

**Utilidad de las tiras reactivas para el diagnóstico temprano de peritonitis bacteriana
espontánea en pacientes cirróticos**

Autor Principal:

Elsie Janeth Bejarano Rengifo

Medicina Interna

Asesor Temático, Co-investigador:

Dr. Martin Garzón

Médico Internista, Gastroenterólogo, Hepatólogo

Departamento Gastroenterología-Hepatología

Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

Asesor Metodológico:

Juan Camilo Castellanos de la Hoz

Medicina Interna -Epidemiólogo

Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología

Universidad del Rosario

CONTENIDO

1. Resumen -----	3
2. Planteamiento del problema y justificación -----	4
3. Pregunta de investigación -----	7
4. Marco teórico -----	7
5. Objetivos -----	17
5.1 General -----	17
5.2 Específicos -----	18
6. Metodología -----	18
6.1 Tipo y diseño general del estudio -----	18
6.2 Población y muestra -----	19
6.2.1 Población o universo -----	19
6.2.2 Población accesible -----	19
6.2.3 Muestreo -----	19
6.2.4 Muestra -----	19
6.3 Selección de los criterios de inclusión y exclusión -----	19
6.3.1 Criterios de inclusión -----	19
6.3.2 Criterios de exclusión -----	20
6.4 Definición y operacionalización de variables -----	20
6.5 Técnicas e instrumentos a utilizar en la recolección de los datos -----	24
6.6 Plan de procesamiento y análisis de datos -----	25
6.7 Alcances y límites de la investigación -----	26
6.8 Aspectos éticos de la investigación -----	26
6.9 Presupuesto -----	27
6.10 Cronograma -----	28
7. Resultados -----	29
8. Discusión -----	36
9. Conclusiones -----	39
10. Referencias bibliográficas -----	39
11. Anexos -----	4

1. RESUMEN

Utilidad de las tiras reactivas para el diagnóstico temprano de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos

Introducción. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) requiere un diagnóstico temprano para el inicio de antibioticoterapia. El diagnóstico se basa en el estudio citoquímico del líquido ascítico, éste toma horas para su realización y tiene disponibilidad limitada las 24 horas, particularmente, en hospitales de primer nivel y en zonas rurales. Evaluamos la utilidad y precisión diagnóstica de las tiras reactivas Multistix 10SG para el diagnóstico de PBE en pacientes cirróticos con ascitis atendidos en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología. **Materiales y métodos.** Estudio de prueba diagnóstica. Se determinó el conteo de leucocitos del líquido ascítico por la escala colorimétrica de la tira reactiva Multistix 10SG y se comparó con el gold standard para el diagnóstico de PBE (polimorfonucleares ≥ 250 células/mm³). **Resultados.** De 106 pacientes con ascitis (51.8% hombres, promedio de edad 59 años) 16 fueron diagnosticados con PBE. Con un punto de corte grado ++, la tira reactiva tuvo sensibilidad 93.7%, especificidad 95.5%, valor predictivo positivo 78.9%, valor predictivo negativo 98%, razón de probabilidad positiva 21 y razón de probabilidad negativa 0.06. **Conclusiones.** La tira reactiva Multistix 10SG tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de PBE comparada con el método de conteo de PMN. Es una técnica de bajo costo, fácil de realizar, requiere de un tiempo mínimo para su interpretación y está ampliamente disponible, incluso en áreas remotas. Éste test puede ser útil para el abordaje diagnóstico de PBE en un país como Colombia.

Palabras clave: peritonitis bacteriana espontánea, cirrosis, ascitis, tiras reactivas, diagnóstico, esterasa, leucocitos.

ABSTRACT

Introduction. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) requires an early diagnosis for the initiation of antibiotic therapy. The diagnosis is based on cytochemical examination of ascitic fluid, which takes hours to perform and has limited availability 24 hours a day, especially in first level hospitals and in rural areas. We evaluated the utility and diagnostic accuracy of Multistix 10SG reagent strip for diagnosis of SBP in cirrhotic patients with ascites admitted in Cardioinfantil Foundation –Cardiology Institute. **Materials and methods.** Diagnostic test study in cirrhotic patients with ascites. The leucocyte count of ascitic fluid was determined by colorimetric scale of Multistix 10SG reagent strips and was compared with the gold standard for the diagnosis of SBP (polymorphonuclear (PMN) ≥ 250 cells / mm³). **Results.** Of 106 patients with ascites (51.8% men, mean age 59 years) 16 patients were diagnosed with SBP. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio taking grade ++ as cut off were 93.7%, 95.5%, 78.9%, 98%, 21 and 0.06, respectively. **Conclusions.** Multistix 10SG reagent strip has a high sensitivity and specificity for the diagnosis of PBE compared to PMN count method. It is a inexpensive and easy technique, requires minimal time for interpretation and is available, even in remote areas. This test may be useful for the diagnosis of SBP in country like Colombia.

