

Esparza Ahumada, Sergio¹ Pérez Santana, Cristian de J.¹
 Mora García, Omar¹ Vázquez León, Marisela²
 Pérez Gómez, Héctor R.¹ Morfin Otero, Rayo¹
 González Díaz, Esteban^{1,2} Rodríguez Noriega, Eduardo¹

Peritonitis bacteriana espontánea: la evolución de una patología infecciosa importante

Spontaneous bacterial peritonitis: the evolution of a major infectious pathology

Fecha de aceptación: junio 2023

Resumen

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección grave, que con frecuencia ocurre en pacientes que padecen daño hepático crónico, cirrosis y presencia de líquido ascítico. Ésta se manifiesta en pacientes con trastornos inmunológicos significativos, alteraciones en la microbiota intestinal y disfunción de la barrera de la mucosa intestinal. Los agentes bacterianos comunes son bacilos Gram negativos como *Escherichia coli*. La presencia de bacterias multiresistentes como *Klebsiella pneumoniae* complica la selección de la terapia antimicrobiana. Generalmente el diagnóstico se realiza mediante la detección de más de 250 neutrófilos por milímetro cúbico en líquido ascítico. El tratamiento es multidisciplinario, debe incluir antibioticoterapia, el manejo de la ascitis, de la hipoalbuminemia y del síndrome hepatorenal.

Palabras clave: peritonitis bacteriana espontánea, cirrosis, daño hepático crónico, bacterias Gram negativas, resistencia a los antimicrobianos.

Abstract

The syndrome of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a severe complication in patients with chronic liver disease. Patients with chronic liver diseases are immunosuppressed due to an abnormal immune system, intestinal microbiome changes, and intestinal mucosa barrier damage. The bacterial pathogens include Gram negative as *Escherichia coli*. When multiresistant bacteria such as *Klebsiella pneumoniae* are implicated, the treatment can be complex. SBP is generally diagnosed based on finding bacteria in the ascitic fluid with more than 250 neutrophils per cubic millimeter. The treatment is multidisciplinary since the infection, shock, hypoalbuminemia, and hepatorenal syndrome must be included in the treatment protocol.

Keywords: spontaneous bacterial peritonitis, liver cirrhosis, chronic liver damage, Gram-negative bacteria antimicrobial resistance.

Introducción

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección que se desarrolla en un entorno estéril, específicamente en la cavidad peritoneal, en ausencia de una perforación intestinal como la que ocurre en los casos de apendicitis, traumatismo abdominal penetrante o cirugía abdominal previa. La PBE es una infección que se presenta en pacientes inmunosuprimidos debido al daño hepático crónico, los cuales también presentan ascitis. Este síndrome infeccioso se observa comúnmente en enfermos con daño hepático crónico, hipertensión portal y desarrollo de ascitis. En casos raros, también puede ocurrir en otros pacientes con presencia de líquido ascítico, como aquéllos con síndrome

nefrótico. Esta patología contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad del paciente con daño hepático crónico.^{1,4}

Daño hepático crónico

Las enfermedades hepáticas crónicas, antes dominadas por las secuelas de la infección crónica del virus de la hepatitis c, han experimentado un cambio en su perfil epidemiológico. Actualmente, la cirrosis alcohólica y el hígado graso no alcohólico han emergido como las principales causas de enfermedad hepática crónica. Estos trastornos están desplazando a la hepatitis c en los primeros lugares de incidencia y prevalencia.⁵ El hígado graso no alcohólico (HGNA), una de las variantes de daño hepático crónico, es una patología

¹ Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

² Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Correspondencia: Dr. Eduardo Rodríguez Noriega

Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.

