

**NORFLOXACINA
400 mg / día**

43% a año

Alternativas de ATB para Profilaxis

Ciprofloxacina 750 mg / semanales

Durante 6 meses

**Administración continua de TMP-SMX Forte
5 días a la semana**

Otros: **Ofloxacina**
AMS