

DEPARTAMENT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

María del Mar Concepción Martín

**Análisis de las bacterias responsables y resistencias a
antibióticos en la peritonitis bacteriana espontánea**

**Director: Dr. Germán Soriano Pastor, Professor associat del Departament
de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona**

Treball de recerca, convocatòria Setembre, 2010



ÍNDICE

Introducción.....	Página 2
Material y métodos.....	Página 3
Resultados.....	Página 5
Discusión.....	Página 9
Conclusiones.	Página 12
Tablas y figuras.....	Página 13
Bibliografía	Página 18

INTRODUCCIÓN

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación característica del paciente cirrótico, así como una de las infecciones bacterianas más frecuentes en pacientes con cirrosis descompensada y ascitis, y se asocia con una alta mortalidad (20-30 %)¹.

Se piensa que la PBE está precedida por una bacteriemia, como consecuencia de una traslocación bacteriana desde la luz intestinal, así como de una disminución de la actividad fagocítica de los macrófagos hepáticos^{1,2}.

La mayoría de los microorganismos causantes de PBE son derivados de la flora intestinal y *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuentemente aislado³.

Puesto que la PBE es una complicación grave en el paciente cirrótico, el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse de manera precoz y debe cubrir los microorganismos más frecuentes⁴.

Recientemente, el uso de profilaxis primaria (en pacientes de alto riesgo, sin PBE previa) o secundaria (para evitar la recidiva de la PBE), con quinolonas, ha disminuido la incidencia de PBE y la mortalidad⁵⁻⁹. Si bien existen datos de que puede ser responsable, junto con un aumento en la instrumentalización de los pacientes, de un cambio en la etiología bacteriana y en la sensibilidad de dichas bacterias a los antibióticos habituales¹⁰⁻¹⁴.

Las guías terapéuticas actuales, recomiendan el uso como tratamiento empírico de primera elección de cefalosporinas de tercera generación, amoxicilina-clavulánico o fluoroquinolonas. Estas recomendaciones están

basadas principalmente en estudios clínicos, llevados a cabo hace al menos 10 años.

Recientemente, se han evidenciado cambios en la epidemiología bacteriana de la PBE, con un aumento de bacterias Gram-positivas^{10,15,16}, y en su sensibilidad a los antibióticos, lo que podría estar asociado a un alto riesgo de fracaso del tratamiento empírico actualmente recomendado y, como consecuencia, a un aumento de la mortalidad¹⁷. En particular, el desarrollo de enzimas penicilinasas que confieren resistencia al clavulánico, β lactamasas de espectro ampliado en *Escherichia coli* y *Klebsiella*, así como el reciente aumento de *Enterococcus*, o *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes, o de bacterias resistentes a fluoroquinolonas deben ser tenidos en cuenta.

El objetivo del presente estudio es, por tanto, analizar el tipo de bacterias aisladas en pacientes con PBE (tanto en líquido ascítico como en hemocultivo), así como su sensibilidad antibótica, y los posibles cambios en dichas características en 2 períodos de tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los pacientes con PBE con cultivo de líquido ascítico positivo y/o hemocultivo positivo admitidos consecutivamente en nuestro hospital entre Enero de 2001 y Diciembre de 2007 fueron incluidos en este estudio retrospectivo.

El diagnóstico de PBE se basó en la presencia de un recuento de polimorfonucleares $> 250 /mm^3$ en el líquido ascítico, en ausencia de datos sugestivos de peritonitis bacteriana secundaria.

Se definió PBE con cultivo positivo como la presencia de $> 250 /mm^3$ en el líquido ascítico con un cultivo positivo del mismo. Se definió PBE con cultivo negativo como la presencia de $> 250 /mm^3$ en el líquido ascítico con un cultivo negativo.

Finalmente se definió PBE adquirida en la comunidad cuando ésta estaba presente al ingreso, y nosocomial o intrahospitalaria cuando se diagnosticó al menos a las 72 horas del mismo, o antes, siempre que se haya objetivado la ausencia de PBE al ingreso.