Dirección electrónica: idfcolima@yahoo.com

que va en aumento en todo el mundo, esta enfermedad está asociada con la obesidad y la diabetes mellitus.⁵

La enfermedad hepática crónica, ya sea asociada a infección viral, daño alcohólico o HGN, con frecuencia suele estar relacionada con otras enfermedades crónicas. Entre estos padecimientos se incluyen la diabetes, la obesidad, la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca crónica, la enfermedad renal crónica, la dislipidemia, la hipertensión y la enfermedad neurológica crónica. Existe una interrelación compleja entre estas enfermedades, donde una condición crónica puede predisponer a la aparición o empeoramiento de otra. Además, estas enfermedades comparten factores de riesgo comunes, como el estilo de vida poco saludable, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica, lo que contribuye a su coexistencia frecuente en una misma persona.⁵

La evolución histórica de la PBE

Los pacientes cirróticos han sido objeto de numerosas investigaciones debido a las complicaciones que pueden experimentar, ya sea comunitarias o durante su hospitalización. Las complicaciones infecciosas, en especial bacteriemias primarias, se han identificado con una alta morbilidad que ocurre con frecuencia en los pacientes con daño hepático crónico.⁶⁻⁸

La infección del líquido ascítico fue descrita por algunos investigadores.⁹

En 1964, H. C. Conn describió el síndrome de PBE. En este artículo clásico, el autor reportó los casos de cinco pacientes, todos con daño hepático crónico y función hepática descompensada que comenzaron súbitamente con fiebre, calosfríos importantes, náusea, vómitos, dolor abdominal e hipotensión importante.¹⁰ Los pacientes tuvieron un rápido deterioro con más hipotensión, confusión, desorientación, delirio y asterixis.¹⁰ El tratamiento con antibióticos, que incluyó tetraciclina y estreptomina, resultó en mejoría inicial. Sin embargo, lamentablemente, todos los pacientes fallecieron dentro de los tres meses posteriores al primer episodio.¹⁰ Dicho artículo ha contribuido al conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad al destacar que en los pacientes con cirrosis hepática existe una anomalía en la mucosa intestinal, lo cual permite la translocación bacteriana. Esto significa que las bacterias presentes en el intestino pueden traspasar la barrera intestinal y migrar hacia el peritoneo y la sangre.¹⁰

Infecciones en el paciente cirrótico

Además del desarrollo de PBE, los pacientes con cirrosis hepática tienen un mayor riesgo de desarrollar otras infecciones graves. Estas infecciones pueden ocurrir de forma concomitante con la patología infecciosa del líquido ascítico, lo que contribuye a un incremento en la morbilidad y mortalidad de éstos.^{4,11} Otras complicaciones incluyen infección urinaria, neumonía e infecciones asociadas a cuidados de la salud.¹¹

Los enfermos con daño hepático crónico son pacientes inmunosuprimidos al tener un trastorno global en su sistema inmune, tanto la inmunidad innata como la adaptativa.¹² Estos trastornos en cirrosis incluyen daño al sistema reticuloendotelial hepático, disminución de la síntesis de proteínas, reducción de síntesis de complemento y baja

de la opsonización.¹¹ En estos pacientes la actividad de los monocitos, los macrófagos y los linfocitos está dañada, los neutrófilos tienen disminución de la fagocitosis, reducción de la quimiotaxis y una mala destrucción de microorganismos fagocitados.¹¹ A este defecto inmunológico se añade daño a la barrera de la mucosa intestinal, el uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones, alcoholismo persistente, muchos ingresos hospitalarios, múltiple antibioticoterapia, así como procedimientos invasivos cuando el paciente es hospitalizado.¹¹

Microbiología

La PBE es causada principalmente por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus viridans*.⁴ Las otras patologías infecciosas que ocurren en el paciente cirrótico —como infección urinaria y neumonía, que puede acompañarse de bacteriemia secundaria— pueden influir en la participación de otros patógenos en la peritonitis del paciente con daño hepático crónico.¹¹ En el cirrótico la infección urinaria puede ser ocasionada, además de por *E. coli* y *K. pneumoniae*, por *Enterococcus* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*.¹¹ Las neumonías en el cirrótico pueden ser causadas por *S. pneumoniae* y *Staphylococcus* spp.¹¹

Con el creciente número de bacterias multirresistentes, en especial dentro del entorno hospitalario, en ocasiones las PBE pueden ser causadas por estas bacterias que los pacientes adquirieron como portadores intestinales.^{13,14} La presencia de resistencia puede llevar al fracaso terapéutico al utilizar antibióticos como quinolonas o cefalosporinas de tercera generación.^{15,16}

Factores de riesgo

Con frecuencia, los factores de riesgo para desarrollar PBE son sangrado intestinal, hipoalbuminemia, cirrosis avanzada y episodios previos de PBE.^{4,17} Un factor de riesgo importante es el uso de inhibidores de la bomba de protones.¹⁸⁻²⁰