Key Words: Spontaneous bacterial peritonitis, cirrhosis, ascites, reagent strips, esterases, leukocytes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La cirrosis es la fibrosis tisular hepática difusa resultado de diferentes mecanismos de injuria sobre éste tejido generados por enfermedades crónicas(1) . Su prevalencia, probablemente, es mayor de la reportada por cuanto los estadíos iniciales son asintomáticos y no diagnosticados. En Francia se estima en 0.3% y la incidencia anual en el Reino Unido es de 15-126/100.000 personas. Es la catorceava causa más común de muerte en la población adulta alrededor del mundo, cuarta en Europa central (1) y se encuentra dentro de las primeras

ocho en Estados Unidos (EEUU), independientemente del género y el grupo de edad. En 2013 el “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) reportó 36.427 muertes anuales (11.5/100,000 personas) secundarias a ésta patología en EEUU.

Los procesos infecciosos representan una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes cirróticos (2), alcanzando una prevalencia del 30% en aquellos que se encuentran hospitalizados (3).

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE), se define como la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de perforación o infección de un órgano intrabdominal, afecta entre el 10% y 12% de los pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados (4,5) . Si bien es una condición de moderada frecuencia, adiciona una carga importante a la enfermedad aumentando el riesgo de mortalidad. Se ha calculado que ésta se reduce al 20% cuando el diagnóstico y el tratamiento se realizan tempranamente (4) .

El patrón de oro (gold standard) para el diagnóstico de PBE es el conteo celular de polimorfonucleares (PMN) $>250/\text{mm}^3$ en el líquido ascítico, independientemente del aislamiento microbiológico (6) . Sin embargo, este conteo de PMN toma horas para su realización y podría no estar disponible las 24 horas, especialmente en hospitales de primer y segundo nivel. Adicionalmente, persisten instituciones de salud, en algunas áreas de Colombia, con recursos insuficientes para procesar adecuadamente el líquido ascítico, es decir, no se realiza un estudio completo que incluye citoquímico, recuento celular total y diferencial, proteínas totales, albúmina, gram y cultivo en frasco de hemocultivo.

Sin el diagnóstico y tratamiento temprano la PBE se asocia a tasas de mortalidad de hasta 40% (7). Un episodio de PBE reduce la supervivencia y calidad de vida a largo plazo, puesto que predispone al desarrollo de uno nuevo hasta en un 70 % durante el siguiente año (4,8).

En los últimos años ha emergido un interés por elaborar una prueba para la detección rápida de PMN en el líquido ascítico que permita anticipar un tratamiento. Dentro de una de las propuestas más recientes y que se realiza en la práctica clínica de forma empírica es el uso de las tiras reactivas, las cuales han demostrado adecuada sensibilidad en la detección de

leucocitos en múltiples fluidos corporales, incluido el líquido ascítico. Se trata de una reacción colorimétrica basada en la actividad esterasa de los granulocitos que cataliza la hidrólisis del éster 3 -hidroxi- 5 -fenil- pirrol que después reacciona con una sal de diazonio y así se obtiene un colorante violeta cuya intensidad se correlaciona con el recuento de PMN (9). Estas tiras están fácilmente disponibles en instituciones médicas, son económicas, requieren una técnica sencilla y rápida para su realización e interpretación; por tanto, podrían ser útiles en el diagnóstico inmediato de la PBE y oportunas al disminuir el tiempo de diagnóstico de horas a minutos. Lo anterior, permitiría iniciar el tratamiento antibiótico de manera precoz, disminuyendo subsecuentemente la morbimortalidad relacionada con la PBE.

Los estudios publicados hasta la fecha han arrojado resultados ampliamente variables en lo referente a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las tiras reactivas para el diagnóstico de PBE. En comparación con el conteo manual de PMN (patrón de oro) se ha encontrado que la sensibilidad varía del 45% al 100%, la especificidad del 81% al 100%, el VPP del 42% al 100% y el VPN del 87 al 100% (10–24)

El estudio con mayor cantidad de población estudiada, es un estudio francés, multicéntrico, que incluyó 1041 pacientes de 70 centros médicos, en el que las tiras reactivas Multistix 8SG® arrojaron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 45.3%, 99.2%, 77.9% y 96.9% respectivamente (19).