De acuerdo con nuestra práctica clínica habitual, se realizó una historia clínica detallada, examen físico completo, así como analítica de sangre con hemograma, bioquímica y coagulación al ingreso.

Asimismo se realizó una paracentesis diagnóstica con cultivo de líquido ascítico en todos los pacientes con ascitis el día del ingreso, y cuando desarrollaron signos o síntomas sospechosos de PBE durante la hospitalización. Si el paciente presentaba fiebre, se realizaron hemocultivos.

Todos las muestras de líquido ascítico fueron sembradas en cultivo convencional e inoculadas en frascos de hemocultivo aerobio y anaerobio (10 ml por frasco) a la cabecera del paciente, utilizando técnicas estériles. Se han utilizado frascos de hemocultivo BacT/ALERT (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France)¹⁸, en los que se inocularon 10 ml de líquido ascítico en cada uno, aerobio y anaerobio. Los frascos de hemocultivo fueron procesados según las instrucciones del fabricante. Cada frasco fue tratado de forma independiente,

únicamente los marcados como positivos por el programa fueron posteriormente procesados. Las bacterias aisladas han sido identificadas por métodos habituales.

En el análisis estadístico se ha utilizado el test t-Student para analizar las variables cuantitativas, y el test Chi² y el test de Fisher para variables cualitativas. Los resultados se han expresado como media±desviación standard o frecuencias. Se ha considerado como estadísticamente significativo un valor de la p<0.05.

Los cálculos fueron llevados a cabo mediante el programa SPSS Statistical Package (version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Durante todo el periodo de estudio, se diagnosticaron un total de 221 episodios de PBE en 171 pacientes, y se encontró un cultivo positivo (líquido ascítico y/o hemocultivo) en 88 de ellos (39.9 %). Se realizaron hemocultivos en el momento de la paracentesis en 37 pacientes (42 %), siendo positivos 24 de estos (64.9 %).

De estos 88 episodios en 80 pacientes, se observó una PBE con cultivo positivo en 81 casos, y 7 presentaron una PBE con cultivo negativo y hemocultivo positivo en el momento del diagnóstico de la PBE. Los restantes 133 episodios sin identificación de la bacteria responsable no se analizan en el presente estudio.

La edad media de estos pacientes con PBE y cultivo positivo fue de 62 ± 13 años y un 69.3 % fueron hombres.

La causa de la cirrosis hepática fue enólica en 35 (39.8 %), hepatitis C en 30 (34.1 %), hepatitis B en 1 (1.1 %), hepatitis B y C en 4 (4.5 %), enol y hepatitis B y/o C en 10 (11.4 %), criptogénica en 1 (1.1 %) y otras causas en 7 (8 %).

Ningún paciente fue Child A, 35 (39.8 %) fueron Child B y 53 (60.2 %) Child C. Veintiún pacientes (23.9 %) tenían historia previa de PBE y 25 (28.4 %) estaban recibiendo profilaxis con norfloxacino.

Análisis por periodos

Aproximadamente la mitad de los pacientes 43 (48.9 %) fueron ingresados entre Enero de 2001 y Junio de 2004 (periodo 1), mientras que 45 (51 %) entre Julio de 2004 y Diciembre de 2007.

Los pacientes admitidos durante los periodos 1 y 2 no presentaron diferencias en características clínicas y de laboratorio, excepto por la presencia de dolor abdominal al diagnóstico de la PBE y la infección por HIV, que fueron superiores de forma estadísticamente significativa en el periodo 1 (Tabla 1).

Los microorganismos aislados en el líquido ascítico durante todo el periodo de estudio y los aislados en el primer y segundo periodos se muestran en la Figura 1 y en la Tabla 2. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes tipos de bacterias. En cuanto a los cocos Gram-positivos, se observaron 17 (39.5 %) en el periodo 1 y 16 (35.6 %) en el periodo 2. En el periodo 1 se observaron 25 bacilos Gram-negativos (58.1 %), frente a 27 (60 %) en el periodo 2.

