

**Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina**

**“EFECTO DE CISAPRIDE SOBRE EL SOBRECRECIMIENTO
BACTERIANO INTESTINAL Y LA TRANSLOCACION
BACTERIANA EN LA CIRROSIS”**

Memoria presentada por **Alberto Pardo Balteiro** para acceder al grado de
Doctor.

Dirigida por el Dr. **Ramon Planas i Vilà**

Departamento de Medicina Interna

Febrero de 2003

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática	2
1.1. Relevancia de las infecciones bacterianas en la cirrosis	1
1.2. Etiología de las infecciones bacterianas en la cirrosis	2
1.3. Principales infecciones bacterianas en la cirrosis	3
1.3.1. Infecciones urinarias	3
1.3.2. Infecciones respiratorias	4
1.3.3. Bacteriemia espontánea	4
1.3.4. Otras infecciones	5
1.3.5. Peritonitis bacteriana espontánea	6
2. Peritonitis bacteriana espontánea: concepto, clínica, diagnóstico pronóstico y tratamiento	7
2.1. Definición	7
2.1. Prevalencia e incidencia	7
2.3. Etiología	8
2.4. Clínica	8
2.5. Pronóstico	8
2.6. Diagnóstico	10
2.6.1. Recuento de polimorfonucleares en líquido ascítico	10
2.6.2. Cultivo de líquido ascítico	11
2.6.3. Otros métodos de diagnóstico	11
2.7. Variantes de la peritonitis bacteriana espontánea	12
2.7.1. "Ascitis neutrocítica" (PBE con cultivo negativo).....	12
2.7.2. Bacterioascitis	12
2.7.3. PBE en pacientes sometidos a DIS con norfloxacino...	12
2.8. Diagnóstico diferencial	13
2.8.1. Peritonitis bacteriana secundaria	13
2.8.2. Tuberculosis peritoneal	13
2.8.3. Hepatocarcinoma	14
2.8.4. Ascitis carcinomatosa	14
2.9. Tratamiento	14
2.9.1. Tratamiento antibiótico inicial	14
2.9.1.1. Antibióticos endovenosos	14
2.9.1.2. Antibióticos orales	15
2.9.1.3. Tratamiento en pacientes que reciben profilaxis con quinolonas orales	16
2.9.2. Expansión de volumen intravascular con seroalbúmina .	16
2.9.3. Monitorización de la respuesta y duración del tratamiento	17
2.9.4. Actitud ante fracaso de tratamiento	18
2.9.5. Tratamiento del empiema bacteriano espontáneo	18

3. Patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea	18
3.1. Concepto de translocación bacteriana intestinal	19
3.2. Evidencias acerca de la implicación de la translocación bacteriana en la aparición de infecciones	20
3.3. El proceso de la translocación bacteriana	22
3.4. Factores causales de translocación bacteriana	24
3.4.1. Alteración de la flora intestinal	24
3.4.1.1. Sobrecrecimiento bacteriano	24
3.4.1.2. Tipo y virulencia del germen	24
3.4.2. Alteración de la barrera intestinal	25
3.4.2.1. Alteraciones de la adherencia bacteriana	25
3.4.2.2. Alteraciones de la permeabilidad intestinal	26
3.4.2.3. Lesión intestinal directa	27
3.4.3. Alteración de la inmunidad local	28
3.5. Alteraciones de la inmunidad sistémica	29
3.6. Alteraciones de la inmunidad del líquido ascítico	30
3.7. Circunstancias que pueden favorecer la TB por un mecanismo multifactorial	31
3.7.1. Isquemia intestinal	31
3.7.2. Endotoxemia	32
3.7.3. Malnutrición	34
3.8. Otros factores causales no relacionados con la translocación bacteriana intestinal	34
4. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en la cirrosis y su implicación en la patogenia de la PBE	36
4.1. Flora bacteriana intestinal normal y sobrecrecimiento bacteriano intestinal	36
4.2. Concepto de sobrecrecimiento bacteriano intestinal	38
4.3. Situaciones clínicas asociadas a SBI	39
4.4. SBI y translocación bacteriana en la cirrosis	40
4.5. Factores reguladores de la población bacteriana intestinal ...	42
4.5.1. Secreción ácida gástrica	42
4.5.2. Secreción biliopancreática	43
4.5.3. Interacciones entre poblaciones bacterianas	43
4.5.4. Administración de antibióticos	44
4.5.5. Modificaciones dietéticas	44
4.5.6. Motilidad intestinal	45
5. Alteraciones de la motilidad intestinal en la cirrosis y su implicación en el SBI y la TB	45
5.1. Influencia de la motilidad intestinal en el contenido bacteriano intestinal	45
5.1.1. Motilidad intestinal normal: CMMI	45

5.1.2. Evidencias acerca de la relación entre alteraciones de la motilidad, SBI y TB	46
5.2. Alteraciones de la motilidad gastrointestinal en la cirrosis	47
5.2.1. Alteraciones de la motilidad esofágica y gástrica	47
5.2.2. Alteraciones de la motilidad intestinal	49
5.2.3. Evidencias acerca de la relación entre alteraciones de la motilidad intestinal, SBI y TB en la cirrosis	50
5.2.4. Patogenia de las alteraciones de la motilidad intestinal en la cirrosis	50
6. Profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea	51
6.1. Profilaxis primaria en pacientes con hemorragia digestiva	51
6.2. Prevención de la recidiva (profilaxis secundaria)	53
6.3. Profilaxis primaria en pacientes con ascitis	53
7. Inconvenientes y alternativas de la profilaxis de la PBE mediante descontaminación intestinal selectiva con antibióticos	55
7.1. Resistencia a quinolonas en pacientes sometidos a DIS	55
7.2. Alternativas a la DIS en la profilaxis de la PBE	59
7.2.1. Fibra	59
7.2.2. Probióticos	60
7.2.3. Otras alternativas	60
7.2.4. Procinéticos	61
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	62
1. Justificación e hipótesis	62
2. Objetivos	64
MATERIAL Y METODOS	65
1. Estudio experimental en ratas cirróticas con ascitis	65
1.1. Características del modelo experimental	65
1.2. Diseño experimental	66
1.3. Estudios de translocación bacteriana	67
1.4. Evaluación del contenido bacteriano intestinal	68
2. Estudio en pacientes cirróticos	68
2.1. Criterios de selección de pacientes	68
2.2. Diseño del estudio	70

2.3. Estudio del sobrecrecimiento bacteriano intestinal	71
2.3.1. Método diagnóstico de SBI	71
2.3.2. Método de obtención del fluido yeyunal	72
2.3.3. Criterios diagnósticos de SBI	73
2.4. Estudio del tiempo de tránsito orocecal	73
2.4.1. Métodos de diagnóstico del tiempo de tránsito orocecal	73
2.4.2. Medición del tiempo de tránsito orocecal	75
2.5. Cisapride: características y modo de acción	75
3. Análisis estadístico	77
RESULTADOS	78
1. Estudio experimental en ratas cirróticas con ascitis	78
1.1. Recuento bacteriano en fluido yeyunal	78
1.2. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal	80
1.3. Translocación bacteriana	80
2. Estudio clínico piloto en pacientes cirróticos	82
2.1. Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal	82
2.2. Estudio de intervención con cisapride	82
DISCUSIÓN	86
CONCLUSIONES	98
REFERENCIAS	99

INTRODUCCIÓN

1. Infecciones bacterianas en la cirrosis

1.1. Relevancia de las infecciones bacterianas en la cirrosis

Las infecciones bacterianas constituyen un acontecimiento frecuente y potencialmente grave en el curso de la cirrosis¹⁻³. Si bien se presentan en cualquier fase evolutiva de la enfermedad, su incidencia se encuentra en clara relación al grado de insuficiencia hepática⁴⁻⁷. Son numerosos, como se describirá más adelante, los factores involucrados en la frecuencia elevada de infecciones bacterianas en la cirrosis. Algunos son consecuencia directa de la propia hepatopatía; mientras que otros se derivan de las circunstancias que rodean al paciente cirrótico, como las hospitalizaciones reiteradas o el número elevado de maniobras invasivas a las que son sometidos.

La relevancia del problema viene dada, en primer lugar, por la gravedad del proceso infeccioso *per se*. Se ha estimado que hasta un 10% de los episodios de infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis, habitualmente debido a su evolución hacia un shock séptico, pueden suponer la causa fundamental de la muerte del paciente^{2,3}. Pero, además, las infecciones bacterianas pueden complicar el curso de otra descompensación de la cirrosis, como sucede en el caso de la hemorragia digestiva alta (HDA)^{6,8-9} e, incluso, ser el factor desencadenante de la aparición de otra complicación como la encefalopatía hepática o la insuficiencia renal¹⁰⁻¹². Por todo ello, se ha estimado que las infecciones bacterianas son la causa de la muerte, de forma directa o indirecta, en aproximadamente un 25% de los pacientes cirróticos^{2-3,5}. De hecho, su presencia constituye un claro factor pronóstico de mortalidad intrahospitalaria⁷.

La mayoría de los estudios que han evaluado la incidencia global de infecciones bacterianas en la cirrosis corresponden a pacientes hospitalizados. Los datos disponibles indican una incidencia global de entre un 33 y un 66% en el curso de la hospitalización^{1-2,5}. Esta cifra es claramente superior a la tasa global de infecciones en pacientes hospitalizados no cirróticos, que se cifra en un 10%¹³⁻¹⁵. Debe subrayarse el

hecho de que una gran parte de estas infecciones, aproximadamente una tercera parte, son adquiridas en el hospital⁵⁻⁶. De nuevo, esta cifra es muy superior a la incidencia global de infecciones intrahospitalarias, que se estima en un 7%¹⁴⁻¹⁵. Como ya se ha dicho, la incidencia de infecciones en la cirrosis presenta una clara relación con el grado de insuficiencia hepática, sea evaluado por el índice de Child^{4,7} o por algún otro parámetro, como las cifras de albúmina plasmática⁶. Para algunos autores, serían más frecuentes en la cirrosis de etiología alcohólica¹⁶. La presencia de hepatocarcinoma, por el contrario, no parece ser un factor que aumente su incidencia^{4,17}.

Debe considerarse de forma especial la relevancia de las infecciones bacterianas en el contexto de la HDA. En primer lugar, su incidencia en esta situación es particularmente elevada. Se ha estimado que el 20% de los pacientes cirróticos con HDA presentan criterios de infección en el momento de su ingreso en el hospital, mientras que el 32% la desarrollarán en los primeros 7 días tras el inicio del episodio hemorrágico, cifra que aumenta hasta el 50% si se considera todo el periodo de hospitalización^{6,8-9,18-24}. Además, la presencia de infección bacteriana se ha identificado como un factor predictivo independiente de la aparición de recidiva hemorrágica precoz^{8,9} y de mortalidad intrahospitalaria⁸. En el efecto de las infecciones sobre el curso evolutivo de la HDA pueden estar involucrados varios factores, aunque probablemente el principal sea un incremento de la presión portal derivada de un aumento de la producción de NO²⁵, VEGF (*vascular endothelial growth factor*)²⁶ o diversas citocinas como interleucina 6 y TNF- α ²⁷. También pueden desempeñar un papel, la alteración de la agregación plaquetar secundaria al aumento de síntesis de prostaciclina inducido por la endotelina²⁴, así como otros trastornos de la hemostasia²⁸.

1.2. Etiología de las infecciones bacterianas en la cirrosis

Los gérmenes gramnegativos, en especial *Enterobacteriaceae*, son los responsables de aproximadamente dos tercios del total de las infecciones bacterianas del cirrótico. Los géneros más frecuentemente aislados son: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* y *Enterobacter*^{5,7,29}. En un 25% de los casos el germen causal es grampositivo (*Pneumococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Listeria*), mientras que el 5% restante corresponde a otros gérmenes gramnegativos, de entre los que podría destacarse *Pseudomonas*.

No obstante, en el transcurso de las últimas décadas, se han producido algunos cambios en la etiología de las infecciones en la cirrosis. En primer lugar, ha aumentado el número de infecciones causadas por grampositivos, debido a la generalización del uso de la descontaminación intestinal selectiva (DIS) con quinolonas como profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y quizá también a la generalización de maniobras invasivas en el manejo habitual de las descompensaciones de la cirrosis³⁰⁻³⁴. En segundo lugar, se ha constatado la progresiva aparición de PBE causadas por gérmenes resistentes, tanto a quinolonas³⁴⁻³⁷, como a las propias cefalosporinas²⁹. De hecho, mientras que antes de 1979 todas las *Enterobacteriaceae* aisladas de cultivos de líquido ascítico de pacientes con PBE en un centro terciario francés tenían un fenotipo *salvaje*, en 1993 hasta un 22% de ellas eran resistentes a cefalosporinas²⁹. Además, durante los últimos años está adquiriendo una progresiva importancia la infección por estafilococos meticilin-resistentes (MRSA)^{29,38-39}.

1.3. Principales infecciones bacterianas en la cirrosis

Las infecciones bacterianas más frecuentes en los pacientes cirróticos son, por este orden: urinarias, PBE, respiratorias, bacteriemia espontánea y cutáneas^{1-2,5,7}. En alguna serie reciente, no obstante, la PBE ha sido situada en el primer lugar³⁴.

1.3.1. Infecciones urinarias

En la mayoría de los estudios se considera la complicación infecciosa más frecuente de la cirrosis, apareciendo en alrededor del 25% de los pacientes ingresados^{2,5,7}. El sexo femenino, el sondaje urinario y el residuo postmiccional secundario a la presencia de ascitis a tensión se han implicado como factores predisponentes⁴⁰⁻⁴¹. Con frecuencia son asintomáticas⁷ y el sedimento urinario resulta ser patológico únicamente en el 60% de los casos⁴¹⁻⁴². De hecho, se ha estimado, para la bacteriuria asintomática, una prevalencia tan elevada como del 20%⁴³. Al igual que en la población general, la mayor parte de los episodios están causados por bacilos gramnegativos.

1.3.2. Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias (neumonías y empiemas pleurales) aparecen en el 6-9% de de los pacientes cirróticos hospitalizados, principalmente en aquellos con enolismo activo o en el contexto de una HDA¹⁻². Además de las diversas alteraciones de la inmunidad sistémica y de la frecuencia con la que los pacientes cirróticos son sometidos a prácticas que aumentan el riesgo de aspiración orotraqueal, otros factores de tipo local podrían explicar la elevada susceptibilidad a infecciones respiratorias que presentan estos pacientes. En este sentido, en un modelo experimental de rata cirrótica por tetracloruro de carbono (Cl₄C), se demostró una mayor susceptibilidad a la infección por neumococos introducidos por vía intratraqueal, debido a un déficit en el aclaramiento pulmonar de los gérmenes⁴⁴. Las especies responsables con mayor frecuencia, considerando únicamente las infecciones adquiridas en la comunidad, son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae*. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir un macrólido en combinación con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Las neumonías intrahospitalarias, en cambio, suelen estar causadas por bacilos gramnegativos y estafilococos, que pueden llegar al pulmón a partir del aire inspirado, de la aspiración de secreciones orofaríngeas o por vía hematógena. Situaciones como la encefalopatía hepática o procedimientos como la intubación orotraqueal o el taponamiento esofágico favorecen la neumonía por aspiración. En esta situación, el tratamiento antibiótico empírico inicial consistirá en la combinación de una cefalosporina de tercera generación asociada a clindamicina. La mortalidad por neumonía en el paciente cirrótico es elevada, estimándose hace unos años en un 40%⁵.

1.3.3. Bacteriemia espontánea

La bacteriemia espontánea es un acontecimiento relativamente frecuente en los pacientes cirróticos⁴⁵, que comparte muchos aspectos de su patogenia con la PBE. De hecho, según la teoría patogénica más extendida acerca del origen de la PBE, ésta aparecería en la mayor parte de los casos tras un episodio de bacteriemia. Como sucede en la PBE, en aproximadamente el 75% de las bacteriemias espontáneas los gérmenes aislados son bacilos gramnegativos de origen entérico⁴⁶. De nuevo, al igual

que la PBE, se halla en relación con la gravedad de la insuficiencia hepática y determina un empeoramiento del pronóstico vital⁴⁶⁻⁴⁷.

Por otra parte, Los pacientes cirróticos, especialmente aquellos con mala función hepática, son susceptibles al desarrollo de bacteriemias y PBE por *Vibro cholerae* No-O1, o por otros gérmenes del género *Vibrio*, identificándose el antecedente de ingestión de pescado crudo o exposición a sal marina en un buen porcentaje de ellos⁴⁸⁻⁴⁹.

A diferencia de la primaria, la bacteriemia secundaria a un foco infeccioso, sea pulmonar, urinario o cutáneo, está causada fundamentalmente por cocos grampositivos y presenta una mortalidad elevada, de alrededor de un 30%⁵⁰.

1.3.4. Otras infecciones bacterianas

Otras infecciones relativamente frecuentes en el contexto de la cirrosis son la tuberculosis pulmonar y peritoneal⁵¹⁻⁵², la artritis séptica, en ocasiones espontánea⁵³, y la endocarditis bacteriana⁵⁴. Esta última afecta con mayor frecuencia a la válvula mitral y suele estar causada por *S. aureus*. El origen de los gérmenes responsables de la endocarditis es muy diverso: HDA, PBE, neumonía, prótesis, cateterización cardíaca, etc⁵⁴.

La infección de partes blandas, especialmente la linfangitis de extremidades inferiores y de la pared abdominal, es relativamente frecuente en los pacientes cirróticos con edemas y ascitis^{2,5,55}. En ausencia de lesiones cutáneas evidentes, parece estar favorecida por factores locales ligados a un aumento del contenido intersticial de agua o en la tensión del tejido celular cutáneo o subcutáneo. De hecho, estas infecciones no se resuelven hasta que el edema o la ascitis subyacente desaparecen. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* son los responsables habituales del cuadro por lo que el tratamiento antibiótico empírico debe ir dirigido a cubrir estos gérmenes. Sin embargo, los bacilos gramnegativos y anaerobios también pueden causar linfangitis en estos pacientes⁵⁵, por lo que se ha sugerido que el tratamiento con amoxicilina-clavulánico u ofloxacino puede ser más adecuado que con cloxacilina⁵⁵.

Hasta un 46% de los cirróticos son portadores nasales de *S. aureus* (un 29% lo son por cepas MRSA)³⁹. La colonización por *S aureus* MRSA se produce con frecuencia en el transcurso de una hospitalización y se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar infecciones por dicho germen y con una mayor mortalidad^{29,38-39}.

Aunque no es una infección frecuente, la meningitis bacteriana debe sospecharse ante los pacientes con cirrosis y un cuadro febril que se acompañe de alteraciones del estado mental. Los gérmenes causales más frecuentes son *E. coli* y *L. monocytogenes*, mientras que *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* son más raros. En el 75% de los casos hay bacteriemia acompañante. La mortalidad es elevada, superior al 60%. El tratamiento antibiótico empírico incluye una cefalosporina de tercera generación y ampicilina⁵⁶.

Se ha hallado, tanto por métodos serológicos como por test de ureasa, una prevalencia elevada de infección por *Helicobacter pylori* entre los pacientes cirróticos, en ocasiones sustancialmente superior a la observada en controles no cirróticos⁵⁷⁻⁵⁹. No parece asociarse al sexo, etiología de la cirrosis ni índice de Child, aunque sí con la mayor edad y con la realización previa de endoscopias⁵⁷. Se ha sugerido que la infección por *H. pylori* puede favorecer la aparición de encefalopatía hepática, dado que debido a la actividad ureasa del germen, el estómago podría convertirse en una fuente de amonio. En este sentido se han aportado datos de que la infección por *H. pylori* es más frecuente en los cirróticos con encefalopatía y que el tratamiento erradicador se acompañada de mejoría de la clínica de encefalopatía en mayor medida que en los pacientes no erradicados⁶⁰. Estos resultados, sin embargo, no han sido confirmados por otros autores^{59,61-62}.

1.3.5. Peritonitis bacteriana espontánea

Es la infección más característica, y una de las más frecuentes, en la cirrosis hepática. Dado que el papel del sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) en la patogenia de la PBE es el objetivo fundamental de esta tesis se describen en un apartado específico las principales características de este proceso.

2. Peritonitis bacteriana espontánea: concepto, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamiento

2.1. Definición

La PBE se define como la infección del líquido ascítico en ausencia de un foco aparente de infección intraabdominal. Aunque es mucho más frecuente en la cirrosis de cualquier etiología, puede presentarse en otras situaciones clínicas, aunque de una forma que puede considerarse anecdótica. Así, se han comunicado casos de PBE en pacientes con ascitis y hepatitis aguda alcohólica sin cirrosis subyacente, hepatitis agudas víricas, neoplasias, pancreatitis, lupus eritematoso sistémico diseminado, síndrome nefrótico y fibrosis quística⁶³⁻⁶⁵.

2.2. Prevalencia e incidencia

La prevalencia de PBE en pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados oscila entre un 10 y un 30%^{7,66-68}, mientras que la incidencia anual se sitúa entre un 10-18%^{69,70-71}. En aproximadamente un 50% de los casos es nosocomial^{63,67-68}. Otra característica destacable es su elevada tendencia a la recidiva. Su probabilidad es, según un estudio publicado en 1988, del 43% a los 6 meses, 69% al año y 74% a los 2 años⁷². De hecho, en la misma serie, hasta el 31% de los pacientes que habían sufrido una PBE fallecieron a consecuencia de una recidiva de la misma⁷².

Una concentración baja de proteínas en el líquido ascítico^{69,70,73} y la insuficiencia hepática^{70,72} se presentan como dos de los mejores factores predictivos tanto de la aparición de la primera PBE, como de la recidiva de la misma. Como se citó anteriormente, la HDA se considera una circunstancia con un riesgo especialmente elevado de PBE¹⁸⁻²³. Aunque se ha dicho que algunas maniobras invasivas como el sondaje urinario⁷⁴ o la implantación de un *shunt* de Le Veen⁷⁵ pueden desencadenar la aparición de una PBE, no se ha demostrado, sin embargo, que otros procedimientos, como la práctica de paracentesis evacuadora total, actúen como un factor favorecedor⁷¹.

2.3.Etiología

Aproximadamente dos terceras partes de las PBE son causadas por bacilos gramnegativos, habitualmente de origen entérico, siendo *Escherichia coli* la especie responsable con mayor frecuencia, seguida de *Klebsiella sp.* El siguiente grupo de gérmenes más frecuentemente aislados son los cocos grampositivos, especialmente *Streptococcus spp.*⁷⁶. Por el contrario, en el caso de pacientes que reciben DIS con norfloxacin, la mayoría de los gérmenes causales son grampositivos³⁰⁻³⁴. Más raramente la PBE puede ser causada por otros gérmenes, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*⁷⁷. Los anaerobios, hongos y los cultivos polimicrobianos representan menos del 5% del total, debiendo descartarse en estos casos la existencia de una peritonitis secundaria.

2.4.Clínica

El cuadro clínico en episodios de PBE evolucionados consiste en dolor abdominal con peritonismo, fiebre, hipotensión, encefalopatía y ascitis turbia. En la actualidad, sin embargo, esta presentación “clásica” acontece únicamente en menos del 10% de las PBE⁷⁸. De hecho, en la fase inicial de la infección, todos estos síntomas y signos pueden estar ausentes, siendo totalmente asintomáticos una buena proporción de casos⁷⁸⁻⁷⁹. No obstante, hasta en un 85% de los pacientes con PBE puede encontrarse algún signo, síntoma o alteración analítica que sea atribuible a la infección. Puede manifestarse únicamente como acidosis metabólica, deterioro de la función renal, leucocitosis en sangre periférica o hipotensión arterial. Por tanto, mantener un elevado grado de sospecha puede conseguir el diagnóstico precoz de la PBE en la mayoría de los casos. Con frecuencia puede hallarse bacteriemia (56%) o bacteriuria (61%)⁷⁴.

2.5.Pronóstico

En las series iniciales, publicadas en los años setenta, cuando la entidad fue descrita, la mortalidad asociada a un episodio de PBE era muy elevada, superior a un 80%⁸⁰. En la década de los ochenta la mortalidad ya había descendido a un 50% aproximadamente⁷⁹, mientras que en los noventa se situaba en alrededor de un 20-

30%^{5,31,68,81-83} e incluso, por debajo del 20%^{31,84}. Como contraste a estas cifras tan optimistas, en un reciente estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos se ha observado una estabilización de la mortalidad en alrededor del 30% entre 1988 y 1998⁸⁵. La asociación de seroalbúmina al tratamiento antibiótico ha deparado el avance reciente más importante en la disminución de la mortalidad al situarla en únicamente un 10%⁸⁶.

Esta espectacular mejoría en el pronóstico inmediato de la PBE se debe fundamentalmente a dos factores. Uno de ellos es, sin lugar a dudas, la mayor eficacia terapéutica del tratamiento antibiótico conseguida tras la introducción de las cefalosporinas de tercera generación; pero también, desempeña un importante papel la mejoría en el diagnóstico precoz. Como se ha dicho al hacer referencia a la clínica, los síntomas de la PBE son, con frecuencia, poco específicos y, por este motivo, se considera indicada la práctica de una paracentesis diagnóstica ante la menor sospecha de la presencia de una PBE⁸⁷.

Varios estudios han evaluado los factores pronósticos de la PBE. Así, en el de *Llovet et al.*⁶⁸ la presencia de hemorragia digestiva, tiempo de Quick prolongado, creatinina plasmática elevada, hiponatremia e hipocolesterolemia fueron los factores que se asociaron a peor pronóstico. Por su parte, en el trabajo de *Toledo et al.*⁶⁷ se identificaron seis variables relacionadas independientemente con la supervivencia: urea plasmática, AST, origen extrahospitalario frente a nosocomial, edad, Child-Pugh y presencia de íleo. Ningún dato microbiológico mostró valor predictivo. En estudios posteriores se han identificado otras variables como predictoras de mortalidad: BUN y presencia de encefalopatía⁸², BUN, bilirrubina plasmática, tiempo de protrombina y tratamiento con seroalbúmina⁸⁶, o leucocitosis y creatinina⁸⁸. En definitiva, las diferentes variables descritas pueden agruparse como aquellas dependientes de la gravedad de la propia PBE (leucocitosis, recuento de PMN en el líquido ascítico), de la presencia de insuficiencia hepática (protrombina, Child) o de la presencia de insuficiencia renal. Significativamente, la insuficiencia renal es el único factor predictivo de mal pronóstico compartido por todos los estudios mencionados. En este sentido, el papel de la insuficiencia renal en el pronóstico de la PBE fue evaluado específicamente en el estudio de *Follo et al.*¹. De los resultados de dicho trabajo se extrae que la insuficiencia renal aparece con frecuencia en el curso de una PBE (33%), y que, aunque es reversible en la mayoría de los casos, en ocasiones es progresiva (aproximadamente en

una tercera parte)¹¹. Las cifras plasmáticas de urea y Na, así como la cifra de neutrófilos parecen ser los mejores factores predictivos para su aparición¹¹. En definitiva, la presencia o aparición de insuficiencia renal en el transcurso de una PBE es el factor predictivo más potente para predecir la muerte durante la hospitalización¹⁰⁻¹¹. Parece probable que el deterioro de la función renal asociado a la PBE se debe a un agravamiento de la situación de disfunción circulatoria propia de la cirrosis, que vendría mediado por la liberación de citoquinas, como interleukina-6 y TNF- α ²⁷ y/o la hiperproducción de óxido nítrico²⁵. Finalmente, otros factores, como la presencia de hepatocarcinoma concomitante pueden condicionar también un peor pronóstico⁸⁹.

Además de un aumento de la mortalidad durante el episodio de hospitalización, el haber presentado una PBE determina también un empeoramiento del pronóstico a largo plazo. En este sentido, no obstante, también se ha asistido a una notable mejoría de la supervivencia a lo largo de los últimos años, de forma que, mientras en los años ochenta la supervivencia al año en pacientes que habían sufrido una PBE era tan sólo de un 38%⁷², en estudios más recientes alcanza un 78%⁹⁰ (en un estudio reciente, sin embargo, se sigue constatando una supervivencia tan baja como del 30% a los 6 meses⁹¹). Por este motivo, aunque se había considerado que el trasplante hepático debía plantearse en todos aquellos pacientes que habían presentado una PBE, datos más recientes sugieren que son la presencia de insuficiencia renal y la mala función hepática evaluada por el índice de Child-Pugh los factores que muestran una mayor capacidad predictiva independiente para la muerte. Se ha constatado que la supervivencia al año de pacientes que han sufrido una PBE es del 80% en aquellos con una puntuación de Child-Pugh inferior a 10, mientras que es únicamente del 26% en los que individuos con puntuación superior a 10. Estos resultados apoyarían la idea de que el trasplante debería considerarse únicamente en aquellos pacientes que han sufrido una PBE y tienen además mala función hepática⁹⁰.

2.6. Diagnóstico

2.6.1. Recuento de polimorfonucleares en líquido ascítico

Aunque se ha sugerido que la medición del pH del líquido ascítico (especialmente la determinación del gradiente entre la concentración arterial y la del

líquido ascítico) o del lactato pueden ser útiles en el diagnóstico de PBE⁹², lo cierto es que su sensibilidad es claramente inferior al recuento de PMN⁹³⁻⁹⁵. El umbral diagnóstico de 250 PMN/mm³ depara una mayor sensibilidad que el de 500 PMN/mm³.⁹⁵, aunque lógicamente, a expensas de una menor especificidad⁹⁶. Se ha estimado que la sensibilidad, especificidad y adecuación del diagnóstico del recuento de PMN son de 100, 86 y 88% y de 93, 91 y 92% con un punto de corte de 250 o de 500 PMN/mm³ respectivamente⁹⁷. A pesar de ello, se considera habitualmente la cifra de 250 PMN/mm³ como umbral diagnóstico de PBE, ya que se considera menor el riesgo de tratar un falso positivo que el de dejar sin tratamiento una PBE⁸⁷. Para una correcta valoración, en el caso de que la ascitis sea hemorrágica (más de 10.000 hematíes/mm³), es necesario descontar un PMN por cada 250 hematíes⁸⁷.

2.6.2. Cultivo del líquido ascítico

La inoculación en frascos de hemocultivo debe ser usada rutinariamente para el cultivo del líquido ascítico, ya que esto permite, dada la baja concentración de bacterias en la ascitis, aumentar en gran medida la sensibilidad: 73-84% de positividad del cultivo mediante la inoculación en frasco de hemocultivo frente a un 35-57% del método tradicional⁹⁸⁻¹⁰³. La inoculación en el frasco de hemocultivo ha de ser además lo más precoz posible, preferiblemente en la cabecera del paciente¹⁰⁴. Se ha sugerido que la utilización de algún método colorimétrico como BacT/ALERT aumenta la rapidez con la que se detecta el crecimiento de bacterias, aunque no consigue aumentar la sensibilidad¹⁰⁵. La tinción de Gram, por el contrario, raramente es positiva⁹⁹. El hemocultivo, por último, es positivo hasta en un 30% de los casos⁷⁶.

2.6.3. Otros métodos de diagnóstico

En el líquido ascítico de los pacientes con PBE se ha demostrado la existencia de una elevación significativa de TNF- α e interleucina-6, que podría ser útil como un marcador precoz de infección¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Por otro lado, tanto la marcada elevación de TNF- α y de interleucina-6 al inicio de una infección como su persistencia en el tiempo una vez superada la sepsis, parecen ser características de la cirrosis y determinan un peor pronóstico¹⁰⁸. Otras determinaciones que podrían ayudar en el establecimiento del diagnóstico y pronóstico de la PBE son la elastasa granulocítica¹⁰⁹ y la interleucina-8¹¹⁰.

No obstante, ninguna de estas determinaciones parece ser aplicable a corto plazo en la práctica asistencial habitual.

2.7. Variantes de la peritonitis bacteriana espontánea

2.7.1. “Ascitis neutrocítica” (PBE cultivo-negativo)

Se define como el hallazgo de un recuento superior a 250 PMN/mm³ en el líquido ascítico con cultivo negativo del mismo¹¹¹. Se había considerado como una forma más leve de la PBE con cultivo positivo, ya que en algún estudio, la cifra de creatinina, la prevalencia de hemocultivo positivo, el recuento de PMN en el líquido ascítico y, especialmente, la mortalidad eran más elevadas en los pacientes con PBE con cultivo positivo que en los pacientes con ascitis neutrocítica¹¹². Sin embargo, otros autores no han hallado diferencias en cuanto a la mortalidad durante el episodio o durante el año de seguimiento ni en cuanto a la tasa de recidiva al año entre ascitis neutrocítica y PBE con cultivo positivo⁸¹⁻⁸⁸. Parece aconsejable, por todo ello, abandonar el término “ascitis neutrocítica” y denominar a esta situación PBE con cultivo negativo o, simplemente, PBE.

2.7.2. Bacterioascitis

Se define como la presencia de cultivo positivo del líquido ascítico en ausencia de un recuento de PMN superior a 250/mm³¹¹³. La bacterioascitis sintomática presenta un curso evolutivo y una supervivencia similares a la ascitis neutrocítica y la PBE, mientras que la asintomática tiene una conducta similar a la ascitis no infectada. Se ha descrito también la existencia de bacterioascitis polimicrobiana, que se considera debida habitualmente a la contaminación del líquido ascítico por el contenido intestinal, como ocurre con la perforación de un asa intestinal con la aguja en el transcurso de una paracentesis¹¹⁴.

2.7.3. PBE en pacientes sometidos a DIS con norfloxacino

En estos casos, la PBE no muestra diferencias en cuanto a la presentación clínica, la respuesta al tratamiento empírico ni en cuanto al pronóstico, con respecto a

las PBE aparecida en pacientes sin DIS³¹. La única diferencia importante, como ya se ha comentado, es que en el primer caso la mayoría de los gérmenes responsables de la infección son grampositivos³⁰⁻³⁴.

2.8. Diagnóstico diferencial

2.8.1. Peritonitis bacteriana secundaria

Aunque a menudo la clínica y las características del líquido ascítico no permiten diferenciar la PBE de la peritonitis bacteriana secundaria, debería considerarse esta última posibilidad ante líquidos ascíticos con recuentos leucocitarios elevados, es decir, superiores a 5000/mm³, cultivo positivo polimicrobiano, proteínas en líquido ascítico superiores a 2,5 g/dl, glucosa en líquido ascítico inferior a 50 mg/dl o LDH en líquido ascítico superior al límite normal del suero (las cifras medias en la peritonitis bacteriana secundaria son: 23.000 leucocitos/mm³ y proteínas de 4,4 g/dl)¹¹⁵⁻¹¹⁶. Otro importante dato de sospecha es la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico inicial¹¹⁷. Cuando el foco primario de la infección es de origen biliar, la bilirrubina en líquido ascítico suele ser superior a 6 mg/dl y suele constatarse un gradiente de bilirrubina entre líquido ascítico y sangre periférica superior a 1¹¹⁸. El tratamiento de la peritonitis secundaria en el paciente cirrótico ha de ser lo más conservador posible, dada la elevada mortalidad, cercana al 80%, que se observa en dichos pacientes al ser sometidos a una laparotomía¹¹⁹.

2.8.2. Tuberculosis peritoneal

Ante la sospecha de una tuberculosis peritoneal, el recuento celular de predominio linfocitario, unas proteínas en líquido ascítico superiores a 2,5g/dl y una LDH superior a 90 U/L, son de utilidad para distinguirla de una PBE⁵². No obstante, la certeza sólo se obtendrá tras el estudio microbiológico e histológico de las muestras de peritoneo obtenidas por laparoscopia. Por el contrario, La determinación de ADA en líquido ascítico carece de una adecuada sensibilidad, especialmente en la cirrosis, para descartar la tuberculosis peritoneal¹²⁰.

2.8.3. Hepatocarcinoma

Se ha observado que cerca del 18% de los pacientes con hepatocarcinoma sin PBE presentan un recuento de PMN en líquido ascítico superior a 250/mm³. En estos casos, un recuento de hematíes en líquido ascítico superior a 10.000/mm³, un cociente hematíes/leucocitos en la ascitis superior a 100 y un porcentaje de PMN en el líquido ascítico inferior al 75% descartan razonablemente la infección⁹⁴.

2.8.4. Ascitis carcinomatosa

La ascitis carcinomatosa presenta casi siempre unos niveles de colesterol superiores a 50 mg/dl, niveles asimismo elevados de fibronectina y un gradiente de albúmina suero-ascitis inferior a 1 g/dl¹²¹. En cualquier caso, el diagnóstico se fundamentará en la obtención de células malignas, sea por citología del líquido ascítico o por laparoscopia¹²².