La mortalidad dentro de los siguientes 90 días después del diagnóstico se puede predecir utilizando los modelos de estratificación de enfermedad hepática terminal (MELD), en conjunto con estratificación de enfermedad hepática terminal más sodio (MELD-Na).²¹

Síntomas

La PBE puede ser asintomática o tener muy pocos síntomas al inicio, como aumento en la distensión abdominal o dolor local. En la mayoría de los casos sintomáticos súbitamente aparece fiebre, calosfríos severos, debilidad generalizada y anorexia.⁴ Estos síntomas pueden acompañarse de náuseas, vómitos y diarrea. En la evolución sin tratamiento temprano, la distensión abdominal aumenta, existe más dolor abdominal generalizado y aparecen cambios asociados al síndrome de encefalopatía hepática como confusión, desorientación, somnolencia, cambios de personalidad y comportamiento, o incluso coma. Cuando existe bacteriemia asociada, los cambios en cascada del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia, septicemia severa y choque séptico pueden ocurrir con daño multiorgánico, como la presencia de síndrome hepatorenal.

Diagnóstico

En un paciente cirrótico con ascitis que desarrolla súbitamente fiebre, calosfríos, dolor abdominal y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, se deben tomar hemocultivos de manera apropiada y obtener líquido ascítico para su análisis.⁴ En el líquido ascítico, la presencia mayor a 250 neutrófilos por milímetro cúbico tiene la mejor sensibilidad, y más de 500, una mayor especificidad.²² El líquido ascítico se debe cultivar en una cantidad mayor a 10 ml, e inocularse directamente en botellas de hemocultivos; en la sangre periférica puede existir leucocitosis, elevación de marcadores de inflamación como la proteína c reactiva y de procalcitonina.^{23,24} También se pueden elevar otros marcadores de inflamación, como la deshidrogenasa láctica, factor de necrosis tumoral e interleucina-6.

Durante la investigación de otros métodos de diagnóstico rápido se descubrió que la tira reactiva utilizada para detectar infecciones urinarias, puede resultar útil para identificar la presencia de esterasa leucocitaria en líquido ascítico. Además, se investigó la búsqueda de calprotectina y lactoferrina.^{25,26} La relación entre neutrófilos y linfocitos también puede ser útil en el diagnóstico de PBE, este método se ha aplicado en otras infecciones, como COVID-19.²⁷ Los métodos rápidos son de utilidad para detectar el patógeno en el líquido ascítico, uno de éstos puede ser MALDI-TOF, directamente de los frascos de hemocultivos inoculados.²⁸

Cuando se sospecha PBE en pacientes con cirrosis descompensada, otra forma de abordarlos es mediante la construcción de un nomograma donde se incluyen las siguientes siete variables: tiempo de protrombina, concentración de hemoglobina en eritrocitos, porcentaje de linfocitos, albúmina, bilirrubinas totales, proteína c reactiva y niveles de procalcitonina. Este nomograma mostró significativamente alta sensibilidad y especificidad para este grupo de pacientes.²⁹

Daño multiorgánico

Incluso con un tratamiento adecuado, la PBE se puede complicar con el síndrome hepatorenal, una insuficiencia renal progresiva en pacientes con enfermedad hepática severa, y se asocia con una mortalidad aún mayor. El daño hepático puede ser causado por diversas razones, como el consumo excesivo de alcohol o infecciones virales, que provocan la liberación de patrones moleculares asociados a daño, y en presencia de sepsis se liberan patrones moleculares asociados a patógenos. Estas moléculas son reconocidas por el sistema inmune innato para ocasionar inflamación sistémica, lo que deriva en daño tisular colateral y necrosis celular, provocando liberación subsecuente de esos patrones moleculares. Estas condiciones pueden repercutir en daño orgánico por tres mecanismos potenciales: vasodilatación esplácnica y sistémica que conlleva a vasoconstricción compensatoria y causa hipoperfusión tisular; daño inmunológico directo y acaparamiento de nutrientes por parte del sistema inmune; e inducción de disfunción mitocondrial.³⁰