Se evidenció 1 germen anaerobio (2.3 %) en el periodo 1 y 1 (2.2 %) en el periodo 2. Asimismo se obtuvo 1 cultivo positivo para un bacilo Gram-positivo en el periodo 2 (2.2 %).

E. coli (n= 38) fue el microorganismo más frecuente, seguido por *Streptococcus viridans* (n= 20), *Streptococcus pneumoniae* (n= 8), *Klebsiella pneumoniae* (n=4) y *Enterococcus faecium* (n= 3).

En cuanto a las resistencias bacterianas a los antibióticos más utilizados como tratamiento empírico (cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina-clavulánico) o profilaxis (quinolonas o trimetoprim-sulfametoxazol) de PBE (Figura 2), observamos 14 casos (32.6 %) de resistencia a la amoxicilina-clavulánico en el periodo 1 y 15 (33.3 %) en el periodo 2. En cuanto a las cefalosporinas, 10 casos (23.2 %) fueron resistentes en el periodo 1, mientras que 9 (20 %) lo fueron en el periodo 2. Diez casos en el periodo 1 (23.3 %) fueron resistentes a quinolonas, y en el periodo 2, lo fueron 14 (31.1 %). En el periodo 1, 11 casos (25.6 %) presentaron resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol, mientras que en el periodo 2 presentaron resistencia 13 (28.9%). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

En el periodo 1, 5 casos (11.6 %) presentaron β lactamasas de espectro ampliado; en el periodo 2 únicamente un caso (2.2 %), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

PBE extrahospitalaria vs nosocomial

De los 88 episodios de PBE analizados en el estudio, 57 (64.8 %) fueron extrahospitalarios, y 31 (35.2 %) nosocomiales o intrahospitalarios.

Si comparamos ambos grupos, no se encontraron diferencias en el tipo de bacteria aislada. En las infecciones intrahospitalarias se aislaron 18 bacilos Gram-negativos (58 %) frente a 10 cocos Gram-positivos (32.3 %), mientras que en las extrahospitalarias fueron 34 (59.6 %) y 23 (40.4 %), respectivamente, no encontrándose significación estadística.

En cuanto a las resistencias bacterianas a la amoxicilina-clavulánico se observaron en 12 casos intrahospitalarios (38.7 %) frente a 17 extrahospitalarias (29.8 %) (p NS).

En las resistencias a las cefalosporinas, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.004$), siendo resistentes 12 bacterias (38.7 %) en las infecciones intrahospitalarias frente a 7 (12.3 %) en las extrahospitalarias.

Se obtuvieron asimismo 10 casos (32.3 %) resistentes a las quinolonas entre las intrahospitalarias y 14 (24.6 %) en las extrahospitalarias, sin alcanzar significación estadística.

En cuanto al trimetoprim-sulfametoxazol se observaron diferencias estadísticamente significativas, observando 14 bacterias (45.2 %) resistentes en las infecciones intrahospitalarias y 10 (17.5 %) en las extrahospitalarias ($p=0.005$).

El número de bacterias productoras de β lactamasas de espectro ampliado fue de 3 en ambos grupos: 9.7% en las intrahospitalarias frente a 5.3% en las extrahospitalarias, sin significación estadística.

Análisis según profilaxis con norfloxacino

De los 88 pacientes, 25 (28.4 %) estaban recibiendo profilaxis con norfloxacino en el momento del diagnóstico de la PBE, frente a 63 (71.6 %) que no la recibían. En los pacientes en profilaxis se observó resistencia a la amoxicilina-clavulánico en 14 casos (56 %), frente a 15 (23.8 %) entre los que no la recibían, siendo la $p = 0.004$.

Respecto a las cefalosporinas se evidenció resistencia en 10 casos de pacientes con profilaxis (40 %) frente a 9 sin ella (14.3 %), con una $p = 0.008$.

Se encontraron resistencias a las quinolonas en 16 (64 %) y 8 casos (12.7%), respectivamente, con una $p < 0.0001$.