2.9. Tratamiento

2.9.1. Tratamiento antibiótico inicial

2.9.1.1. Antibióticos endovenosos

Desde que se demostró que cefotaxima es más eficaz y segura, fundamentalmente por la ausencia de nefrotoxicidad, que la combinación de ampicilina y tobramicina¹²³, las cefalosporinas de amplio espectro son el tratamiento de elección en los pacientes cirróticos con infecciones graves¹²⁴. Estudios recientes han confirmado la elevada incidencia de nefrotoxicidad inducida por el uso de aminoglucósidos en pacientes con cirrosis, por lo que dichos antibióticos deben considerarse formalmente contraindicados y utilizados únicamente como último recurso en esta situación^{12,125-126}. Las cefalosporinas, por el contrario, poseen un alto nivel de actividad intrínseca contra los gérmenes más frecuentemente implicados en las infecciones bacterianas del paciente cirrótico y son seguras, incluso a altas dosis, aún en presencia de insuficiencia hepática¹²⁴. La tasa global de resolución de la PBE con el uso de cefotaxima como

antibiótico inicial oscila entre 80% y 92% según los diferentes estudios, aunque hay que reseñar que entre un 7% y un 23% de los casos se precisa la modificación del tratamiento antibiótico inicial^{81,82,84,123,127}. En los estudios llevados a cabo con cefotaxima se han utilizado diferentes dosis y duraciones del tratamiento con resultados esencialmente similares. En uno de ellos se compararon específicamente dos pautas de administración (2 g cada 6 horas frente a 2 g cada 12 horas)⁸¹ y en otro dos periodos de tratamiento (5 días frente a 10 días)¹²⁷ sin encontrarse diferencias significativas entre los distintos grupos. Con otras cefalosporinas, como cefonicid o ceftriaxona, se han conseguido resultados superponibles a los obtenidos con cefotaxima^{83,128-131}.

Se han ensayado otros antibióticos diferentes a cefalosporinas en el tratamiento de la PBE. Respecto a aztreonam, aunque es eficaz para la mayoría de los gérmenes causantes de infecciones bacterianas en la cirrosis y alcanza buenos niveles en líquido ascítico, viene gravado por la frecuencia de superinfecciones por gérmenes grampositivos, sin que su eficacia sea superior a la de cefotaxima¹³²⁻¹³³. Amoxicilina/clavulánico se utilizó inicialmente en un estudio no controlado con buenos resultados¹³⁴, que han sido confirmados por un estudio reciente en el que se ha comprobado que este antibiótico consigue la resolución de la PBE en un porcentaje similar al de cefotaxima, con las ventajas adicionales de un menor coste y una teórica mayor cobertura de las infecciones causadas por enterococos⁸⁴. Sin embargo, el mayor riesgo de hepatotoxicidad de este antibiótico, puede ser una limitación para su uso¹³⁵.

2.9.1.2. Antibióticos orales

Una alternativa atractiva a las cefalosporinas son las quinolonas orales. En pacientes seleccionados, con PBE no complicada, es decir, con creatinina plasmática inferior a 3 mg/dl y en ausencia de hemorragia digestiva, shock séptico, íleo paralítico o encefalopatía, una quinolona oral (ofloxacino) deparó resultados similares a los obtenidos con cefotaxima endovenosa en cuanto a la resolución de la PBE y la mortalidad hospitalaria⁸². En otro estudio reciente, la combinación de ciprofloxacino endovenoso durante 2 días, seguido de ciprofloxacino por vía oral durante 5 días más fue tan eficaz para conseguir la resolución de la infección como mantener el tratamiento endovenoso con el mismo antibiótico durante 7 días¹³⁶. Así pues, el tratamiento con quinolonas orales permite plantear la posibilidad de finalizar el tratamiento de la PBE de

forma ambulatoria, en pacientes de bajo riesgo y previa evidencia clínico-analítica de una correcta evolución¹³⁷.

2.9.1.3. Tratamiento inicial en pacientes que reciben profilaxis con quinolonas orales

Un problema especial, que se abordará también en el apartado de profilaxis, se plantea al decidir el tratamiento antibiótico empírico en pacientes sometidos a DIS con norfloxacino por PBE previa que desarrollan un nuevo episodio de PBE. En estos casos, la infección está causada mayoritariamente por bacilos grampositivos³⁰⁻³⁴. Además, se ha observado una incidencia relativamente elevada de infecciones debidas a bacilos gramnegativos resistentes a quinolonas en los pacientes cirróticos en profilaxis³²⁻³⁷. Sin embargo, a pesar de estos datos, en un estudio retrospectivo que incluyó 229 episodios de PBE, 16% de ellos en pacientes que recibían profilaxis secundaria con quinolonas, no se encontraron diferencias, ni en la forma de presentación ni en la respuesta al tratamiento con cefotaxima, entre los pacientes que habían recibido o no DIS con norfloxacino³¹. Por otra parte, en una serie reciente de 39 infecciones causadas por *E. coli* resistentes a norfloxacino, se observó que éstas no eran más graves ni presentaban una mayor tasa de resistencia a cefotaxima que las originadas por *E. coli* sensibles a norfloxacino³⁶. Finalmente, en un último estudio, en el que se detectaron un número relevante de PBE causadas por bacilos gramnegativos resistentes a norfloxacino, no se hallaron diferencias en cuanto a la tasa de resolución de la infección con respecto a las PBE causadas por gérmenes sensibles a quinolonas³⁴. Por todo ello, en este grupo de pacientes, la pauta terapéutica aconsejable, por el momento, no difiere de la aplicable a la generalidad de los casos, con la única salvedad de que en estos pacientes, como es lógico, no debe contemplarse la posibilidad de tratamiento con quinolonas orales como alternativa a las cefalosporinas endovenosas.

2.9.2. Expansión de volumen intravascular con seroalbúmina

Como se comentó previamente, el mejor factor predictivo de mortalidad en la PBE es la aparición de insuficiencia renal¹⁰⁻¹¹, atribuible a un agravamiento de la vasodilatación esplácnica, presente en la cirrosis avanzada, responsable de la disminución del volumen circulante efectivo. Este hecho constituye la base racional para

preveer que la expansión plasmática con seroalbúmina puede prevenir o revertir el deterioro de la función renal en el transcurso de una PBE. Un reciente estudio ha comparado los resultados del tratamiento con cefotaxima y seroalbúmina (1,5 g/Kg en 6 horas en el día del diagnóstico seguido de 1 g/Kg al tercer día) frente a cefotaxima sola en 126 episodios de PBE⁸⁶. Aunque la tasa de resolución de la infección fue similar en ambos grupos, en los pacientes que recibieron seroalbúmina se constató una incidencia significativamente inferior de insuficiencia renal (10 frente a 33%), mortalidad hospitalaria (10 frente a 29%) y mortalidad a los 3 meses (22% frente a 41%) con respecto a los pacientes que no recibieron seroalbúmina. La incidencia de insuficiencia renal fue muy baja en ambos grupos de tratamiento cuando la bilirrubina era inferior a 4 mg/dl y la creatinina inferior a 1 mg/dl. Por tanto, parece que es en aquellos pacientes con bilirrubina superior a 4 mg/dl y/o creatinina superior a 1 mg/dl, donde la expansión de volumen aporta mayor ventaja. Por otra parte, y basándose en el mismo principio fisiopatológico, parece aconsejable evitar en los pacientes con PBE todas aquellas maniobras que puedan conducir a una disminución del volumen circulante efectivo, como el uso de diuréticos o las paracentesis evacuadoras de gran volumen⁸⁷.

2.9.3. Monitorización de la respuesta y duración del tratamiento

En las PBE con buena evolución el recuento de PMN en el líquido ascítico desciende por debajo del 75% de los niveles basales a las 24 horas de iniciado el tratamiento y por debajo del 50% a las 48 horas¹¹⁷. Por ello, se ha recomendado la práctica de una paracentesis diagnóstica a las 48 horas de iniciado el tratamiento, a fin de monitorizar la evolución del recuento de PMN. Se considera que la respuesta no es satisfactoria cuando la disminución del mismo es inferior al 25% respecto del basal⁸⁷.

Habitualmente se define la resolución de la PBE como la desaparición de todos los signos y síntomas atribuibles a la misma, acompañada de un descenso de la cifra de PMN por debajo de 250/mm³. Este objetivo suele alcanzarse en un periodo de 5 días¹³¹ y, en un estudio controlado, el tratamiento durante este periodo de tiempo fue tan eficaz como prolongarlo hasta 10 días¹²⁷. Por todo ello, se recomienda una duración mínima de 5 días para el tratamiento antibiótico de la PBE⁸⁷.

2.9.4. Actitud ante fracaso del tratamiento

En la mayoría de los estudios se define el fracaso de tratamiento por la presencia de alguna de las siguientes circunstancias: a) ausencia de mejoría o empeoramiento de la clínica de PBE; b) ausencia de reducción significativa en el recuento de PMN (superior a 25%) en la paracentesis de control a las 48 horas; c) aislamiento de un germen no sensible a la pauta antibiótica utilizada; d) sobreinfección por un nuevo germen no sensible a la pauta utilizada y e) aparición de efectos adversos durante el tratamiento. El fracaso de la pauta antibiótica inicial se produce en un 7-23% de los casos y obliga a plantearse un cambio de pauta antibiótica (de forma empírica o en función del cultivo y antibiograma) y a descartar un foco intraabdominal responsable de una peritonitis secundaria⁸⁷.

2.9.5. Tratamiento del empiema bacteriano espontáneo

El empiema bacteriano espontáneo se define como la infección de un hidrotórax previo. En un estudio prospectivo se identificó en el 13% de 120 pacientes cirróticos hospitalizados con derrame pleural¹³⁸. Es de destacar el hecho de que en el 43% de los casos el empiema no se asociaba a la presencia de PBE (en seis casos el paciente no presentaba ascitis y en cuatro ésta no reunía criterios de PBE)¹³⁸. Por tanto, debe practicarse toracocentesis diagnóstica en todos los pacientes cirróticos con derrame pleural y signos de infección, aunque en el análisis del líquido ascítico se haya descartado PBE. En la misma serie, el empiema se resolvió tras tratamiento con ceftriaxona en el 83% de los casos, por lo que puede concluirse que, en el empiema bacteriano espontáneo, el tratamiento empírico inicial es el mismo que en la PBE¹³⁸.

3. Patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea

La PBE está causada fundamentalmente por enterobacterias que forman parte de la flora intestinal. La hipótesis más ampliamente aceptada sobre la patogenia de la PBE implica una serie de tres acontecimientos sucesivos y complementarios¹³⁹: 1) paso de gérmenes entéricos a la circulación sistémica (translocación bacteriana); 2) diseminación de los gérmenes translocados e incapacidad de los mecanismos defensivos sistémicos para eliminar la bacteriemia; 3) colonización de la ascitis e incapacidad de los mecanismos defensivos locales para erradicar dicha colonización.

3.1. Concepto de translocación bacteriana intestinal

La translocación bacteriana intestinal (TB) se define como el paso de bacterias viables desde la luz intestinal hasta los ganglios mesentéricos regionales u otros órganos¹⁴⁰. Desde hace años se postula su implicación en la génesis de infecciones bacterianas sistémicas, eventualmente graves¹⁴¹. Mas recientemente, algunos autores incluirían dentro de la definición de TB, en un sentido más amplio, el paso de endotoxinas bacterianas desde la luz intestinal a la circulación sistémica.

Las evidencias acerca de la existencia del fenómeno de la TB provienen de varias fuentes diferentes: 1) cultivo de gérmenes en ganglios mesentéricos; 2) visualización directa del paso de bacterias a través de la barrera intestinal y 3) aislamiento de la misma cepa bacteriana, o de su material genético, de forma simultánea en sangre y en contenido intestinal.

Respecto al cultivo de gérmenes viables en los ganglios mesentéricos o en la vena porta, en numerosos estudios experimentales se ha demostrado repetidamente que el cultivo de los ganglios mesentéricos, dado que éstos, tanto en humanos como en animales de experimentación, son estériles en condiciones normales, es una técnica adecuada y sensible para identificar la TB¹⁴²⁻¹⁴⁶.

Se ha obtenido la visualización, por microscopía óptica, electrónica, o por otras técnicas, del paso de gérmenes a través del epitelio intestinal o de las placas de

Peyer^{142,147-149}. La microscopía óptica con tinciones de hematoxilina-eosina y Gram permite visualizar los microorganismos en las vellosidades o en el interior de las criptas. Sin embargo, la localización correcta de las bacterias dentro del citoplasma de los enterocitos o de las células M sólo se consigue con técnicas de microscopía electrónica^{142,147}. Por otra parte, las técnicas de inmunofluorescencia con antisueros también han demostrado ser útiles para localizar gérmenes específicos en la mucosa o submucosa intestinal^{142,150}.

Por último, la constatación de la presencia de una cepa idéntica de la misma bacteria en sangre y heces es también una evidencia de la existencia de la TB. Se establece que la bacteria pertenece a la misma cepa por técnicas fenotípicas (antibiotipaje y biotipaje para enterobacterias y serotipado para *P. Aeruginosa*)¹⁵¹ o genotípicas, por técnicas de hibridación¹⁵². La TB también se ha demostrado mediante la administración de *E. coli* marcado con ¹⁴C después de isquemia intestinal o shock hipovolémico, verificando la diseminación extraintestinal del microorganismo por el rastreo del isótopo fuera de la luz intestinal¹⁵³. Un método más reciente, con un significado patogénico similar, consiste en la detección de ADN bacteriano, perteneciente a la misma cepa, de forma simultánea en sangre periférica y en la luz intestinal o en las heces utilizando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁵⁴⁻¹⁵⁵.

3.2. Evidencias acerca de la implicación de la translocación bacteriana en la aparición de infecciones

No se van a considerar aquí las infecciones ocasionadas por gérmenes intrínsecamente patógenos, en los que una puerta de entrada habitual sea el tracto gastrointestinal, como *Toxoplasma*, *Brucella* o *Salmonella*, sino sólo aquellas causadas por bacterias que pueden considerarse componentes habituales de la flora comensal intestinal.

La relación entre TB e infección ha sido extensamente documentada en numerosos estudios experimentales, en los que los animales han sido sometidos a diversas circunstancias predisponentes, como lesión directa de la barrera intestinal¹⁴⁵, isquemia intestinal y/o shock hemorrágico^{145-146,149,153,158-159,162}, endotoxemia^{157,163},

alteración del sistema inmunitario¹⁵¹, malnutrición^{160,163}, ictericia obstructiva^{165,167} o sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI)^{140,142-143,150,156,164-166}. En humanos, se sospecha que la TB podría estar implicada en las infecciones por gérmenes de origen entérico que aparecen en numerosas situaciones clínicas diferentes: granulopenia, tratamiento con quimioterapia o inmunosupresores, politraumatizados y grandes quemados, pancreatitis, enteritis por radiación, ictericia obstructiva, nutrición parenteral total, enfermedad de Crohn, hepatitis fulminante y cirrosis^{151,168-169}.

En el caso concreto de la hepatopatía crónica, estudios experimentales han demostrado que la TB se halla presente con elevada frecuencia en ratas con cirrosis inducida por Cl₄C¹⁷¹⁻¹⁷⁹, con insuficiencia hepática por hepatectomía subtotal¹⁸⁰⁻¹⁸⁴ y con hipertensión portal inducida por ligadura de la vena porta^{162,165,185}. Además, se ha observado que la incidencia de TB en el modelo de cirrosis experimental por Cl₄C es mayor en las ratas sometidas a alguna de las circunstancias que se sabe predisponen a la aparición de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos, como shock hipovolémico¹⁷⁶ o malnutrición¹⁸⁶. Utilizando el citado modelo, se ha demostrado una asociación significativa entre la presencia de PBE y TB, identificándose además, en todos los casos de PBE, la misma bacteria tanto en líquido ascítico como en ganglios mesentéricos¹⁷⁵. Una evidencia adicional viene dada por la observación de que el tratamiento con norfloxacino^{174,176} o con trimetoprim-sulfametoxazol¹⁸⁷ reduce la incidencia de TB y PBE en las ratas cirróticas, reproduciendo así de forma consistente el efecto de la DIS con antibióticos en la profilaxis de la PBE en humanos. Por último, se ha podido comprobar, mediante estudio del ADN cromosómico, la identidad genotípica entre los microorganismos aislados en líquido ascítico, íleon y en ganglios mesentéricos, lo que aporta un potente indicio acerca de que la mayoría de las bacterias causantes de PBE son de origen entérico y que acceden a la circulación sistémica a través del drenaje linfático¹⁷⁷.

Por lo que respecta a estudios en humanos, se ha identificado la presencia de TB en el 15% de individuos sometidos a laparotomía, siendo el germen más frecuentemente aislado *E. coli* (57%)¹⁸⁸. Es importante reseñar que, en el mismo estudio, se halló que la aparición de complicaciones sépticas fue significativamente superior en aquellos individuos en los que se había demostrado TB¹⁸⁸. Se ha demostrado también la presencia de TB en pacientes cirróticos, aislándose

enterobacterias en ganglios mesentéricos en el 25% de una serie de pacientes cirróticos sometidos a laparotomía. Esta cifra fue significativamente superior a la obtenida en controles no cirróticos¹⁸⁹. Finalmente, en un estudio reciente, se identificó, simultáneamente en sangre y líquido ascítico, ADN bacteriano en el 32% de una serie de 28 pacientes cirróticos con ascitis. En todos los casos el ADN aislado en ambas muestras, se identificó como perteneciente al mismo clon bacteriano¹⁵⁵.

3.3. El proceso de la translocación bacteriana

La hipótesis más ampliamente aceptada sobre el mecanismo de la TB postula la existencia de dos procesos diferenciados, uno “*lento*”, por endocitosis de las bacterias a través de los enterocitos o de las células M y otro “*rápido*”, por paso de las bacterias a través de soluciones de continuidad de la mucosa intestinal¹⁹⁰.

En el proceso lento, las bacterias presentes en la luz intestinal se adhieren en un primer momento a la mucosa intestinal antes de iniciar la penetración a su través. La adhesión a la mucosa se produce mediante el contacto entre el glicocálix de la bacteria (adhesinas) y el de las microvellosidades del enterocito. Esta interacción está inhibida por la presencia de IgA, que bloquea la adherencia bacteriana a los receptores del enterocito¹⁹¹⁻¹⁹². Las placas de Peyer intestinales y las células M tienen un importante papel, al facilitar el paso de las bacterias intestinales a través de la mucosa^{150,193-194}. Las células M provienen de la transformación de células epiteliales sometidas a la influencia de los linfocitos de la placa de Peyer¹⁹⁵. Actualmente se cree que el paso se produce, principalmente, por un mecanismo de endocitosis a través de las células M o de los enterocitos morfológicamente intactos, más que por un paso intercelular a través de las “*tigh-junctions*”¹⁴⁸. Una vez las bacterias han accedido a la lámina propia son destruidas, en condiciones normales, por los macrófagos o los linfocitos del sistema inmunitario local o “*GALT*” (*Gut Associated Lymphoid Tissue*)^{148,191,196}, o bien son transportados a los ganglios mesentéricos locorregionales. El hallazgo, en ganglios mesentéricos de ratas, de macrófagos conteniendo *E. coli* previamente marcadas con fluorescencia e implantadas en la luz intestinal del animal, apoya el citado papel de los macrófagos en el proceso de la TB¹⁵⁰. Cada región del tubo digestivo drena linfa a un complejo de ganglios mesentéricos determinados¹⁹⁷, siendo éstos uno de los lugares naturales de la presentación antigénica¹⁹⁰. En algunos casos, sin embargo, sea por

alteración de la respuesta inmunitaria, por el paso de un número excesivo de gérmenes, que sobrepasaría la capacidad de su procesamiento, o por otras causas, los macrófagos se limitan al transporte de los gérmenes a los ganglios mesentéricos sin proceder a su destrucción. Por los estudios realizados hasta el momento, se considera que la TB se produce predominantemente a nivel de los enterocitos del íleon terminal y en el ciego^{190,197}, tanto a través de un epitelio intestinal intacto como lesionado¹⁴⁹.

Por lo que respecta a la TB rápida, se produce en presencia de una lesión estructural evidente de la mucosa, que permite un paso masivo de gérmenes a la submucosa^{145,198}. Únicamente en esta situación se ha podido documentar TB de gérmenes anaerobios intestinales, hecho que es altamente infrecuente en otras circunstancias¹⁴⁵. Aunque probablemente ambos procesos, TB lenta y rápida, puedan ocurrir simultáneamente, en el caso de la cirrosis y la PBE se considera que la TB se produce fundamentalmente mediante el proceso lento.

Una vez el germen ha alcanzado la submucosa, se contemplan tres posibles rutas de diseminación a la circulación general y al líquido ascítico.

a) Vía linfática. Las bacterias que han accedido a la mucosa-submucosa intestinal se drenan a través de los linfáticos intestinales hasta los ganglios mesentéricos locoregionales y, posteriormente, hasta los ganglios linfáticos abdominales. De ahí pueden seguir dos vías teóricas: 1) drenaje hacia el conducto torácico y a la sangre produciendo una bacteriemia y/o 2) paso desde algunos linfáticos directamente a la cavidad peritoneal. Debe tenerse en cuenta, con respecto a la segunda posibilidad, que en el paciente con ascitis tanto los linfáticos hepáticos como espláncnicos y el conducto torácico están distendidos como consecuencia del hiperflujo de linfa¹⁹⁹.

b) Vía portal. Teóricamente, el paso de los gérmenes a la submucosa y posterior drenaje por vía portal puede ser una vía accesoria de translocación; no obstante, no es frecuente aislar enterobacterias de la sangre portal de los pacientes cirróticos²⁰⁰⁻²⁰¹. Estas dos hipótesis tienen en común que tanto si los gérmenes se drenan por vía linfática como portal accederán finalmente a la circulación general produciendo una bacteriemia y, secundariamente, colonizarán el líquido ascítico. El mismo fenómeno

acontecería con bacterias procedentes de otros focos extraintestinales como el tracto urinario, el respiratorio o la piel.

c) Vía transmural. La migración de gérmenes atravesando la pared intestinal hasta colonizar el peritoneo ha sido demostrada experimentalmente en perros después de la inducción de una peritonitis química²⁰². Sin embargo, ninguno de los estudios publicados posteriormente sobre la patogenia de la PBE ha corroborado estas observaciones, por lo que se considera una vía muy improbable. Por otro lado, la mayoría de las PBE son monomicrobianas y no hay datos para defender la existencia de una peritonitis inicial que actuara como desencadenante de la migración de los gérmenes. Algunos autores han sugerido que el acceso transmural podría acontecer en humanos únicamente en situaciones extremas, como la isquemia intestinal secundaria a la administración de vasoconstrictores espláncnicos²⁰³.

Por otra parte, la ruta del germen translocado puede ser linfática o portal dependiendo de múltiples factores. Algunos autores consideran que la translocación lenta es principalmente linfática, mientras que en la translocación rápida el exceso de gérmenes accede a la circulación general por un drenaje predominantemente portal¹⁴⁸⁻¹⁴⁹.

3.4. Factores causales de translocación bacteriana

La TB se produce cuando hay una alteración grave o de uno o más de los mecanismos que hacen de la mucosa intestinal una barrera mecánica e inmunitaria contra las bacterias intestinales²⁰⁴. Estos mecanismos son fundamentalmente: 1) la presencia de una microflora normal que impida el sobrecrecimiento bacteriano; 2) la integridad de la barrera epitelial intestinal y 3) la integridad del sistema inmunitario local. La alteración de cualquiera de estos elementos defensivos determinará, por tanto, una mayor susceptibilidad a la aparición de TB.

3.4.1. Alteración de la flora intestinal

3.4.1.1. Sobrecrecimiento bacteriano

Dado que el SBI constituye un elemento central en la justificación de la presente tesis, este aspecto así como el papel determinante que para su aparición desempeña la motilidad intestinal, serán abordados más adelante de forma específica.

3.4.1.2. Tipo y virulencia del germen

No todas las especies que componen la flora intestinal normal tienen la misma predisposición a la TB. Los gérmenes gramnegativos, especialmente *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias, tienen mayor capacidad de translocación²⁰⁵, los enterococos y otros estreptococos muestran una tendencia moderada a la TB, mientras que los gérmenes anaerobios parecen tener una escasa capacidad para translocar¹⁴⁴. De hecho, aunque el número de gérmenes anaerobios supera ampliamente el de aerobios en la flora colónica (en una proporción de 1:1000), se han implicado muy raramente en fenómenos de TB. Este hecho puede explicarse por la escasa afinidad de los anaerobios para adherirse al epitelio intestinal y porque el alto potencial de oxígeno existente en la submucosa intestinal dificulta su supervivencia. Algunos autores han sugerido que la virulencia de los gérmenes es más determinante de la aparición de TB que la propia integridad inmunitaria del huésped²⁰⁶⁻²⁰⁷. En este sentido, se han comparado las características fenotípicas de las cepas de *E. coli* lumbinales y de las que translocan y se diseminan después de shock hipovolémico, observándose que éstas últimas no son siempre las más abundantes en la luz intestinal, sino las pertenecientes a los serotipos más virulentos²⁰⁸. También es conocido que la incidencia de TB de gérmenes capaces de sobrevivir y replicarse intracelularmente como *Salmonella typhimurium* y *Listeria monocitogenes*, está relacionada con su virulencia y es independiente de la concentración intraluminal de los mismos¹⁹⁷.

3.4.2. Alteración de la barrera intestinal

3.4.2.1. Alteraciones de la adherencia bacteriana

La adhesión bacteriana a la superficie de la mucosa intestinal es, sin lugar a dudas, el paso previo imprescindible en el proceso de la TB²⁰⁹. Las bacterias se adhieren a los receptores del epitelio mediante moléculas de adhesión presentes en su superficie (adhesinas). Actualmente se conocen los receptores específicos que presentan las células epiteliales intestinales para ciertos microorganismos como *E. coli*, *S. pyogenes* y otros²⁰⁹. Todos aquellos fenómenos que alteren la adhesión bacteriana pueden influir indirectamente en la aparición de TB. Así las IgA específicas impiden parcialmente la TB al disminuir la adherencia de los gérmenes al epitelio intestinal¹⁹¹⁻¹⁹². La administración de fibra (celulosa, pectina, etc) también ha demostrado disminuir la incidencia de TB en diversos modelos experimentales^{180-182,210-218}, pudiendo deberse este efecto a la competencia que ejerce la fibra sobre la adherencia de las bacterias a la superficie del enterocito. En este sentido, recientes estudios en humanos parecen confirmar las observaciones obtenidas en los animales²¹⁹⁻²²⁰. Como ejemplo, en el caso concreto de la enfermedad de Crohn y *Enterococcus faecalis*, la interacción entre la “sustancia de agregación”, un factor de virulencia del germen, y la fibronectina, sobreexpresada en las células intestinales de los pacientes de Crohn, desempeña un importante papel en la adhesión de la bacteria a la mucosa y se sugiere que éste podría ser uno de los mecanismos que favorezcan la TB en esta enfermedad²²¹.

3.4.2.2. Alteraciones de la permeabilidad intestinal

Años atrás se describieron, en los pacientes cirróticos, alteraciones histológicas de la pared intestinal asociadas a la hipertensión portal, como edema de la mucosa intestinal, estasis venoso submucoso e infiltrado inflamatorio crónico²²². Más recientemente, se han descrito también alteraciones ultraestructurales en la mucosa duodenal de pacientes cirróticos, como aumento del espacio interenterocitario y acortamiento de las microvellosidades²²³. Estas alteraciones funcionales y estructurales de la mucosa intestinal, junto con las alteraciones de la motilidad y la presencia de SBI, que se abordarán posteriormente, son agrupadas por algunos autores bajo el término de “disfunción intestinal de la cirrosis”, considerándose que es esta conjunción de

alteraciones diversas la que desempeña un papel clave en la génesis de la TB y, por consiguiente, de la PBE²²⁴.

No se conocen con exactitud los factores causales de estas alteraciones histológicas y/o ultraestructurales observadas en el intestino del paciente cirrótico. Recientemente, sin embargo, se han aportado datos experimentales que sugieren que pueden ser secundarios a la presencia de estrés oxidativo, que resultaría en una alteración de la función mitocondrial del enterocito y en la peroxidación lipídica de la membrana del ribete en cepillo²²⁵. Es interesante señalar, que tanto las alteraciones estructurales como de la capacidad de transporte intestinal (absorción de D-galactosa) fueron reversibles tras la administración de IGF-I (*insulin-like growth factor I*) en un modelo experimental de rata cirrótica²²⁶. Los autores de dicho estudio sugiere que este efecto está mediado por la modulación de la organización del citoesqueleto del enterocito.

Por otra parte, los resultados acerca de eventuales modificaciones en la permeabilidad intestinal que puedan ser inducidos por estas modificaciones estructurales arrojan resultados discordantes. Un reciente estudio experimental demuestra una incidencia de TB significativamente mayor en las ratas cirróticas con SBI y aumento de la permeabilidad intestinal que en los animales en los que no se presenta ninguna de estas circunstancias¹⁷⁹. Por lo que respecta a estudios en humanos, solamente en uno no se apreciaron diferencias significativas de permeabilidad intestinal entre pacientes cirróticos y controles²²⁷, mientras que, por el contrario, todos los demás coinciden en constatar una permeabilidad intestinal aumentada en estos pacientes²²⁸⁻²³². Este aumento de la permeabilidad podría ser también debido al consumo de alcohol, dado que parece ser más marcado en la cirrosis de etiología alcohólica²²⁹⁻²³¹. Significativamente, en uno de los estudios citados, la permeabilidad intestinal se encontró más alterada en aquellos pacientes cirróticos que sufrieron algún proceso infeccioso, aunque no puede olvidarse que la mayoría de ellos presentaban, además, un grado avanzado de insuficiencia hepática²³⁰.

Otros estudios han empleado tests basados en la cuantificación en orina de 24 horas de la molécula administrada. Esta técnica es más indicativa de la permeabilidad colónica que de la intestinal, especialmente si se utilizan, como sucede en alguno de

dichos estudios, sustancias como $^{51}\text{Cr-EDTA}$ o $^{99\text{m}}\text{TcDPTA}$, no degradables por la flora colónica. En estos trabajos no se encontró un aumento de la permeabilidad colónica en la cirrosis hepática²³³⁻²³⁵.

3.4.2.3. Lesión intestinal directa

La existencia de lesiones del epitelio intestinal (soluciones de continuidad o úlceras) es, lógicamente, un claro factor favorecedor de TB como se ha demostrado en algún estudio experimental¹⁴⁵. En algunas enfermedades humanas en donde se producen alteraciones estructurales importantes de la pared intestinal, como pueden ser la enfermedad de Crohn o la neoplasia de colon, éste puede ser un importante mecanismo de TB^{170,236}. No obstante, en el caso de la cirrosis, donde como hemos visto las lesiones macroscópicas intestinales son más sutiles, este mecanismo no parece desempeñar un papel relevante en la mayor parte de los casos.

3.4.3. Alteración de la inmunidad local

Estudios experimentales muestran que las células plasmáticas (secretoras de IgA) tienen un papel en el control del primer paso de microorganismos a través de la mucosa intestinal. En primer lugar, como ya se ha dicho previamente, las IgA inhiben de forma específica la adherencia de las bacterias intestinales a la mucosa, evitando así la colonización de la superficie¹⁹¹⁻¹⁹². De hecho, se ha observado que la suplementación experimental con IgA protege frente a la TB²³⁷. Otras evidencias acerca del papel de la inmunidad local provienen de diferentes modelos experimentales en los que se ha observado una correlación inversa entre el número de células plasmáticas en lámina propia cecal y la incidencia de TB¹⁹⁰⁻¹⁹¹ y en los que, asimismo, se ha evidenciado un aumento de la incidencia de TB tras la disminución de la población de linfocitos T del GALT secundaria al trauma térmico y al consumo de alcohol²³⁸⁻²³⁹. Con respecto a la cirrosis, se ha demostrado la existencia de un déficit en la secreción local (intraluminal) y biliar de IgA, que podría tener algún papel en la génesis de la TB²⁴⁰.

La alteración del funcionamiento de los macrófagos también favorece la TB. Como ya se ha comentado, se postula que los macrófagos de la mucosa intestinal, o las células M de las placas de Peyer, fagocitan las bacterias y las transportan hasta los

ganglios mesentéricos^{148,191}. En el huésped inmunocompetente, las bacterias son destruidas antes de su llegada a los ganglios mesentéricos y los antígenos de la pared bacteriana se presentan a los diferentes elementos del sistema inmune en el ganglio mesentérico, dentro de un proceso fisiológico que permite una respuesta inmunológica correcta a la exposición intestinal antigénica. Sin embargo, cuando exista una alteración en la destrucción intracelular de los macrófagos, los gérmenes quedarán libres en los vasos linfáticos o en los ganglios mesentéricos^{147,150,196}.

Otros factores que contribuyen a facilitar la progresión y diseminación de las infecciones locales en la cirrosis son las alteraciones observadas en el rodamiento, adhesión y migración de las células fagocíticas desde las vénulas mesentéricas, que se consideran consecuencia de la hiperemia esplácnica propia de la hipertensión portal²⁴¹⁻²⁴².

3.5. Alteraciones de la Inmunidad sistémica

Por lo que respecta a la inmunidad sistémica, tanto las alteraciones de la inmunidad celular, como la administración de inmunosupresores o inmunomoduladores sistémicos (quimioterapia o corticoides) predisponen a la aparición de TB^{190,243}. La administración de corticoides, por ejemplo, puede favorecer la colonización de la superficie enterocitaria por bacilos gramnegativos y aumenta la permeabilidad intestinal, favoreciendo así la TB²⁴³.

Por otra parte, se ha demostrado experimentalmente, que la inhibición de las células de Kupffer aumenta la incidencia de TB²⁴⁴. A este respecto, los pacientes cirróticos muestran con frecuencia una disminución de la actividad del sistema retículo-endotelial (SRE), determinada mediante la eliminación de ^{99m}Tc-sulfuro coloidal, que implica una mayor dificultad en eliminar la bacteriemia y, por tanto, se asocia a un mayor riesgo de PBE²⁴⁵⁻²⁴⁶ y a una menor supervivencia²⁴⁶. El origen de esta depresión de la función del SRE es probablemente multifactorial: circulación portal colateral, disminución de la capacidad opsonica sérica, disfunción de la fagocitosis y alteración de la lisis intracelular macrofágica. Se ha comprobado, en este sentido, que los pacientes con insuficiencia hepática avanzada presentan una alteración en los receptores Fc-γ de los macrófagos que impide una correcta fagocitosis y, por tanto, condiciona una mayor

susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas graves²⁴⁷. Asimismo, se ha demostrado una disminución en el contenido de lisozima de las células de Kupffer en la hepatopatía crónica alcohólica²⁴⁸. Por otra parte, parece que la disminución de la función del SRE mantiene una estrecha asociación con otras medidas de función hepática²⁴⁶.

Por lo que respecta a los neutrófilos de los pacientes cirróticos, muestran una actividad funcional basal inferior a los controles por lo que respecta a la fagocitosis, lisis intracelular y capacidad quimiotáctica²⁴⁹⁻²⁵⁰. Estas alteraciones son mejorables, al menos *in vitro*, tras la administración de GM-CSF²⁵⁰. También se han descrito diversos déficits en la síntesis de mediadores de la inflamación²⁵¹ y falta de producción de metabolitos oxidativos²⁵². A estas alteraciones intrínsecas de los neutrófilos deben sumarse el agotamiento de la degranulación ante múltiples estímulos antigénicos y el déficit de opsoninas²⁵³⁻²⁵⁴. Finalmente, se ha observado que la función de los monocitos de sangre periférica en estos pacientes, valorada por la capacidad de fagocitosis y lisis intracelular de *Candida albicans*, se encuentra significativamente deprimida con respecto a los controles sanos²⁵⁵.

Con respecto a la inmunidad humoral, en la cirrosis está conservada la inmunidad humoral específica, con producción de títulos elevados de anticuerpos. Por el contrario, la inmunidad inespecífica está profundamente alterada. Se ha demostrado la existencia de déficits importantes en las principales opsoninas, como complemento^{254,256} y fibronectina²⁵⁷. También se ha demostrado en la cirrosis, por último, alteración en la activación y proliferación de los linfocitos T²⁵⁸⁻²⁵⁹ y de la actividad citotóxica *natural killer*²⁶⁰.