Tratamiento

En la mayoría de las infecciones severas que afectan a pacientes inmunosuprimidos, el tiempo de inicio de la terapia antimicrobiana es crucial. Después de tomar los hemocultivos y obtener líquido ascítico, es necesario comenzar con antibióticos empíricos como cefotaxima o ceftriaxona. Esta elección se puede modificar si el paciente tiene factores de riesgo para tener un patógeno bacteriano multirresistente.³¹ La infección con bacterias multirresistentes suele ser una infección adquirida durante la hospitalización, ya sea recientemente o en hospitalizaciones previas en unidades de cuidados intensivos, y afecta a pacientes que han recibido previamente tratamiento con antibióticos.^{4,14,32,33} Cuando existe la sospecha de tener una infección con alguna bacteria multirresistente, la elección es utilizar un carbapenémico en combinación con daptomicina y ajustar de acuerdo con la susceptibilidad reportada.⁴ Es importante tener resultados microbiológicos rápidos para optimizar la elección de antimicrobianos, así como seguir los niveles de neutrófilos en el líquido ascítico con una nueva punción para valorar la eficacia de la terapia.⁴

Albúmina

Los pacientes cirróticos sufren de hipoalbuminemia, lo que conlleva la disminución de la presión oncótica, así como una menor capacidad para unir y transportar diversos medicamentos. Es probable que la administración de albúmina ayude a algunos pacientes cirróticos a reducir complicaciones, incluyendo infecciones, aunque este efecto no es universal.^{34,35}

Profilaxis

En pacientes cirróticos con sangrado intestinal, con daño hepático severo y en aquellos con episodios previos de PBE se aconseja administrar antibióticos profilácticos para la prevención de PBE.^{17,36-39} La administración diaria de antibióticos como rifaximina reduce la adquisición de PBE y de sangrado intestinal con una mejor supervivencia.³⁷ Es importante recordar que la profilaxis con antibióticos es un factor asociado al desarrollo de resistencia bacteriana.⁴⁰

Vacunas

Como todos los pacientes inmunodeprimidos, es necesario que los enfermos con daño hepático crónico tengan actualizadas todas sus inmunizaciones. Las vacunas que son importantes en el paciente cirrótico incluyen vacunas contra neumococo, contra influenza y contra COVID-19. Otras vacunas incluyen la DPT (difteria-pertusis-tétanos), MMR (sarampión-papera-rubéola) y contra varicela. Es importante recordar que la respuesta a las vacunas puede no ser adecuada, por lo que se tienen que vigilar los niveles de anticuerpos obtenidos para decidir sobre un refuerzo.

Conclusiones

La PBE es una complicación importante en pacientes cirróticos con ascitis.⁴¹ Los bacilos Gram negativos, como *E. coli*, siguen predominando sobre los cocos Gram positivos (generalmente 75% vs. 25%, respectivamente), mientras que *K. pneumoniae* y *Staphylococcus* spp. le siguen en frecuencia.⁴¹ Para el manejo empírico se debe considerar la producción de betalactamasas de espectro extendido, de acuerdo con la epidemiología de cada país. La presencia de bacteriemia concomitante, síndrome hepatorenal y niveles anormales de creatinina son factores que se asocian

con una mala evolución.⁴¹ Los pacientes con PBE pueden experimentar múltiples recaídas (más de 30%) en los 30 días posteriores a su alta, y estas recaídas pueden estar relacionadas con la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia hepática severa, diálisis, así como mal seguimiento de las órdenes médicas.⁴² Para un tratamiento apropiado es importante considerar el tipo de bacteria y el lugar de adquisición (comunitaria o nosocomial).⁴³⁻⁴⁵ Asimismo, se deben tener en cuenta otros factores como el manejo de la ascitis, hipoalbuminemia, el choque, el síndrome hepatorenal y la PBE.⁴⁶