En cuanto al trimetoprim-sulfametoxazol observamos resistencias en el grupo tratado con profilaxis en 12 casos en ambos grupos (48 % en el primer grupo, y 19 % en el segundo), $p = 0.006$.

Se evidenció una tendencia a una mayor presencia de bacterias productoras de β lactamasas de espectro ampliado en el grupo tratado con norfloxacino, aunque no alcanzó significación estadística ($p = 0.052$).

DISCUSIÓN

En nuestro medio hemos observado un 40 % de PBE en las que se obtiene un cultivo positivo, lo que se corresponde con la literatura actual¹⁹. Hemos analizado las PBE con cultivo positivo, así como aquellas con cultivo negativo, pero hemocultivo positivo, asumiendo que el germe causante de la bacteriemia es también el asociado a la PBE.

Los episodios de los dos periodos de estudio son homogéneos sin evidenciarse diferencias entre ellos, únicamente en cuanto al dolor abdominal en el momento de la PBE y la incidencia de infección por HIV. Posiblemente el dolor abdominal sea menos frecuente en el periodo más reciente debido a que en el momento actual, la paracentesis diagnóstica se realiza más precozmente ante cualquier signo de alarma (discreta leucocitosis, encefalopatía leve, insuficiencia renal, febrícula...). El mejor control de la infección por HIV en los años más recientes explicaría que se haya observado un menor número de estos pacientes en el segundo periodo.

Recientemente se ha evidenciado en diversos estudios el cambio en la etiología microbiana de la PBE, aumentando el número de infecciones por cocos Gram-positivos¹⁹⁻²², frente a los bacilos Gram-negativos, que clásicamente eran los más frecuentemente aislados. En nuestro estudio no hemos observado diferencias entre los 2 periodos analizados. Sin embargo hay que destacar que ya en el primer periodo, se realizaba profilaxis con norfloxacino en un elevado porcentaje de pacientes, lo que favorecería un aumento de infecciones por cocos Gram-positivos¹⁹⁻²².

Asimismo las resistencias antibióticas de las bacterias aisladas fueron similares en ambos periodos, no observándose un aumento de las mismas. Este hecho contradice algunos datos actuales^{17,23-25}, que sugieren un aumento en los últimos años de la tasa de resistencias atribuido a la profilaxis a largo plazo con quinolonas, a la mayor exposición a betalactámicos y otros antibióticos y a una mayor hospitalización e instrumentalización de los pacientes^{17,26}. En este sentido, estos hallazgos sugieren que pueden existir diferencias según áreas geográficas y política antibiótica en diferentes áreas y hospitales.

Si diferenciamos entre infecciones intra y extrahospitalarias, sí que hemos observado diferencias significativas, evidenciándose una resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en casi un 40 % en las infecciones intrahospitalarias, lo que representa un porcentaje muy alto si tenemos en cuenta que es el tratamiento empírico más utilizado en la actualidad. Este hecho puede deberse a la selección de bacterias resistentes en el ámbito hospitalario y al posible tratamiento antibiótico previo durante el ingreso. En este subgrupo de pacientes (con PBE intrahospitalaria) podría valorarse un tratamiento empírico inicial más agresivo, por ejemplo con un carbapenémico²⁷. En cuanto a las extrahospitalarias, el porcentaje de resistencias a las cefalosporinas fue de un 12 %, por lo que consideramos que el tratamiento de elección en la actualidad continua siendo una cefalosporina de tercera generación.

Tampoco hemos evidenciado en nuestro medio un aumento significativo de gérmenes multirresistentes con β lactamasas de espectro ampliado, y no se observó ningún *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, a diferencia de otros estudios¹².

Por último, observamos una mayor incidencia de resistencias a todos los antibióticos analizados (amoxilina-clavulánico, cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y trimetoprim-sulfametoazol) en los pacientes que estaban recibiendo profilaxis antibiótica con norfloxacino que en los que no la recibían. Esto puede deberse a la posible exposición a estos otros antibióticos, a las frecuentes hospitalizaciones de estos pacientes o a la posible presencia de resistencias cruzadas entre dichos antibióticos. Por tanto, en estos

pacientes se podría plantear el riesgo/beneficio del tratamiento profiláctico, así como una cobertura inicial más amplia cuando presentan infecciones.