3.6. Alteraciones de la inmunidad del líquido ascítico

El tercer y último eslabón en la cadena de acontecimientos que conducen a la aparición de PBE consiste en la colonización del líquido ascítico por parte de los gérmenes translocados desde la luz intestinal y transportados por la circulación sistémica. En presencia de alteraciones de la inmunidad local peritoneal que impidan la erradicación de la colonización, dichos gérmenes serán capaces de desarrollar la PBE. Se desconoce el mecanismo íntimo del paso de los microorganismos de la sangre a la ascitis, aunque se asume que se produciría desde los mismos sinusoides hepáticos o

desde los linfáticos hepáticos y esplácnicos, lugares desde donde se genera la ascitis. Seguidamente, la aparición de la PBE dependerá no solamente de la mera colonización bacteriana sino también de las características de la inmunidad local del huésped, fundamentalmente, de la capacidad opsónica y bactericida del líquido ascítico reflejada en la concentración de proteínas y de C_3 ^{73,265-267}.

Como ya se ha señalado al hablar de las alteraciones de la inmunidad sistémica, aproximadamente dos tercios de los pacientes con cirrosis y ascitis presentan una disminución de la actividad plasmática total del complemento²⁶⁴. Asimismo, las concentraciones séricas de C_3 , C_4 y la actividad hemolítica de complemento están disminuidas en la cirrosis descompensada con respecto a los controles²⁶⁸. En el mismo estudio, el análisis multivariado demostró que las concentraciones bajas de C_3 eran un factor predictivo significativo respecto a la aparición de infección bacteriana y de mortalidad²⁶⁸. Otros estudios coinciden en destacar el valor de los niveles de C_3 en líquido ascítico como un excelente predictor del riesgo de PBE^{264,266-267}. Dado que la ascitis de la cirrosis es un ultrafiltrado del plasma, es lógico que la capacidad opsónica del líquido ascítico del paciente cirrótico esté disminuida respecto a la de la ascitis de otras etiologías, debido a que las concentraciones de inmunoglobulinas y de complemento son significativamente menores^{261-262,264}. Se ha sugerido que la inducción de diuresis en los pacientes con cirrosis y ascitis, al incrementar la concentración de complemento en el líquido ascítico y, por consiguiente, la capacidad bactericida del mismo, puede constituir un mecanismo protector frente a la aparición de PBE²⁶³ y frente a la recidiva de la misma²⁶⁶. A diferencia del tratamiento diurético, la paracentesis evacuadora no aumenta la capacidad opsónica del líquido ascítico. Sin embargo, en contra de lo que cabría esperar, esta diferencia respecto a la inducción de mayor capacidad opsónica del líquido ascítico entre ambos tratamientos no se traduce en un aumento de la probabilidad a corto o largo plazo de presentar PBE en los pacientes que reciben paracentesis evacuadora con respecto a los que reciben diuréticos⁷¹. Por el contrario, hay datos a favor de que la DIS, al disminuir la flora aerobia intestinal y disminuir así el paso de enterobacterias a la circulación sistémica y a la ascitis, disminuye el consumo de factores de complemento y aumenta los niveles séricos y en líquido ascítico de C_3 ²⁶⁹. Desde un punto práctico, la concentración de proteínas en líquido ascítico permite una aproximación sencilla de la capacidad opsónica del líquido

ascítico. Una concentración de proteínas en líquido ascítico inferior a 1 g/dl ha demostrado ser un buen predictor del riesgo de desarrollo de PBE^{69,70,72-73}.

3.7. Circunstancias que pueden favorecer la TB por un mecanismo multifactorial

3.7.1. Isquemia intestinal

La isquemia intestinal ha sido uno de los factores más ampliamente evaluados en los estudios de TB. La hipoperfusión y la hipoxemia intestinal pueden ser producidas por múltiples causas, entre las que destacan el shock hipovolémico, la endotoxemia y la inestabilidad hemodinámica propia de las situaciones críticas (politraumatismos, grandes quemados). La patogenia de las lesiones observadas durante las situaciones de hipoperfusión es doble. Además de la lesión directa producida por la isquemia, se ha observado la formación de radicales libres durante el periodo de reperfusión de la pared intestinal, que pueden dañar la integridad de la barrera mucosa. El shock hipovolémico es uno de los factores más relacionados con la aparición de TB. Estudios en animales de experimentación sometidos a shock hipovolémico han demostrado una incidencia global de TB significativamente superior frente a la observada en controles sanos^{146,153,158-159,162}. Por otra parte, también se ha observado que las ratas con hipertensión portal sometidas a shock hipovolémico presentan una mayor incidencia de TB que las ratas con hipertensión portal sin shock^{162,185}. El mismo fenómeno se ha observado en un modelo experimental de rata cirrótica con ascitis¹⁷⁶. La patogenia del proceso de TB durante el shock hipovolémico es, probablemente, multifactorial. Por un lado, la isquemia sufrida por la pared intestinal puede favorecer el paso de bacterias y de endotoxinas a través del epitelio. De hecho, se han observado lesiones de la mucosa intestinal, en forma de necrosis y soluciones de continuidad y alteraciones de la permeabilidad intestinal a las 2 y 24 horas de producida la agresión¹⁵⁹. La extensión de las lesiones está en relación directa con la duración del shock¹⁵⁸. Por otro lado, la hipovolemia se asocia frecuentemente con la presencia de endotoxemia, fenómeno claramente predisponente a la TB¹⁵⁷. Por último, el shock hipovolémico deteriora profundamente el sistema inmunitario. Hay evidencias de que después del shock la capacidad del SRE de aclarar bacterias y endotoxinas de la sangre y de la inmunidad

peritoneal para eliminar bacterias colonizadoras de la ascitis están sustancialmente alteradas²⁷⁰⁻²⁷¹.

3.7.2. Endotoxemia

Las endotoxinas se encuentran en cantidades apreciables en la luz intestinal como consecuencia de la lisis de la pared celular de los gérmenes gramnegativos presentes en la flora intestinal normal. El paso de endotoxinas a sangre periférica es frecuente después de un traumatismo mecánico o térmico y en casos de sepsis²⁷². En modelos experimentales se ha demostrado la asociación entre endotoxemia en sangre periférica y TB^{157,163}. La translocación de las endotoxinas se produce, de forma similar a la de las bacterias, a través del enterocito, apareciendo en la lámina propia de forma libre o en el interior de los macrófagos. Desde aquí difunden a la submucosa y entre los espacios intercelulares de la pared muscular hasta la serosa¹⁴⁸. El drenaje de las endotoxinas se puede vehiculizar tanto por la circulación portal como por la linfática²⁷².

El mecanismo por el cual la endotoxemia promueve la TB no está establecido, pero se cree que están implicados numerosos procesos: a) alteración de la flora intestinal favoreciendo el sobrecrecimiento de gérmenes gramnegativos cecales (por hipoperfusión o por alteraciones de la motilidad); b) alteración de la inmunidad del huésped (activación de linfocitos T) y depresión del SRE hepático y c) aumento de la permeabilidad intestinal, posiblemente secundaria a mediadores que se liberarían desde los macrófagos o por activación del complemento. En cualquier caso, un aspecto que parece crucial es la capacidad de la endotoxina para inducir a los macrófagos tisulares hacia la generación de citocinas proinflamatorias como TNF- α o interleucina 6 (IL-6), con efectos moduladores complejos sobre la respuesta inmune, capaces de estimular la síntesis de moléculas proinflamatorias.

En la cirrosis, se ha encontrado un gradiente en el nivel de endotoxinas entre la circulación portal y la sistémica en pacientes sometidos a cirugía derivativa²⁷³ y se ha observado un aumento en el contenido de TNF- α en los ganglios mesentéricos de ratas cirróticas con ascitis y TB²⁷⁴. En definitiva, el paso de gérmenes o de endotoxinas de forma crónica, sea continua o episódica, que se produce en los pacientes con cirrosis, somete al sistema inmune a una presión antigénica y a una exposición a

moléculas proinflamatorias de forma prolongada, que conducirá a un estado de activación inadecuada de células accesorias, monocitos y linfocitos. En sangre periférica de pacientes y modelos experimentales de cirrosis se han demostrado alteraciones en los niveles plasmáticos de diferentes citocinas e incremento de la expresión de marcadores de superficie leucocitarios asociados a activación celular²⁷⁵⁻². De hecho, se ha observado que los pacientes con niveles basales elevados de TNF- α en líquido ascítico presentan una mayor probabilidad de desarrollar PBE²⁸⁰. Por otra parte, valores elevados de TNF- α podrían agravar el daño hepático en el transcurso de la cirrosis al ejercer efectos apoptóticos directos sobre los hepatocitos²⁸¹.

3.7.3 Malnutrición

La malnutrición energético-proteica (MEP) se ha implicado en la aparición de TB a través de múltiples mecanismos. En primer lugar, la MEP altera en modelos experimentales la flora cecal favoreciendo el sobrecrecimiento de gérmenes gramnegativos²¹³, disminuyendo el recuento de lactobacilos y de anaerobios fecales¹⁶⁰ o incrementando la adherencia de coliformes a la mucosa colónica²¹³. En segundo lugar, algunos estudios han demostrado que la MEP altera la integridad de la mucosa intestinal. Entre estas alteraciones destaca la atrofia de la mucosa intestinal con disminución de la altura de las vellosidades y del grosor y profundidad de las criptas¹⁶³. Otros factores dietéticos pueden influir sobre la incidencia de TB. Las dietas ricas en fibra, por ejemplo, tienen un efecto preventivo sobre la TB, por mecanismos poco conocidos y probablemente relacionados con la prevención del SBI y la estimulación de mecanismos tróficos para la mucosa intestinal^{212,282}. Por otra parte, la nutrición parenteral total y la nutrición enteral elemental predisponen a la TB al producir, entre otros factores, atrofia de la mucosa intestinal y alteraciones de la inmunidad local^{169,212,283}.

La MEP es muy frecuente entre los individuos cirróticos, estimándose, por ejemplo, que está presente en un 55-90% de los pacientes hospitalizados^{259,284}. En un modelo experimental de rata cirrótica con ascitis la PBE fue significativamente más frecuente en los animales malnutridos, asociándose, en todos los casos, con la presencia de TB¹⁸⁶.

3.8. Otros factores causales no relacionados con la translocación bacteriana intestinal

El paciente cirrótico requiere, en el curso de su enfermedad, numerosos ingresos hospitalarios que conllevan con frecuencia la aplicación de procedimientos invasivos que permiten a los gérmenes sortear la barrera pasiva cutáneo-mucosa. Es bien conocido que el sondaje uretral favorece en gran manera las infecciones del tracto urinario. A este respecto, ha podido comprobarse que en prácticamente el 50% de los pacientes cirróticos con infección urinaria se recoge este antecedente. Las infecciones urinarias pueden, a través de la aparición de sepsis, ser el origen de los gérmenes finalmente causantes de una PBE. Una neumonía puede ser el foco primario de la bacteriemia y posterior desarrollo de PBE en un número significativo de aquellas causadas por *S. Pneumoniae*²⁸⁵. Lo mismo sucede con los catéteres endovenosos que pueden causar infecciones cutáneas y bacteriemias. La derivación peritoneovenosa de LeVeen para tratamiento de la ascitis refractaria ocasiona complicaciones infecciosas hasta en un 20% de los pacientes, circunstancia que dificulta su uso generalizado^{75,286}.

No puede afirmarse que la aplicación de técnicas endoscópicas puede conducir a la aparición de PBE. No obstante, algunos autores han sugerido que tanto la esclerosis de varices²⁸⁷ como la colonoscopia²⁸⁸ y otras técnicas endoscópicas²⁸⁹ pueden ser la puerta de entrada de gérmenes que desarrollen una PBE. Sin embargo, la mayoría de las PBE que suceden en las 2 semanas siguientes a una esclerosis se producen tras una sesión con indicación urgente (dentro de las primeras 24 horas de la hemorragia) siendo, por el contrario, un acontecimiento muy raro tras una sesión de esclerosis electiva. Ello sugiere que la aparición de PBE tras una esclerosis puede tener más relación con la presencia de la hemorragia que con el propio procedimiento endoscópico²⁹⁰. Tras la realización de una sesión de ligadura con bandas, la bacteriemia es relativamente frecuente, pero suele estar causada por gérmenes grampositivos y es dudosa su relación con la aparición de PBE. Se ha evaluado prospectivamente el posible papel de la colonoscopia en la aparición de infecciones en la cirrosis sin conseguirse demostrar que induzca bacteriemia²⁹¹.

La paracentesis terapéutica no aumenta la probabilidad de presentar PBE⁷¹ y su uso repetido en el contexto de una ascitis refractaria no se acompaña de una mayor incidencia de PBE. No obstante, se han registrado un 2,5% de bacterioascitis asintomáticas postparacentesis²⁹².

Por lo que respecta a la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), se ha citado hasta un 20% de infecciones bacterianas tras su implantación, hecho que aconsejaría la adopción de profilaxis antibiótica sistemática. Un estudio reciente muestra una disminución de la incidencia de infecciones hasta en un 2,6% tras el uso sistemático de ceftriaxona endovenosa antes del procedimiento²⁹³.

4. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en la cirrosis y su implicación en la patogenia de la PBE

4.1. Flora bacteriana intestinal normal y sobrecrecimiento bacteriano intestinal

El tracto gastrointestinal del recién nacido es estéril, siendo el medio externo el origen de la flora entérica, iniciándose la contaminación en el canal del parto. En las primeras horas se establecen coliformes y estreptococos y durante los siguientes días lactobacilos anaerobios y enterococos. Los Bacteroides no aparecen por primera vez hasta los 10 días del nacimiento, aunque proliferan con rapidez durante las siguientes 2 semanas. Coincidiendo con el aumento de la flora anaerobia se produce una disminución del número de coliformes hasta constituirse una flora similar a la del adulto, aproximadamente 1 mes después del nacimiento²⁹⁴. Este proceso de colonización bacteriana se produce en sentido oro-anal, como queda evidenciado por el hecho de que en neonatos con obstrucciones congénitas del intestino delgado se halla flora fecal inmediatamente proximal a la obstrucción, mientras que el resto del intestino permanece estéril²⁹⁵. Desde el estómago hasta el colon, el entorno se hace progresivamente más alcalino y anaeróbico. Dado que en la composición de la flora entérica desempeña un papel determinante el pH y el potencial redox, este hecho es determinante para explicar la progresiva preponderancia de la flora anaerobia estricta²⁹⁵.

El estómago y el intestino delgado contienen normalmente cantidades pequeñas de bacterias, de tal manera que en aproximadamente un tercio de los individuos no se identifica ningún crecimiento bacteriano. La densa población bacteriana de la cavidad oral, fundamentalmente anaerobios de los géneros *Peptoestreptococcus*, *Fusobacterium* y *Bacteroides*, puede pasar con la saliva hacia el estómago. Sin embargo, los gérmenes de esta procedencia son destruidos en su casi totalidad por la secreción ácida gástrica²⁹⁶. La microflora del estómago es, por tanto, escasa, con una concentración generalmente inferior a 10.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por ml, y predominantemente aerobia y gram-positiva. Las especies más frecuentemente aisladas pertenecen a los géneros *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Lactobacillus*. La microflora

del intestino delgado proximal es similar a la del estómago, aunque la concentración de bacterias es algo mayor situándose entre 10^3 - 10^5 UFC/ml. A este nivel siguen predominando los gérmenes aerobios grampositivos, aunque ya pueden aislarse coliformes en pequeño número (concentración inferior a 10^3 UFC/ml). Los anaerobios estrictos están todavía ausentes en este tramo de tubo digestivo²⁹⁴⁻²⁹⁵. Hay que tener en cuenta que la concentración yeyunal de bacterias puede incrementarse de forma transitoria en el periodo postprandial debido a la deglución de flora de origen orofaríngeo. En el íleon distal, donde el pH se sitúa por encima de 7 y el potencial redox comienza a hacerse francamente negativo, se produce la transición entre la escasa flora aerobia del estómago e intestino delgado proximal y la abundante población anaerobia del colon. La concentración de gérmenes asciende hasta 10^5 - 10^9 UFC/ml y se aíslan, de forma regular y en número significativo, enterobacterias gramnegativas y anaerobios estrictos de tipo colónico. Finalmente, superada la válvula ileocecal la concentración de bacterias se incrementa de forma exponencial, alcanzándose cifras de 10^9 - 10^{12} UFC/ml. Predominan aquí los anaerobios estrictos: *Bacterioides*, *Lactobacillus* anaerobios, *Bifidobacterium*, cocos grampositivos anaerobios (peptococos y peptoestreptococos), y *Clostridium*. Sin embargo, y este es un dato relevante en el contexto de la patogenia de la PBE, se hallan también de forma regular enterococos y varias especies de enterobacterias²⁹⁴⁻²⁹⁵. Aunque la proporción numérica entre gérmenes anaerobios y aerobios colónicos es de 10.000:1, la presencia de gérmenes aerobios es clave en el mantenimiento del ecosistema colónico, ya que contribuyen a mantener la negatividad del potencial redox.

La flora comensal tiene un papel muy relevante en la fisiología intestinal. En su ausencia se producen cambios significativos en la histología de la mucosa, como se ha comprobado en animales desarrollados en un ambiente estéril. Las vellosidades presentan una mayor longitud y una distribución más regular, mientras que la profundidad de las criptas es menor. Asimismo se hallan reducidas la infiltración leucocitaria de la lámina propia, el número y tamaño de las placas de Peyer, el número de figuras mitóticas en el epitelio de las criptas y la tasa de regeneración epitelial²⁹⁷. Tras permitir la colonización bacteriana, la mucosa intestinal de estos animales adquiere las características "normales". Aunque la actividad de las peptidasas y disacaridasas de los enterocitos parece estar aumentada en un ambiente libre de gérmenes, no hay

evidencias que indiquen que ello conlleve un aumento significativo en la capacidad de absorción de nutrientes. Pero el aspecto más importante de la flora bacteriana intestinal es su acción sobre el metabolismo intraluminal de diferentes sustancias: producen la desconjugación de las sales biliares y realizan la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios, desconjugan las hormonas esteroides y permiten la circulación enterohepática de andrógenos y estrógenos, participan en la oxidación del colesterol y la conversión de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos hidroxilados y ramificados, sintetizan amonio a partir de proteínas y urea, fermentan los carbohidratos no absorbibles o no absorbidos formando ácido acético, propiónico, butírico y láctico, así como metano e hidrógeno y pueden metabolizar fármacos administrados por vía oral pudiendo interferir en su biodisponibilidad. Todas estas acciones tienen importantes repercusiones en el funcionamiento normal del organismo, así como en la patogenia de algunas situaciones patológicas, como la encefalopatía hepática, y son el fundamento de algunas herramientas diagnósticas ampliamente utilizadas como las diferentes pruebas del aliento.

4.2. Concepto de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

El SBI se define simplemente como el aumento de la concentración bacteriana intestinal por encima de los valores considerados normales. Como concepto, la posibilidad de existencia de SBI se restringe al intestino delgado dado que, como se ha comentado, la concentración bacteriana en el colon es ya extremadamente elevada en condiciones normales. En los casos en los que el SBI es tan intenso que interfiere de forma grave con la absorción de nutrientes o causa lesión directa del enterocito se produce un cuadro clínico típico de malabsorción que se ha denominado clásicamente *“síndrome del asa ciega”* o simplemente *“síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal”*. Debe aclararse que, en el presente texto, el término SBI no hace referencia a este síndrome sino a la definición citada arriba. El dintel establecido para considerar la existencia de SBI dependerá del tramo de intestino considerado. Así, en el intestino delgado proximal una concentración de bacterias superior a 10^4 puede considerarse anormal. Mientras que en el intestino delgado distal concentraciones de hasta 10^5 ó 10^8 entran dentro de los límites esperables. Por otra parte, además del aspecto meramente cuantitativo, debemos considerar las características de la composición de la flora bacteriana. En los pacientes con SBI la flora intestinal puede adquirir características

superponibles a las de la flora colónica, predominando los *Bacteroides* y los *Lactobacillus* anaerobios, pero con presencia asimismo de enterobacterias y enterococos en concentraciones elevadas²⁹⁵. Por tanto, dentro de lo que entendemos por SBI, puede integrarse tanto el mero aumento numérico de gérmenes habitualmente presentes en el intestino delgado, por ejemplo, flora de origen orofaríngeo en duodeno y yeyuno, o bien un cambio en la composición de la misma adquiriendo las características de la flora colónica. Ambos tipos de sobrecrecimiento parecen inducir diferentes respuestas histológicas en la mucosa intestinal, aunque no está claro cuál es la trascendencia clínica de este hecho²⁹⁶. El SBI compuesto por la aparición de flora de tipo colónico en tramos altos de intestino delgado es el que se asocia a alteración de la motilidad intestinal, no sucediendo lo mismo en el SBI causado por el aumento de la flora de tipo orofaríngeo³⁰⁰. La composición de la flora bacteriana hallada en el SBI ha sido estudiada de forma exhaustiva por *Bouhnik et al.*²⁹⁸ en el fluido yeyunal de 63 pacientes con síndrome de SBI confirmándose en 55 (UFC > 10⁵/ml). El número medio de géneros aislados fue de 4.6 ± 0.8 y las principales bacterias aerobias aisladas fueron: *Streptococcus* (71%), *Escherichia coli* (69%), *Staphylococcus* (25%), *Micrococcus* (22%), *Klebsiella* (20%) y *Proteus* (11%). En cuanto a flora anaerobia, las principales géneros aislados fueron: *Lactobacillus* (75%), *Bacteroides* (29%), *Clostridium* (25%), *Veillonella* (25%), *Fusobacterium* (13%) y *Peptostreptococcus* (13%).

4.3. Situaciones clínicas asociadas a sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Las circunstancias clínicas que se asocian con frecuencia a la presencia de SBI pueden agruparse según su mecanismo causal en varios grupos:

- 1) Estasis del contenido intestinal por alteraciones estructurales del intestino, sean anatómicas o postquirúrgicas. En este grupo se incluyen la gastrectomía tipo Billroth II y las anastomosis intestinales termino-laterales (que constituyen la clásica "asa ciega"), las estenosis intestinales de cualquier origen y los divertículos duodeno-yeyunales. En el caso de las fístulas entero-entéricas y en las anastomosis latero-laterales el mecanismo causal no sería tanto la estasis como la recirculación continua del contenido intestinal.

2) Estasis del contenido intestinal debido a alteraciones motoras. Aquí se incluyen aquellas entidades que ocasionan alteraciones importantes en la capa muscular o en la inervación intestinal, como la esclerodermia, la pseudoobstrucción intestinal o la neuropatía autonómica. Alteraciones menores en la motilidad intestinal, en concreto aquellas que afectan al complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI) pueden causar también SBI, que explicarían la frecuencia de SBI en individuos ancianos sin alteraciones estructurales intestinales³⁰¹⁻³⁰² y, como se discutirá mas adelante, en la cirrosis.

3) Déficit de secreciones intestinales con capacidad de regular el contenido bacteriano intestinal. En este grupo, la circunstancia más frecuente es la hipoclorhidria, con frecuencia inducida por el uso de omeprazol³⁰³. También se incluirían en este grupo las inmunodeficiencias que ocasionen disminución de la producción local de inmunoglobulinas³⁰⁴ y, dada la capacidad antibacteriana de la secreción pancreática, las enfermedades que cursen con insuficiencia pancreática exocrina³⁰⁵.

En la actualidad, el SBI debido a alteraciones estructurales gastrointestinales (el clásico síndrome del “asa ciega”) es poco frecuente. En un estudio retrospectivo, se observó que el 90% de los casos con test de xylosa-¹⁴C patológico eran debidos a gastroparesia, síndrome de intestino irritable y pancreatitis crónica³⁰⁶.

4.4. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal y translocación bacteriana en la cirrosis

En diferentes estudios se ha observado que el SBI de enterobacterias aerobias induce la aparición de TB^{140,142-143,150,156,164-166}, mientras que la flora anaerobia actúa como mecanismo de control. En modelos animales en los que se inoculan en el intestino determinadas especies bacterianas, se ha constatado que el número de gérmenes translocados se correlaciona directamente con la cantidad de gérmenes presentes en la luz intestinal y en la flora fecal^{143,197}

Se ha demostrado un aumento de la concentración bacteriana intestinal en varios modelos animales de hepatopatía: fibrosis hepática e hipertensión portal inducida por dimetilnitrosamina¹⁶⁵, insuficiencia hepática aguda^{161,181,183-184} y cirrosis inducida por

Cl₄C^{173,179}. En la mayoría de ellos, se encontró asociación entre presencia de SBI y TB^{165,173,179,181,183}. Son especialmente destacables los resultados obtenidos en los estudios que han utilizado el modelo de cirrosis por Cl₄C, ya que es el que mejor reproduce la patogenia de la PBE humana. *Guarner et al.*¹⁷³ hallaron un incremento significativo del recuento cecal de bacterias aerobias en las ratas cirróticas con TB con respecto a las ratas cirróticas sin TB y a las ratas sin cirrosis. Estos resultados han sido confirmados en un estudio posterior utilizando el mismo modelo¹⁷⁹.

Es conocida desde hace muchos años la existencia de una elevada frecuencia de SBI en los pacientes con cirrosis. En los primeros estudios, en los que se cultivó el aspirado yeyunal obtenido por intubación, se aislaron concentraciones significativamente elevadas de coliformes en el 75% y 50% de sendos grupos de pacientes cirróticos³⁰⁸⁻³⁰⁹. Posteriormente, otros 8 estudios han evaluado la presencia de SBI en la cirrosis. De ellos, sólo en 4³¹⁰⁻³¹³ se utilizó como método diagnóstico el cultivo del contenido yeyunal obtenido por aspiración, sea mediante colocación de sonda yeyunal o mediante yeyunoscoopia, obteniéndose prevalencias elevadas de SBI (hasta del 73%). Por el contrario, en los estudios que utilizaron métodos indirectos (pruebas del aliento con glucosa-H₂, lactulosa-H₂, glicocolato-¹⁴C), la prevalencia es bastante inferior, entre un 30%-45%^{310-312,314-317}. Esta discrepancia es atribuible a la elevada frecuencia de falsos negativos que deparan las técnicas de diagnóstico indirectas. De hecho, en los estudios en los que se utilizaron tanto cultivo del líquido yeyunal como técnicas indirectas, el primero demostró tener una mayor sensibilidad³¹⁰⁻³¹². En cualquier caso, en todos los estudios que contaban con un grupo de controles sanos, la prevalencia de SBI fue significativamente superior en los pacientes cirróticos^{310,314-315}. Adicionalmente, en dos estudios realizados en pacientes alcohólicos, en los que se incluía un buen número de cirrosis de etiología alcohólica, se identificó SBI mediante cultivo de aspirado yeyunal en el 48,1% y mediante prueba del aliento de hidrógeno en el 37,8% de los casos³¹⁸⁻³¹⁹. La aparición de SBI en la cirrosis parece hallarse en relación con la progresión de la enfermedad, pues se ha encontrado relación con el grado de Child^{310,314-315} y la presencia de ascitis³¹⁴.

Por lo que respecta a la relación entre SBI y TB o PBE, en el estudio de Casafont et al.³¹⁴ se observó que la presencia de PBE fue significativamente más frecuente en aquellos pacientes con SBI (30%). En un trabajo posterior, se halló

asimismo una mayor prevalencia de SBI en aquellos sujetos con antecedentes de PBE (68,2% frente a 17,4%; $P < 0.01$)³¹⁶. Otro estudio más reciente, sin embargo, no ha encontrado relación entre presencia de SBI y aparición de PBE³¹³.

Los posibles factores causales de la elevada prevalencia de SBI en la cirrosis son diversos. Se ha atribuído un papel predominante al alcohol^{314,318-320}, aunque otros autores no hallan relación con su consumo^{310,321}. Otro factor involucrado es la disminución de la secreción gástrica, habiéndose encontrado en varios estudios una clara relación entre SBI e hipoclorhidria o tratamiento con antiseoretos^{311,313,318}. Finalmente, el tercer mecanismo implicado sería la alteración de la motilidad intestinal, concretamente de la fase III del CMMI, que conduciría a un enlentecimiento del tránsito intestinal con la consiguiente estasis de su contenido que favorecería la aparición de SBI. Las evidencias existentes acerca de este último aspecto se revisarán en el apartado que aborda las alteraciones de la motilidad intestinal en la CH.

4.5. Factores reguladores de la población bacteriana intestinal.

4.5.1. Secreción ácida gástrica.

Desde hace años se sabe que la secreción ácida gástrica es un mecanismo fundamental para mantener bajos los niveles de población bacteriana presentes en la propia cavidad gástrica y en los tramos altos de intestino delgado, ya que la mayoría de los gérmenes originarios de orofaringe que llegan a la cavidad gástrica son destruidos por dicha secreción^{296,322-323}. Este hecho se hizo evidente al evaluar la flora intestinal en pacientes que habían sido sometidos a gastrectomías totales o parciales, que presentan recuentos bacterianos intestinales sustancialmente superiores a los obtenidos en los individuos control³²⁴⁻³²⁵. En modelos animales de hipoclorhidria genética o inducida farmacológicamente, también se comprueba el incremento de la flora intestinal³²⁶. Desde la incorporación de los inhibidores de la secreción gástrica al arsenal terapéutico disponible se ha desarrollado un considerable interés en conocer su posible repercusión sobre la flora bacteriana intestinal. Así, se han objetivado cifras anormalmente elevadas de bacterias en el jugo gástrico de individuos en tratamiento de mantenimiento con omeprazol por enfermedad por reflujo gastroesofágico³²⁷. Más recientemente se ha evaluado en un estudio prospectivo y controlado el contenido bacteriano del fluido

duodenal en un grupo de pacientes ambulatorios tratados con omeprazol, demostrándose la aparición frecuente de sobrecrecimiento bacteriano tanto de tipo oral como fecal³⁰³. Como era de esperar, dada su diferente potencia antisecretora, la aparición de SBI es significativamente más frecuente en los tratados con omeprazol que con ranitidina³²⁸. Aunque se ha descrito la asociación entre SBI inducido por hipoclorhidria e inflamación gástrica³²⁶, para otros autores, sin embargo, no está clara la trascendencia clínica de el SBI inducido por aclorhidria o gastrectomía³²⁵. En el caso concreto de la cirrosis, en varios estudios se ha asociado hipoclorhidria con SBI^{311,313,318}. Este hecho puede tener relevancia, si se considera el elevado número de pacientes cirróticos que, por diversos motivos, reciben tratamiento con omeprazol durante periodos prolongados.

4.5.2. Secreción biliopancreática

Otras secreciones entéricas no parecen tener una influencia tan clara como la gástrica en la regulación de la población bacteriana intestinal³²⁹. No obstante, dado que la secreción pancreática posee actividad antibacteriana³⁰⁵, se ha argumentado que su disminución podría explicar la frecuencia de SBI en la pancreatitis aguda³³⁰ y crónica³³¹. Sin embargo, otros factores, como la presencia de alteraciones motoras intestinales, también podrían estar implicados en la aparición de SBI en la pancreatitis³³². Las sales biliares, por otra parte, poseen propiedades bacteriostáticas y capacidad de unión a endotoxinas. La ictericia obstructiva, de hecho, se reconoce como una causa de TB¹⁶¹. Pero, de nuevo, alteraciones en la motilidad intestinal asociadas a la ictericia obstructiva pueden ser la causa de la presencia de SBI³³³.

4.5.3. Interacciones entre poblaciones bacterianas.

Como ya se ha señalado, la población bacteriana predominante en el intestino son anaerobios pertenecientes a los géneros *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Fusobacterium*, mientras que *Escherichia coli* y estreptococos aerotolerantes constituyen la flora acompañante. Numerosos microorganismos son incapaces de colonizar el intestino por el "efecto barrera" ejercido por esta microflora comensal normal³³⁴. Así pues, la microflora normal colabora con el sistema inmunitario proporcionando resistencia a la colonización contra microorganismos

patógenos exógenos. Son varios los tipos de interacciones que pueden establecerse entre las distintas poblaciones bacterianas intestinales: competencia por los nutrientes, alteración del pH o el potencial redox intraluminal, producción de metabolitos tóxicos, etc. Se ha demostrado *in vitro* que *Lactobacillus* es capaz de inhibir el crecimiento de organismos potencialmente patógenos como *Staphilococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* y *Helicobacter pylori*. En el mismo sentido, se ha observado que la colonización intestinal por *E. coli* en el contexto de una pancreatitis aguda experimental depara una inversión de la relación *E. coli* / *Lactobacillus* y que ello se asocia con una mayor incidencia de TB³³⁰. Se ha sugerido que *Lactobacillus* puede contribuir a mantener la resistencia a la colonización mediante la producción de ácidos láctico y acético, peróxido de hidrógeno y sustancias antimicrobianas³³⁴⁻³³⁵.

4.5.4. Administración de antibióticos

La causa más frecuente de modificación de la flora intestinal normal en los pacientes hospitalizados es la administración de antibióticos³³⁶⁻³³⁷. Los antibióticos pueden actuar sobre la flora intestinal por varios mecanismos: absorción incompleta de algún antimicrobiano administrado por vía oral, secreción del fármaco por la bilis o secreción a partir de la mucosa intestinal. Independientemente de su vía de llegada, los agentes antibióticos pueden producir una alteración en el equilibrio de la microflora intestinal normal que puede conducir al sobrecrecimiento de determinadas especies y a la aparición de microorganismos resistentes, que no sólo pueden ser responsables de infecciones importantes, sino que, además, pueden transmitir factores de resistencia a otras especies bacterianas³³⁸. No obstante, la manipulación del contenido bacteriano intestinal mediante la administración de antibióticos que actúen preferentemente sobre coliformes y otros gérmenes aerobios respetando a los anaerobios estrictos, es decir, la DIS, es la premisa sobre la que se ha basado la prevención de la TB y la PBE en la cirrosis hasta el momento actual.

4.5.5. Modificaciones dietéticas

Son escasas las evidencias acerca de modificaciones de la flora intestinal inducidas por modificaciones dietéticas²⁹⁵. Hay que tener en cuenta que la población microbiana intestinal no sólo depende de la dieta como fuente de nutrientes, sino

también de las células intestinales descamadas o de las propias secreciones gastrointestinales. Además, la mayor parte de los nutrientes de la dieta son absorbidos antes de su llegada al colon. Por todo ello, no es sorprendente que modificaciones marcadas en la dieta tengan escaso impacto sobre la composición bacteriana intestinal. La administración de fibra, aspecto que se abordará más adelante, si es capaz de influir en la flora intestinal, especialmente en asociación con probióticos.

4.5.6. Motilidad intestinal

La motilidad intestinal interdigestiva, concretamente la fase III del complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI) es, sin lugar a dudas, la principal responsable del mantenimiento de la flora intestinal dentro de los límites de la normalidad²⁹⁵. En el siguiente apartado se revisa específicamente este aspecto.

5. Alteraciones de la motilidad intestinal en la cirrosis y su implicación en el SBI y la TB

5.1. Influencia de la motilidad intestinal en el contenido bacteriano intestinal

5.1.1. Motilidad intestinal normal: complejo motor migratorio interdigestivo

En el intestino delgado se producen dos patrones de motilidad claramente diferenciados. Uno aparece en el periodo postprandial, mientras que el segundo tiene lugar en el periodo interdigestivo. Tras la ingestión, se producen contracciones concéntricas, frecuentes e iniciadas a diferentes niveles, que progresan caudalmente una distancia variable. Cuatro o 6 horas después de la ingestión se establece un nuevo patrón motor que persistirá hasta la siguiente comida. Este patrón motor se describió en los años setenta y fue denominado complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI)³³⁹⁻³⁴⁰. Consiste en un ciclo de fluctuaciones periódicas en la actividad motora en el que pueden distinguirse tres fases diferenciadas³⁴¹. La fase I es un periodo quiescente de completa inactividad o de actividad motora leve. Es la fase más larga del ciclo, ocupando el 80% del tiempo total. En la fase II, con una duración del 20% del ciclo, se produce una actividad intermitente y desorganizada, con contracciones concéntricas aisladas o agrupadas en pequeñas salvas. Finalmente, la fase III, que ocupa únicamente el 5% de la duración total del ciclo, consiste en la aparición brusca de contracciones concéntricas que aparecen con la máxima frecuencia y amplitud posibles y se organizan de forma regular en ondas consecutivas. Tras la fase III aparece un corto periodo de transición, en el que los potenciales de acción son de nuevo intermitentes, también denominado fase IV. En los humanos la periodicidad del ciclo completo se sitúa entre los 90-100 minutos, por lo que puede estimarse la duración de la fase III en unos 5 minutos. Un aspecto importante es que el ciclo motor descrito se produce de forma consecutiva a lo largo del intestino delgado en dirección craneo-caudal, de manera que cuando la fase III alcanza el íleon terminal se inicia de nuevo en el duodeno proximal. Este fenómeno de desplazamiento de la actividad motora en dirección caudal es el motivo por el que este patrón se ha denominado *migratorio*. La marcada diferencia en el patrón motor intestinal observada entre los periodos postprandial e interdigestivo es la

consecuencia de los diferentes requerimientos fisiológicos en cada una de estas situaciones. Después de la ingestión la actividad motora tiene como objetivo fundamental conseguir una mezcla y propulsión correcta del contenido alimentario. Por el contrario, entre las comidas no hay necesidad de mezclar o hacer progresar el contenido intestinal, lo que se traduce en que durante la mayor parte de este periodo la actividad sea prácticamente nula (fase I, 80% del ciclo). No obstante, incluso en el intestino en reposo se produce una acumulación de secreciones, detritus celulares y bacterias. La fase III, que se caracteriza por la agrupación de las ondas contráctiles propulsivas más intensas, tiene precisamente como objeto conseguir la rápida evacuación de estos elementos. Debido a esta función de aclaramiento de la luz intestinal de materiales inútiles o nocivos es por lo que el CMMI, y más concretamente la fase III, ha sido denominada como *housekeeper* intestinal.