Existen estudios realizados en Latinoamérica, en países como México, Venezuela y Brasil. En 2012 Tellez-Avila y colaboradores, publicaron un estudio realizado México, en el cual se comparan las tiras Uri-Quick Clini- 10SG® y Multistix 10SG® en 223 pacientes en un servicio de urgencias. Este estudio demostró que ambas tiras son útiles para diagnóstico rápido de PBE, con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para Multistix 10SG® de 93%,100%, 100% y 98%, respectivamente. (25).

Los resultados de los estudios no han sido concluyentes por lo gran variabilidad de los resultados entre ellos, por lo cual en la actualidad el uso de las tiras reactivas no se recomienda en el diagnóstico temprano de la PBE (4).

Sin embargo, en todos los estudios las tiras reactivas han demostrado sistemáticamente un alto valor predictivo negativo, >95% en la mayoría de los estudios, lo cual ampararía su uso como método preliminar para el diagnóstico de PBE (23), pues en caso de que los resultados sean negativos apoya la decisión de no iniciar antibioticoterapia empírica, y de ésta manera se evita la exposición a los posibles efectos adversos de los antibióticos, no se genera aumento de la resistencia de gérmenes por exposición a antibióticos sin indicación y se disminuyen costos en salud. Por lo anterior se requieren más estudios que confirmen y apoyen la bibliografía actual, adicionalmente, es necesario realizar una validación en la población local antes de considerar la posibilidad de utilizar ésta herramienta diagnóstica en nuestra población.

Esta investigación pretende evaluar la utilidad y precisión diagnóstica de las tiras Multistix 10G para el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en la población de pacientes cirróticos con ascitis atendida en la Fundación Cardioinfantil.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el rendimiento de las tiras reactivas para el diagnóstico temprano de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis?

4. MARCO TEÓRICO

La cirrosis es la fibrosis tisular hepática difusa resultado de diferentes mecanismos de injuria sobre éste tejido generados por enfermedades crónicas (1). Es la catorceava causa más común de muerte alrededor del mundo y se encuentra dentro de las primeras ocho en Estados Unidos (EEUU) en la población adulta, independientemente del género y el grupo de edad, sumando 36.427 muertes anuales (11.5/100,000 personas) (26). La mayoría de los casos de cirrosis se atribuyen a la ingesta excesiva de alcohol, la infección por el virus de la hepatitis C y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NASH) (27) y en nuestro país el consumo de alcohol es el principal factor etiológico.

La historia natural de la cirrosis comprende dos períodos bien diferenciados, el primero engloba la enfermedad asintomática que puede permanecer en éste estadio durante muchos años antes que un evento gatillo la descompense. El segundo periodo involucra la enfermedad descompensada (28).

La ascitis es la manifestación más común de las tres complicaciones mayores de la cirrosis, en las cuales se incluye la encefalopatía hepática y la hemorragia variceal (4). Representa una acumulación patológica de líquido linfático en la cavidad peritoneal (29). Es un marcador importante de progresión de la enfermedad y es la principal causa de hospitalización de pacientes cirróticos. Tiene un pronóstico ominoso con una mortalidad en el primer año del 15% y del 44% a 5 años, adicionalmente, es un marcador de la necesidad de trasplante hepático (4,29). Los pacientes cirróticos con ascitis tienen 10% de probabilidad de desarrollar un primer episodio de Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) durante un período de un año (23)

Definición y epidemiología

La PBE se define como la infección espontánea del líquido ascítico en ausencia de origen contiguo y/o foco inflamatorio intrabdominal (29). Es el proceso infeccioso más frecuente en pacientes con cirrosis en estadio avanzado (5), con una prevalencia aproximada de 3.5% en pacientes ambulatorios y del 12% en pacientes hospitalizados (6). De este último grupo de pacientes, cerca del 50% presenta PBE en el momento de la admisión, mientras el resto la adquiere durante el transcurso de la hospitalización (23).

El primer reporte de infección bacteriana del líquido ascítico se realizó en la literatura Alemana en 1907 (30), no obstante, el termino PBE fué utilizado por primera vez por Conn y Fessel en 1964 (31).

La mortalidad de ésta entidad infecciosa sin tratamiento es elevada –cerca del 80%–, sin embargo, se reduce al 20% cuando el diagnóstico y el tratamiento se realizan tempranamente. La recurrencia es del 69% a un año (4).