CONCLUSIONES

1. En nuestro medio no hemos observado un aumento del número de bacilos Gram-positivos como responsables de PBE en los últimos años.
2. Asimismo tampoco se ha observado un aumento de resistencias bacterianas.
3. Las bacterias causantes de PBE intrahospitalarias presentan un elevado porcentaje de resistencias a las cefalosporinas de tercera generación, por lo que podría valorarse un tratamiento empírico más amplio (por ejemplo, un carbapenem) en estos pacientes.
4. En pacientes con profilaxis antibiótica con norfloxacino, se ha observado un elevado porcentaje de resistencias a los principales antibióticos empíricos, por lo que en este subgrupo de pacientes podría valorarse igualmente una cobertura más amplia al diagnóstico de la PBE.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los episodios de PBE en los dos períodos estudiados.

CARACTERÍSTICAS BASALES		Periodo 1 (2002-2004) (n = 43)	Periodo 2 (2004-2007) (n = 45)	p
Edad		60.5 ± 13.6	64.92 ± 13.2	NS
Sexo	Hombre Mujer	29 (67.4%) 14 (32.6%)	32 (71.1%) 13 (28.9%)	NS
Etiología cirrosis	Alcohol VHC VHB VHC+VHB Alcohol+VHC/VHB Criptogénica Otros	18 (41.9%) 17 (39.6%) 0 2 (4.7%) 5 (11.6%) 0 1 (2.3%)	17 (37.8%) 13 (28.9%) 1 (2.2%) 2 (4.4%) 5 (11.1%) 1 (2.2%) 6 (13.3%)	NS
Child-Pugh	A B C	0 15 (34.9%) 28 (65.1%)	0 20 (44.4%) 25 (55.6%)	NS
Child-Pugh score MELD MELD-Na		9.91 ± 1.9 21.19 ± 7 24.44 ± 6.8	9.6 ± 1.6 19.24 ± 5.6 22.4 ± 6.1	NS NS NS
Antecedente	PBE Encefalopatía Ascitis Hemorragia	10 (23.3%) 14 (32.6%) 34 (79.1%) 10 (23.3%)	11 (24.4%) 17 (37.8%) 34 (75.6%) 17 (37.8%)	NS NS NS NS
Infección VIH		7 (16.3%)	1 (2.2%)	0.028
Tratamiento previo norfloxacino		13 (30.2%)	12 (26.7%)	NS
PBE nosocomial		13 (30.2%)	18 (40%)	NS

Departamento	Digestivo/Otros	32 (74.4%) / 11	38 (84.4%) / 7	NS
Fiebre		22 (51.2%)	15 (33.3%)	NS
Dolor abdominal		24 (55.8%)	7 (15.6%)	0.001
Ileo		2 (4.7%)	0	NS
Shock		3 (7%)	1 (2.2%)	NS
Encefalopatía		15 (34.9%)	16 (35.6 %)	NS
Hemorragia		6 (14%)	3 (6.7%)	NS
Sodio (mmol/l)		132.86 ± 5.2	133.64 ± 5.5	NS
Urea (mmol/l)		11.07 ± 5.9	13.43 ± 7.9	NS
Creatinina (µmol/l)		120.84 ± 42.7	131.11 ± 78.8	NS
Bilirrubina (µmol/l)		118.19 ± 98.5	88.76 ± 98.8	NS
INR		1.82 ± 0.8	1.63 ± 0.4	NS
Recuento leucocitario sangre (x 10 9/l)		8993 ± 5341.1	8771 ± 5543.9	NS
Presión arterial media (mm Hg)		78.48 ± 16.4	78.85 ± 14.8	NS
Recuento neutrófilos ascitis (/mm3)		5431 ± 7173.1	6645 ± 12833.8	NS
Proteínas totales ascitis (µmol/l)		12.86 ± 7	13.16 ± 6.6	NS

Tabla 2. Bacterias aisladas en líquido ascítico o en hemocultivo en los dos periodos.