5.1.2. Evidencias de la relación entre alteraciones de la motilidad, SBI y TB

Diversos estudios experimentales y en humanos han aportado evidencias claras acerca de la relación existente entre la alteración de la motilidad intestinal interdigestiva, en especial de la fase III del CMMI, y la aparición de SBI^{164,342-345}. Así, la inhibición farmacológica de la fase III del CMMI en ratas conduce a un aumento significativo del número de gérmenes en duodeno e íleon que vuelve rápidamente a la normalidad tras la supresión del fármaco³⁴³. En estudios posteriores, realizados también en ratas, se comprobó que la inhibición del CMMI mediante administración de morfina se acompañaba no sólo de SBI a nivel duodenal, sino que también conducía a una mayor incidencia de TB^{164,344}. Se ha obtenido, incluso, una correlación significativa entre la duración de la fase III del CMMI y la concentración bacteriana yeyunal ($r = 0,60$; $p < 0,05$)¹⁶⁴. Por lo que respecta a datos en humanos, en el estudio de Vantrappen et al. se halló que la ausencia del frente de actividad de la fase III del CMMI se asoció a un significativo incremento en la concentración bacteriana yeyunal³⁴².

Por otra parte, en diferentes enfermedades digestivas no hepáticas, se ha sugerido que el SBI puede desempeñar un papel en el curso evolutivo de la enfermedad o ser origen de complicaciones infecciosas. En estas situaciones, la alteración de la motilidad interdigestiva parece ocupar un lugar relevante en el origen del SBI. A este respecto en un modelo animal de pancreatitis crónica experimental se observó relación

entre el enlentecimiento del tránsito intestinal, la concentración bacteriana intestinal y la aparición de TB³³². En otro modelo animal, en este caso de ictericia obstructiva, se observó un aumento significativo de la duración del CMMI, es decir un enlentecimiento de la motilidad interdigestiva, que apareció precozmente tras el inicio de la obstrucción biliar y que se acompañó de un significativo incremento en la concentración bacteriana yeyunal y de una mayor incidencia de TB³³³. En la enteritis por radiación, la alteración del CMMI se identificó como el factor predictivo de mayor peso para la aparición de SBI por bacilos gramnegativos³⁴⁶. Finalmente, en la enfermedad de Crohn, donde el SBI es un fenómeno frecuente, se halló relación entre el enlentecimiento del tránsito orocecal y la aparición de SBI³⁴⁷.

5.2. Alteraciones de la motilidad gastrointestinal en la cirrosis

5.2.1. Alteraciones de la motilidad esofágica y gástrica

En el estudio de la motilidad digestiva en la cirrosis, la atención de los investigadores se ha centrado de forma preferente en la evaluación de los trastornos motores esofagogástricos, dejando en un segundo plano los aspectos referentes a la motilidad intestinal y colónica. Por lo que respecta a la motilidad esofágica, cuyo estudio es el más asequible metodológicamente, se identificó una alteración de la motilidad esofágica, consistente fundamentalmente en una disminución de la peristalsis primaria, asociada a la esclerosis de varices³⁴⁸. Este trastorno motor esofágico podría tener como consecuencia una mayor incidencia de reflujo gastroesofágico³⁴⁹ e, incluso, de gastropatía de la hipertensión portal³⁵⁰, pero no hay ninguna razón para pensar que pueda influir en la composición de la flora intestinal. Por otra parte, no se ha apreciado la aparición de trastornos motores esofágicos tras el tratamiento con ligadura con bandas elásticas, que constituye en la actualidad el tratamiento endoscópico de primera elección^{349,351-352}.

En cuanto a la motilidad gástrica numerosos estudios coinciden en que se produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico en pacientes cirróticos^{350,353-360}. El origen de estas alteraciones motoras gástricas no es bien conocido, aunque pueden suponerse básicamente dos posibles mecanismos: la existencia de un trastorno de la regulación neurohormonal, o bien la aparición de cambios estructurales en la propia

capa muscular gástrica. Respecto al primero de los supuestos, se han aportado datos que sugieren su relación con trastornos de la actividad simpática (hipofunción parasimpática e hiperfunción simpática) asociados o no a la hipertensión portal³⁵⁸. Por otra parte, en un estudio en el que se evaluaron las concentraciones plasmáticas de varias hormonas gastrointestinales (gastrina, motilina, secretina, colecistocinina y glucagón) en pacientes cirróticos, únicamente los niveles elevados de secretina se asociaron a enlentecimiento del vaciamiento gástrico³⁵⁵. La endotelina puede desempeñar algún papel, ya que en un modelo animal de ligadura parcial de la vena porta el enlentecimiento del vaciamiento gástrico observado tras la inducción de la hipertensión portal era reversible con la administración de antagonistas de los receptores de endotelina³⁶¹. El papel de otros mediadores con especial relevancia en la génesis de la hipertensión portal, como el óxido nítrico, no ha sido todavía explorado. No hay ninguna evidencia, por el contrario, que sugieran la existencia de alteraciones estructurales en la musculatura gástrica en la cirrosis. De hecho, no se ha encontrado relación entre la alteración de la motilidad gástrica y la presencia de gastropatía de la hipertensión portal³⁵⁰ o de infección por *Helicobacter pylori*³⁵⁶. Un dato indirecto a favor del sustrato funcional de este trastorno es el hecho de que la administración de cisapride puede normalizar el vaciamiento gástrico en el cirrótico^{354,362-363}. Tampoco parece guardar relación con el aumento de presión intraabdominal derivado de la presencia de ascitis³⁵⁹⁻³⁶⁰. Con respecto a la aparición de SBI, son prácticamente inexistentes en la literatura las referencias a alteraciones en la motilidad gástrica como causa de sobrecrecimiento por gérmenes gramnegativos de tipo *Enterobacteriaceae*. Únicamente en el estudio de Shindo et al.³¹¹ se hace referencia a la aclorhidria como factor causal de SBI en pacientes cirróticos, aunque no se evalúa en el mismo estudio la presencia de alteraciones concomitantes en la motilidad intestinal que podrían suponer un importante factor causal de la presencia de SBI en los pacientes de la serie. En cualquier caso, es razonable suponer que la influencia, si la tiene, de la alteración de la motilidad gástrica observada en el paciente cirrótico sobre la aparición de SBI actúe más, al igual que sucede con el uso de omeprazol, en el sentido de favorecer la colonización por gérmenes de origen orogástrico que por gérmenes gramnegativos de tipo colónico³⁶⁴.

5.2.2. Alteraciones de la motilidad intestinal

Disponemos en la actualidad de suficientes datos para sostener el papel fundamental de las alteraciones de la motilidad intestinal en el origen del SBI y, por consiguiente de la TB, en la cirrosis. Los primeros datos de tipo experimental provienen del estudio de Reilly et al.³⁶⁵, publicado en 1991. En un modelo de hipertensión portal presinusoidal sin lesión hepatocelular, se apreció un retraso significativo en el tránsito intestinal de las ratas con ligadura de la porta con respecto a los controles³⁶⁵. Profundizando en el mecanismo de este trastorno motor inducido por la hipertensión portal, Stewart et al.³⁶⁶, utilizando un método de monitorización de la actividad mioeléctrica intestinal y midiendo simultáneamente el tiempo de tránsito intestinal mediante un test de aliento de hidrógeno, demostraron una reducción tanto de la frecuencia como de la amplitud de la fase III del CMMI en las ratas sometidas a ligadura de la porta. Por otra parte, también se ha demostrado la existencia de un enlentecimiento del tiempo de tránsito intestinal en un modelo de insuficiencia hepática aguda inducida por hepatectomía del 90%^{181,183-184}.

Son numerosos los estudios realizados en humanos que corroboran la existencia de trastornos motores intestinales en la hepatopatía crónica^{317,357,367-373}. Únicamente un estudio realizado sobre un pequeño número de individuos no encontró diferencias en el tiempo de tránsito intestinal entre cirróticos y controles³⁷⁴. El estudio más antiguo data de 1962, y en él se observó un retraso en el tránsito intestinal con bario en un grupo de pacientes con hipertensión portal³⁶⁷. En 1993 Chesta et al.³⁶⁸ caracterizaron de forma mucho más precisa este trastorno motor en un grupo de pacientes cirróticos. Hallaron un patrón caracterizado por la prolongación de la fase II del CMMI, con un perfil particular de contracciones duodenales agrupadas y separadas por largos periodos de inactividad motora, y, especialmente, por la ausencia o disminución de la frecuencia de la fase III³⁶⁸. Es remarcable que el patrón observado en humanos coincide esencialmente, especialmente en lo que hace referencia a la disminución o ausencia de la fase III, con lo observado previamente en el estudio experimental de Stewart et al.³⁶⁶.

5.2.3. Evidencias acerca de la relación entre alteraciones de la motilidad intestinal, SBI y TB en la cirrosis

Dado que la fase III del CMMI desempeña un papel fundamental en el aclaramiento del contenido intestinal de bacterias y otros residuos, es lógico suponer que las alteraciones del CMMI observadas en la cirrosis puedan conducir, a través de la estasis del contenido intestinal, al desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano. En este sentido, diversos estudios experimentales de hepatopatía en animales han demostrado la relación existente entre enlentecimiento del tránsito intestinal, SBI y TB. Los datos provienen de diferentes modelos: cirrosis por tetracloruro de carbono¹⁷⁹, fibrosis hepática e hipertensión portal por dimetilnitrosamina¹⁶⁵ e insuficiencia hepática aguda por hepatectomía subtotal^{181,183-184}. Son escasos, sin embargo, los datos que corroboren, en pacientes cirróticos, la relación entre los trastornos motores y la presencia de SBI^{373,375}.

5.2.4. Patogenia de las alteraciones de la motilidad intestinal en la cirrosis

El origen de esta alteración de la motilidad intestinal en la cirrosis no está aún esclarecido, aunque se especula sobre varios factores o mecanismos causales. De la misma manera que no se ha encontrado un origen anatómico a las alteraciones del vaciamiento gástrico, tampoco se han demostrado alteraciones estructurales del plexo mientérico o de la musculatura lisa intestinal en cirróticos con alteración de la motilidad intestinal³⁶⁹. Asimismo, aunque se ha atribuido a los efectos del consumo de alcohol³⁷⁶, éste no debe ser el único factor que interviene, dado que se han objetivado alteraciones similares en pacientes con cirrosis de otra etiología³⁷¹.

En la búsqueda de algún factor de tipo neurohumoral, otros autores han observado que se asocia a la presencia de encefalopatía hepática, sugiriendo que alguna o varias de las sustancias neuroinhibidoras implicadas en el origen de la encefalopatía, amonio, GABA, benzodiazepinas endógenas, mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta o aminoácidos aromáticos, pudieran también afectar a la motilidad intestinal³⁷⁰. Sin embargo, este hecho no explicaría la presencia de dichas alteraciones en pacientes sin encefalopatía actual ni previa. Dado que se reconoce un papel inhibitor de glucagón sobre la motilidad intestinal y de que es sabido que en la cirrosis se produce una situación de hiperglucagonemia³⁷⁷⁻³⁷⁸, la implicación de esta

hormona parece una hipótesis atractiva. Sin embargo, los resultados disponibles no apoyan el papel del glucagón como responsable de las alteraciones motoras al no hallarse correlación entre sus niveles plasmáticos y el enlentecimiento del tránsito intestinal³⁷⁹. Tampoco se ha encontrado relación entre enlentecimiento del tránsito y niveles plasmáticos de estradiol y progesterona³⁷². Otros autores señalan el posible papel del incremento del tono simpático que es característico en la cirrosis con ascitis¹⁷⁹. En cualquier caso, sea cuál sea el inductor final de la alteración motora, parece claro que debe hallarse en relación con la presencia de hipertensión portal y/o insuficiencia hepática, dado que el enlentecimiento del tránsito intestinal es más manifiesto cuanto mayor es el grado de insuficiencia hepática³¹⁷ y dado que es reversible tras la práctica de trasplante hepático³⁸⁰. La motilidad colónica no parece desempeñar un papel relevante pues, aún no habiendo sido extensamente estudiada, parece hallarse, al contrario de la intestinal, aumentada³⁸¹.

6. Profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea

6.1. Profilaxis primaria en pacientes con hemorragia digestiva

La hemorragia digestiva constituye un factor predisponente de primer orden para el desarrollo de PBE u otras infecciones bacterianas en la cirrosis. Hasta un 20% de estos pacientes presentan una infección en el momento de su ingreso en el hospital y hasta un 50% la presentará a lo largo de su ingreso hospitalario^{8-9,18-24}. En un sentido inverso, la presencia de PBE determina, probablemente a través el agravamiento de la disfunción circulatoria de la cirrosis y de aparición de alteraciones de la coagulación mediadas por la liberación de citocinas, un peor control de la hemorragia por varices esofágicas y una mayor probabilidad de recidiva^{8-9,24}. El riesgo de PBE es particularmente elevado en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada, Child-Pugh C, en los que presenta con una frecuencia superior al 50% y en los que además reviste una mayor gravedad, de forma que hasta en el 66% pueden evolucionar a shock séptico²². En 1985 se publicó el primer estudio en el que se comprobó que la administración de antibióticos orales conseguía reducir significativamente la aparición de infecciones causadas por bacterias entéricas en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva¹⁸. En un estudio prospectivo, aleatorio y controlado con placebo Soriano et al.²⁰ demostraron que la administración de norfloxacino oral en los primeros 7 días del episodio hemorrágico disminuía tanto la tasa de infecciones en general (10 frente al 37,2%) como la de PBE (3,3 frente al 16,9%) y la de infecciones urinarias (0 frente al 18,6%). A pesar de hallarse una clara tendencia a una menor mortalidad en el grupo tratado (6,6 frente a 11,8%) esta diferencia no alcanzó significación estadística²⁰.

La antibioterapia sistémica con ciprofloxacino o amoxicilina-clavulánico es también eficaz en prevenir la aparición de infecciones²¹⁻²³, especialmente en pacientes de riesgo elevado -Child C-²². En uno de estos estudios llegó a apreciarse una diferencia significativa en la supervivencia²¹.

Un metaanálisis reciente, en el que se incluyeron todos los estudios publicados sobre profilaxis de infecciones en cirróticos con hemorragia digestiva, ha puesto de manifiesto que el tratamiento antibiótico profiláctico consigue disminuir la incidencia de

infecciones, de PBE y que, lo que es aún más importante, mejora la probabilidad de supervivencia a corto plazo (9,1% de media de mejoría de la supervivencia, IC 95%: 2,9-15,3 y $P=0,004$)³⁸².

Por todo lo expuesto, en la actualidad existe una opinión unánime acerca de la conveniencia del uso de profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. Aunque habitualmente se recomienda el uso de norfloxacino por vía oral durante 7 días, no está establecido si en pacientes con riesgo especialmente elevado, por ejemplo con insuficiencia hepática avanzada, podría ser más beneficioso el uso de antibioterapia sistémica.

6.2. Prevención de la recidiva (profilaxis secundaria)

Como ya se ha comentado, los pacientes que han superado un episodio de PBE presentan una elevada tendencia a la recidiva⁷². En un único estudio prospectivo, aleatorio y controlado, el grupo tratado con norfloxacino presentó una incidencia de recidiva de un 12% durante el seguimiento (media 6 meses) frente a un 35% del grupo placebo. Globalmente, la probabilidad de tener una nueva PBE al año de la primera fue del 20% en el grupo que recibió norfloxacino y de un 68% en el grupo placebo. Hay que señalar, por otra parte, que la probabilidad de que la PBE recidivada fuera causada por bacilos gramnegativos fue sólo del 3% en el grupo con norfloxacino frente a un 60% en el grupo placebo³⁰. A partir de los datos de este estudio, la indicación de la profilaxis secundaria con norfloxacino es ampliamente aceptada. La administración diaria de 400 mg de norfloxacino sigue siendo la pauta de elección, ya que la administración semanal de rufloxacino ha demostrado ser menos eficaz³⁸³.

6.3. Profilaxis primaria en pacientes con ascitis

Es sabido que los pacientes con líquido ascítico con bajo contenido en proteínas (menos de 1 g/dl) tienen un riesgo elevado de desarrollar PBE^{69,70,73}. Diversos autores han evaluado la utilidad de la profilaxis primaria de PBE en pacientes con ascitis, especialmente en aquellos con baja concentración de proteínas en el líquido ascítico. En el primero de ellos, publicado en 1991, la administración de norfloxacino (400 mg/día) a pacientes ingresados con proteínas en líquido ascítico de menos de 1,5 g/dl, consiguió

disminuir de forma significativa la aparición de PBE intrahospitalaria (0% en el grupo tratado frente al 22% en el grupo control)³⁸⁴. Posteriormente, en otro estudio con criterios de inclusión estrictos (pacientes sin antecedentes de PBE, con proteínas en líquido ascítico inferiores a 1 g/dl o con bilirrubina sérica superior a 2,5 mg/dl) se comparó la administración continua de norfloxacin (400mg/día), con la administración de norfloxacin sólo durante la hospitalización. La incidencia de PBE durante el seguimiento fue únicamente del 1,8% en el grupo de administración continua frente a un 16,9% en el grupo que recibió profilaxis sólo durante las hospitalizaciones³⁵. Finalmente, el estudio más reciente con criterios de selección estrictos (proteínas bajas en líquido ascítico, no antecedentes de PBE), la incidencia a los 6 meses de tratamiento fue del 0% en el grupo que recibió norfloxacin y del 9% en el grupo que recibió placebo³⁸⁵.

Otros estudios publicados incluyen grupos heterogéneos que hacen difícil evaluar la eficacia real en la profilaxis primaria. En uno de ellos se administró trimetoprim-sulfametoxazol de forma continuada, la PBE se presentó en un 3% de los tratados frente a un 27% de los controles, en los siguientes 90 días. En este estudio, sin embargo, se incluyeron pacientes con proteínas altas y bajas en líquido ascítico y pacientes con y sin antecedentes de PBE³⁸⁶. Otro estudio, limitado a pacientes con proteínas bajas en líquido ascítico, evaluó la utilidad de ciprofloxacino (750 mg semanales durante seis meses) obteniéndose una incidencia de PBE del 3,6% en el grupo tratado frente a un 22% en no tratados; lamentablemente también se incluyeron pacientes con antecedentes de PBE³⁸⁷. Un reciente metaanálisis agrupó cuatro estudios aleatorios y controlados que investigaron la eficacia de la profilaxis primaria de PBE en pacientes cirróticos con ascitis^{30,385-387}, sugiriendo una mejoría en la supervivencia a los 5 meses de seguimiento (82 frente a 73%). Sin embargo, en tres de los cuatro estudios del metaanálisis se incluyeron pacientes con antecedentes de PBE y pacientes con proteínas altas en el líquido ascítico, lo que determina una gran heterogeneidad y limita, por consiguiente, la consistencia de las conclusiones³⁸⁸.

Recientemente se han evaluado los factores predictivos independientes del primer episodio de PBE en la comunidad en pacientes con ascitis y proteínas bajas. Un recuento bajo de plaquetas (inferior a 98.000/mm³) y una cifra elevada de bilirrubina (superior a 3,2 mg/dl) delimitan un grupo de alto riesgo, con una probabilidad de

desarrollar el primer episodio de PBE en 1 año de seguimiento de 47,6%, frente a un grupo de bajo riesgo, con una probabilidad de sólo un 23,6%³⁸⁹.

A pesar de las evidencias aportadas, no existe consenso acerca de la indicación de profilaxis primaria en cirróticos con ascitis y proteínas bajas en líquido ascítico⁸⁷. Esto es debido, en gran parte, a la consideración del riesgo que supone, como se comentará más adelante, la aparición y generalización de resistencias a quinolonas que se deriva de la profilaxis continua con dichos antibióticos.

Como comentario final, cabe señalar que se ha evaluado el coste-eficacia de la profilaxis primaria y secundaria de la profilaxis de la PBE mediante descontaminación intestinal con norfloxacino y con trimetropim-sulfametoxazol. La profilaxis fue una estrategia dominante (más eficaz y menos costosa), especialmente en el escenario de profilaxis primaria en pacientes con proteínas bajas en el líquido ascítico y en el caso de la profilaxis secundaria. Por otra parte, la descontaminación intestinal con norfloxacino fue coste-eficaz con respecto al uso de trimetropim-sulfametoxazol³⁹⁰.

7. Inconvenientes y alternativas de la profilaxis de la PBE mediante descontaminación intestinal selectiva con antibióticos

7.1. Resistencia a quinolonas en pacientes sometidos a descontaminación intestinal selectiva

El mayor problema del uso prolongado de profilaxis antibiótica es la selección de bacterias resistentes a antibióticos. Este hecho, además de disminuir la eficacia de la propia profilaxis, puede conducir a la diseminación de dichas cepas resistentes a la comunidad y, de forma especialmente significativa, al medio hospitalario. En los últimos años la aparición de resistencias bacterianas a antibióticos alcanza proporciones alarmantes, especialmente en el medio intrahospitalario, destacando la aparición de resistencia a quinolonas y a beta-lactámicos, incluyendo cefalosporinas de tercera generación, dos de los grupos de antibióticos más utilizados en los pacientes cirróticos³⁹¹.

Las quinolonas actúan sobre dos enzimas cruciales en la síntesis del ADN bacteriano: ADN girasa y topoisomerasa IV. La acción de las quinolonas sobre estas enzimas impide una correcta replicación y transcripción del ADN bacteriano y conduce a una muerte celular rápida. Los mecanismos que conducen a la aparición de resistencia bacteriana a las quinolonas son fundamentalmente dos: modificaciones de la diana del antibiótico y disminución de su concentración intracelular, tanto por disminución de su entrada como por aumento de su salida. En el caso concreto de *E. coli*, se han detectado tanto mutaciones de los genes de ADN girasa y topoisomerasa IV como alteraciones de la permeabilidad celular a quinolonas³⁹².

El tratamiento con norfloxacin y otras quinolonas conduce a una desaparición rápida de los gérmenes entéricos de la familia *Enterobacteriaceae* de los coprocultivos, pero no tiene efecto sobre los enterococos³⁹³. Dada la recuperación rápida de la flora gramnegativa fecal tras la supresión de norfloxacin, menos de 7 días, se considera que la administración de este antibiótico debe ser continua durante todo el periodo considerado de riesgo²⁰.

Ha podido demostrarse en diferentes estudios una elevada incidencia de cepas de gérmenes, tanto gramnegativos como grampositivos, resistentes a quinolonas en las heces de pacientes cirróticos sometidos a profilaxis prolongada con dichos antibióticos. La incidencia global se situaría en alrededor de un 40-50% y el tiempo de aparición entre los días 14-43 del tratamiento, con una media situada entre los 18-25 días^{6,33,37}. Es probable, además, que la prevalencia de gérmenes resistentes a quinolonas sea progresivamente mayor. En este sentido, recientemente se ha comunicado que en la totalidad de 12 pacientes que recibieron profilaxis secundaria con quinolonas durante 1 año se aislaron *E. coli* resistentes a quinolonas en las heces al final del tratamiento³⁸³. Por el contrario, hace pocos años, en algún estudio no se apreciaron resistencias a ciprofloxacino tras 6 meses de tratamiento³⁸⁷. Asimismo, se ha registrado una mayor frecuencia de infecciones por estafilococos resistentes a meticilina en los pacientes tratados con norfloxacino³⁸.

A pesar de esta aparición de resistencias frecuente y rápida, los estudios iniciales sugirieron que el riesgo de desarrollar PBE u otras infecciones causadas por cepas resistentes a quinolonas era bajo y que la mayoría de las PBE acaecidas en pacientes sometidos a profilaxis eran debidas a cocos grampositivos³⁰⁻³³. Concretamente, en el estudio de *Llovet et al.*³¹, el 79% de las PBE aparecidas en pacientes sometidos a profilaxis antibiótica fueron debidas a cocos grampositivos. Además, en este mismo estudio no se detectó, en el grupo sometido a profilaxis, ninguna PBE ocasionada por *E. coli* resistente a quinolonas³¹. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de *Campillo et al.*³², realizado en pacientes sometidos a profilaxis con antibióticos: el 70% de las PBE fueron causadas por cocos grampositivos y ninguna de ellas fue debida a *E. coli* resistente a quinolonas. En el estudio de *Aparicio et al.*³³ tampoco se refiere la aparición de ninguna infección por *E. coli* resistente a quinolonas, a pesar de la elevada incidencia de aislamiento de cepas resistentes a dichos antibióticos, un 42%, en los coprocultivos obtenidos en los mismos pacientes.

El primer estudio en el que se describe la aparición de infecciones por gérmenes resistentes a quinolonas en pacientes sometidos a profilaxis prolongada fue el de *Novella et al.*³⁵. En esta serie, el 90% de los *E. coli* aislados, responsables en la mayor parte de los casos de infecciones urinarias leves, fueron resistentes a quinolonas. Más

recientemente, *Ortiz et al.*³⁶ hallaron que 39 de un total de 106 infecciones causadas por *E. coli* en pacientes cirróticos hospitalizados fueron causadas por cepas resistentes a quinolonas, asociándose significativamente con el hecho de haber seguido profilaxis con norfloxacino. No obstante, sólo se detectaron dos casos de PBE por *E. coli* resistentes a quinolonas en pacientes que seguían profilaxis³⁶.

Esta discrepancia entre la elevada frecuencia de aparición de resistencias a quinolonas y la aparentemente escasa relevancia clínica hizo pensar que quizá el efecto de estos antibióticos podía ejercerse por un mecanismo diferente al de la mera descontaminación de bacilos gramnegativos. Se han sugerido diversas explicaciones para este hecho: efecto sobre la capacidad de adhesión bacteriana, reducción del sobrecrecimiento bacteriano o algún efecto de las quinolonas sobre mecanismos inmunitarios no específicos³⁹².

Así pues, el problema de la aparición de resistencia parecía ser frecuente pero clínicamente poco importante. Sin embargo, un estudio reciente sugiere, por primera vez, que la resistencia a quinolonas puede convertirse en un problema relevante en el manejo de la profilaxis de la PBE. En dicho estudio se evaluaron prospectivamente un total de 572 infecciones bacterianas acaecidas en 405 pacientes cirróticos. El primer dato destacable es que el 53% de las infecciones fueron causadas por cocos grampositivos, especialmente en pacientes ingresados en unidad de críticos o sometidos a maniobras invasivas. Ello confirma la tendencia a un cambio epidemiológico en el tipo de germen predominante en las infecciones de la cirrosis que ya había sido apuntado en estudios previos. Por lo que respecta a la PBE, hasta el 50% de los casos ocurridos en pacientes sometidos a profilaxis con norfloxacino y el 16% en pacientes sin profilaxis fueron causados por bacilos gramnegativos resistentes a quinolonas³⁴. En otro trabajo reciente se describen cuatro casos de PBE causada por bacilos gramnegativos resistentes a quinolonas en pacientes en profilaxis, todos ellos en tratamiento con corticoides por otras causas, sugiriendo un posible papel de éstos en el desencadenamiento de la infección³⁹⁴.

Otro aspecto a tener en cuenta es si las infecciones ocasionadas por gérmenes resistentes a quinolonas presentan una peor evolución o una menor tasa de respuesta a otros antibióticos que las causadas por cepas sensibles. Hasta el momento, los datos

disponibles no han demostrado que suceda tal circunstancia, alcanzándose una tasa de resolución de la infección similar en ambas situaciones^{31,34}. La ausencia de resistencia cruzada entre quinolonas y otros antibióticos usados comúnmente en el tratamiento de las infecciones en la cirrosis, fundamentalmente cefalosporinas de tercera generación, pueden explicar este hecho.

Datos experimentales sugieren que trimetoprim-sulfametoxazol puede ser una buena alternativa a norfloxacin, ya que no aumenta la incidencia de infecciones por gérmenes grampositivos³⁹⁵. Sin embargo, en el estudio de *Fernández et al.*³⁴ se constató una elevada frecuencia (44%) de PBE causadas por bacilos gramnegativos resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes bajo profilaxis con norfloxacin. Este dato pone seriamente en duda la utilidad de trimetoprim-sulfametoxazol como alternativa antibiótica a norfloxacin en la profilaxis de la PBE.

En definitiva, es previsible que el fenómeno de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos resistentes a quinolonas y a trimetoprim-sulfametoxazol tienda a incrementarse con el tiempo y que suponga en el futuro una disminución de la eficacia de la profilaxis de la PBE mediante descontaminación intestinal selectiva con antibióticos. Por tanto, una actitud razonable debe ser la de restringir el uso de profilaxis prolongada con quinolonas u otros antibióticos a aquellos sujetos con un riesgo realmente elevado de PBE. Por otro lado, deben buscarse medidas de profilaxis de la PBE que sean alternativas al uso de antibióticos.

7.2. Alternativas a la descontaminación intestinal selectiva en la profilaxis de la PBE

7.2.1. Fibra

La administración de diferentes tipos de fibra (celulosa, pectina, lignina y otras) se ha asociado a disminución en la aparición de TB en diferentes modelos animales de nutrición parenteral y elemental^{210-212,396}, desnutrición y shock hemorrágico²¹³, enteritis por metotrexate²¹⁴⁻²¹⁶ y quemadura extensa²¹⁷⁻²¹⁸. Son especialmente destacables, desde la perspectiva de la hepatopatía crónica, los resultados obtenidos en dos estudios realizados en un modelo de ictericia obstructiva, en los que la administración de

lactulosa disminuyó significativamente la incidencia de TB³⁹⁷⁻³⁹⁸. Se ha apreciado un efecto similar de la lactulosa en ratas con insuficiencia hepática aguda por D-galactosamina³⁹⁹ y se han publicado dos estudios que han utilizado el modelo de insuficiencia hepática por hepatectomía subtotal^{180,182}, en los que la administración de celulosa¹⁸⁰ o de fibra de avena y *Lactobacillus reuteri*¹⁸¹ consiguió disminuir significativamente, equiparándola prácticamente a la de los controles, la incidencia de TB.

Recientemente se han publicado dos estudios en humanos, ambos prospectivos, aleatorios y controlados que evalúan el papel de la suplementación oral con fibra en la prevención de las infecciones bacterianas. En el primero se observó que la suplementación con fibra de la nutrición enteral precoz proporcionada a los pacientes en el postoperatorio de cirugía abdominal disminuyó significativamente el número de infecciones con respecto a los que recibieron nutrición enteral sin fibra²¹⁹. En el segundo estudio, se aleatorizaron 95 pacientes cirróticos, que recibieron, en el postoperatorio del trasplante hepático, nutrición enteral convencional y DIS con antibióticos o nutrición enteral con fibra y *Lactobacillus plantarum*. Los pacientes que recibieron nutrición enteral con fibra y *Lactobacillus* desarrollaron un número significativamente inferior de infecciones que los que recibieron nutrición convencional y antibióticos²²⁰. Por tanto, si otros estudios confirmaran los resultados citados, el tratamiento con fibra podría ser una alternativa, eficaz y prácticamente sin efectos adversos, a la DIS con antibióticos en la prevención de la TB y la PBE en la cirrosis.

7.2.2. Probióticos

Durante los últimos años se han publicado numerosos estudios en los que se ha evaluado el papel de diversos probióticos (fundamentalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) como protección frente a la TB. Se han obtenido resultados positivos, por ejemplo, en modelos de intestino corto con la administración de *Bifidobacterium lactis*⁴⁰⁰ y de pancreatitis aguda con *Lactobacillus*⁴⁰¹. También se ha conseguido disminuir la incidencia de TB con probióticos en modelos de insuficiencia hepática aguda, tanto inducida por D-galactosamina^{399,402-404} como por hepatectomía subtotal¹⁸⁰. Por el contrario, en un reciente estudio, la administración de *Lactobacillus* no consiguió disminuir la aparición de TB en un modelo de rata cirrótica con ascitis⁴⁰⁵.

En humanos, como se han comentado en el apartado anterior, dos recientes estudios, en los que también se administraba fibra, observaron una significativa disminución del número de infecciones bacterianas en pacientes tratados con *Lactobacillus* tras cirugía abdominal²¹⁹ y tras trasplante hepático²²⁰.

7.2.3. Otras alternativas

Se han ensayado diferentes tipos de intervenciones destinadas a disminuir o impedir la TB en diversos modelos animales, de las que a continuación, y sin intención de enumerarlas exhaustivamente, se citan algunas: suplementos de ácido fólico⁴⁰⁶, sucralfato⁴⁰⁷, interleukina-6⁴⁰⁸, calcio⁴⁰⁹, vitaminas C y E⁴¹⁰, glutamina^{398,411} y ácidos biliares^{411b}. De todas ellas, la experiencia en humanos es escasa y, en ocasiones, no ha confirmado los resultados obtenidos en los estudios experimentales⁴¹². Otra posible estrategia es la de administrar diferentes hormonas o factores de crecimiento con el objeto de restaurar la integridad de la barrera intestinal o aumentar la proliferación epitelial. Se han ensayado, en este sentido, la hormona de crecimiento⁴¹³ con o sin IGF-1^{414,414b}, GLP-2⁴¹⁵ y GM-CSF^{407,416}. Finalmente, se ha evaluado el efecto de la inhibición de la síntesis de NO inducible, aunque con resultados contradictorios^{403,417-418}. Estas nuevas intervenciones no se han evaluado todavía ni en modelos animales de cirrosis ni en pacientes cirróticos.

7.2.4. Procinéticos

El papel fundamental que desempeña la motilidad intestinal en la aparición de SBI, constituye la base racional para justificar el uso de procinéticos u otros fármacos que aumenten la motilidad intestinal con el objetivo de disminuir la aparición de TB. Los estudios que han evaluado esta posibilidad no son muy numerosos. En modelos animales y en pacientes cirróticos se han utilizado sennósidos⁴¹⁹, colecistocinina¹⁸³ y cisapride^{184,375} con el objeto de incrementar la motilidad intestinal, evidenciándose tanto una disminución de la incidencia de SBI^{183-184,375} como de TB^{183-184,375,419} y PBE³⁷⁵. Existe controversia, por otra parte, acerca del posible efecto sobre la motilidad intestinal y, por consiguiente, sobre la aparición de PBE de somatostatina y sus análogos y de propranolol, fármacos usados de forma habitual en pacientes cirróticos^{165,179,420-427}.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Justificación e hipótesis

La PBE es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la cirrosis^{7,66-71}. A pesar de que en los últimos años se ha constatado una clara mejoría en su pronóstico, sigue presentando una mortalidad relevante^{5,31,68,79-85} y una elevada tendencia a la recidiva⁷².

El primer paso en el proceso patogénico de la PBE lo constituye la translocación bacteriana (TB), es decir, el paso de bacterias que forman parte de la flora bacteriana normal, habitualmente gramnegativas de tipo *Enterobacteriaceae*, desde la luz intestinal hasta los ganglios mesentéricos y la circulación sistémica. Numerosas evidencias tanto experimentales como en humanos apoyan el papel fundamental de la TB en la génesis de la PBE¹⁷¹⁻¹⁸⁹. La alteración de los mecanismos defensivos sistémicos, que permiten la supervivencia de las bacterias translocadas²⁴⁵⁻²⁶⁰, y de la inmunidad local peritoneal, que impide la eliminación de la colonización bacteriana del líquido ascítico^{73,261-269}, son los siguientes eslabones patogénicos que determinarán en último término el desarrollo de la PBE.