Fisiopatología

El factor crítico en la patogénesis de la PBE es la translocación bacteriana, proceso en el cual las bacterias entéricas atraviesan la luz intestinal e infectan los nódulos linfáticos mesentéricos, viajando posteriormente hasta la cavidad peritoneal a través de la circulación sanguínea (8,32)

La translocación bacteriana se favorece por el compromiso del sistema inmune local, el cual es secundario a la alteración de la actividad fagocítica de los neutrófilos y macrófagos, y por la deficiente activación del complemento que es frecuente en los pacientes cirróticos descompensados (33).

Adicional a la alteración en el sistema inmune, la traslocación bacteriana es favorecida por el sobrecrecimiento bacteriano, con la alteración secundaria de la microbiota intestinal, y por el aumento de la permeabilidad intestinal (32,34).

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado se define como el conteo >100.000 ufc/ml (unidades formadoras de colonia/mililitro) en el aspirado yeyunal. Está presente en el 20-90% de los pacientes cirróticos y se ha relacionado con el desarrollo de PBE. De hecho, la cirrosis por si sola favorece el sobrecrecimiento bacteriano yeyunal debido a la reducción del peristaltismo intestinal y a la alteración de la secreción biliar (33).

En cuanto al incremento de la permeabilidad intestinal, ocurre en los pacientes cirróticos con hipertensión portal, a causa de una alteración en la estructura y la función de la mucosa intestinal, atribuida al estrés oxidativo secundario a su impacto en la actividad mitocondrial (33,32).

Etiología

La PBE es comúnmente de origen monomicrobiano, frecuentemente un bacilo gram negativo es el responsable. Los microorganismos que más frecuentemente son aislados son *Escherichia coli* (70-80%), *Klebsiella pneumoniae* (10%) y *Streptococo pneumoniae* (4,35). Sin embargo, el contexto hospitalario influencia fuertemente éste panorama cambiando el patrón microbiológico de los agentes causantes de la PBE. Es tanto así, que más de un tercio de las PBE nosocomiales son secundarias a cocos gram positivos, como el *Stafilococcus*

aureus meticilino resistente, el cual es muy prevalente en pacientes con uso reciente de fluoroquinolonas como profilaxis antibiótica en aquellos con alto riesgo de PBE (35) Adicionalmente, pacientes con hospitalizaciones frecuentes y exposición a antibióticos de amplio espectro tienen riesgo de infección por gérmenes multirresistentes como las Enterobacterias Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) (4).

Las características microbiológicas de la PBE en nuestro medio provienen del estudio de Salinas (36) ejecutado en la Fundación Cardioinfantil, el cual incluyó 52 pacientes, y logró el aislamiento microbiológico en un 22% de los casos. La *Escherichia coli* fue el germen más frecuentemente aislado con un 7.6% de los casos, seguido por *Streptococcus mitis* (3.8%) y, *Sphingomonas pausimobilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus* y *Enterobacter cloacae*, con el 1.92% cada uno. Asimismo, se determinó una prevalencia del 3.8% de gérmenes multirresistentes con dos patrones de resistencia, uno de ellos AmpC y otro Betalactamasa AmpC inducible.

Factores de riesgo

Se han descrito múltiples condiciones predisponentes para el desarrollo de PBE, pero el estadio avanzado de la cirrosis con ascitis constituye el más importante. Otras condiciones, como los niveles de bilirrubina >2.5mg/dl y el conteo de plaquetas <98000/mm³ aumentan significativamente la probabilidad de desarrollar esta entidad (32). A su vez, cada punto del Modelo para la Enfermedad Hepática en Estadio Final (MELD) aumenta el riesgo de PBE en aproximadamente un 11% (37).

Por otro lado, la presencia de proteínas <1g/dl en el líquido ascítico es un factor de riesgo evidente para el desarrollo de PBE, lo cual se ha explicado por una baja actividad del complemento (6), su incidencia alcanza tasas que oscilan entre 27%-41% vs. 1% con niveles >1.5g/dl (38), situación que ha motivado el uso de profilaxis antibiótica en este grupo de pacientes.

Del 25-65% de los pacientes hospitalizados por hemorragia gastrointestinal de origen variceal desarrollan infecciones bacterianas, incluida la PBE, dentro de los primeros 10 días

y ocurren por el aumento de la traslocación bacteriana. Las infecciones, adicionalmente, aumentan la tasa de falla en el control de la hemorragia y el riesgo de resangrado (35). Por lo anterior, los pacientes con sangrado gastrointestinal de origen variceal deben recibir cubrimiento antibiótico (Cefalosporinas de tercera generación) pues este disminuye la frecuencia de PBE y la mortalidad asociada a la misma.