BACTERIA AISLADA	PERIODO 1 (2001-Junio 2004) (n = 43)	PERIODO 2 (Julio 2004-2007) (n = 45)	TOTAL (n = 88)
<i>Escherichia coli</i>	19	19	38
<i>Streptococcus viridans</i>	10	10	20
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	4	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	4
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	2
<i>Salmonella entérica</i>	0	2	2
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	2
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	1	1
<i>Citrobacter Koseri</i>	1	0	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	1	1
<i>Morganella morganii</i>	1	0	1
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1	1
<i>Peptostreptococcus</i>	1	0	1
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	0	1	1

Figura 1. Bacterias aisladas en líquido ascítico o en hemocultivo en los dos periodos, p NS entre los 2 períodos.

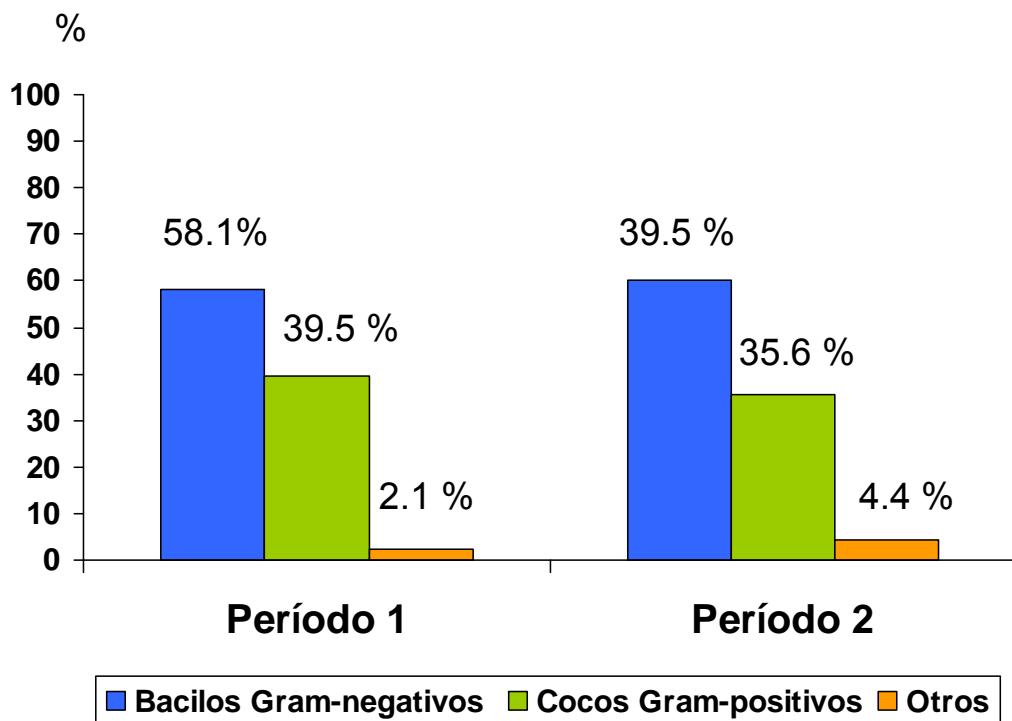
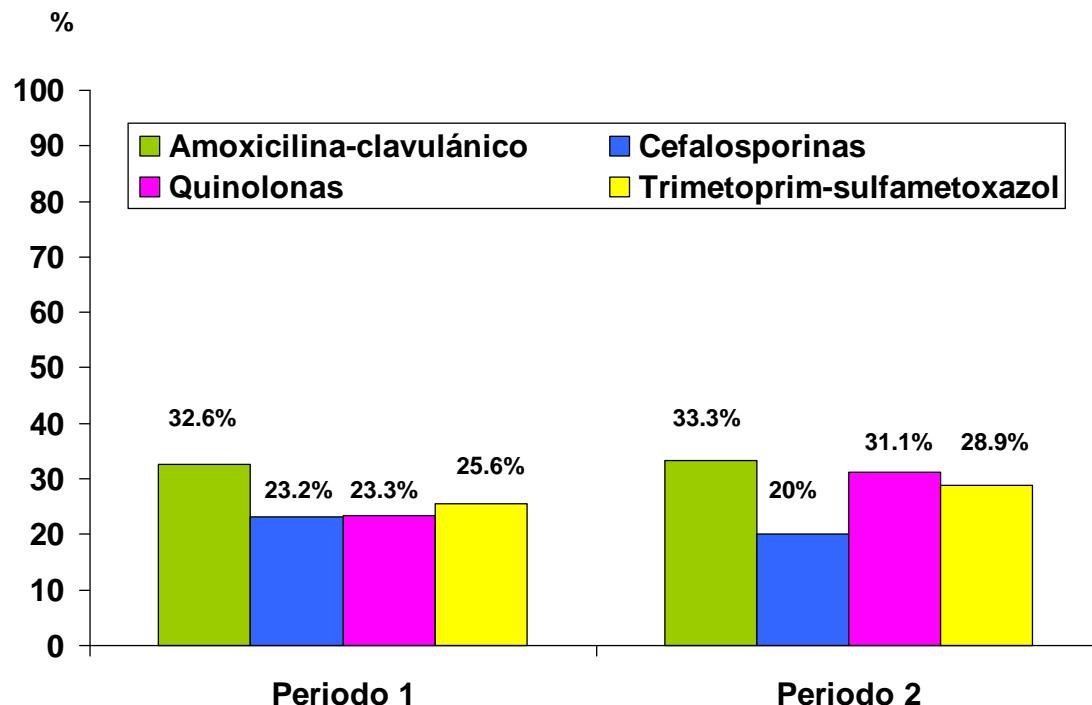