Los factores que pueden favorecer la TB son múltiples y, probablemente, en la mayor parte de los casos, la aparición de TB con consecuencias clínicas relevantes acontece cuando coinciden, en el mismo individuo y de forma simultánea, varios de dichos factores predisponentes. Algunos son dependientes de las características del huésped, como la presencia de alteraciones en la integridad estructural de la barrera intestinal y en los mecanismos defensivos locales, mientras que otros son consecuencia de modificaciones en la composición, tanto cualitativa como cuantitativa, de la flora bacteriana intestinal.

En este sentido, son numerosas las evidencias a favor de que el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) constituye un claro factor predisponente para la aparición de TB^{140-143,156,164-166}. La aparición de SBI, a su vez, depende de la preservación de los

mecanismos fisiológicos que regulan la composición de la flora intestinal, como la secreción ácida gástrica, la secreción biliopancreática o la flora anaerobia. Pero, sin duda, uno de los mecanismos reguladores más importantes lo constituye la motilidad intestinal, concretamente, el denominado complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI). En este sentido, existen suficientes evidencias de que la alteración del CMMI predispone a la aparición de SBI^{164,332-333,342-347}.

En diversos modelos animales de hepatopatía se ha encontrado una elevada prevalencia de SBI^{161,165,173-179,181,183-184}, demostrándose en algunos de ellos asociación entre SBI y TB^{165,173-179,181-183}. En el mismo sentido, en numerosos estudios se ha puesto de manifiesto, utilizando métodos diversos, una elevada prevalencia de SBI en los pacientes con cirrosis³⁰⁸⁻³¹⁷. Por otra parte, datos obtenidos en modelos animales de cirrosis^{181,183-184,365-366} y en pacientes cirróticos^{317,357,367-373} han demostrado la existencia de una profunda alteración de las características del CMMI en esta enfermedad. Si bien en diferentes modelos de hepatopatía crónica se había observado relación entre la alteración del tránsito intestinal y la aparición de SBI y TB^{165,181,183-184}, no se había constatado dicha asociación en el modelo de rata cirrótica por tetracloruro de carbono, que constituye el modelo animal más utilizado en el estudio de la patogenia de la PBE. Asimismo, en el momento de la realización de la presente tesis, no existían datos que corroboraran, en pacientes cirróticos, la relación entre alteraciones motoras intestinales y SBI.

La elevada tendencia a la recidiva que caracteriza a la PBE⁷² implica la necesidad de aplicar alguna medida de profilaxis para evitar su reaparición. En 1990, se demostró que la administración indefinida de norfloxacino oral disminuía de forma muy significativa el riesgo de recidiva de la PBE³⁰. Por otra parte, diversos estudios han demostrado la utilidad de la administración de antibióticos, fundamentalmente quinolonas por vía oral, en la profilaxis de la PBE en pacientes cirróticos con ascitis y hemorragia digestiva^{18,20-23} o con proteínas bajas en líquido ascítico^{35,384-385}. Desde entonces, el tratamiento con quinolonas orales, con la intención de eliminar de forma selectiva la flora bacteriana gramnegativa intestinal, es decir, la descontaminación intestinal selectiva (DIS), constituye el paradigma en la profilaxis primaria y secundaria de la PBE. Sin embargo, el transcurso del tiempo desde el inicio de la aplicación generalizada de esta medida, ha puesto de manifiesto alguno de sus inconvenientes.

Sin duda, el principal de ellos, es la progresiva aparición de resistencias a quinolonas en la flora intestinal de los pacientes cirróticos sometidos a DIS^{6,33,37,383}. Si bien inicialmente este hecho no pareció revestir especial relevancia clínica, recientemente se han comenzado a describir un número significativo de infecciones bacterianas, entre ellas PBE, por gérmenes resistentes a quinolonas en pacientes que recibieron DIS^{34-36,394}. Por ello, es plausible que este fenómeno pueda suponer, en el futuro, un problema relevante.

La previsible disminución de la eficacia de la DIS con quinolonas orales, induce a buscar posibles alternativas, diferentes al uso de otros antibióticos, en la profilaxis de la PBE. La importancia de la motilidad intestinal en la aparición de SBI y de éste en la de TB constituye la base teórica que justifica el uso de fármacos procinéticos con esta intención. Esta posible alternativa no había sido evaluada en ningún estudio previo.

Así pues, la hipótesis de la presente tesis consiste en que la administración de fármacos procinéticos, al normalizar, totalmente o en parte, la alteración del CMMI observada en los pacientes cirróticos, puede disminuir la aparición de SBI. Este hecho, dificultaría, a su vez, el proceso de la TB y, por consiguiente, la aparición de PBE.

2. Objetivos

1.- Evaluar el efecto de la administración de cisapride sobre el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la incidencia de translocación bacteriana en ratas cirróticas con ascitis.

2.- Evaluar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal por gérmenes gramnegativos en pacientes cirróticos, así como evaluar si el acortamiento del tiempo de tránsito intestinal mediante la administración de cisapride puede reducir la incidencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

1. Estudio experimental en ratas cirróticas con ascitis

1.1. Características del modelo experimental

El modelo experimental utilizado en la presente tesis, inducción de la cirrosis y ascitis mediante la administración orogástrica de CCl_4 a ratas Sprague-Dawley, ya había estado validado en estudios previos como un buen modelo para el estudio de la patogenia de las infecciones bacterianas en la cirrosis^{44,172-179,186-187,428}. Dicho modelo experimental presenta una serie de características que lo hacen útil para el estudio de la patogenia de la PBE y de otras infecciones que complican el curso de la cirrosis hepática. De entre las características principales que validan el modelo destacan las siguientes: 1) la mayoría de los animales que superan la fase aguda de hepatotoxicidad por CCl_4 desarrollan una cirrosis micronodular, a diferencia de otros modelos experimentales en los que no se aparece cirrosis o la presencia de ésta es inconstante; 2) la ascitis aparece de forma casi constante a las 7-22 semanas del inicio de la administración del tóxico, a diferencia de otros modelos de hipertensión portal intrahepática en los que la presencia de ascitis es menos frecuente; 3) se ha constatado la aparición espontánea de infección del líquido ascítico, así como de TB^{172-178,186-187}; 4) se ha comprobado, asimismo, la eficacia de la descontaminación intestinal en la profilaxis de la PBE, de forma similar a lo que sucede en humanos^{174,176,187}; 5) se han obtenido evidencias de la identidad genética entre bacterias de la luz intestinal y bacterias translocadas¹⁷⁷; 6) durante el periodo de inducción de la cirrosis no se objetiva TB ni lesión intestinal secundaria al tóxico lo que descarta la posibilidad de que la TB se produzca como consecuencia de la producción de lesiones intestinales por el CCl_4 y no por la hepatopatía; 7) el modelo es reproducible dado que ha sido desarrollado correctamente, sin requerir una infraestructura compleja, por diversos grupos de trabajo independientes.

Aunque, como se ha justificado, el modelo utilizado ha demostrado ser eficaz para investigar los procesos infecciosos que complican la cirrosis, hay que tener en cuenta que, como sucede con todos los modelos animales, presenta una serie de limitaciones que condicionan su uso, o en parte, la extrapolación de los resultados obtenidos a la patología humana. De entre estas limitaciones pueden destacarse: 1) la mortalidad en el modelo, antes de la aparición de ascitis, es elevada, de alrededor del 50-55%; 2) el tiempo de administración del tóxico hasta la obtención de cirrosis con ascitis es variable, pero relativamente largo, con una media de entre 10,2-14,6 semanas; 3) algunas de las características de la ascitis infectada presentan diferencias con respecto a la de los humanos: a) la mayoría de las PBE (66-75%) son polimicrobianas, a pesar de que las paracentesis exploradoras se realizan en condiciones de máxima asepsia y de que se descarta, mediante laparotomía, cualquier posible foco de peritonitis secundaria; b) se obtienen con frecuencia cultivos positivos para *Enterococcus faecalis* y *Proteus sp.*, mientras que estas especies son responsables de menos del 5% de las PBE en humanos (este hecho se halla probablemente en relación con la diferente composición de la flora intestinal que presentan las ratas en relación con los humanos); c) en las ratas, la eficacia en el diagnóstico de la PBE de un dintel de PMN en el líquido ascítico de $250/\text{mm}^3$ es controvertida, a diferencia de lo que sucede en humanos, donde este valor es ampliamente aceptado como punto de corte diagnóstico; d) a diferencia de lo que sucede en humanos, en algún estudio no se han encontrado diferencias significativas entre ratas con y sin PBE con respecto al porcentaje de PMN y a las proteínas del líquido ascítico (el bajo porcentaje de PMN observado puede ser el reflejo de la linfomonocitosis periférica que presentan estos animales, en contraste con el predominio de neutrófilos en humanos).

1.2. Diseño experimental

Se incluyeron en el estudio ratas Sprague-Dawley macho con un peso entre 100-110 g. Los animales fueron mantenidos individualmente en jaulas con fondo de rejilla, a fin de minimizar la coprofagia y el consumo del substrato de lecho, a una temperatura constante de 21°C y con un ciclo luz-oscuridad de 17/7 horas. Fueron alimentadas con con 20-25 g diarios de pienso para ratas estándar (A04;Panlab SA, Barcelona, España) y recibieron 1,5 mmol/L de fenobarbital en el agua de bebida. El estudio se realizó de

acuerdo con las indicaciones para investigación animal (*Guide for the care and use of laboratory animals*) y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital.

Para la inducción de la cirrosis, se inició la administración de Cl_4C intragástrico semanalmente, a una dosis inicial de 20 μ l, cuando los animales alcanzaron los 200 g de peso. Las siguientes dosis se ajustaron a las variaciones del peso corporal hasta la aparición de ascitis, fijándose entonces en una dosis de 40 μ L, que fue administrada semanalmente a lo largo del estudio, tal y como ha sido descrito previamente⁴²⁸. El Cl_4C fue administrado a través de un tubo orogástrico de alimentación apropiado (Popper and Sons, New Hyde Park NY), sin anestesia general.

Una vez documentada la presencia de ascitis mediante paracentesis diagnóstica (aguja de 25 G y 15 mm de longitud), los animales fueron distribuidos al azar para ser tratados con cisapride subcutáneo a la dosis de 2 mg/Kg/día (Grupo A, n=15) o con un volumen igual de salino (Grupo B, n=15) durante 7 días. Cinco ratas sanas con un peso corporal equivalente sirvieron como grupo control (Grupo C).

Al final del periodo de tratamiento todos los animales fueron sometidos a laparotomía a fin de obtener muestras para translocación bacteriana y estudios microbiológicos del contenido intestinal, que fueron realizados por un microbiólogo que no conocía el grupo de tratamiento asignado.

1.3. Estudios de translocación bacteriana

Se definió la presencia de TB como la presencia de bacterias viables en ganglios mesentéricos. La evaluación de la TB consistió en el estudio de todos los ganglios mesentéricos identificables, líquido ascítico, sangre portal, sangre periférica e hígado. Las muestras para evaluación de TB fueron tomadas siempre antes de la muerte. Para este propósito, la laparotomía se realizó bajo estrictas condiciones de asepsia y con anestesia general (ketamina HCl subcutánea, atropina y diazepam). Se evaluaron cuidadosamente posibles causas de peritonitis secundaria. En todos los casos las ratas mostraron signos microscópicos de cirrosis. Las muestras fueron obtenidas en el siguiente orden: líquido ascítico, sangre portal y periférica (vena cava inferior), ganglios mesentéricos (particularmente aquellos que drenan íleo y ciego) e hígado. El líquido

ascítico y las muestras de sangre fueron cultivadas por inoculación inmediata en frascos de hemocultivo -medio de Castañeda modificado y caldo tioglicolato- (Knickerbocker Lab, Barcelona, España). Los ganglios mesentéricos fueron lavados de sangre de forma inmediata con suero salino estéril y cultivados de forma inmediata en medio *brain-heart*. Dos alícuotas fueron sembradas en placas con agar sangre y en agar MacConkey (Becton Dickinson, Cockeyvill, US). El hígado fue cultivado asimismo en medio *brain-heart*.

1.4. Evaluación del contenido bacteriano intestinal

En el transcurso de la laparotomía *premortem* y después de haber obtenido las muestras para TB, se identificaron las regiones de yeyuno y ciego. Seguidamente, se obtuvo 1 ml de contenido yeyunal y cecal bajo condiciones de estricta asepsia mediante punción con aguja de cada uno de dichos segmentos. Las muestras fueron colocadas en tubo cerrado y estéril y enviadas de forma inmediata al laboratorio de microbiología. Tras un periodo de incubación de 48 horas, se contaron el número de unidades formadoras de colonias (CFU) que crecieron en un medio no selectivo inoculados con 0,1 ml de contenido yeyunal o colónico. Además la composición de la flora aislada se determinó mediante técnicas estándar de identificación. Los resultados se expresaron en CFU/ml de contenido yeyunal. El SBI de un organismo específico se definió como recuento mayor de 2 desviaciones estándar del obtenido en el mismo organismo en ratas normales¹⁷³.

2. Estudio en pacientes cirróticos

2.1. Criterios de selección de pacientes

Se evaluaron para la inclusión en el estudio un total de 164 pacientes cirróticos ingresados consecutivamente en nuestro Servicio entre Enero de 1995 y Julio de 1996, comprendidos entre las edades de 18 y 75 años. El diagnóstico de cirrosis se estableció en base a criterios histológicos o clínico-analítico-ecográficos. De ellos, 118 (37% de ellos pertenecientes a la clase C de la clasificación de Child-Pugh) no fueron incluidos

finalmente en el estudio debido a la presencia de alguno de los siguientes criterios de exclusión:

- **Tratamiento antibiótico oral o endovenoso dentro de los 15 días previos a la inclusión.** Como se ha comentado ampliamente en la introducción la administración de antibióticos modifica de forma significativa la composición de la flora intestinal³³⁶⁻³³⁷. Se estimó suficiente un periodo de “aclaramiento” de 15 días dada la recuperación rápida de la flora bacteriana gramnegativa tras la suspensión del tratamiento antibiótico.
- **Tratamiento con lactulosa-lactitol y/o con antisecretores (tanto antagonistas de los receptores H2 como inhibidores de la bomba de protones) durante los 7 días previos a la inclusión.** Los azúcares no absorbibles pueden modificar la composición de la flora intestinal, al actuar como substrato del metabolismo bacteriano, especialmente en el caso de las bacterias anaerobias y pueden, por otra parte, inducir alteraciones en el tiempo de tránsito intestinal³⁹⁷⁻³⁹⁹. Por otra parte, se excluyeron aquellos pacientes que recibieron inhibidores de la secreción ácida gástrica por el conocido papel de ésta en la regulación del contenido bacteriano intestinal³²²⁻³²⁸.
- **Anormalidades anatómicas o cirugía previa del tracto gastrointestinal.** Las alteraciones anatómicas del tracto gastrointestinal, por estasis o por recirculación del contenido intestinal, pueden inducir la aparición de SBI (“síndrome del asa ciega”).
- **Diabetes mellitus.** Se consideró criterio de exclusión la presencia de diabetes mellitus, dado que en estos pacientes son frecuentes los trastornos de la motilidad intestinal⁴²⁹. En su patogenia pueden intervenir tanto alteraciones de la inervación visceral derivadas de la neuropatía autonómica como reducción de la actividad motora intestinal por efecto de la hiperglucemia o de la producción alterada de péptidos intestinales. En cualquier caso, en estudios manométricos se ha demostrado la incoordinación o ausencia del patrón normal del CMMI⁴²⁹⁻⁴³⁰. Estas alteraciones motoras pueden favorecer la aparición de SBI. De hecho, se ha demostrado la presencia de éste, mediante test del aliento de hidrógeno con glucosa, en el 43% de los diabéticos con diarrea crónica⁴³¹.

- **Hemorragia digestiva alta activa.** En este caso los motivos para su consideración como criterio de exclusión fueron de distinto orden. En primer lugar, en estas circunstancias no es posible realizar las técnicas comprendidas en el desarrollo del estudio sin interferir en el manejo habitual del paciente. Por otra parte, se consideró que la presencia de sangre en el tubo digestivo puede alterar la composición de la flora intestinal.
- **Presencia de hepatocarcinoma avanzado.** Se consideró hepatocarcinoma avanzado, aquel con diseminación extrahepática, invasión vascular macroscópica o extensión local avanzada, que determinaran un mal pronóstico a corto plazo.

2.2. Diseño del estudio

Fueron evaluados finalmente 46 pacientes cirróticos, con una edad media de $59,4 \pm 11,2$ años; 37 de ellos fueron hombres y 9 mujeres. La clase de Child-Pugh se distribuyó de la siguiente manera: 14 A, 28 B y 4 C. Se registraron los datos correspondientes a etiología de la cirrosis, consumo de alcohol, puntuación del índice de Child-Pugh, historia de descompensaciones previas (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por hipertensión portal), así como tratamientos previos recibidos y otros datos clínicos relevantes.

Aquellos pacientes en los que se detectó SBI por gramnegativos fueron aleatorizados después de determinarse el tiempo de tránsito cecal para recibir tratamiento con cisapride oral (a la dosis de 20 mg, dos veces al día durante 1 semana) que correspondieron al grupo I o no tratamiento (grupo II). Siete días más tarde, se determinó de nuevo el tiempo de tránsito orocecal (TTOC) y se realizó una nueva muestra de líquido yeyunal para determinación de SBI.

El estudio se llevó a cabo tras obtener el consentimiento informado del paciente y siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital.

Durante el periodo de tratamiento se registraron los efectos adversos acacecidos, así como su posible relación con la administración de cisapride.

2.3. Estudio de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

2.3.1. Método diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

El cultivo del aspirado yeunal se ha considerado siempre la técnica de referencia para el diagnóstico de SBI²⁹⁵, habiendo demostrado una buena reproductibilidad en determinaciones sucesivas³⁰⁰. Habitualmente, el umbral de 10^5 gérmenes (o UFC) por ml se considera diagnóstico²⁹⁵. La necesidad de intubación yeyunal, la dificultad de los métodos microbiológicos necesarios y la posibilidad de no detectar un SBI limitado a porciones más distales del intestino, son los inconvenientes de éste método. Por este motivo, se han desarrollado durante los últimos años métodos indirectos para el diagnóstico de SBI. La cuantificación de la excreción urinaria de indican, fenoles, metabolitos de fármacos o PABA conjugado, no distingue de forma adecuada entre la presencia de SBI o de malabsorción de otro origen²⁹⁵. Por otra parte, el análisis del aspirado yeyunal para ácidos biliares desconjugados y de ácidos grasos volátiles tiene escasa sensibilidad y viene gravado, en parte, por los mismos inconvenientes que el cultivo del aspirado yeyunal⁴³². Otra vía de acercamiento al diagnóstico de SBI es la utilización de pruebas del aliento, existen varias técnicas disponibles (^{14}C -colilglicina, ^{14}C -xylosa, lactulosa- H_2 , glucosa- H_2). Sin embargo, todas estas técnicas han mostrado sus desventajas al ser comparadas con el cultivo directo del aspirado yeyunal⁴³³. En un estudio se compararon los resultados del análisis cuantitativo y cualitativo del líquido yeyunal con otras cinco técnicas: cromatografía gas-líquido para ácidos grasos volátiles, análisis de excreción urinaria de fenoles y varias pruebas del aliento (glucosa- H_2 , lactulosa- H_2 y ^{14}C -glicocolato) sin que ninguna de ellas poseyera una sensibilidad suficiente elevada⁴³⁴. En otro estudio, otras tres técnicas, en este caso cromatografía para ácidos grasos volátiles, prueba del aliento de hidrógeno con glucosa y prueba del aliento de hidrógeno con lactulosa, depararon una sensibilidad del 56, 62 y 68%, respectivamente, al comparlas con el cultivo de aspirado yeyunal⁴³². Más recientemente, y en el caso concreto de la cirrosis, se evaluó, en 40 pacientes cirróticos, la validez de los resultados del test del aliento de hidrógeno con glucosa en el diagnóstico del SBI, comparándolo con el cultivo de secreción yeyunal obtenido

mediante yeyunoscoopia. Se detectó SBI por cultivo en el 73% de los pacientes, asociándose con la edad y la administración de tratamiento antisecretor. El test del aliento presentó una correlación pobre con el cultivo, deparando una sensibilidad y una especificidad bajas (27-52% y 36-80%, respectivamente). Por tanto, de los resultados de este estudio se extrae que no puede considerarse el test del aliento como un buen método alternativo de diagnóstico de SBI en los pacientes con cirrosis³¹². Finalmente, también se ha evaluado la rentabilidad del cultivo de la secreción gástrica y del cultivo de la biopsia duodenal, resultando ser menos sensibles que el cultivo de la secreción yeyunal⁴³⁵. Por todo ello, se consideró que el método a utilizar para el diagnóstico de SBI debía ser el de cultivo del aspirado yeyunal.

2.3.2. Método de obtención de fluido yeyunal

Se utilizó una sonda abierta, lastrada, radiopaca y estéril de doble luz y multiperforada en su extremo distal para obtener fluido yeyunal. En estudios que han comparado la utilización de un tubo abierto o cerrado para la obtención de la muestra no se han observado diferencias significativas en la composición de la flora bacteriana aislada mediante los dos procedimientos^{432,436}. Por este motivo, se decidió no utilizar un tubo cerrado dado que ello complicaría la aplicación del procedimiento sin que existieran evidencias de que mejorara la validez de los resultados.

Después de 12 horas de ayuno, el paciente fue intubado oralmente y el extremo distal de la sonda se colocó mediante control radioscópico en yeyuno, entre 10 y 15 cm distal al ángulo de Treitz. Una vez colocado en su posición se obtuvo fluido yeyunal mediante aspiración suave bajo condiciones de asepsia. Los primeros 5 ml de líquido yeyunal obtenido fueron desechados y los siguientes 2-5 ml fueron enviados de forma inmediata al laboratorio de microbiología para su procesamiento en recipientes estériles y cerrados.

2.3.3. Criterios diagnósticos de SBI

El procesamiento de las muestras se llevó a cabo tal y como se ha descrito previamente en el estudio experimental animal. Se definió la presencia de SBI como la presencia de un número igual o superior a 10^5 UFC/ml de líquido yeyunal³¹¹. El SBI por

gramnegativos se definió como la presencia de un número superior o igual de 10^3 UFC de gérmenes aerobios gramnegativos por ml de fluido yeyunal²⁹⁵.

2.4. Estudio de tiempo de tránsito orocecal

2.4.1. Métodos de diagnóstico del tiempo de tránsito orocecal

Se han utilizado diferentes métodos para la evaluación del tiempo de tránsito intestinal u orocecal (TTOC). La velocidad del paso del contraste baritado durante la realización de un tránsito intestinal es un método difícil de evaluar de forma objetiva y con escasa correlación con la presencia de síntomas⁴³⁷. En la actualidad, las técnicas más utilizadas para determinar el tiempo de tránsito orocecal incluyen básicamente pruebas del aliento (de H_2 y de ^{13}C) y métodos gammagráficos.

El principio teórico de la aplicación de test del aliento en la medición del TTOC se basa en que la elevación de la concentración de hidrógeno en el aliento espirado (o la detección de un isótopo) coincide con la llegada de un substrato fermentable al ciego, donde es metabolizado produciendo cantidades significativas de hidrógeno (o la liberación del isótopo). Los resultados obtenidos con los tests del aliento dependen en gran medida del método concreto utilizado. Los primeros utilizaron una solución isoosmótica de lactulosa, que alcanza el ciego en aproximadamente 90 minutos⁴³⁸. La reproductibilidad del test aumenta si se administra conjuntamente con una comida líquida estandarizada⁴³⁹. Sin embargo, se ha puesto de evidencia que la lactulosa acelera probablemente su propio tránsito a través de su efecto osmótico⁴⁴⁰. El uso de cantidades traza de ^{14}C -lactulosa⁴⁴¹ o de ^{13}C -acetato⁴⁴² puede subsanar este inconveniente. En cualquier caso, e independientemente del carbohidrato utilizado, los tests del aliento están influidos por diversas causas extraintestinales como el hábito tabáquico y el ejercicio. Además, en la práctica puede ser difícil identificar la primera elevación sostenida en el hidrógeno espirado debido a un nivel basal inusualmente elevado o, por el contrario, a la ausencia de cualquier elevación significativa tras la comida⁴⁴³.

Las técnicas gammagráficas utilizan la administración de un radioisótopo (habitualmente ^{131}I o ^{99m}Tc), junto con líquido o con diferentes tipo de alimentos

estandarizados, del que se registran las imágenes de su paso a través del tracto gastrointestinal mediante la gammacámara⁴⁴⁴. El tiempo de llegada del isótopo al área de interés (ciego) equivale al TTOC. Utilizando diferentes marcadores para los diferentes componentes de una comida de prueba, ha quedado claro que los componentes líquido y sólido progresan a la misma velocidad una vez han abandonado el estómago⁴⁴⁵. El problema fundamental de esta técnica radica en como delinear de forma adecuada el área de interés de forma que la determinación del TTOC sea precisa. Hay que tener en cuenta que la localización anatómica del ciego es variable entre individuos y que la interposición de asas de intestino delgado puede oscurecer el área de interés. No obstante, la mejoría en la tecnología de las gammacámaras y la utilización de *software* adecuado puede subsanar estas dificultades⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶. Se ha demostrado la existencia de una buena correlación entre los tests del aliento de hidrógeno y la gamagrafía tanto para sólidos como para líquidos⁴⁴⁶.

El principal problema para la utilización de test del aliento en la determinación del TTOC en la presente tesis se deriva del hecho de que, como ya ha sido ampliamente comentado en otros apartados, la alteración de la motilidad intestinal (expresada como una prolongación del TTOC) es un factor clave en la aparición de SBI. Dado que la base teórica de las técnicas de test del aliento se fundamenta precisamente en la acción de la flora bacteriana, la presencia de SBI dificulta lógicamente la interpretación de los resultados. De hecho, como se ha visto más arriba, la elevación precoz en el hidrógeno espirado es utilizada como criterio diagnóstico para el SBI. Por estos motivos, se decidió utilizar una técnica gamagráfica en la determinación del TTOC y, dado que interesaba evaluar la motilidad intestinal más que la gástrica se utilizó un substrato líquido y no sólido.

2.4.2. Medición del tiempo de tránsito orocecal

Tras 12 horas de ayuno, se administró al paciente 1 uCi de Tc 99m-ácido dietilenetriaminpentacético en 50 ml de agua. Se obtuvieron imágenes completas del área abdominal en intervalos de 1 min, mientras el paciente permanecía en posición de decúbito supino. Se generó un área de interés correspondiente al área cecal de la que se obtuvo una curva de actividad/tiempo. El tiempo de tránsito orocecal se definió como el tiempo transcurrido desde la toma del isótopo hasta el incremento inicial de la curva

actividad/tiempo del área cecal. A efectos de comparación el TTOC fue determinado mediante el mismo método en cinco pacientes cirróticos sin SBI y en cuatro controles sanos.

2. 5. Cisapride: características y modo de acción

La molécula de cisapride fue sintetizada en 1979 durante un programa de investigación destinado a identificar nuevos agentes procinéticos que no fueran antagonistas de la dopamina⁴⁴⁷. Los primeros experimentos *in vitro* realizados en intestino de cobaya demostraron que cisapride era un potente estimulador de la motilidad gastrointestinal y que éste estímulo estaba mediado por una liberación indirecta de acetilcolina a nivel del plexo mientérico⁴⁴⁸. El mecanismo íntimo que provocaba esta liberación de acetilcolina no se conoció hasta que un grupo japonés publicó sus observaciones de que la cisapride se comporta como un agonista de los receptores 5-HT₄ de las neuronas posganglionares del plexo mientérico⁴⁴⁹.

Los estudios de farmacología clínica demostraron numerosos efectos de cisapride sobre diversos aspectos de la motilidad digestiva: aumento de la presión del esfínter esofágico inferior y de la amplitud de las contracciones peristálticas esofágicas⁴⁵⁰; así como aumento de la velocidad de vaciamiento gástrico y mejoría de la coordinación antroduodenal⁴⁵¹. A diferencia de los procinéticos convencionales, predominantemente gastrocinéticos, cisapride es capaz de estimular la motilidad intestinal, tanto en el intestino delgado como en el colon. Concretamente, se ha descrito que cisapride induce la aparición de un patrón de contracciones peristálticas que se propagan en sentido distal a lo largo de todo el tubo digestivo, y que podrían dar lugar a la propulsión del contenido intestinal durante la fase interdigestiva⁴⁵². Aunque en estudios en animales se ha observado aumento de la fase III del CMMI tras la administración de cisapride⁴⁵³, los datos obtenidos en humanos apuntan a que el aumento de la actividad motora y propulsiva intestinal inducida por este fármaco se produce fundamentalmente a través de la aparición de un patrón motor similar a la fase II del CMMI, que se caracterizaría, además, por un aumento de la intensidad de la onda motora y de su capacidad de progresión distal^{454,455}.

Si bien la mayoría de la investigación clínica con cisapride se ha llevado a cabo en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, también se ha evaluado la eficacia de cisapride en el tratamiento de trastornos motores de estómago e intestino delgado como dispepsia funcional, gastroparesia y pseudoobstrucción intestinal crónica y estreñimiento. En el caso de la cirrosis, ha demostrado ser capaz de estimular el vaciamiento gástrico, frecuentemente alterado en estos pacientes, y de mejorar la clínica de dispepsia⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁷. Dado que cisapride estimula la producción de aldosterona por un mecanismo central, se pensó que este hecho podría tener consecuencias relevantes en aquellos pacientes, como los cirróticos, donde con frecuencia hay una situación de hiperaldosteronismo secundario⁴⁵⁸. Este efecto, sin embargo, parece ser transitorio, debido a una desensibilización rápida de los receptores centrales a cisapride⁴⁵⁹. Por otra parte, se ha descrito, en una serie corta de pacientes, disminución del diámetro de la vena porta, así como de la velocidad y del flujo portal medidos por eco-doppler en pacientes cirróticos tras tratamiento oral con cisapride⁴⁶⁰, aunque no hay otros estudios similares que confirmen estos resultados.

Los efectos adversos más frecuentes de cisapride son diarrea, flatulencia y dolor abdominal, así como cefalea y rash cutáneo. Sin embargo, en marzo de 2000, la FDA americana anunció la inminente retirada del mercado de cisapride, por iniciativa de la propia empresa farmacéutica que sintetizó la molécula⁴⁶¹. Esta decisión se basó en el registro de numerosos (341) casos de arritmias cardíacas graves (taquicardia y fibrilación ventricular, *torsade de pointes*, y prolongación del intervalo QT), que incluyeron 80 casos de muerte, en pacientes que recibieron cisapride. El medicamento se retiró poco después del mercado europeo. El uso concomitante de otros fármacos, especialmente aquellos capaces de inhibir CYP3A4, como macrólidos, antifúngicos y algunos antidepresivos, aumenta significativamente el riesgo de aparición de dichas arritmias al incrementarse los niveles plasmáticos de cisapride. La prolongación del intervalo QT es un hecho frecuente en los pacientes cirróticos, que parece guardar relación con la insuficiencia hepática, dado que es más frecuente en pacientes Child B-C. A pesar de ello, en un estudio que evaluó el efecto cardiológico del tratamiento prolongado con cisapride en un grupo de 47 pacientes cirróticos no se observaron diferencias significativas en la duración del QT antes y después del tratamiento y, además, no se registró ningún efecto adverso cardiovascular⁴⁶². En la actualidad cisapride sólo puede administrarse sin evidencia electrocardiográfica de prolongación

del QT, sin historia de arritmias, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, renal o respiratoria y sin trastornos electrolíticos no corregidos.

En el momento de la elaboración del proyecto de la presente tesis se decidió utilizar cisapride como agente procinético, dado que presenta una acción motora más potente que los procinéticos convencionales, no tiene efectos centrales y puede administrarse por vía oral con una posología cómoda para el paciente. Dado que no se habían descrito los efectos cardiológicos graves que se han citado más arriba, no se exigieron los estrictos criterios que se aconsejan en la actualidad para la administración del fármaco.

3 . Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm DE o porcentajes. Las comparaciones entre variables cuantitativas entre los grupos se realizó mediante ANOVA de un factor o mediante sus correspondientes test no paramétricos (Kruskal-Wallis) cuando fue preciso. Las comparaciones *post-hoc* se realizaron mediante los test de Duncan o Mann-Whitney respectivamente. El test de χ -cuadrado se utilizó para las comparaciones de proporciones. Los cambios intragrupo en variables cualitativas y cuantitativas se evaluaron mediante test de T de Student para datos apareados y el test de McNemar respectivamente. Se consideró significativo un valor de P inferior a 0,05.

RESULTADOS

1. Estudio experimental en ratas cirróticas con ascitis

1.1. Recuento bacteriano en fluido yeyunal

En la tabla 1 (pág. 79) se muestran los resultados de la medición del contenido bacteriano del fluido yeyunal, global, por grampositivos y por gramnegativos (expresado como 10^5 UFC/ml) en los tres grupos de animales estudiados. El contenido bacteriano del fluido yeyunal fue significativamente superior en las ratas cirróticas con ascitis tratadas con salino (grupo B) que en las ratas sanas (grupo C) ($36,5 \pm 4,8 \times 10^5$ frente a $15,4 \pm 8,1 \times 10^5$ UFC/ml; $P < 0,05$). Este incremento en la flora yeyunal observado en las ratas cirróticas con ascitis fue causado por un incremento tanto en gérmenes grampositivos ($19,4 \pm 2,7 \times 10^5$ frente a $9,2 \pm 4,4 \times 10^5$ UFC/ml) como gramnegativos ($14,4 \pm 2,2 \times 10^5$ frente a $6 \pm 3,9 \times 10^5$ UFC/ml). Además, en el caso concreto de *Escherichia coli*, la concentración fue también significativamente superior en las ratas cirróticas que en las controles ($7,5 \pm 1,1 \times 10^5$ frente a $0,01 \pm 0,01 \times 10^5$ UFC/ml; ; $P < 0.05$).

Por lo que respecta al grupo de animales tratados con cisapride durante 7 días (grupo A) se apreció un recuento bacteriano total significativamente inferior al obtenido en las ratas cirróticas con ascitis no tratadas (grupo B) ($12,9 \pm 3,7 \times 10^5$ frente a $36,5 \pm 4,8 \times 10^5$ UFC/ml; $P < 0.05$). Esta diferencia se debió, de nuevo, a una menor concentración tanto de bacterias grampositivas como gramnegativas. De hecho, en el grupo de animales tratados con cisapride se aislaron concentraciones bacterianas similares a los hallados en ratas sanas tanto en el recuento global como en el de organismos grampositivos y gramnegativos. El recuento de *E.coli* yeyunal fue asimismo significativamente inferior en las ratas cirróticas tratadas con cisapride que en las ratas cirróticas no tratadas, aunque siguió siendo significativamente superior al obtenido en las ratas sanas. No se apreciaron diferencias significativas en el recuento bacteriano cecal entre ninguno de los tres grupos.

TABLA 1. Contenido bacteriano total, por gérmenes grampositivos y por gérmenes gramnegativos en yeyuno y en ciego en los tres grupos de ratas estudiados (expresado como 10^5 UFC/ml)

	Grupo A (n=15)	Grupo B (n=15)	Grupo C (n=5)
Yeyuno			
Bacilos gram (-)	5,2 ± 2 *	14,4 ± 2	6,0 ± 3,9
<i>E. coli</i>	3,0 ± 1,1 *#	7,5 ± 1,1#	0,01 ± 0,01
<i>Proteus sp.</i>	2,1 ± 1,1	3,4 ± 1,2	2,0 ± 0,2
<i>Klebsiella sp.</i>	0,9 ± 0,7	1,6 ± 1	0 ± 0
<i>P. aeruginosa</i>	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,8	2,0 ± 1,9
Bacterias gram (+)	5,8 ± 1,8 *	19,4 ± 2,7	9,2 ± 4,4
<i>Enterococcus sp.</i>	0,7 ± 0,6 *	4,6 ± 1,3#	0 ± 0
<i>Streptococcus sp.</i>	1,5 ± 0,9	0,9 ± 0,7	4,4 ± 2,3
<i>Corynebacterium sp</i>	1,0 ± 0,7	0,8 ± 0,8	0,2 ± 0,2
Bacilos areobios gram (+)	2,9 ± 1	15,4 ± 1,9	4,8 ± 2,1
Total yeyuno	12,9 ± 3,7*	36,5 ± 4,8	15,4 ± 8,1 *
Total ciego	27,7 ± 5,1	26,6 ± 4,8	29 ± 6

Grupo A: ratas cirróticas tratadas con cisapride
 Grupo B: ratas cirróticas tratadas con salino
 Grupo C: ratas sanas control

* $P < 0,05$ vs grupo B
 # $P < 0,05$ vs grupo C

1.2. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Se demostró SBI global en yeyuno en 8 de 15 (53%) animales del grupo B (ratas cirróticas con ascitis no tratadas) en comparación con 2 de 15 (13%) del grupo A (ratas cirróticas con ascitis tratadas con cisapride) ($P=0,02$). Esta diferencia se mantuvo al considerar tanto el SBI por gérmenes grampositivos como por gramnegativos (ver tabla 2, pág. 81). Por lo que respecta a la presencia de “sobrecrecimiento bacteriano” a nivel cecal, no se alcanzaron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque la cifra fue inferior en las ratas tratadas con cisapride.