Referencias

- Bhat, C., Reinglas, J. y Costain, N., "Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis", *CMAJ*, 2023, 195 (3): E120.
- Bhandari, R., Khaliq, K., Ravat, V., Kaur, P. y Patel, R.S., "Chronic alcoholic liver disease and mortality risk in spontaneous bacterial peritonitis: analysis of 6,530 hospitalizations", *Cureus*, 2020, 12 (5): e8189.
- Abu-Freha, N., Michael, T., Poupko, L. et al., "Spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients: prevalence, clinical characteristics, and outcomes", *J Clin Med*, 2021, 11 (1).
- Biggins, S.W., Angeli, P., García-Tsao, G. et al., "Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases", *Hepatology*, 2021, 74 (2): 1014-1048.
- Hirode, G., Saab, S. y Wong, R.J., "Trends in the burden of chronic liver disease among hospitalized US adults", *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (4): e201997.
- Whipple, R.L., Jr., y Harris, J.F., "B. coli septicemia in Laennec's cirrhosis of the liver", *Ann Intern Med*, 1950, 33 (2): 462-466.
- Martin, W.J., Spittel, J.A., Morlock, C.G. y Baggenstoss, A.H., "Severe liver disease complicated by bacteremia due to gram-negative bacilli", *AMA Arch Intern Med*, 1956, 98 (1): 8-15.
- Caroli, J. y Platteborse, R., "Septicémie porto-cave: cirrhoses du foie at septicémie a colibacilli", *Sem Hop Paris*, 1958, 34: 472-487.
- Kerr, D.N., Pearson, D.T. y Read, A.E., "Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis", *Gut*, 1963, 4 (4): 394-398.
- Conn, H.O., "Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. a relatively common but rarely recognized syndrome", *Ann Intern Med*, 1964, 60: 568-580.
- Bajaj, J.S., Kamath, P.S. y Reddy, K.R., "The evolving challenge of infections in cirrhosis", *N Engl J Med*, 2021, 384 (24): 2317-2330.
- Piano, S., Singh, V., Caraceni, P. et al., "Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide", *Gastroenterology*, 2019, 156 (5): 1368-1380 e10.
- Li, H., Wieser, A., Zhang, J. et al., "Patients with cirrhosis and SBP: increase in multidrug-resistant organisms and complications", *Eur J Clin Invest*, 2020, 50 (2): e13198.
- Tandon, P., Delisle, A., Topal, J.E. y García-Tsao, G., "High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center", *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10 (11): 1291-1298.
- Ghweil, A.A., Bazeed, S.E.S., Al Rawy, M.H., Khodeary, A. y El-Amir, M.I., "Fluoroquinolone-resistant strains in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: microbiological and molecular aspects", *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34 (1): 64-68.
- Zhu, L.C., Wu, W., Zou, B. et al., "Efficacy predictors of third-generation cephalosporins in treating spontaneous bacterial peritonitis", *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (40): e30164.
- Jalan, R., Fernández, J., Wiest, R. et al., "Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013", *J Hepatol*, 2014, 60 (6): 1310-1324.
- Boustany, A., Rahhal, R., Onwuzo, S. et al., "Cirrhotic patients on proton pump inhibitors are at a twofold risk of spontaneous bacterial peritonitis independently of gastrointestinal bleeding: a population-based retrospective study", *Ann Gastroenterol*, 2023, 36 (3): 327-332.
- Dahabra, L., Kreidieh, M., Abureesh, M., Abou Yassine, A. y Deeb, L., "Proton pump inhibitors use and increased risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a retrospective cohort analysis", *Gastroenterology Res*, 2022, 15 (4): 180-187.
- Zhang, M., Liu, W., Xu, X., Chen, T. y Qi, J.Y., "Association between proton pump inhibitor therapy and spontaneous bacterial peritonitis occurrence in cirrhotic patients: a clinical review", *Curr Med Sci*, 2022, 42 (4): 673-680.
- Coxeter-Smith, C., Al-Adhami, A. y Alrubaiy, L., "The usefulness of mayo end-stage liver disease (MELD) and MELD-sodium (MELD-NA) scores for predicting mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis", *Cureus*, 2023, 15 (4): e38343.
- Runyon, B.A., "Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012", *Hepatology*, 2013, 57 (4): 1651-1653.
- Pieri, G., Agarwal, B. y Burroughs, A.K., "C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis", *Ann Gastroenterol*, 2014, 27 (2): 113-120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733601>.
- Verma, R., Satapathy, S.K. y Bilal, M., "Procalcitonin and c-reactive protein in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis", *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7: 36.