Figura 2. Resistencia a antibióticos en los periodos 1 y 2. p NS entre los 2 periodos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo V, Jiménez W, Complications of cirrosis II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl. 1): 157-70.
2. Guarner C, Runyon BA. Macrophage function in cirrhosis and the risk of bacterial infection. *Hepatology* 1995; 22: 367-9.
3. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 203-17
4. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J. Hepatol* 2000; 32: 142-53.
5. Aparicio J R, Such J, Pascual S, et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999; 31: 277-83.
6. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-48.
7. Novella M, Solà R, Soriano G, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25: 532-6.
8. Grange J D, Bernard B, Nguyen E, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis (abstract). *Hepatology* 1996; 24: 1272 A.

9. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-24.
10. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-8.
11. Cereto F, Genescà J, Smithson A, 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.
12. 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.
13. Runyon BA; Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39 : 841-56.
14. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, et al. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1066-70.
15. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; 29: 1064-9.
16. Llovet JM, Rodríguez-Iglesias P, Moitinho E, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. *J Hepatol* 1997; 26: 88-95.

- 17.Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, et al. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection* 2009; 37: 2-8.
- 18.Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S16. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2006
- 19.Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A, et al. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2005; 25: 57-61.
- 20.Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897-901.
- 21.Piroth L, Pechinot A, Minello A, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 847-51.
- 22.Singh N, Wagener MM, Gayowsky. Changing epidemiology and predictors of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis at a liver transplant unit. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 531-7.
- 23.Park MK, Lee JH, Byun YH, et al. Changes in the profiles of causative agents and antibiotic resistance rate for spontaneous bacterial peritonitis: an analysis of cultured microorganisms in recent 12 years. *Korean J Hepatol* 2007; 13: 370-7.
- 24.Angeloni S, Leboffe C, Parente A, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2757-62.

25. Song KH, Jeon JH, Park WB, et al. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 41.
26. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008; 48: 774-9.
27. Castellote J, Ariza X, Girbau A, et al. Factores de riesgo para el desarrollo de una peritonitis bacteriana espontánea secundaria a un germe resistente a la cefotaxima. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33 (Espec Congr 1): 143 (abstract).