1.3. Translocación bacteriana

Se documentó la presencia de TB en 6 de 15 (40%) ratas cirróticas del grupo tratado con salino (grupo B), mientras que su incidencia fue nula en el grupo de ratas sanas (grupo C) y en las ratas cirróticas tratadas con cisapride (grupo A) ($p=0,016$) (ver figura 1, pág 81). La TB fue causada por *E. coli* en tres casos, *Proteus sp.* en un caso, *Lactobacillus sp.* en otro caso y por *Klebsiella sp.* en el animal restante. En este último animal se desarrolló asimismo PBE causada por el mismo germen (*Klebsiella sp.*), que asimismo se aisló en hígado y en sangre periférica y portal. Además, en dos ratas del grupo B se obtuvieron cultivos positivos de a partir de tejido hepático para *E. coli* y *Lactobacillus sp.*, respectivamente. Los cultivos de hígado, sangre portal y sangre periférica fueron todos negativos en los animales incluidos en los grupos A y C.

En la tabla 3 (pág. 82) se ilustran las relaciones entre la presencia de SBI y el desarrollo de TB. El SBI global, por grampositivos y por gramnegativos en yeyuno fue significativamente superior en las ratas cirróticas con ascitis en las que se evidenció TB que en aquellas sin TB. El recuento bacteriano cecal fue asimismo superior en las ratas con TB (ver tabla 3). En todas las ratas, excepto una, la presencia de TB para un organismo específico se asoció a SBI por el mismo germen.

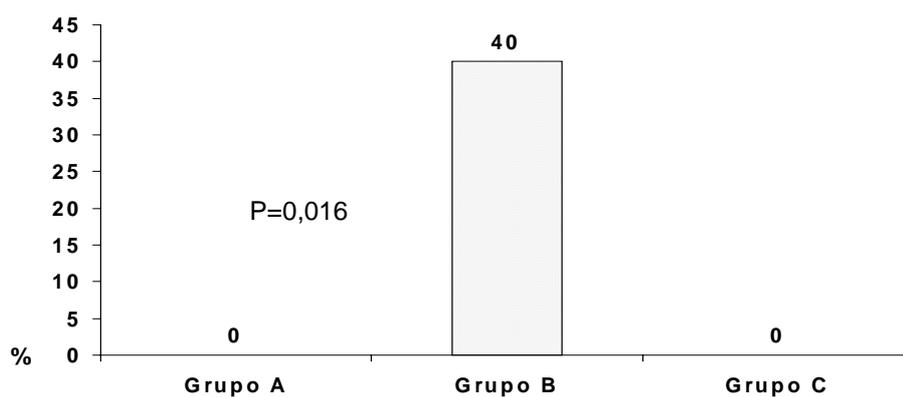
TABLA 2. Presencia de SBI en ratas cirróticas con ascitis tratadas con cisapride y en tratadas con salino

Presencia de SBI (n/%)	Grupo A (n=15)	Grupo B (n=15)	P
Global (yeyuno)	2 (13%)	8 (53%)	0,02
Gramnegativos (yeyuno)	2 (13%)	7 (47%)	0,05
Grampositivos (yeyuno)	2 (13%)	10 (67%)	0,003
Global (ciego)	1 (7%)	4 (27%)	NS

Grupo A: ratas cirróticas tratadas con cisapride

Grupo B: ratas cirróticas tratadas con salino

Figura 1. Presencia de TB en ratas cirróticas tratadas con cisapride, con salino y en ratas controles



Grupo A: ratas cirróticas tratadas con cisapride

Grupo B: ratas cirróticas tratadas con salino

Grupo C: ratas controles

TABLA 3. Presencia de SBI en ratas cirróticas y ascitis con presencia o no de traslocación bacteriana

Presencia de SBI (n/%)	Con TB (n=6)	Sin TB (n=24)	P
Global (yeyuno)	5 (83%)	5 (21%)	0,008
Gramnegativos (yeyuno)	4 (87%)	5 (21%)	0,04
Grampositivos (yeyuno)	6 (100%)	6 (25%)	0,001
Global (ciego)	3 (50%)	2 (8%)	0,04

2. Estudio clínico piloto en pacientes cirróticos

2.1. Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

En 23 (50%) de los 46 pacientes cirróticos incluidos se documentó la presencia de SBI global, mientras que 10 de ellos (22%) reunieron criterios de SBI por gramnegativos. Aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las principales variables demográficas y de función hepática entre los pacientes cirróticos con o sin evidencia de SBI (ver tabla 4, pág. 84), si se apreció que el SBI era más frecuente entre los pacientes con ascitis y con etilismo activo (78 frente a 56% y 74 frente a 52%, respectivamente). Asimismo, el SBI causado por gramnegativos fue más frecuente entre los pacientes Child-Pugh C que entre los Child-Pugh A, aunque de nuevo sin alcanzarse la significación estadística (50 frente a 16%, $p=NS$). El SBI por gramnegativos fue causado fundamentalmente por *Klebsiella sp.* en cinco pacientes, *E. coli* en cuatro y *Enterobacter aerogenes* en el caso restante. Es de destacar el hecho de que ninguno de los pacientes tenía antecedentes de PBE previa.

2.2. Estudio de intervención con cisapride

Los 10 pacientes que reunían criterios de SBI por gramnegativos fueron distribuidos al azar para ser tratados (grupo I; $n=5$) o no tratados (Grupo II; $n=5$) con cisapride. Uno de los pacientes del grupo control no pudo ser estudiado de forma completa por haber presentado durante el periodo de tratamiento un criterio de exclusión (HDA). Los pacientes de ambos grupos fueron similares respecto a las características basales (ver tabla 5, pág. 85). El TTOC estaba significativamente prolongado en los pacientes con SBI con respecto tanto a los pacientes con cirrosis sin SBI como a los pacientes controles (media de 132 minutos (límites 90-110) frente a 120 minutos (límites 90-110) y 92 minutos (límites 85-105); $P=0,04$ y $P=0,05$, respectivamente). El TTOC disminuyó de forma significativa en el grupo I tras el tratamiento con cisapride: de una media de 146 minutos (límites 110-160) a una media de 86 minutos (límites 35-130) ($P=0,028$). Por el contrario no se modificó en el grupo II: de una media de 130 minutos (límites 120-135) a una media de 130 minutos (límites 120-160) ($p=NS$) (ver tabla 6, pág. 86).

El SBI causado por gramnegativos desapareció en 4 de los 5 pacientes tratados con cisapride, mientras que persistió positivo en los 4 pacientes del grupo control (P inferior a 0.05) (ver tabla 6, pág 88). No se apreciaron efectos adversos derivados de la utilización de cisapride durante el periodo de estudio.

Tabla 4. Características clínicas y analíticas de los pacientes con y sin SBI

	Sin SBI (n=23)	Con SBI (n=23)	P
Edad (años)	60,2 ± 12,1	58,6 ± 8,5	NS
Sexo (H/M)	19/4	18/5	NS
Child-Pugh (ptos)	7,3 ± 1,8	7,7 ± 1,5	NS
Ascitis (si/no)	13/10	18/5	NS
Alcoholismo (si/no)	12/11	17/6	NS
Malnutrición (si/no)	16/7	19/4	NS
Albúmina (mg/dl)	32,4 ± 6,2	30,1 ± 4,1	NS
Bilirrubina total (mg/dl)	1,7 ± 1,5	2,1 ± 2,3	NS
Actividad protrombina (%)	67,1 ± 20,8	75,7 ± 14,9	NS
Hemoglobina (g/dl)	11,6 ± 2,1	11,3 ± 1,2	NS
Colesterol (mg/dl)	124,8 ± 42,9	153,4 ± 42,6	NS
ALT (U/L)	57,5 ± 49,7	59,4 ± 54,1	NS
AST (U/L)	68,2 ± 43,2	74,1 ± 41,4	NS
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,5	0,8 ± 0,2	NS
Plaquetas (10⁶/mm³)	99,8 ± 54,8	128,3 ± 84,1	NS
Leucocitos (10⁶/mm³)	5.960 ± 2.135,7	6.796, 9 ± 4.157,4	NS
Glucosa (mg/dl)	104,1 ± 47,3	93,5 ± 30,2	NS

Tabla 5. Características basales de los pacientes con SBI por gramnegativos tratados y no tratados con cisapride

	Grupo I (tratado)	Grupo II (no tratado)	P
Edad (años)	67 (68-46)	67 (70-55)	NS
Sexo (H/M)	3/2	3/1	NS
Child-Pugh (ptos)	7 (9-6)	7 (10-6)	NS
Ascitis (si/no)	3/2	2/2	NS
Albúmina (mg/dl)*	29 (32-23)	27 (34-25)	NS
Bilirrubina total (mg/dl)*	1,5 (2,3-0,5)	1,5 (2,5-0,3)	NS
Actividad protrombina (%)*	80 (100-59)	78 (93-65)	NS
Colesterol (mg/dl)*	166 (255-89)	166 (186-132)	NS
ALT (U/L)*	74 (163-20)	99 (239-22)	NS
AST (U/L)*	72 (130-38)	91 (202-25)	NS
Creatinina (mg/dl)*	0,8 (0,9-0,8)	0,7 (1,3-0,6)	NS
Leucocitos (10³/mm³)*	7.000 (16.500-2.610)	6.700 (19.500-3.410)	NS
TTOC (min)*	146 (160-110)	130 (135-120)	NS

* Media (rango).

Tabla 6. TTOC y SBI por bacterias gramnegativas en pacientes cirróticos tratados o no con cisapride

Paciente	TTOC basal *	TTOC Final	UFC/ml basal **	UFC/ml final	Especies
Tratados					
1	146	35	2×10^3	0	<i>Enterobacter</i>
2	150	130	2×10^3	0	<i>Pseudomona sp.</i>
3	160	54	100×10^3	0	<i>Escherichia coli</i>
4	110	86	1×10^3	0	<i>Klebsiella sp.</i>
5	120	104	3×10^3	$X 10^3$	<i>Klebsiella sp.</i>
No tratados					
6	120	120	1×10^3	$X 10^3$	<i>E. coli</i>
7	130	130	2×10^3	$X 10^3$	<i>Klebsiella sp.</i>
8	130	160	10×10^3	$X 10^3$	<i>E. coli</i>
9	135	130	2×10^3	$X 10^3$	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp.</i>

* TTOC en minutos

** UFC de bacterias gramnegativas / ml

Figura 2. TTOC basal y final en pacientes cirróticos tratados y no tratados con cisapride

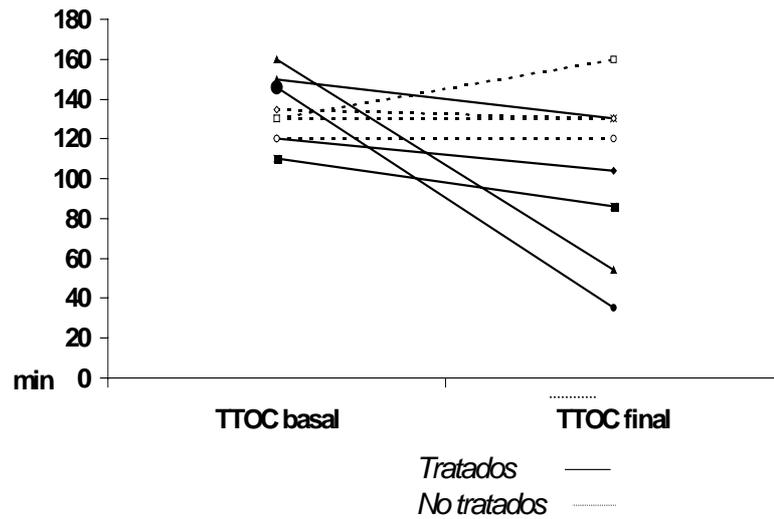
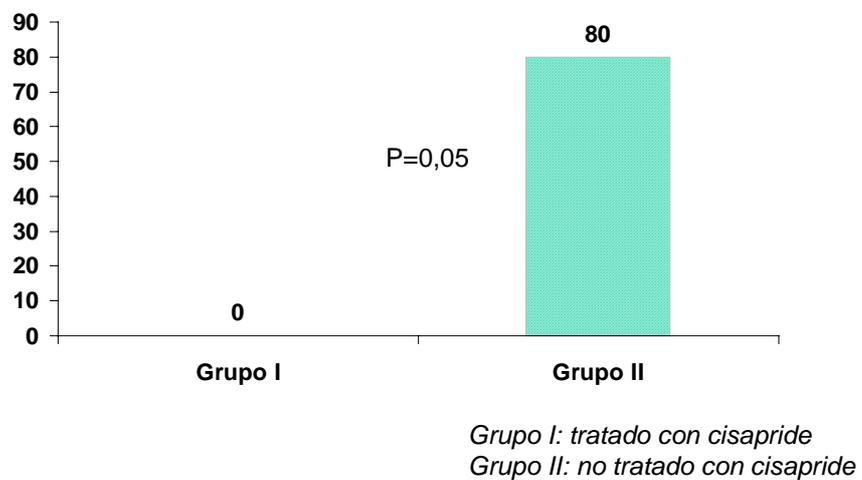


Figura 3. Porcentaje de pacientes con SBI por gramnegativos en el segundo sondaje yeyunal



DISCUSION

El primer resultado destacable del estudio experimental es la observación de que el contenido bacteriano yeyunal de las ratas cirróticas tratadas con salino fue marcadamente superior (más del doble) al de las ratas controles, tanto al considerar el recuento global, donde las diferencias fueron estadísticamente significativas, como el recuento únicamente para gramnegativos o para grampositivos. No se apreciaron diferencias, sin embargo, con respecto al contenido bacteriano cecal, que fue incluso ligeramente inferior en las ratas cirróticas con respecto a las ratas controles. Por el contrario, en el grupo de ratas cirróticas tratadas con cisapride el contenido bacteriano yeyunal, tanto global como por gramnegativos o por grampositivos, fue comparable al de las ratas controles (de hecho fue algo menor en todos los casos) y significativamente inferior que el de las ratas cirróticas tratadas con salino. El recuento bacteriano cecal, de nuevo, no fue diferente entre animales cirróticos tratados y no tratados con cisapride.

Expresando los resultados del recuento bacteriano yeyunal como presencia o no de SBI, definido tomando como referencia el recuento bacteriano obtenido en las ratas controles, se apreció que éste era significativamente menos prevalente en las ratas cirróticas tratadas con cisapride que en las tratadas con salino. Asimismo, la presencia de SBI cecal fue menos frecuente en las ratas tratadas con cisapride. Estos datos sugieren que el SBI, concretamente el SBI por gérmenes gramnegativos, es un fenómeno frecuente (47%) en la cirrosis experimental por Cl_4C , en cuya génesis debe desempeñar un importante papel la alteración de la motilidad intestinal ya que puede ser eliminado en gran medida mediante el tratamiento con fármacos procinéticos como cisapride.

Con respecto a la relación existente entre SBI y TB, se observó que la prevalencia de SBI (global y por gramnegativos) fue significativamente superior en las ratas cirróticas con TB frente a aquellas sin TB. En este caso, las diferencias fueron estadísticamente significativas tanto al considerar el SBI yeyunal como el cecal. Además, se observó que la TB de un organismo específico se asociaba en la práctica totalidad de los casos con la presencia de SBI por el mismo organismo; sólo una de las

bacterias detectada en ganglio mesentérico no se encontraba aumentada de concentración en el contenido yeyunal en el momento de la laparotomía. Todos estos datos sugieren que el SBI es un claro factor favorecedor del desarrollo de TB en la cirrosis experimental.

En este sentido, los resultados de este estudio se sitúan en la línea de los observados en otros modelos experimentales en los que se ha constatado que los aspectos cuantitativos de la composición de la flora intestinal son de importancia crucial a la hora de determinar la susceptibilidad para la aparición de TB^{143,197}. Concretamente, se ha observado un aumento de la concentración bacteriana intestinal en diversos modelos animales de hepatopatía, en los que se induce fibrosis hepática e hipertensión portal¹⁶⁵ o insuficiencia hepática aguda^{166,181,183-184}. En la mayoría de ellos se ha encontrado asociación entre SBI y TB^{165,181,183}. En el mismo modelo de cirrosis por Cl₄C utilizado en esta tesis otros dos estudios han evaluado la presencia de SBI y su relación con la aparición de TB y PBE^{173,179}. Hay que decir, sin embargo, que en ninguno de ellos se ha estudiado la presencia de SBI a nivel yeyunal, sino que en uno se realizó a partir de muestras del contenido cecal, mientras que en el segundo se utilizó el contenido ileal. A pesar de que este hecho puede deparar algunas diferencias, los resultados obtenidos en ambos estudios son esencialmente similares a los del presente trabajo. En el estudio de *Guarner et al.*¹⁷³ se observó un incremento del recuento bacteriano cecal en las ratas cirróticas con respecto a las ratas controles. Asimismo el recuento bacteriano cecal fue significativamente superior en las ratas cirróticas con TB que en las ratas cirróticas sin TB. Por su parte en el estudio de *Pérez-Páramo et al.*¹⁷⁹ se demostró la presencia de SBI a nivel ileal en alrededor del 70% de las ratas cirróticas. De nuevo, la presencia de SBI fue más frecuente en las ratas que presentaban TB y, expresando la misma relación en sentido recíproco, la presencia de TB fue significativamente superior en las ratas con SBI. En todos los animales con TB en los que se presentaba además SBI (93%) la especie bacteriana aislada en ganglio mesentérico fue alguna de las que se identificaron en el contenido intestinal. Al igual que en nuestros resultados, el microorganismo más frecuentemente aislado, tanto en el contenido intestinal como en ganglios mesentéricos y en el líquido ascítico, fue *E. coli*.

Resulta llamativo que en el presente trabajo no se encontraran diferencias en el recuento bacteriano cecal entre ratas cirróticas y controles, a diferencia de lo observado

por *Guarner et al.*¹⁷³, ni tampoco entre ratas cirróticas tratadas con cisapride o con salino. Aunque este hecho puede interpretarse simplemente en el sentido de que es el SBI a nivel yeyunal el que desempeña un papel importante en la génesis de la TB, merece la pena detenerse a considerar este aspecto con más detenimiento. En primer lugar, la población bacteriana distalmente a la válvula ileocecal, es en condiciones fisiológicas, muy superior a la de intestino delgado. De hecho, el propio concepto de SBI hace referencia al aumento de población bacteriana en intestino delgado y no en colon²⁹⁴. En este sentido puede ser difícil conseguir objetivar aumentos cuantitativos significativos en una población bacteriana de por sí extremadamente elevada, recordemos que se consideran normales en colon las poblaciones bacterianas que oscilan entre 10.000 millones y 1 billón de UFC por ml²⁹⁵. Por otra parte, hay argumentos plausibles para suponer que el fenómeno de la TB se produce fundamentalmente en la región ileal^{190,197}, donde se localizan preferentemente las células M, que se consideran las principales responsables del paso de las bacterias a través de su endocitosis^{148,150,193-194}. Dado que el SBI a nivel yeyunal, en particular el que se produce como consecuencia de alteraciones de la motilidad intestinal, se caracteriza por una composición bacteriana similar a la colónica, se supone que la colonización de los gérmenes se produce en sentido ascendente o retrógrado desde el colon, más que en un sentido descendente desde la cavidad oral. Por tanto, es probable que el SBI a nivel yeyunal se acompañe en la mayor parte de los casos de SBI ileal. Desde esta perspectiva, entre los resultados obtenidos en el presente trabajo y los observados por *Pérez-Páramo et al.*¹⁷⁹, no se establecería ningún conflicto y serían coherentes con la idea de que representarían el mismo fenómeno de colonización intestinal retrógrada en dos diferentes tramos del intestino delgado.

Por lo que respecta al estudio en pacientes cirróticos, utilizando el cultivo del aspirado yeyunal como método diagnóstico de SBI, se observó que 23 (50%) de los 46 cirróticos estudiados presentaron criterios de SBI global, siendo éste causado por gramnegativos en 10 casos (22%). La cifra de SBI global obtenida es consistente con los datos obtenidos por otros autores que han utilizado asimismo el cultivo del líquido yeyunal en el diagnóstico del SBI en pacientes cirróticos y que han utilizado el mismo umbral diagnóstico (10^5 UFC/ml)³¹⁰⁻³¹³ (ver tabla 7, pág 99). Aunque es, sin embargo, inferior a la obtenida en estudios más antiguos, en los que se comunicaron prevalencias de SBI de hasta el 92%³⁰⁸. Hay que decir, no obstante, que en estas primeras series se

utilizaron criterios diagnósticos diferentes. Concretamente, en el estudio de *Martini et al*³⁰⁸ el umbral utilizado fue de tan sólo 10² UFC/ml. La prevalencia de SBI obtenida en el presente estudio es superior, sin embargo, a la prevalencia de SBI obtenida en los estudios que han utilizado diversas pruebas del aliento como método diagnóstico^{310-312,314-316,319,373,375}. De hecho, únicamente en una de estas series se obtuvo una prevalencia de SBI del 50%³⁷⁵. Esta diferencia no es sorprendente si se tiene en cuenta que se reconoce que el cultivo del aspirado yeyunal es un método más sensible que las pruebas de aliento en el diagnóstico de SBI en la cirrosis³¹². El SBI ocasionado por bacterias aerobias gramnegativas ha sido descrito en un menor número de trabajos, dado que lógicamente únicamente ha podido ser evaluado en aquellos en los que se ha obtenido cultivo del contenido yeyunal. Como sucedía con la cifra de SBI global, la prevalencia de SBI por gramnegativos obtenida en el presente estudio (22%) es similar a la obtenida en otros trabajos que han manejado los mismos dinteles diagnósticos^{311,313}. De nuevo, en los estudios más antiguos se registraron prevalencias más elevadas, de hasta 69% en uno de ellos; diferencia que es muy probablemente debida exclusivamente al uso de diferente criterios de SBI por gramnegativos, ya que en ellos se consideró diagnóstico el mero aislamiento de bacterias aerobias gramnegativas en yeyuno³⁰⁸⁻³⁰⁹. En referencia a las especies aisladas, la descripción de los resultados microbiológicos de estos estudios es asimismo coincidente a grandes rasgos con los obtenidos en la presente tesis. En dos series el germen gramnegativo más frecuentemente aislado fue *E. coli*^{308,311}, en otra fue *Klebsiella sp.*³⁰⁹, mientras que en dos de ellas se detectaron un número significativo de *Proteus sp.*^{308,309}. Es posible, sin embargo, que los criterios de exclusión estrictos que han sido utilizados en la selección de nuestros pacientes pueda haber conducido a una infraestimación de la prevalencia real de SBI global y por gramnegativos en la población de pacientes cirróticos. Debe tenerse en cuenta la elevada frecuencia de, por ejemplo, consumo de lactulosa, antibióticos, inhibidores de la bomba de protones o diabetes mellitus en estos pacientes.

En cuanto al método de diagnóstico de SBI utilizado, el análisis bacteriológico del fluido yeyunal sigue considerándose el método más sensible y específico^{295,300,312,432-434}. Haciendo referencia a aspectos concretos de la metodología de obtención del líquido yeyunal, se sabe, en primer lugar, por estudios animales y humanos, que no es necesario el uso de tubos con envoltura estéril para el diagnóstico de SBI. De hecho se ha comprobado, en un estudio realizado en perros, que existe una muy pequeña

variación en el recuento bacteriano intestinal del líquido yeyunal obtenido por una técnica no estéril (intubación oral) o estéril (punción de asa durante laparotomía)⁴⁶³. Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la composición de la flora bacteriana al utilizar tubos abiertos o cerrados para la obtención de la muestra^{432,436}. No se realizaron estudios microbiológicos específicamente destinados a identificar flora anaerobia, que hubieran complicado en gran manera las técnicas de obtención y procesado de las muestras, dada la nula capacidad de translocación que presentan estos microorganismos.

No se evaluaron pacientes controles no cirróticos debido a que en todos los estudios previos acerca del SBI en la cirrosis en los que se había incluido un grupo de controles sanos, y se había utilizado el cultivo de líquido yeyunal como método diagnóstico, ya se había demostrado en ellos una prevalencia muy baja de SBI, significativamente inferior a la de los pacientes cirróticos^{310,314-315}.

Los pacientes evaluados no fueron seguidos tras la realización del estudio, por lo que no se dispone de información acerca de la incidencia posterior de PBE. Por otra parte, dado que la administración de antibióticos se consideraba criterio de exclusión para la entrada en el estudio, no fueron evaluados los pacientes que habían presentado previamente una PBE y que, por este motivo, seguían profilaxis de la recidiva con norfloxacino oral. Durante la semana de duración del estudio ninguno de los sujetos incluidos presentó una PBE. Debido a todo lo expuesto no se puede establecer con estos datos la existencia de relación entre SBI y PBE. Esta relación, sin embargo, si ha sido observada en otros estudios: *Casafont et al*³¹⁴ observaron una mayor incidencia de PBE en pacientes cirróticos con SBI, mientras que en otros dos estudios se ha constatado una mayor prevalencia de SBI en los pacientes con historia previa de PBE^{316,373}. Únicamente en un estudio, con las objeciones que se comentarán más adelante, no se ha hallado relación entre SBI y PBE³¹³.

Se considera que que la presencia de SBI en la cirrosis se correlaciona con el grado de insuficiencia hepática, habiéndose encontrado relación con la puntuación en el índice de Child^{310,314-315} y con la presencia de ascitis³¹⁴. En este sentido, en el presente estudio se ha encontrado una mayor prevalencia de SBI por gramnegativos en pacientes con Child-Pugh C (50%) que en pacientes Child-Pugh A (16%), una diferencia que

probablemente no llegó a alcanzar significación estadística debido a que la mayor parte de los pacientes finalmente no evaluados por presentar algún criterio de exclusión pertenecían a la clase C de Child. Asimismo, la prevalencia de SBI entre los pacientes con ascitis fue mayor que entre los pacientes sin ascitis, aunque la diferencia tampoco llegó a alcanzar significación estadística.

En relación al consumo de alcohol, al que se le ha atribuido por parte de algunos autores un papel causal o favorecedor^{314,318-320}, se encontró una mayor, aunque no estadísticamente significativa, prevalencia de alcoholismo activo entre los pacientes con SBI.

Otro de los mecanismos implicados en la aparición de SBI en la cirrosis es la disminución de la secreción ácida gástrica, dado el importante papel que desempeña ésta al impedir la colonización intestinal por los gérmenes procedentes de la orofaringe^{296,322-323}. En relación a la cirrosis, varios estudios han demostrado la asociación entre hipoclorhidria y SBI^{311,313,318}. En el estudio de *Bauer et al*³¹³, en el que se incluyeron pacientes con y sin tratamiento con inhibidores de la secreción ácida, se observó que si bien el SBI era más frecuente en los pacientes que recibían tratamiento con antisecretores (93%), seguía teniendo una elevada prevalencia (43%) al considerar únicamente a los pacientes sin tratamiento antisecretor. El papel de la hipoclorhidria puede mantenerse a pesar de ello si se considera que puede ser frecuente la hipoclorhidria espontánea en la cirrosis como proponen algunos autores^{311,313}. Ninguno de los pacientes incluidos en el presente estudio había recibido recientemente tratamiento con antisecretores y no se realizaron estudios de quimismo gástrico, por lo que el posible papel de la hipoclorhidria en la aparición del SBI en los pacientes de esta serie no puede ser discernido. No obstante, es conveniente detenerse en hacer algunas observaciones al respecto. Existen dos vías potenciales de acceso de los gérmenes para la colonización del intestino delgado: 1) descendente, desde la orofaringe, superando la barrera ácida gástrica, que se verá favorecida por la hipoclorhidria y 2) ascendente, desde el colon, superando la válvula ileocecal y venciendo la corriente propulsiva inducida por la motilidad intestinal, en especial en su fase interdigestiva, que se verá favorecida por la presencia de alteraciones en dicha motilidad. Ambos tipos de mecanismos de colonización generarán lógicamente diferentes composiciones de la flora bacteriana intestinal resultante, dando lugar a un SBI con predominio de flora de

“tipo orofarínge” (*Lactobacillus*, *Streptococcus* y otros gérmenes grampositivos) o con predominio de flora de “tipo colónico” (*Enterobacteriaceae* y anaerobios). El tratamiento con inhibidores de la secreción ácida aunque habitualmente induce la aparición de SBI por flora de orofarínge puede también dar lugar a SBI de tipo colónico³⁰³, probablemente por los efectos inhibidores de la motilidad gastrointestinal que se han asociado a dichos fármacos^{464,465}. Las consecuencias patogénicas de la aparición de SBI por gérmenes de la flora de orofarínge no están bien caracterizadas, pero no parecen ser relevantes^{325,466}. En el estudio de *Bauer et al*³¹³ se distinguen ambos tipos de SBI, al igual que en la presente tesis, y se obtiene una prevalencia de SBI de “tipo colónico” del 26%, que es muy similar a la prevalencia de SBI por gramnegativos obtenida por nosotros. Estos autores no encuentran asociación entre la presencia de SBI ni con el índice de Child Pugh ni con la aparición de PBE durante el seguimiento posterior. Utilizan, sin embargo, en este análisis la definición de SBI global, en la que se incluyen los individuos con SBI de “tipo orofarínge”, que suponen la mayoría de los casos, y no exclusivamente los que tienen un SBI de “tipo colónico”. En cambio, si en la propia serie de *Bauer et al* se tiene en cuenta únicamente este último grupo de pacientes, se observa que la aparición de SBI de “tipo colónico” es más frecuente en relación al índice de Child (concretamente 33, 43 y 56% en Child A, B y C respectivamente) y que la concentración de gérmenes gramnegativos “colónicos” (expresada en log de UFCs/ml) es el doble en los individuos que presentaron PBE que en los que no la presentaron (3,1 frente a 1,5). Sin embargo, no se incluyó la definición de SBI por gérmenes de tipo colónico en el análisis multivariado para determinar su asociación con la aparición de SBI. Curiosamente, estos autores hallaron una asociación significativa entre el tratamiento con inhibidores de la secreción ácida y la aparición de PBE en el seguimiento, sin que se explique qué otros mecanismos diferentes a la inducción de SBI (sea por la colonización anterógrada debida a la hipoclorhidria o sea por colonización retrógrada debida a eventuales efectos inhibidores de la motilidad) pueden explicar este hecho.

Consideraremos, finalmente, el papel de las alteraciones de la motilidad intestinal. Se dispone de claras evidencias obtenidas tanto a nivel experimental como en humanos de que la inhibición de la motilidad intestinal, en especial de la motilidad interdigestiva, induce la aparición de SBI^{164,342-345}. Asimismo, en animales sanos^{164,344} y en sendos modelos animales de pancreatitis crónica³³² y de ictericia obstructiva³³³ se ha

constatado la relación existente entre alteración de la motilidad intestinal, presencia de SBI y aparición de TB. En todos estos casos la presencia de SBI fue estudiada en tramos altos de intestino delgado (duodeno y yeyuno). En relación a la hepatopatía, existen datos que ponen de evidencia alteraciones de la motilidad intestinal en modelos experimentales de hipertensión portal por ligadura de la porta^{365,366}, de insuficiencia hepática aguda inducida por hepatectomía del 90%^{181,183-184} y de cirrosis por Cl₄C¹⁷⁹. En los pacientes cirróticos está asimismo bien establecida la existencia de alteraciones de la motilidad intestinal^{317,357,367-375}, que afectan especialmente al patrón del CMMI³⁶⁸. Estas alteraciones en la motilidad intestinal resultan, como se pone de evidencia en la presente tesis, en una prolongación del tiempo de tránsito orocecal.

Existen datos provenientes de estudios en modelos animales de hepatopatía en los que se ha demostrado la relación existente entre enlentecimiento del tránsito intestinal, SBI y TB^{165,181,183-184,179}. Concretamente en el modelo de cirrosis hepática por Cl₄C, *Pérez-Páramo et al*¹⁷⁹ demostraron un retraso en el tránsito intestinal de las ratas con cirrosis y SBI en relación a ratas controles y a ratas cirróticas sin SBI. Un dato indirecto a favor de la implicación de los trastornos motores intestinales y la aparición de TB y PBE viene dado por el estudio de *Chang et al.*³⁷³ en el que se compararon pacientes cirróticos con y sin antecedentes previos de PBE. Aunque la duración y amplitud del CMMI, medido por manometría, fue similar, la velocidad de propagación del mismo y la frecuencia de aparición de frentes de actividad fueron superiores en aquellos cirróticos sin PBE previa que en aquellos con antecedentes de PBE³⁷³.

En la parte experimental de esta tesis, el tratamiento durante 7 días con cisapride resultó en una marcada reducción en el recuento bacteriano yeyunal total, por grampositivos y por gramnegativos en las ratas cirróticas con ascitis, de forma que alcanzaron valores similares a los observados en ratas no cirróticas. Además, y aún más importante, el tratamiento con cisapride se asoció con una significativa disminución de la aparición de TB en las ratas cirróticas. De hecho, no se apreció la aparición de TB en ninguno de los animales tratados con el fármaco procinético. Por lo que respecta al estudio piloto en humanos, el TTOC disminuyó de forma significativa en los pacientes cirróticos tras la administración de cisapride. Este efecto sobre la motilidad intestinal se acompañó de la abolición del SBI por gramnegativos en cuatro de los cinco pacientes tratados con cisapride, mientras que persistió positivo en los cuatro pacientes que no

recibieron cisapride. Estos resultados sugieren, pues, que la administración de cisapride, al disminuir la flora bacteriana yeyunal, puede reducir el riesgo de TB.

Existen algunas evidencias, aunque no muy numerosas, provenientes de otros estudios realizados en modelos experimentales de hepatopatía y en pacientes cirróticos, acerca del papel de los fármacos procinéticos sobre la aparición de SBI y TB, que confirman los resultados y apoyan la hipótesis de la presente tesis. La administración de sennósidos, con efecto estimulante de la motilidad, disminuyó la incidencia de TB en un modelo de pancreatitis aguda⁴¹⁹. En el modelo animal de insuficiencia hepática aguda por hepatectomía se observó que la administración de colecistocinina, al aumentar la actividad motora intestinal, disminuía la incidencia tanto de SBI como de TB¹⁸³. Por lo que respecta a cisapride, se ha utilizado por vía endovenosa en el mismo modelo animal de insuficiencia hepática, comprobándose que la administración del fármaco conseguía acelerar el tiempo de tránsito, disminuir la población de *E. coli* intestinal y disminuir, asimismo, la incidencia de TB¹⁸⁴. Finalmente, siguiendo con datos de estudios experimentales, en el modelo de cirrosis por Cl₄C, en un grupo de ratas que recibió propranolol se constató una disminución del TTOC que se acompañó de una reducción de la incidencia de SBI y TB¹⁷⁹. Por lo que respecta a estudios en humanos, con posterioridad a la realización y publicación de los estudios que comprenden la presente tesis, *Madrid et al*³⁷⁵ han evaluado el efecto a largo plazo del tratamiento con procinéticos, concretamente cisapride, o antibióticos (norfloxacino y neomicina) sobre la presencia de SBI y sobre las alteraciones de la motilidad intestinal en pacientes cirróticos en lo que se determinó el tiempo de tránsito orocecal y la presencia de SBI mediante sendos tests del aliento de hidrógeno. Ambos tipos de tratamiento, procinéticos y antibióticos, disminuyeron la incidencia de SBI significativamente con respecto a los valores basales y también con respecto al grupo placebo, aunque no llegó a alcanzarse significación estadística en este último caso. La resolución del SBI, tanto en el grupo tratado con cisapride como en el que recibió antibióticos, se acompañó de un acortamiento significativo del TTOC y de reaparición o mejoría de la actividad cíclica del CMMI³⁷⁵. La reciente limitación para el uso de cisapride va a dificultar sin duda la realización de nuevos estudios con este fármaco en pacientes cirróticos, por lo que es difícil que se pueda llegar a demostrar su utilidad clínica en la prevención de la PBE. Otros fármacos procinéticos con mecanismo de acción similar podrán, sin embargo, ser evaluados en el futuro⁴⁶⁷.