25. Patel, K.P., Gallagher, J.P., Korbitz, P.M. *et al.*, "Performance of leukocyte esterase reagent strips in the detection of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis", *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12 (2): 519-532.
26. Patel, K.P., Korbitz, P.M., Gallagher, J.P., Schmidt, C., Ingviya, T. y Manatsathit, W., "Ascitic calprotectin and lactoferrin for detection of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis", *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7: 37.
27. Seyedi, S.A., Nabipoorashrafi, S.A., Hernández, J. *et al.*, "Neutrophil to lymphocyte ratio and spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis", *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 2022: 8604060.
28. Lotte, R., Courdurie, A., Gaudart, A. *et al.*, "Spontaneous bacterial peritonitis: the incremental value of a fast and direct bacterial identification from ascitic fluids inoculated in blood culture bottles by MALDI-TOF MS for a better management of patients", *Microorganisms*, 2022, 10 (6).
29. Xiang, S., Tan, J., Tan, C. *et al.*, "Establishment and validation of a non-invasive diagnostic nomogram to identify spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated cirrhosis", *Front Med (Lausana)*, 2021, 8: 797363.
30. Juanola, A., Tiwari, N., Sole, C., Adebayo, D., Wong, F. y Gines, P., "Organ dysfunction and failure in liver disease", *Liver Int*, 2023.
31. Kim, S.W., Yoon, J.S., Park, J. *et al.*, "Empirical treatment with carbapenem vs third-generation cephalosporin for treatment of spontaneous bacterial peritonitis", *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19 (5): 976-986 e5.
32. Fernández, J., Acevedo, J., Castro, M. *et al.*, "Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study", *Hepatology*, 2012, 55 (5): 1551-1561.
33. Piano, S., Fasolato, S., Salinas, F. *et al.*, "The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial", *Hepatology*, 2016, 63 (4): 1299-1309.
34. Caraceni, P., Riggio, O., Angeli, P. *et al.*, "Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial", *Lancet*, 2018, 391 (10138): 2417-2429.
35. China, L., Freemantle, N., Forrest, E. *et al.*, "A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis", *N Engl J Med*, 2021, 384 (9): 808-817.
36. Elfert, A., Abo Ali, L., Soliman, S., Ibrahim, S. y Abd-El salam, S., "Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis", *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28 (12): 1450-1454.
37. Salehi, S., Tranah, T.H., Lim, S. *et al.*, "Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list", *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50 (4): 435-441.
38. Collette, K., Bethea, A., Schadler, A. y Kelley, J.L., "Outcomes in patients with spontaneous bacterial peritonitis utilizing first-line or alternative agents for secondary prophylaxis", *Am J Health Syst Pharm*, 2023.
39. Komolafe, O., Roberts, D., Freeman, S.C. *et al.*, "Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis", *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1 (1): cd013125.
40. Badal, B.D., Silvey, S., Dragilev, L. *et al.*, "Primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis is linked to antibiotic resistance in the Veterans Health Administration", *Hepatology*, 2023.
41. Huang, C.H., Wang, S.F., Lee, C.H. *et al.*, "Bacteremia (sepsis), hepatorenal syndrome, and serum creatinine levels rather than types or microbial patterns predicted the short-term survival of cirrhotic patients complicated with spontaneous bacterial peritonitis", *Diagnostics (Basilea)*, 2022, 13 (1).
42. Dahiya, D.S., Sanaka, M.R., Kichloo, A. *et al.*, "Early readmissions of spontaneous bacterial peritonitis in the USA: insights into an emerging challenge", *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (11): 2067-2073.
43. Pimentel, R., Leitao, J., Gregorio, C., Santos, L., Carvalho, A. y Figueiredo, P., "Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a shift in the microbial pattern? A retrospective analysis", *GE Port J Gastroenterol*, 2022, 29 (4): 256-266.
44. El Shamy, R.M., Oda, M.S., Saeed, M.A. y Ramadan, R.A., "A comparative study on nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis at a university hospital", *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34 (6): 655-663.
45. Furey, C., Zhou, S., Park, J.H. *et al.*, "Impact of bacteria types on the clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis", *Dig Dis Sci*, 2023, 68 (5): 2140-2148.
46. Khan, S. y Linganna, M., "Diagnosis and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome", *Cleve Clin J Med*, 2023, 90 (4): 209-213.