Un aspecto sobre el que merece la pena detenerse dada su posible implicación práctica es el posible efecto sobre la motilidad intestinal de fármacos que son de uso habitual y frecuente en pacientes cirróticos. Si su eventual efecto sobre la motilidad intestinal fuera realmente capaz de disminuir la presencia de SBI y TB, ello supondría un beneficio adicional en el uso de dichos fármacos. Consideraremos en primer lugar somatostatina y su análogo sintético, octreótido, ya que ambos se utilizan de forma generalizada en el tratamiento agudo de la hemorragia por hipertensión portal. Su posible efecto sobre el SBI y la TB sería especialmente relevante ya que, como se comentó al hablar de las infecciones bacterianas en la cirrosis, la hemorragia digestiva constituye una situación con un riesgo especialmente elevado para la aparición de PBE. Aunque se ha dicho que octreótido puede aumentar la intensidad y frecuencia de las ondas de la fase III del CMMI⁴²⁰, desafortunadamente los datos disponibles no son concluyentes. En un estudio en ratas en las que se inducía la alteración de la motilidad mediante la administración de morfina no se objetivó ningún efecto apreciable de octreótido, ni sobre la normalización de la motilidad intestinal ni sobre la aparición de SBI⁴²¹. Además, en un modelo animal de fibrosis hepática secundaria a dimetilnitrosamina, el tratamiento con octreótido subcutáneo, tampoco indujo cambios relevantes ni en el tiempo de tránsito ni en la incidencia de TB entre las ratas tratadas o no tratadas¹⁶⁵. Se ha sugerido, incluso, que octreótido podría contrarrestar los posibles efectos beneficiosos sobre la inhibición de la TB del tratamiento con fibra⁴²². Para explicar estos resultados, se ha argumentado que octreótido ejercería efectos motores diferentes sobre los distintos tramos del tubo digestivo, aceleraría el vaciamiento gástrico, pero tendría un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal⁴²³. Por lo que respecta a somatostatina, la información disponible es asimismo discordante. Para algunos autores podría aumentar la incidencia de TB⁴²⁴, pero en un modelo experimental de rata con obstrucción intestinal la administración de somatostatina se asoció a una menor tasa de TB⁴²⁵. Propranolol es otro fármaco utilizado frecuentemente en los pacientes cirróticos, en este caso como profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia por varices, que podría tener alguna acción sobre el SBI y la TB mediante un posible efecto sobre la motilidad. Como ya se ha comentado previamente, en el modelo de rata cirrótica por Cl₄C la administración de propranolol se acompañó de una aceleración del tránsito intestinal y de un descenso de la incidencia de SBI y TB¹⁷⁹. El efecto beta-bloqueante de propranolol contrarrestaría la hiperactividad simpática, frecuente en la

cirrosis, cuyo efecto es enlentecer el tránsito intestinal⁴²⁷. Por el momento no hay, sin embargo, confirmación de dichos resultados en estudios realizados en humanos.

En conclusión, los resultados de la parte experimental de esta tesis indican que la administración de cisapride a ratas cirróticas con ascitis resulta en una disminución del contenido bacteriano yeyunal que se asocia con un marcado descenso en la aparición de TB. Por otra parte, en el estudio realizado en humanos, se confirma que el SBI por gérmenes gramnegativos de tipo colónico es relativamente frecuente en los pacientes cirróticos y que la administración de cisapride favorece su desaparición. En definitiva, estos resultados sugieren que los fármacos procinéticos pueden ser útiles en la prevención de la PBE. No obstante, los estudios que han evaluado el papel de los procinéticos son escasos y es difícil, por otra parte, establecer la relación causal entre SBI y PBE debido a que tanto la prevalencia de SBI como el riesgo de PBE aumentan con la progresión de la enfermedad hepática subyacente⁴⁶⁸. Por último, en ninguno de los estudios con procinéticos, tanto experimentales como en humanos, se ha conseguido, por el momento, demostrar una disminución en la incidencia de PBE⁴⁶⁹, a pesar de que si se ha observado una disminución en la aparición de TB. Por todo ello, los datos disponibles no permiten establecer, en la actualidad, ni la eficacia ni la indicación en la práctica asistencial de los agentes procinéticos como terapéutica alternativa o adyuvante en la profilaxis de de las infecciones bacterianas de origen entérico en la cirrosis. Si que proporcionan, sin embargo, fundamentos racionales que justifican de forma consistente el desarrollo de nuevas investigaciones que evalúen tanto el significado real del SBI como predictor de la aparición de PBE como, en estudios controlados, la posible utilidad de los fármacos procinéticos en su prevención.

Tabla 7. Prevalencia (%) de SBI y de SBI por gramnegativos en pacientes cirróticos

Estudio	N	Método diagnóstico	SBI Global	SBI Gram (-)
Martini et al.³⁰⁸	13	Aspirado yeyunal	92	69
Lal et al.³⁰⁹	24	Aspirado yeyunal	-	50
Chesta et al.³¹⁰	14	Aspirado yeyunal	64	-
	22	PA de lactulosa	45	-
Bode et al.³¹⁹	45	PA de lactulosa	43	-
Shindo et al.³¹¹	27	PA de Glicocolato- ¹⁴ C	26	-
		Aspirado yeyunal	33	26
Casafont et al.³¹⁴	89	PA de glucosa	30	-
Yang et al.³¹⁵	45	PA de glucosa	36	-
Chang et al.³⁷³	40	PA de glucosa	45	-
Bauer et al.³¹²	40	Aspirado yeyunal	73	-
		PA de glucosa	-	-
Bauer et al.³¹³	70	Aspirado yeyunal	64	36
Chang et al.³¹⁶	45	PA de glucose	42	-
Madrid et al.³⁷⁵	34	PA de glucosa	50	-

PA: Prueba del aliento

CONCLUSIONES

En el modelo de cirrosis experimental por Cl₄C:

1. La presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal es más frecuente en ratas cirróticas que en controles.
2. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal es significativamente más frecuente en las ratas con translocación bacteriana que sin translocación bacteriana.
3. La administración de cisapride se acompaña de una disminución de frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano y del riesgo de translocación bacteriana.

En pacientes con cirrosis:

1. Es frecuente la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal por gérmenes gramnegativos de tipo colónico.
2. La administración de cisapride se acompaña de un acortamiento significativo del tiempo de tránsito intestinal y favorece la desaparición del sobrecrecimiento bacteriano intestinal por gramnegativos.

Estos resultados sugieren que los fármacos procinéticos, al reducir el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la translocación bacteriana, podrían ser útiles en la prevención de la PBE.

REFERENCIAS

1. Clemente G, Barajas JM, Serrano MI, Pérez de Ayala MV, Menchén P, Senent MC et al. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1986;9:285-90.
2. Rimola A. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *MTA-Medicina Interna*, 1987; 5:161-224.
3. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 1987;28:623-41.
4. Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2067-71.
5. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-8.
6. Deschesnes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193-7.
7. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-8.
8. Bernard M, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-34.
9. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-12.
10. Mihas AA, Toussaint J, Hsu HS, Dotherow P, Achord JL. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: clinical and laboratory features, survival and prognostic indicators. *Hepatogastroenterology* 1992;39:520-2.
11. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-501.
12. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206-10.
13. Dixon RE. Effects of infections on hospital care. *Ann Intern Med* 1978;89:749-53.
14. Vaque J, Rosselló J, Arribas JL. Prevalence of nosocomial infections in Spain: EPINE study 1990-1997. *J Hosp Infect* 1999;43:S105-11.
15. Dinkel RH, Lebok U. A survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. *J Hosp Infect* 1994;28:297-304.
16. Rosa H, Silverio AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1290-3.
17. Hara K, Kohno S, Koga H, Kaku M, Tomono K, Sakata S et al. Infections in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 1995;34:491-5.
18. Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5:463-7.

19. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724-6.
20. Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, Gonzalez D et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72.
21. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-38.
22. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802-6.
23. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962-6.
24. Goullis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353:139-42.
25. Bories PN, Campillo B, Azaou L, Scherman E.. Long-lasting NO overproduction in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1997;25:1328-33.
26. Cejudo-Martin P, Ros J, Navasa M, Fernandez J, Fernandez-Varo G, Ruiz-del-Arbol L et al. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2001;34:487-93.
27. Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-32.
28. Papatheodoris GV, Patch D, Webster GJ, Brooker J, Barnes E, Burroughs AK. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using tromboelastography. *Hepatology* 1999;29:1085-90.
29. Dupeyron C, Campillo B, Mangeney N, Richardet JP, Leluan G. Changes in nature and antibiotic resistance of bacteria causing peritonitis in cirrhotic patients over a 20 year period. *J Clin Pathol* 1998;51:614-6.
30. Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
31. Llovet JM, Rodriguez-Iglesias P, Moitinho E, Planas R, Bataller R, Navasa M 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.
32. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Lehuan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26:1066-70.
33. Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E et al. Development of quinolone -resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999;31:277-83.
34. Fernández J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
35. Novella M, Sola R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532-6.

36. 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;29:1064-69.
37. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994;38:340-4.
38. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001;127:443-50.
39. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in patients with cirrhosis: prospective assesment of association with infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:328-32.
40. Bercoff E, Déchelote P, Weber J, Morcamp D, Denis P, Bourreille J et al. Urinary tract infection in cirrhotic patients. A urodynamic explanation. *Lancet* 1985;1:987.
41. Butler P, Hamilton-Miller JMT, McIntyre N, Burroughs AK. Natural history of bacteriuria in women with primary biliary cirrhosis and the effect of antimicrobial therapy in symptomatic and asymptomatic groups. *Gut* 1995;36:931-4.
42. Rabinovitz M, Prieto M, Gavalier JS, Van Thiel DH. Bacteriuria in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1992;16:73-6.
43. O'Donohue J, Workman MR, Rolando N, Yates M, Philpott-Howard J, Williams R. Urinary tract infections in primary biliary cirrhosis and other chronic liver diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:743-6.
44. Mellecamp MA, Preheim LC. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991;163:102-8
45. Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Moller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000;31:1357-61.
46. Javayolas M, Ariza J, Gudiol F. La bacteriemia en el paciente con cirrosis hepática. Análisis etiopatogénico y pronóstico de 92 casos. *Med Clin* 1984;82:612-6.
47. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteriemia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991;11:334-9.
48. Lin CJ, Chiu CT, Lin DY, Sheen IS, Lien JM. Non-O1 *Vibrio cholerae* bacteremia in patients with cirrhosis: 5-yr experience from a single medical center. *Am J Gastroenterol* 1996;91:336-40.
49. Vollberg CM, Herrera JL. *Vibrio vulnificus* infection: an important cause of septicemia in patients with cirrhosis. *South Med J* 1997;90:1040-2.
50. Barnes PF, Arevalo C, Chan L, Wong SF, Reynolds TB et al. A prospective evaluation of bacteriemic patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 1988;8:1099-103.
51. Thulstrup AM, Molle I, Svendsen N, Sorensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide popular based study. *Epidemiol Infect* 2000;124:221-5.
52. Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnostic features of tuberculosis peritonitis in the absence or presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med* 1996;100:179-85.
53. Malnick SD, Attali M, Israeli E, Gratz R, Geltner D. Spontaneous bacterial arthritis in a cirrhotic patient. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:364-6.
54. McCashland TM, Sorrell MF, Zetterman RK. Bacterial endocarditis in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:924-7.

55. Corredoira JM, Ariza J, Pallarés R, Carratala J, Viladrich PF, Rufi G et al. Gramnegative bacillary cellulitis in patients with hepatic cirrhosis. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases* 1994;13:19-24.
56. Pauwels A, Pines E, Abboura M, Chiche I, Levy VG. Bacterial meningitis in cirrhosis: review of 16 cases. *J Hepatol* 1997;27:830-4.
57. Siringo S, Vaira D, Menegatti M, Piscaglia F, Sofia S, Gaetani M et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis: relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1997;42:2024-30.
58. Schmulson MJ, DeLeon G, Kershenovich A, Vargas-Vorackova F, Kershenovich D. *Helicobacter pylori* infection among patients with alcoholic and nonalcoholic cirrhosis. *Helicobacter* 1997;2:149-51.
59. Vasconez C, Elizalde JI, Llach J, Gines A, de la Rosa C, Fernández RM et al. *Helicobacter pylori*, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effects of eradication. *J Hepatol* 1999;30:260-4.
60. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:726-31.
61. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Hassan C, Winn S, Attili AF. *Helicobacter pylori* infection, plasma ammonia levels, and psychometric testing in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2214-8.
62. Scotiniotis IA, Lucey MR, Metz DC. *Helicobacter pylori* infection is not associated with subclinical hepatic encephalopathy in stable cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2001;46:2744-51.
63. Conn HO, Fessel JM. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine* 1971;50:161-97.
64. Horina JH, Hammer HF, Reisinger EC, Enzinger GF, Holzer H, Krejs GJ et al. Spontaneous bacterial peritonitis in a hemodialysis patient with systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1993;65:633-5.
65. Doershuk CF, Stern RC. Spontaneous bacterial peritonitis in cystic fibrosis. *Gut* 1994;35:709-11.
66. Storgaard JS, Svendsen JH, Hegnhøj J, Krintel JJ, Nielsen PB. Incidence of spontaneous bacterial peritonitis in patients with ascites. Diagnostic value of white blood cell count and pH measurement in ascitic fluid. *Liver* 1991;11:248-52.
67. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, Navasa M, Arroyo V, Llach J et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993;17:251-7.
68. Llovet JM, Planas R, Morillas R, Quer JC, Cabre E, Boix J et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 1993;88:388-92.
69. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès 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;16:724-7.
70. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133-8.
71. Sola R, Andreu M, Coll S, Vila MC, Oliver MI, Arroyo V. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. *Hepatology* 1995;21:340-4.
72. Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.

73. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-6.
74. Ho H, Guerra LG, Zuckerman MJ, Pere JF, Polly SM. Urinary tract infection: a predisposing factor for spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:A593
75. Rubinstein D, McInnes I, Dudley F. Morbidity and mortality after peritoneovenous shunt surgery for refractory ascites. *Gut* 1985;25:1070-3.
76. García-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:257-75.
77. Nguyen MH, Yu VL. *Listeria monocytogenes* peritonitis in cirrhotic patients. Value of ascitic fluid gram stain and a review of literature. *Dig Dis Sci* 1994;39:215-8.
78. Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A., Di Piazza S, Spano C, Pagliaro L. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly non-alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983;3:545-9.
79. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1983;3:345-9.
80. Curry N, McCallum RW, Guth PH. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a decade of experience. *Am J Dig Dis* 1974;19:685-92.
81. Rimola A, Salmeron 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.
82. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A et al. Randomized comparative study of oral norfloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-7.
83. Mesquita MA, Balbino EP, Albuquerque RS, Carmona CA, Okubo BT, Lorena SL et al. Ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: ascitic fluid polymorphonuclear count response and short-term prognosis. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1276-80.
84. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kolle L et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596-602.
85. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis - in hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1988. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1232-6.
86. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer 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.
87. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
88. Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rotjer S, Abecasis R et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1499-504.
89. Llovet JM, Moitinho E, Sala M, Bataller R, Rodríguez-Iglesias P, Castells A et al. Prevalence and prognostic value of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients presenting with spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2000;33:423-9.
90. Bac DJ. Spontaneous bacterial peritonitis: an indication for liver transplantation?. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;218:38-42.
91. Franca AV, De Souza JB, Silva CM, Soares EC. Long-term prognosis of cirrhosis after spontaneous bacterial peritonitis treated with ceftriaxone. *Clin Gastroenterol* 2001;33:295

92. Stassen WN, McCullough AJ, Bacon BR, Gutnik SH, Wadiwala MI, McLaren C et al. Immediate diagnostic criteria for bacterial infection of ascitic fluid. Evaluation of ascitic fluid polymorphonuclear leukocyte count, pH, and lactate concentration, alone and in combination. *Gastroenterology* 1986;90:1247-54.
93. Attali P, Turner K, Pelletier G, Ink O, Etienne JP. pH of ascitic fluid: diagnostic and prognostic value in cirrhotic and noncirrhotic patients. *Gastroenterology* 1986;90:1255-60.
94. Albillos A, Cuevas-Mons V, Millán I, Cantón T, Montes J, Barrios C et al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:134-40.
95. Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and lactate: insensitive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology* 1991;13:929-35.
96. Lee HH, Carlson RW, Bull DM. Early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: values of ascitic fluid variables. *Infection* 1987;15:323-6.
97. Wang SS, Lu CW, Chao Y, Lee MY, Lin HC, Lee SD et al. Malignancy-related ascites: a diagnostic pitfall of spontaneous bacterial peritonitis by ascitic fluid polymorphonuclear cell count. *J Hepatol* 1994; 20:79-84.
98. Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottle with ascitic fluid: improved detection of spontaneous bacterial peritonitis. *Arch Intern Med* 1987;147:73-5.
99. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-5.
100. Bobadilla M, Sifuentes J, García-Tsao G. Improved method for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1989;27:2145-7.
101. Castellote J, Xiol X, Verdager R, Ribes J, Guardiola J, Gimenez A, Casais L. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1605-8.
102. Sainz S, Soriano G, Coll P, Teixedo M, Alonso C, Such J, Guarner C. Peritonitis bacteriana espontánea: estudio comparativo de dos métodos de cultivo del líquido ascítico. *Rev Esp Enf Digest* 1990;78:76-78.
103. Siersema PD, de Marie S, van Zeijl JH, Bac DJ, Wilson JH. Blood culture bottles are superior to lysis-centrifugation tubes for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1992; 30:667-9.
104. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchinson JG. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1990;28:2811-2.
105. Ortiz J, Soriano G, Coll P, Novella MT, Pericas R, Sabat M et al. Early microbiologic diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with BacT/ALERT. *J Hepatol* 1997;26:839-44.
106. Zeni F, Tardy B, Vindimian M, Comtet C, Page Y, Cusey I, Bertrand JC. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the ascitic fluid of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1993;17:218-23.
107. LeMoine O, Deviere J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:819-824.
108. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Deviere J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993;104:1492-7.

109. Casafont F, Rivero M, Fernandez MD, Crespo J, Fábrega E, Sánchez E, Pons-Romero F. Granulocyte elastase in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1985-9.
110. Martínez-Bru C, Gómez C, Cortes M, Soriano G, Guarner C, Planella T. Ascitic fluid interleukin-8 to distinguish spontaneous bacterial peritonitis and sterile ascites in cirrhotic patients. *Clin Chem* 1999;45:2027-8.
111. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209-11.
112. Pelletier G, Salmon D, Ink O, Hannoun S, Attali P, Buffet C, Etienne JP. Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990; 10:327-31.
113. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-5.
114. Runyon BA, Canawati HN, Hoefs JC. Polymicrobial bacterascites: a unique entity in the spectrum of infected ascitic fluid. *Arch Intern Med* 1986;146:2173-5.
115. Caralis PV, Sprung CL, Schiff ER. Secondary bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *South Med J* 1984;77:579-83.
116. Akriviadis EA, Runyon BA. The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-33.
117. Runyon BA, Hoefs JC. Spontaneous vs secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 1986; 146:1563-5.
118. Runyon BA. Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to choleperitoneum. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:543-5.
119. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984;199:648-55.
120. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24:1408-12.
121. Prieto M, Gómez-Lechón MJ, Hoyos M, Castell JV, Carrasco D, Berenguer J. Diagnosis of malignant ascites. Comparison of fibronectin, cholesterol and serum-ascites albumin difference. *Dig Dis Sci* 1988;33:833-8.
122. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan T. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;8:1104-9.
123. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Rodes J. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-62.
124. Westphal JF, Jehl F, Vetter D. Pharmacological, toxicologic and microbiological considerations in the choice of initial antibiotic therapy for serious infections in patients with cirrhosis of the liver. *Clin Infect Dis* 1994;18:324-35.
125. McCormick PA, Greenslade L, Kibbler CC, Chin JKT, Burroughs AK, McIntyre N. A prospective randomized trial of ceftazidime versus netilmicine plus mezlociline in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997;25:833-6.
126. García-Tsao G. Further evidence against the use of aminoglycosides in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1998;114:612-3.
127. Runyon BA, McHutchinson JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:1737-42.

128. Mercader J, Gómez J, Ruiz J, Garre MC, Valdés M. Use of ceftriaxone in the treatment of bacterial infections in cirrhotic patients. *Chemotherapy* 1989;35:23-6.
129. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I, Artaza MA, Del Valle O, Pahissa A, Martínez-Vázquez JM. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1587-92.
130. Javid G, Khan BA, Shah AH, Gulzar GM, Khan MA. Short course ceftriaxone therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J* 1998;74:592-5.
131. Franca A, Giordano HM, Seva-Pereira T, Soares EC. Five days of ceftriaxone to treat spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *J Gastroenterol* 2002;37:119-22.
132. Ariza J, Gudiol F, Dolz C, Xiol J, Linares J, Bosch J, Pallares R. Evaluation of aztreonam in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1986;6:906-10.
133. Ariza J, Xiol X, Esteve M, Fernández Bañares F, Linares J, Alonso T, Gudiol F. Aztreonam vs cefotaxime in the treatment of gram-negative spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1991;14:91-8.
134. Grange JD, Amiot X, Grange V, Gutmann L, Biour M, Bodin F, Poupon R. Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;11:360-4.
135. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Vega JL, Camargo R. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem: lessons from a fatal case related to amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 2001;46:1416-9.
136. Terg R, Cobas S, Fassoi E, Landeira G, Ríos B, Vasen W et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564-9.
137. García-Tsao G. Treatment of spontaneous bacterial peritonitis with oral ofloxacin: inpatient or outpatient therapy? *Gastroenterology* 1996;111:1147-50.
138. Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sese E, Castellote J, Perello A et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719-23.
139. Sola R, Soriano G. Why do bacteria reach ascitic fluid? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:351-4.
140. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403-11.
141. Deitch E. The role of intestinal barrier failures and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990;125:403-4.
142. Wells C, Jechorek R, Erlandsen S. Evidence for the translocation of *Enterococcus faecalis* across the mouse intestinal tract. *J Infect Dis* 1990;162:82-90.
143. Steffen E, Berg R. Relationship between caecal population levels of indigenous bacteria and translocation to mesenteric lymph nodes. *Infect Immun* 1983;39:1252-9.
144. Steffen E, Berg E, Deitch E. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes. *J Infect Dis* 1988;157:1032-8.
145. Morehouse J, Specian R, Stewart J, Berg RD. Translocation of indigenous bacteria from the gastrointestinal tract of mice after oral ricinoleic acid treatment. *Gastroenterology* 1986;91:673-82.
146. Sori AJ, Rush BF, Lysz TW, Smith S, Machiedo GW et al. The gut as a source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1988;155:187-92.

147. Owen R, Pierce N, Apple R, Cray WC. M cell transport of *Vibrio cholerae* from intestinal lumen into Peyer's patches: a mechanism for antigen sampling and for microbial transepithelial migration. *J Infect Dis* 1986;153:1108-18.
148. Alexander J, Boyce S, Babcock G, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990;212:496-510.
149. Wang XD, Parsson H, Anderson R, Soltész V, Johansson K, Bengmark S. Bacterial translocation, intestinal ultrastructure and cell membrane permeability early after major resection in the rat. *Br J Surg* 1984;81:579-84.
150. Wells C, Maddaus M, Erlandsen S, Simmons R. Evidence for the phagocytic transport of intestinal particles in dogs and rats. *Infect Immun* 1988;56:278-82.
151. Tancrede C, Andreumont A. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 1985;152:99-103.
152. Pignatari A, Pfaller M, Hollis R, Sesso R, Leme I, Herwaldt L. *Staphylococcus aureus* colonization and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microb* 1990;28:1898-1902.
153. Redan J, Rush B, McCullough J, Machiedo GW, Murphy TF, Digidan GS et al. Organ distribution of radiolabeled enteric *Escherichia coli* during and after haemorrhagic shock. *Ann Surg* 1990;211:663-8.
154. Kazez A, Saglam M, Doymaz MZ, Bulut Y, Asci Z. Detection of bacterial translocation during intestinal distension in rats using the polymerase chain reaction. *Pediatr Surg Int* 2001;17:624-7.
155. Such J, Frances R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, Rodriguez-Valera F et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002;36:135-41.
156. Jackson RJ, Smith SD, Rowe MI. Selective bowel decontamination results in gram-positive translocation. *J Surg Res* 1990;48:444-7.
157. Deitch E, Berg R, Specian R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 1987;122:185-9.
158. Baker JW, Deitch EA, Li M, Berg RD, Specian RD. Hemorrhagic shock promotes the systemic translocation of bacteria from the gut. *J Trauma* 1988;28:896.
159. Deitch E, Morrison J, Berg R, Specian RD. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Critical Care Medicine* 1990;18:529-36.
160. Deitch E, Wen-Jing MA, Ma L, Berg RD, Specian RD. Protein malnutrition predisposes to inflammatory-induced gut-origin septic states. *Ann Surg* 1990;211:260-8.
161. Deitch E, Sitting K, Li M, Berg RD, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159:79-84.
162. Sorell WT, Quigley EM, Jin G, Johnson TJ, Rikkers LF. Bacterial translocation in portal hypertensive rat: studies in basal conditions and on exposure to haemorrhagic shock. *Gastroenterology* 1993;104:1722-6.
163. Li M, Specian R, Berg R, Deitch EA. Effects of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora mice. *JPEN* 1989;13:572-8.
164. Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG, Akkermans LM. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1998;228:188-93.

165. Veal N, Auduberteau H, Lemarie C, Oberti F, Cales P. Effects of octreotide on intestinal transit and bacterial translocation in conscious rats with portal hypertension and liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2001;46:2367-73.
166. Yi JH, Ni RY, Luo DD, Li SL. Intestinal flora translocation and overgrowth in upper gastrointestinal tract induced by hepatic failure. *World J Gastroenterol* 1999;5:327-329.
167. Sileri P, Morini S, Sica GS, Schena S, Rastellini C, Gaspari AL et al. Bacterial translocation and intestinal morphological findings in jaundiced rats. *Dig Dis Sci* 2002;47:929-34
168. Klasterky J. Chemoprophylaxis of gram-negative infections in neutropenic patients. *Eur Urol* 1990;17:40-5.
169. Alverdy J, Aoye E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988;104:185-90.
170. Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW et al. Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn disease surgery. *Br J Surg* 1984;71:623-5.
171. García-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation is increased in experimental cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:A905
172. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994;21:792-6.
173. Guarner C, Runyon B, Young S, Heck M, Sheick MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997;26:1372-8.
174. Runyon BA, Borzio M, Young S, Squier C, Guarner C, Runyon MA. Effect of selective bowel decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:1719-24.
175. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Cabre E, Jimenez M, Urban A et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994;35:1648-52.
176. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Viñado B, Perez J, Cabre E et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock. *Hepatology* 1996;23:781-7.
177. Llovet JM, Bartoli R, March F, Planas R, Viñado B, Cabré E et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998;28:307-13.
178. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995;108:1835-41.
179. Pérez-Páramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, Ortiz-Berrocal J. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000;31:43-8.
180. Wang XD, Andersson R, Soltész V, Guo W, Bengmark S. Water-soluble ethylhydroxyethyl cellulose prevents bacterial translocation induced by major liver resection in rat. *Ann Surg* 1993;217:155-67.
181. Wang XD, Guo WD, Wang Q, Andersson R, Ekblad E, Soltész V, Bengmark S. The association between enteric bacterial overgrowth and gastrointestinal motility after subtotal liver resection or portal vein obstruction in rats. *Eur J Surg* 1994;160:153-60
182. Wang XD, Soltész V, Molin G, Andersson R. The role of oral administration of oatmeal fermented by *Lactobacillus reuteri* R2LC on bacterial translocation after acute liver failure induced by subtotal liver resection in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:180-5.

183. Wang XD, Soltesz V, Axelson J, Andersson R. Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure. *Digestion* 1996;57:67-72.
184. Wang XD, Soltesz V, Andersson R. Cisapride prevents enteric bacterial overgrowth and translocation by improvement of intestinal motility in rats with acute liver failure. *Eur Surg Res* 1996;28:402-12.
185. García-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993;17:1081-5.
186. Casafont F, Sanchez E, Martin L, Agüero J, Romero FP. Influence of malnutrition on the prevalence of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 1997;25:1334-7
187. Guarnier C, Runyon BA, Heck M, Young S, Sheikh MY. Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci* 1999;44:1957-62.
188. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998;42:29-35
189. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
190. Wells C, Maddaus M, Simmons R. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Infect Dis* 1988;10:958-79.
191. Debure A, Colombel J, Cywiner-Golenzner C, Rouchette J, Hoang C, Dellagi K et al. Role of the digestive tract immune system in the control of bacterial translocation in gnotoxenic mice. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:712-7.
192. Williams RC, Gibbons RJ. Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal. *Science* 1972;177:697-9.
193. Wells CL, van de Westerlo EM, Jechorek RP, Erlandsen SL. Intracellular survival of enteric bacteria in cultured human enterocytes. *Shock* 1996;6:27-34.
194. Kucharzik T, Lugerling N, Rautenberg K, Lugerling A, Schmidt MA, Stoll R, Domschke W. Role of M cells in intestinal barrier function. *Ann N Y Acad Sci* 2000;915:171-83.
195. Kerneis S, Bogdanova A, Kraehenbuhl JP, Pringault E. Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M cells that transport bacteria. *Science* 1997;277:949-52
196. Wells C, Maddaus M, Simmons R. Role of the macrophage in the translocation of intestinal bacteria. *Arch Surg* 1987;122:48-52.
197. Gatreaux M, Deitch E, Berg R. Bacterial translocation from gastrointestinal tract to various segments of the mesenteric lymph node complex. *Infection and immunity* 1994;62:2132-4.
198. Deitch E, Bridges W, Baker J, Ma JW, Ma L, Grisham MB et al. Hemorrhagic shock induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or activation. *Surgery* 1988;104:191-8.
199. Witte CL, Witte MH, Dumont AE. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:1059-68.
200. Dencker H, Kamme C, Norryd C, Mardh PA, Tylen U. Examination for aerobic and anaerobic bacteria in human portal blood collected by transumbilical catheterization. *Scand J Gastroenterol* 1974;9:367-8.
201. Jacob A, Goldberg P, Bloom N, Degenshein GA, Kozinn PJ. Endotoxin for bacteria in portal blood. *Gastroenterology* 1977;72:1268-70.

202. Schwinburg FB, Seligman AM, Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria: a study based on the use of radioactive *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1950;242:747-51.
203. Bar-Meir S, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis induced by intraarterial vasopressin. *Gastroenterology* 1976;70:418-21.
204. Llovet JM, Bartolí R, Planas R. Translocación bacteriana intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:374-82.
205. Eaves-Pyles T, Alexander JW. Comparison of translocation of different types of microorganisms from the intestinal tract of burned mice. *Shock* 2001;16:148-52.
206. Wells C, Jechorek R, Gillingham K. Relative contributions of host and microbial factors in bacterial translocation. *Arch Surg* 1991;126:247-52.
207. Ljungdahl M, Lundholm M, Katouli M, Rasmussen I, Engstrand L, Haglund U. Bacterial translocation in experimental shock is dependent on the strains in the intestinal flora. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:389-97.
208. Katouli M, Bark T, Ljungquist D, Svenberg T, Mollby R. Composition and diversity of intestinal coliform flora influence bacterial translocation in rats after hemorrhagic stress. *Infect Immun*. 1994;62:4768-74.
209. Beachey E. Bacterial adherence: Adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surfaces. *J Infect Dis* 1981;143:325-45.
210. Barber AE, Jones WG, Minei JP, Fahey TJ, Moldawer LL, Rayburn JL et al. Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet: impact on bacterial translocation, tissue composition, and response to endotoxin. *JPEN* 1990;14:335-43.
211. Spaeth G, Gottwald T, Hirner A. Fiber is an essential ingredient of enteral diets to limit bacterial translocation in rats. *Eur J Surg* 1995;161:513-8.
212. Mosenthal AC, Xu D, Deitch EA. Elemental and intravenous total parenteral nutrition diet-induced gut barrier failure is intestinal site specific and can be prevented by feeding nonfermentable fiber. *Crit Care Med* 2002;30:396-402 .
213. Nettelbladt CG, Katouli M, Volpe A, Bark T, Muratov V, Svenberg T et al. Starvation increases the number of coliform bacteria in the caecum and induces bacterial adherence to caecal epithelium in rats. *Eur J Surg* 1997;163:135-42.
214. Mao Y, Nobaek S, Kasravi B, Adawi D, Stenram U, Molin G, Jeppsson B. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996;111:334-44.
215. Mao Y, Kasravi B, Nobaek S, Wang LQ, Adawi D, Roos G, et al. Pectin-supplemented enteral diet reduces the severity of methotrexate induced enterocolitis in rats. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:558-67.
216. Kanauchi O, Mitsuyama K, Saiki T, Agata K, Nakamura T, Iwanaga T. Preventive effects of germinated barley foodstuff on methotrexate-induced enteritis in rats. *Int J Mol Med* 1998;1:961-6
217. Zapata-Sirvent RL, Hansbrough JF, Ohara MM, Rice-Asaro M, Nyhan WL. Bacterial translocation in burned mice after administration of various diets including fiber- and glutamine-enriched enteral formulas. *Crit Care Med* 1994;22:690-6.
218. Nelson JL, Alexander JW, Gianotti L, Chalk CL, Pyles T. Influence of dietary fiber on microbial growth in vitro and bacterial translocation after burn injury in mice. *Nutrition* 1994;10:32-6.
219. Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Muller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus P. Early enteral supply of fiber and *Lactobacilli* versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. *Nutrition* 2002;18:609-15.

220. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:123-7.
221. Isenmann R, Schwarz M, Rozdzinski E, Christ C, Schmidt E, Augat P et al. Interaction of fibronectin and aggregation substance promotes adherence of *Enterococcus faecalis* to human colon. *Dig Dis Sci* 2002;47:462-8.
222. Astaldi G, Strosselli E. Peroral biopsy of the intestinal mucosa in hepatic cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1960;6:603-12.
223. Such J, Guardiola JV, de Juan J, Casellas JA, Pascual S, Aparicio JR et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:371-6.
224. Ramachandran A, Balasubramanian KA. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:607-12.
225. Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, Reddy JB, Pulimood A, Balasubramanian KA. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology* 2002;35:622-9.
226. Castilla-Cortazar I, Picardi A, Tosar A, Ainzua J, Urdaneta E, Garcia M et al. Effect of insulin-like growth factor I on in vivo intestinal absorption of D-galactose in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1999;276:G37-42.
227. Budillon G, Parrilli G, Pacella M, Cuomo R, Menzies IS. Investigation of intestine and liver function in cirrhosis using combined sugar oral loads. *J Hepatol* 1985;1:513-24.
228. Toh Y, Korenaga D, Maekawa S, Matsumata T, Muto Y, Ikeda T et al. Assessing the permeability of the gastrointestinal mucosa after oral administration of phenolsulfonphthalein. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1147-51.
229. Parlesak A, Schafer C, Schutz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol* 2000;32:742-7
230. Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:755-9.
231. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999;94:200-7.
232. Pascual S, Such J, Esteban A, Carnicer F, Palazón JM, Pérez_Mateo M. Permeabilidad intestinal en la cirrosis: estudio de absorción de macromoléculas. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:A132.
233. Bac DJ, Swart GR, VanderBerg JWO, Wilson JHP. Small bowel wall function in patients with advanced liver cirrhosis and portal hypertension: studies on permeability and luminal bacterial overgrowth. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:383-7.
234. Hamdami R, Chapparella R, Stauber RE, Wood S, Kramer D, Rosenblum E et al. Intestinal permeability as measured with polyethylene glycol 600 in patients with cirrhosis: clinical investigation. *Gastroenterology* 1995;108:A1079.
235. Ersöz G, Aydin A, Erdem S, Yuksel D, Akarca U, Kumanlioglu K. Intestinal permeability in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:409-12.
236. Lescut D, Colombel F, Vincent P, Cortot A, Fournier L, Quandalle P et al. Bacterial translocation in colorectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:811-814.
237. Dickinson EC, Gorga JC, Garrett M, Tuncer R, Boyle P, Watkins SC et al. Immunoglobulin A supplementation abrogates bacterial translocation and preserves the architecture of the intestinal epithelium. *Surgery* 1998;124:284-90.

238. Choudhry MA, Fazal N, Namak SY, Haque F, Ravindranath T, Sayeed MM. PGE2 suppresses intestinal T cell function in thermal injury: a cause of enhanced bacterial translocation. *Shock* 2001;16:183-8.
239. Choudhry MA, Fazal N, Goto M, Gamelli RL, Sayeed MM. Gut-associated lymphoid T cell suppression enhances bacterial translocation in alcohol and burn injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002 ;282:G937-47.
240. Pelletier G, Briantains MJ, Buffet A, Pillot J, Etienne JP. Serum and intestinal secretory IgA in alcoholic cirrhosis of the liver. *Gut* 1982;23:475-80.
241. Panés J, Pérez del Pulgar S, Casadevall M, Salas A, Pizcueta P, Bosch J et al. Impaired mesenteric leukocyte recruitment in experimental portal hyperetension in the rat. *Hepatology* 1999;30:445-53.
242. Pérez del Pulgar S, Pizcueta P, Engel P, Bosch J, Rodés J. Neutrophil adhesion is impaired in the mesentery but not in the liver sinusoids of portal hypertensive rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 200;280:G1351-9.
243. Spitz J, Hecht G, Taveras M, Aoyo E, Alverdy J. The effect of dexamethasone on intestinal permeability: The role of bacterial adherence. *Gastroenterology* 1994;106:35-41.
244. Stenback A, Meurling S, Cantar C, Lundholm M, Wallander J, Johnsson C. The effect of mesenteric lymphadenectomy and Kupffer cell depletion on bacterial translocation. *J Surg Res* 2002;102:207-14.
245. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Píera C, Rodés J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4:53-8.
246. Bolognesi M, Merkel C, Bianco S, Angeli P, Sacerdoti D, Amodio P, Gatta A. Clinical significance of the evaluation of hepatic reticuloendothelial removal capacity in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:628-34.
247. Gómez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994;331:1122-8.
248. Kelly P, Heryet A, McGee J. Kupffer cell number is normal, but their lysozyme content is reduced in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1989;8:173-80.
249. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing, and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986;6:252-62.
250. García-González M, Boixeda D, Herrero D, Burgaleta C. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on leukocyte function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:527-31.
251. Laffi G, Carloni V, Baldi E, Rossi ME, Azzari C, Gresele P et al. Impaired superoxide anion, platelet-activating factor, and leukotriene B4 synthesis by neutrophils in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:170-7.
252. Lebrun L, Pelletier G, Briantains MJ, Galanaud P, Etienne JP. Impaired functions of normal peripheral polymorphonuclear leukocytes in cirrhotic ascitic fluid. *J Hepatol* 1992;16:98-101.
253. Rabinovitz M, Gavalier J, Kumar S, Kajani M, Van Thiel DH. Role of serum complement, immunoglobulins and cell-mediated immune system in the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1547-52.
254. Fierer J, Finley F. Deficient serum bactericidal activity against *Escherichia coli* in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1979;63:912-21.
255. Hassner A, Kletter Y, Shlag D, Yedvab M, Aronson M, Shibolet S. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *Br Med J* 1981;282:1262-3.
256. Zetterman R, Sorrell M. Immunologic aspects of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1981;81:616-24.

257. Naveau S, Poynard T, Abella A, Pignon JP, Poitrine A, Agostini H et al. Prognostic value of serum fibronectin concentration in alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1985;5:819-23.
258. Hsu CC, Leevy CM. Inhibition of PHA-stimulated lymphocyte transformation by plasma from patients with advanced alcoholic cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1971;8:749-60.
259. O'Keefe S, El-Zayadi AR, Carrhaer TE, Davis M, Williams R. Malnutrition and immunoincompetence in patients with liver disease. *Lancet* 1980;2:615-7.
260. Laso FJ, Madruga JI, Girón JA, López A, Ciudad J, San Miguel JF et al. Decreased natural killer cytotoxic activity in chronic alcoholism is associated with alcohol liver disease but not active ethanol consumption. *Hepatology* 1997;25:1096-100.
261. Akalin HE, Laleli Y, Telatar H. Bactericidal and opsonic activity of ascitic fluid from cirrhotic and noncirrhotic patients. *J Infect Dis* 1983;147:1011-7.
262. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:634-7.
263. Runyon BA, Van Epps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1986;6:396-9.
264. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8:632-5.
265. Runyon BA, Antillon MR, McHutchinson JG. Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1992;14:249-52.
266. Such J, Guarner C, Enríquez J, Rodríguez JK, Seres I, Vilardell F. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988;6:80-84.
267. Mal F, Pham Huu T, Bendahou M, Garnier M, Hakim J, Beaugrand M. Chemoattractant and opsonic activity in ascitic fluid: a study in 47 patients with cirrhosis and malignant peritonitis. *J Hepatol* 1991;12:45-9.
268. Homann C, Varming K, Hogasen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC, Garred P. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut* 1997;40:544-9.
269. Such J, Guarner C, Soriano G, Teixido F, Barrios J, Tena F et al. Selective intestinal decontamination increases serum and ascitic fluid C3 levels in cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:1174-8.
270. Loegering DJ. Humoral factor depletion and reticuloendothelial depression during hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1977;232:283-7.
271. Fink MP, Gardiner M, Macvittie TJ. Sublethal hemorrhage impairs acute peritoneal response in rats. *J Trauma* 1985;25:234-7.
272. Deventer SJ, Cate JW, Tytgat GN. Intestinal endotoxemia. Clinical significance. *Gastroenterology* 1988;84:825-31.
273. Lumsden AB, Henderson JM, Kurner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988;27:1227-32.
274. Wiest R, Das S, Cadelina G, García-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-33.
275. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.

276. Adams DH, Burra P, Hubscher SG, Elias E, Newman W. Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994;19:188-94.
277. Luna-Casado L, Díez-Ruiz A, Gutiérrez-Gea F, Santos-Pérez JL, Rico-Irles J, Wachter H et al. Increased peripherical mononuclear cells expression of adhesion molecules in alcoholic liver cirrhosis: its relation to immune activation. *J Hepatol* 1997;27:477-83.
278. Le Moine O, Marchant A, De Groote D, Azar C, Glodman M, Deviere J. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:1436-41.
279. Deviere J, Content J, Denys C, Vandebussche P, Schandene L, Wybran J et al. Excessive in vitro bacterial polysaccharide-induction production of monokines in cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:628-34.
280. Such J, Hillebrand DJ, Guarner C, Berk L, Zapater P, Westengard J et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and nitric oxide in sterile ascitic fluid and serum from patients with cirrhosis who subsequently develop ascitic fluid infection. *Dig Dis Sci* 2001;46:2360-6.
281. Higuchi M, Aggarwal BB, Yeh T. Activation of CPP32-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J Clin Invest* 1997;99:1751-8.
282. Deitch E. Bacterial translocation from the gut: the influence of dietary variables. *Gut* 1994;Suppl1:S23-S27.
283. Haskel Y, Udassin R, Freund HR, Zhang JM, Hanani M. Liquid enteral diets induce bacterial translocation by increasing cecal flora without changing intestinal motility. *JPEN* 2001;25:60-4.
284. Cabré E, González-Huix F, Abad A, Esteve M, Acero D, Fernández-Bañares F et al. Effect of total enteral nutrition on the clinical outcome of severely malnourished cirrhotics. *Gastroenterology* 1990;98:715-20.
285. Capdevila O, Pallares R, Grau I, Tubau F, Linares J, Ariza J et al. Pneumococcal peritonitis in adult patients: report of 64 cases with special reference to emergence of antibiotic resistance. *Arch Intern Med* 2001;161:1742-8.
286. Ginès A, Planas R, Angeli P, Guarner C, Salerno F, Ginès P et al. Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using the LeVeen shunt with titanium tip: comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 1995;22:124-31.
287. Tam F, Chow H, Priniville T, Cornish D, Haulk T, Trudeau W, Hoeprich P. Bacterial peritonitis following esophageal injection sclerotherapy for variceal hemorrhage *Gastrointest Endosc* 1990; 36:131-3.
288. Thornton JR, Losowsky MS. Septicaemia after colonoscopy in patients with cirrhosis. *Gut* 1991;32:450-1.
289. Schlaeffer F, Riesenberk K, Mikolich D, Sikuler E, Niv Y. Serious bacterial infections after endoscopic procedures. *Arch Intern Med* 1996;156:572-4.
290. Bac DJ, de Marie S, Siersema PD, Snobl J, Van Buuren HR. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis: a complication of sclerotherapy or of variceal bleeding?. *Am J Gastroenterol* 1994;89:859-62.
291. Llach J, Elizalde JI, Bordas JM, Gines A, Almela M, Sans M et al. Prospective assesment of the risk of bacteriemia in cirrhotic patients undergoing lower intestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999;49:214-7
292. Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. *Am J Gastroenterology* 1999;94:2972-6.
293. Guldberg V, Deibert P, Ochs A, Rossle M, Gerbes AL. Prevention of infectious complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with a single dose of ceftriaxone. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1126-30.

294. Simon GL and Gorbach SL. The intestinal flora in health and disease. A review. *Gastroenterology* 1984;86:174-9.
295. Toskes PP, Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In Feldman M, Scharschmidt BF and Sleisenger MH Eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases: pathophysiology, diagnosis, management*. WB Saunders Company, 1998.
296. Gray JDA, Shiner M. Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut* 1967;8:574-81.
297. Abrams GD. Microbial effects on mucosal structure and function. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986;6:155-67.
298. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1327-31.
299. Riordan SM, Mclver CJ, Wakefield D, Duncombe VM, Thomas MC, Bolin TD. Small intestinal mucosal immunity and morphometry in luminal overgrowth of indigenous gut flora. *Am J Gastroenterol* 2001;96:494-500.
300. Riordan SM, Mclver CJ, Walker BM, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. Bacteriological method for detecting small intestinal hypomotility. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2399-405.
301. Riordan SM, Mclver CJ, Wakefield D, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. Luminal immunity in small-intestinal bacterial overgrowth and old age. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1103-9.
302. Riordan SM, Mclver CJ, Wakefield D, Bolin TD, Duncombe VM, Thomas MC. Small intestinal bacterial overgrowth in the symptomatic elderly. *Am J Gastroenterol* 1997;92:47-51.
303. Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P, Thorens J et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment with omeprazol. *Gut* 1994; 35: 3-26.
304. Pignata C, Budillon G, Monaco G, Nani E, Cuomo R, Parrilli G et al. Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut* 1990;31:879-82.
305. Yoshida K, Watanabe S, Takeuchi T. Antibacterial activity of human pancreatic juice. *Pancreas* 1994;9:808-12.
306. Kumar A, Forsmark C, Toskes P. Small bacterial overgrowth, the changing face of an old disease. *Gastroenterology* 1996;110:A340.
307. Van der Vaaij D. colonization resistance of the digestive tract: clinical consequences and implications. *J Antimicrob Chemoter* 1982;10:263-70.
308. Martini GA, Phear EA, Ruebner B, Sherlock S. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects. Relation to methionin toxicity. *Clin Sci* 1956;16:35-41.
309. Lal D, Sherwood L, Gorbach SL, Levitan R. Intestinal microflora in patients with alcoholic cirrhosis: urea splitting bacteria and neomycin resistance. *Gastroenterology* 1972; 62:275-9.
310. Chesta J, Silva M, Thompson L, del Canto E, Defilippi C. Bacterial overgrowth in small intestine in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chil* 1991;119:626-32.
311. Shindo K, Machida M, Miyakawa K, Fukumura M. A syndrome of cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1993;12:2084-91.
312. Bauer TM, Schwacha H, Steinbruckner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Kist M, Blum HE. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol* 2000;33:382-6.

313. Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2962-7.
314. Casafont F, de las Heras G, Martin L, Lopez MJ, Ledesma F, Pons F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996;41:552-6.
315. Yang CY, Chang CS, Chen GH. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:867-71
316. Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ, Chen GH. Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:92-6.
317. Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci* 1997;42:738-42.
318. Bode JC, Bode C, Heidelberg R, Durr HK, Martini GA. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. *Hepatogastroenterology* 1984;31:30-4.
319. Bode C, Kolepke R, Schafer K, Bode JC. Breath hydrogen excretion in patients with alcoholic liver disease--evidence of small intestinal bacterial overgrowth. *Z Gastroenterol* 1993;31:3-7.
320. Hauge T, Persson J, Danielsson D. Mucosal bacterial growth in the upper gastrointestinal tract in alcoholics (heavy drinkers). *Digestion* 1997;58:591-5.
321. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48:148-9.
322. Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. Studies on the intestinal flora I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 1969;56:71-9.
323. Frederiksen W, Bruusgard A, Thayssen EH. Assessment of the relationship between gastric secretory capacity and jejunal bacteriology. *Scand J Gastroenterol* 1973;8:353-9.
324. Enanker LK, Nilsson F, Ryden AC, Schwan A. The aerobic and anaerobic microflora of the gastric remnant more than 15 years after Billroth II resection. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:715-20.
325. Bragelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, Schneider B, Zilly W, Stockbrugger RW. Small bowel bacterial overgrowth in patients after total gastrectomy. *Eur J Clin Invest* 1997;27:409-16.
326. Zavros Y, Rieder G, Ferguson A, Samuelson LC, Merchant JL. Genetic or chemical hypochlorhydria is associated with inflammation that modulates parietal and G-cell populations in mice. *Gastroenterology* 2002;122:119-33.
327. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg* 2000;4:50-4.
328. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996;39:54-9.
329. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979;76:1035-55.
330. Wu CT, Li ZL, Xiong DX. Relationship between enteric microecologic dysbiosis and bacterial translocation in acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 1998 Jun;4:242-5.
331. Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 1999;15:47-52.

332. Moody FG, Haley-Russell D, Muncy DM. Intestinal transit and bacterial translocation in obstructive pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1798-804.
333. Nieuwenhuijs VB, Van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LM. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion* 2000;62:255-61.
334. Herias MV, Hessle C, Telemo E, Midtvedt T, Hanson LA, Wold AE. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* colonizing the intestine of gnotobiotic rats. *Clin Exp Immunol* 1999;116:283-90.
335. Lidbeck A, Nord CE. Lactobacilli and the normal human anaerobic microflora. *Clin Infect Dis* 1993;16: S181-S187.
336. Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000 Sep;46 Suppl 1:41-8.
337. O'Brien TF. Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 3:S78-84.
338. Nord CE. The effect of antimicrobial agents on the ecology of the human intestinal microflora. *Vet Microbiol* 1993; 35:193-7.
339. Carlson GM, Balwinder SB, Code CF. Mechanisms of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Am J Physiol* 1972; 22:1027-30.
340. Code CF, Marlett JA. The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowell of dogs. *J Physiol* 1975;246:289-309.
341. Christensen J. Intestinal motor physiology. En: Sleisenger and Fortrand's Gastrointestinal and liver diseases. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH Eds. WB Saunders. Philadelphia 1998. pp1437-50.
342. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoo Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977;59:1158-66.
343. Scott LD, Cahall DL. Influence of the interdigestive myoelectric complex on enteric flora in the rat. *Gastroenterology* 1982;82:737-45.
344. Runkel N, Moody F, Smith G, Rodríguez L, Chen Y, Larocco M, Miller T. Alterations in rat intestinal transit by morphine promote bacterial translocation. *Dig Dis Sci* 1993;38:1530-6.
345. Stotzer PO, Bjornsson ES, Abrahamsson H. Interdigestive and postprandial motility in small-intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1996 ;31:875-80.
346. Husebye E, Skar V, Hoverstad T, Iversen T, Melby K. Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy. *Gastroenterology* 1995;109:1078-89.
347. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Petrelli G, Amalfi G, Cozzolino A et al. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:63-6.
348. Grande L, Planas R, Lacima G, Boix J, Ros E, Esteve M et al. Sequential esophageal motility studies after endoscopic injection sclerotherapy: a prospective investigation. *Am J Gastroenterol* 1991;86:36-40.
349. Viazis N, Armonis A, Vlachogiannakos J, Rekoumis G, Stefanidis G, Papadimitriou N et al. Effects of endoscopic variceal treatment on oesophageal function: a prospective, randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:263-9.
350. Balan KK, Grime JS, Sutton R, Critchley M, Jenkins SA. Do alterations in the rate of gastric emptying after injection sclerotherapy for oesophageal varices play any role in the development of portal hypertensive gastropathy? *HPB Surg* 1999;11:141-8.

351. Fass R, Landau O, Kovacs TO, Ippoliti AF. Esophageal motility abnormalities in cirrhotic patients before and after endoscopic variceal treatment. *Am J Gastroenterol* 1997;92:941-6
352. Chen SM, Lo GH, Lai KH, Jeng JS, Shen MT, Huang RL et al. Influence of endoscopic variceal ligation on oesophageal motility. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:231-5.
353. Galati JS, Holdeman KP, Dalrymple GV, Harrison KA, Quigley EM. Delayed gastric emptying of both the liquid and solid components of a meal in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:708-11.
354. Isobe H, Sakai H, Satoh M, Sakamoto S, Nawata H. Delayed gastric emptying in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1994;39:983-7.
355. Usami A, Mizukami Y, Onji M. Abnormal gastric motility in liver cirrhosis: roles of secretin. *Dig Dis Sci* 1998;43:2392-7.
356. Chang CS, Kao CH, Yeh HZ, Lien HC, Chen GH, Wang SJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric emptying in cirrhotic patients with symptoms of dyspepsia. *Hepatogastroenterology* 1999;46:3166-71.
357. Chen CY, Lu CL, Chang FY, Huang YS, Lee FY, Lu RH, et al. The impact of chronic hepatitis B viral infection on gastrointestinal motility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:995-1000.
358. Miyajima H, Nomura M, Muguruma N, Okahisa T, Shibata H, Okamura S, et al. Relationship among gastric motility, autonomic activity, and portal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:647-59
359. Schoonjans R, Van Vlem B, Vandamme W, Van Vlierberghe H, Van Heddeghem N, Van Biesen W et al. Gastric emptying of solids in cirrhotic and peritoneal dialysis patients: influence of peritoneal volume load. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:395-8
360. Scolapio JS, Ukleja A, McGreevy K, Burnett OL, O'Brien PC. Nutritional problems in end-stage liver disease: contribution of impaired gastric emptying and ascites. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:89-93.
361. Gunal O, Yegen C, Aktan AO, Yalin R, Yegen BC. Gastric functions in portal hypertension. Role of endothelin. *Dig Dis Sci* 1996;41:585-90.
362. Rhee J, Kang K. Effects of cisapride on delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with chronic liver disease: a pilot study. *Current Therapeutic Research* 1995;56:508-14.
363. Pimpo MT, Frieri G, Saltarelli P, Ciccocioppo R, Aggio A, Marchetti G et al. Effects of cisapride on abnormally prolonged endogastric alkalinity time and delayed gastric emptying in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1678-84.
364. Lewis SJ, Franco S, Young G, O'Keefe SJ. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:557-61
365. Reilly JA, Quigley EMM, Forst CF, Rikkers LF. Small intestinal transit in the portal hipertensive rat. *Gastroenterology* 1991;100:670-4.
366. Stewart JJ, Battarbee HD, Farrar GE, Betzking KW. Intestinal myoelectric activity and transit time in chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1992;263:474-9.
367. Baraona E, Orrego H, Fernández O, Amenábar E, Maldonado E, Tag F, Salinas A. Absortive function of the small intestine in liver cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1962;7:318-30.
368. Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:828-32.
369. Chesta J, Smok G. Morphology of the myenteric plexus of the small intestine in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chil* 1993;121:139-43.

370. Van Thiel DH, Fagioli S, Wright HI, Chien MC, Gavaler JS. Gastrointestinal transit in cirrhotic patients: effect of hepatic encephalopathy and its treatment. *Hepatology* 1994;19:67-71.
371. Madrid AM, Brahm J, Antezana C, Gonzalez-Koch A, Defilippi C, Pimentel C et al. Small bowel motility in primary biliary cirrhosis *Am J Gastroenterol* 1998;93:2436-40.
372. Galati JS, Holdeman KP, Bottjen PL, Quigley EM. Gastric emptying and orocecal transit in portal hypertension and end-stage chronic liver disease. *Liver Transpl Surg* 1997;3:34-8.
373. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998;28:1187-90.
374. Madsen JL, Brinch K, Hansen EF, Fuglsang S. Gastrointestinal motor function in patients with portal hypertension. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:490-3.
375. Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F, Defilippi C. Long-Term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1251-5.
376. Wegener M, Schaffstein J, Dilger U, Coenen C, Wedmann B, Schmidt G. Gastrointestinal transit of solid-liquid meal in chronic alcoholics. *Dig Dis Sci* 1991;36:917-23.
377. Scott LD, Summers RW. Effect of glucagon and caerulein on propulsion and motility in the rat small intestine. *Gastroenterology* 1974;66:774-8.
378. Dotevall G, Kock NG. The effect of glucagon on intestinal motility in man. *Gastroenterology* 1963;45:364-7.
379. Chesta J, Generini G, Antezana C, Defilippi C. Are disturbances of small intestinal motility associated with hyperglucagonemia in patients with liver cirrhosis?. *Rev Med Chil.* 1992;120:998-1002.
380. Madrid AM, Brahm J, Buckel E, Silva G, Defilippi C. Orthotopic liver transplantation improves small bowel motility. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1044-5.
381. Chacko A. Colonic function in cirrhosis of liver and in healthy controls. *Indian J Med Res* 1997;105:220-5.
382. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
383. Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifaximin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356-61.
384. Soriano G, Guarner C, Teixido M, Such J, Barrios J, Enriquez J, Vilardell F. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477-81.
385. Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430-6.
386. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimetopim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595-8.
387. Rolanchon A, Cordier L, Bacq Y, Noursbaum JB, Franza A, Paris JC et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22:1171-4.
388. Bernard B, Grangé JD, Nguyen Khac E, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis. *Digestion* 1998;59(Supl 2):54-57.

389. Guarner C, Sola R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414-9.
390. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997;113:1289-94.
391. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest* 2001;119(2 Suppl):397S-404S.
392. Navasa M, Fernández J, Rodés J. Prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. The problem of spontaneous bacterial peritonitis by quinolone-resistant bacteria. En: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginès P, Navasa M, Rodés J Eds. *Therapy in Hepatology*. Barcelona: Medicina stm Editores SL; 2001 p.65-71.
393. Borzio M, Salerno F, Saudelli M, Galvagno D, Piantoni L, Fragiaco L. Efficacy of oral ciprofloxacin as selective intestinal decontaminant in cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:262-6.
394. Cereto F, Genesca J, Smithson A, Gonzalez A, Moreno G, del Valle Ortiz O et al. Spontaneous bacterial peritonitis caused by quinolone-resistant *Escherichia coli*: could steroid therapy play a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:81-3.
395. Guarner C, Runyon BA, Heck M, Young S, Sheick MY. Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 1999;44:1957-62.
396. Xu D, Lu Q, Deitch EA. Elemental diet-induced bacterial translocation associated with systemic and intestinal immune suppression. *JPEN* 1998;22:37-41.
397. Ozaslan C, Turkcapar AG, Kesenci M, Karayalcin K, Yerdel MA, Bengisun S, Toruner A. Effect of lactulose on bacterial translocation. *Eur J Surg* 1997;163:463-7.
398. Erbil Y, Berber E, Ozarmagan S, Seven R, Eminoglu L, Calis A et al. The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2791-5.
399. Kasravi FB, Adawi D, Molin G, Bengmark S, Jeppsson B. Effect of oral supplementation of lactobacilli on bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *J Hepatol* 1997;26:417-24.
400. Eizaguirre I, Urkia NG, Asensio AB, Zubillaga I, Zubillaga P, Vidales C et al. Probiotic supplementation reduces the risk of bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2002;37:699-702.
401. Mangiante G, Colucci G, Canepari P, Bassi C, Nicoli N, Casaril A et al. *Lactobacillus plantarum* reduces infection of pancreatic necrosis in experimental acute pancreatitis. *Dig Surg* 2001;18:47-50.
402. Adawi D, Kasravi FB, Molin G, Jeppsson B. Effect of *Lactobacillus* supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. *Hepatology* 1997;25:642-7.
403. Adawi D, Molin G, Jeppsson B. Inhibition of nitric oxide production and the effects of arginine and *Lactobacillus* administration in an acute liver injury model. *Ann Surg* 1998;228:748-55.
404. Adawi D, Ahrne S, Molin G. Effects of different probiotic strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on bacterial translocation and liver injury in an acute liver injury model. *Int J Food Microbiol* 2001;70:213-20.
405. Bauer TM, Fernandez J, Navasa M, Vila J, Rodes J. Failure of *Lactobacillus spp.* to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:501-6.

406. Shoda R, Mahalanabis D, Islam KN, Wahed MA, Albert MJ. Folic acid supplementation on red kidney bean-induced diarrhoea and enteric bacterial translocation into mesenteric lymph nodes in rats: a pilot study. *Acta Paediatr* 2002;91:51-4.
407. Colak T, Ipek T, Paksoy M, Polat E, Uygun N, Kayabasi B. The effects of cefepim, G-CSF, and sucralfate on bacterial translocation in experimentally induced acute pancreatitis. *Surg Today* 2001;31:502-6.
408. Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, Weinstein RA, Prinz RA. The effect of interleukin-6 on bacterial translocation in acute canine pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:157-65.
409. Bovee-Oudenhoven IM, Termont DS, Heidt PJ, Van der Meer R. Increasing the intestinal resistance of rats to the invasive pathogen *Salmonella enteritidis*: additive effects of dietary lactulose and calcium. *Gut* 1997;40:497-504.
410. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Hollwarth ME. The effect of vitamin C and vitamin E supplementation on bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common-bile-duct-ligated rats. *Eur Surg Res* 1997;29:187-94
411. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Hollwarth ME. Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut* 1996;39:48-53.
- 411b. Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Álvarez MA, Viñado B, Mañé J et al. La administración de ácidos biliares conjugados disminuye la endotoxemia y la translocación bacteriana en ratas cirróticas con ascitis. *Gastroenterol y Hepatol* 2002;25:68.
412. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001;74:25-32.
413. Scopa CD, Koureleas S, Tsamandas AC, Spiliopoulou I, Alexandrides T, Filos KS, Vagianos CE. Beneficial effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on intestinal bacterial translocation, endotoxemia, and apoptosis in experimentally jaundiced rats. *J Am Coll Surg* 2000;190:423-31.
414. Wang XD, Wang B, Wu J, Wang G. Beneficial effects of growth hormone on bacterial translocation during the course of acute necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas* 2001;23:148-56.
- 414b. Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Rodríguez-Ortigosa CM, Castilla-Cortázar I, Viñado I et al. Dosis bajas de IGF-1 reducen la afectación histológica, la presión portal (PP) y la translocación bacteriana (TB) en ratas cirróticas. *Gastroenterol y Hepatol* 2002;25 (Supl 1):56.
415. Kouris GJ, Liu Q, Rossi H, Djuricin G, Gattuso P, Nathan C, Weinstein RA, Prinz RA. The effect of glucagon-like peptide 2 on intestinal permeability and bacterial translocation in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 2001;181:571-5.
416. Unal AE, Cevikel MH, Ozgun H, Tunger A. Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on bacterial translocation after experimental obstructive jaundice. *Eur J Surg* 2001;167:366-70 .
417. Chen LW, Hsu CM, Wang JS, Chen JS, Chen SC. Specific inhibition of iNOS decreases the intestinal mucosal peroxynitrite level and improves the barrier function after thermal injury. *Burns* 1998;24:699-705 .
418. Langrehr JM, Machens C, Zill E, Leder K, Nussler A, Hoffman R, Neuhaus P. Bacterial translocation during graft-versus-host disease after small bowel transplantation is reduced following inhibition of inducible nitric oxide synthesis. *Transplantation* 2000;69:2415-21.
419. Chen X, Valente JF, Alexander JW. The effect of sennosides on bacterial translocation and survival in a model of acute hemorrhagic pancreatitis. The effect of sennosides on bacterial translocation and survival in a model of acute hemorrhagic pancreatitis. *Pancreas* 1999;18:39-46.
420. Edmunds MC, Chen JD, Soykan I, Lin Z, McCallum RW. Effect of octreotide on gastric and small bowel motility in patients with gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:167-74.

421. Nieuwenhuijs VB, van Duijvenbode-Beumer H, Verheem A, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG, Akkermans LM. The effects of ABT-229 and octreotide on interdigestive small bowel motility, bacterial overgrowth and bacterial translocation in rats. *Eur J Clin Invest* 1999;29:33-40.
422. Haskel Y, Xu D, Lu Q, Deitch EA. The modulatory role of gut hormones in elemental diet and intravenous total parenteral nutrition-induced bacterial translocation in rats. *JPEN* 1994;18:159-66.
423. Von der Ohe MR, Camilleri M, Thomforde GM, Klee GG. Differential regional effects of octreotide on human gastrointestinal motor function. *Gut* 1995;36:743-8.
424. Tocchi A, Costa G, Lepre L, Mazzoni G, Liotta G, Agostini N et al. The influence of somatostatin on bacterial translocation. *Panminerva Med* 2001;43:11-4.
425. Akyildiz M, Ersin S, Oymaci E, Dayangac M, Kapkac M, Alkanat M. Effects of somatostatin analogues and vitamin C on bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model of rats. *J Invest Surg* 2000;13:169-73.
426. Sungurtekin H, Ozden A, Kaleli I, Sungurtekin U, Gonullu M. Somatostatin: possible cause of bacterial translocation in obstructive jaundiced rats. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:405-9.
427. Ahluwalia NK, Thompson DG, Barlow J, Heggie L. Beta-adrenergic modulation of human upper intestinal propulsive forces. *Gut* 1994;35:1356-9.
428. Runyon BA, Sugano S, Kanel G, Mellencamp MA. A rodent model of cirrhosis, ascites, and bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:489-93.
429. Camilleri M, Malagelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984;14:420-7.
430. Dooley CP, El Newihi HM, Zeidler A, Valenzuela JE. Abnormalities of the migrating motor complex in diabetics with autonomic neuropathy and diarrhea. *Scan J Gastroenterol* 1988;23:217-23.
431. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, Bouhnik Y, Flourie B, Porokhov B et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998;24:530-6.
432. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990;98:302-9.
433. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1113-26.
434. Taylor RH, Avgerinos A, Taylor AJ, Hill MJ, Misiewicz JJ. Bacterial colonisation of the jejunum: an evaluation of five diagnostic tests. *Gut* 1981;22:442-6.
435. Stotzer PO, Brandberg A, Kilander AF. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1018-22.
436. Rasmussen SN, Nielsen HO, Justesen T et al. Comparison of an open tube and a closed tube system for collection of jejunal juice. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:353-7.
437. Kim SK. Small intestine transit time in the normal small bowel study. *AJR* 1968;104:522-4.
438. Bond JJ, Levitt MD. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen measurements. *J Lab Clin Med* 1975;85:546-55.
439. La Brooy SJ, Male PJ, Beavis AK, Misiewicz JJ. Assessment of the reproductibility of the lactulose H₂ test as a measure of mouth to caecum transit time. *Gut* 1983;24:893-6.

440. Read NW, Miles CA, Fisher D, Holgate AM, Kime ND, Mitchell MA et al. Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology* 1980;79:1276-82.
441. Pressman JH, Hofman AF, Witzum KF, Gertler SL, Steinbach JM, Stokes K et al. Limitations of indirect methods of estimating small bowel transit in man. *Dig Dis Sci* 1987;32:689-99.
442. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Sasajima M, Miki K. Efficacy of lactulose plus ¹³C-acetate breath test in the diagnosis of gastrointestinal motility disorders. *J Gastroenterol* 2002;37:442-8.
443. Gilmore IT. Orocaecal transit time in health and disease. *Gut* 1990;31:250-251.
444. Caride VJ, Prokop JK, Troucale FJ, Buddoura W, Winchenbach K, McCallum RW. Scintigraphic determination of small intestinal transit time: comparison with the hydrogen breath technique. *Gastroenterology* 1984;86:714-20.
445. Malagelada JR, Robertson JS, Brown ML, Remington M, Duenes JA, Thomforde GM et al. Intestinal transit time of solid and liquid components of a meal in health. *Gastroenterology* 1984;87:1255-63.
446. Read NW, Al-Jabani MN, Holgate AM, Barber DC, Edwards CA. Simultaneous measurements of gastric emptying, small bowel residence and colonic filling of a solid meal by the use of the gammacamera. *Gut* 1986;27:300-8.
447. Van Daele GHP, De Bruyn MFL, Sommen FM, Janssen M, Van Nueten JM, Schuurkes JAJ et al. Synthesis of cisapride, a gastrointestinal stimulant derived from cis-4-amino-3-methoxypiperidine. *Drug Dev Res* 1986;8:225-32.
448. Schuurkes JAJ, Van Nueten JM, Van Daele PGH, Reyntjems AJ, Janssen PAJ. Motor-stimulating properties of cisapride on isolated gastrointestinal preparations of the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;234:775-83.
449. Taniyama K, Nakayama S, Takeda K, Matsuyama S, Shirakawa J, Sano I, Tanaka C. Cisapride stimulates motility of the intestine via the 5-Hydroxytryptamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;258:1098-104.
450. Wienbeck M, Li Q. Cisapride in gastro-oesophageal reflux disease: effects on oesophageal motility and intra-oesophageal pH. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:13-18.
451. Johnson AG. The effects of cisapride on antroduodenal coordination and gastric emptying. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:36-43.
452. Coremans G, Janssens J, Vantrappen G, Chaussade S, Ceccatelli P. Cisapride stimulates propulsive motility patterns in human jejunum. *Dig Dis Sci* 1988;33:1512-9.
453. Song CW, Lee KY, Kim CD, Chang TM, Chey WY. Effect of cisapride and renzapride on gastrointestinal motility and plasma motilin concentration in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:1312-6.
454. Stacher G, Steinringer H, Schneider C, Winklehner S, Mittelbach G, Gaupmann G. Effects of cisapride on jejunal motor activity in fasting healthy humans. *Gastroenterology* 1986;90:1210-6.
455. Benson MJ, Castillo FD, Deeks JJ, Wingate DL. Assessment by prolonged ambulatory manometry of the effect of oral cisapride on proximal small bowel inter-digestive motility. *Dig Dis Sci* 1992;37:1569-75.
456. Isobe H, Sakai H, Nawata H. Effects of cisapride on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis. *Current Therapeutic Research* 1995;56:129-33.
457. Pimpo MT, Frieri G, Saltarelli P, Ciccocioppo R, Aggio A, Marchetti G et al. Effects of cisapride on abnormally prolonged endogastric alkalinity time and delayed gastric emptying in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1678-84.

458. Lefebvre H, Heron F, Contesse V, Delarue C, Vaudry H, Kuhn JM. Effect of the serotonin₄ receptor agonist cisapride on plasma aldosterone levels in cirrhotic patients with secondary hyperaldosteronism. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:479-80.
459. Lefebvre H, Gonzalez KN, Contesse V, Delarue C, Vaudry H, Kuhn JM. Effect of prolonged administration of the serotonin₄ (5-HT₄) receptor agonist cisapride on aldosterone secretion in healthy volunteers. *Endocr Res* 1998;24:749-52.
460. Kapicioglu S, Cihanyurdu N, Cilingir H, Baki AH, Dinc H, Tuncer C. Effect of cisapride on portal hemodynamics in patients with liver cirrhosis using duplex doppler ultrasonography. *Eur J Ultrasound* 2000;12:95-101.
461. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodríguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1698-703.
462. Quera R, Madrid AM, Ugalde H, Defilippi C. Cisapride does not modify QT interval in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chil* 2000; 128:847-52.
463. Gorbach SL, Plaut AG, Nahab L, Weinstein L, Spankabel G, Levitan R. Studies of intestinal microflora II. Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. *Gastroenterology* 1967;53:856-67.
464. Parkman HP, Urbain JL, Knight LC, Brown KL, Trate DM, Miller MA et al. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut* 1998;42:243-50.
465. Rasmussen L, Oster-Jorgensen E, Qvist N, Pedersen SA. The effects of omeprazole on intragastric pH, intestinal motility, and gastric emptying rate. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:671-5.
466. Saltzman JR, Kowdley KV, Pedrosa MC, Sepe T, Golner B, Perrone G, Russell RM. Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. *Gastroenterology* 1994;106:615-623.
467. Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S, Osborne S, Luchinger S et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1745-51.
468. Grimm I, Shaheen N. Small bowel bacterial overgrowth: epiphenomenon or bad actor in cirrhosis? *Gastroenterology* 1996;110:955-960.
469. García-Tsao G. Prokinetics reduce bacterial translocation in cirrhosis: will sweeping the gut sep the fluid clean? *Gastroenterology* 2001;120:314-316.