Los procedimientos invasivos como la paracentesis (que podría introducir bacterias directamente en la cavidad peritoneal) y el uso de inhibidores de la bomba de protones (que al alterar el mecanismo oxidativo de granulocitos y monocitos aumenta la traslocación bacteriana en el intestino delgado), también han demostrado un aumento en el riesgo de PBE (4).

Finalmente, un episodio previo de PBE predispone al desarrollo de uno nuevo hasta en un 70 % durante el siguiente año (4,38)

Curso clínico

La presentación clínica de la PBE es muy variable. Los signos de peritonitis usualmente están ausentes en pacientes con enfermedad en estadio avanzado y, del 13- 20% de los pacientes son asintomáticos (35). De lo anterior, radica la importancia de tener un alto índice de sospecha. Los hallazgos clínicos podrían categorizarse en tres grupos: 1) signos y síntomas de peritonitis (incluidos el dolor abdominal, fiebre, aumento de la motilidad gastrointestinal –diarrea-); 2) deterioro de la función hepática e injuria renal, siendo ésta la presentación más frecuente al ocurrir en el 70-80% de los casos y, 3) presentación asintomática (35,38). Debido a lo anterior, la Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el estudio de hígado (EASL) recomiendan la realización de paracentesis diagnóstica de rutina a todos los pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados, independientemente de los hallazgos clínicos o la sospecha de PBE (4)

Diagnóstico

El diagnóstico de PBE requiere un conteo de polimorfonucleares (PMN) $\geq 250/\text{mm}^3$ en el líquido ascítico independientemente del aislamiento microbiológico (el cual se logra en el

40% de los casos si los cultivos son realizados en medios de hemocultivo, método con mayor sensibilidad) (4). Se define entonces como neutrascitis, el conteo de PMN $> 250/\text{mm}^3$ sin aislamiento microbiológico en el líquido ascítico, y como bacteriascitis, el aislamiento de un microorganismo en el líquido ascítico en ausencia de respuesta inflamatoria (PMN $<250/\text{mm}^3$) en el mismo. Esta última situación ocurre en el 2-3% de los pacientes cirróticos ambulatorios, y en más del 11% de los hospitalizados (38).

El estudio del líquido ascítico debe incluir conteo celular con diferencial, gram, cultivo, conteo de proteínas y albumina para determinar el gradiente de albumina entre el suero y el líquido ascítico (GASA). Un GASA >1.1 tiene una sensibilidad del 97% para la identificación de ascitis secundaria a hipertensión portal. El estudio del líquido ascítico de condiciones no relacionadas con hipertensión portal como la carcinomatosis y tuberculosis peritoneal, pancreatitis, perforación intestinal arrojan un GASA <1.1 (33).

Para el estudio adecuado del líquido ascítico, se requieren 10 ml en frasco de hemocultivo, lo cual aumenta el rendimiento de los cultivos y, al menos 10 ml en tubo tapa morada con EDTA para el análisis del recuento celular (29).

Tiras reactivas

Las tiras reactivas han sido validadas en el diagnóstico de infección de múltiples fluidos corporales, entre ellos el líquido sinovial, el líquido pleural, el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y el líquido de diálisis peritoneal (23) Se trata de una reacción colorimétrica basada en la actividad esterasa de los leucocitos. El éster 3 -hidroxi- 5 -fenil- pirrol es utilizado como sustrato, la esterasa lo cataliza y libera el pirrol que posteriormente reacciona con una sal de diazonio, obteniéndose un colorante violeta cuya intensidad se correlaciona con el recuento de PMN (9).

Desde el año 2000 se han realizado múltiples estudios para evaluar la utilidad diagnóstica de las tiras reactivas en el diagnóstico de PBE, no obstante fueron Butani y colaboradores los primeros en presentar sus resultados (39). La mayoría de los estudios han sido realizados en

máximo dos instituciones, a excepción de un estudio multicéntrico francés realizado por Nousbaum y colaboradores, el cual fue publicado en 2007 (19), y que incluyó 1041 pacientes de 70 centros médicos. En este estudio, las tiras reactivas Multistix 8SG® arrojaron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de 45.3%, 99.2%, 77.9% y 96.9% respectivamente.

Los estudios publicados han arrojado resultados ampliamente variables en lo referente a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las tiras reactivas para el diagnóstico de PBE. En comparación con el conteo manual de PMN (patrón de oro) se ha encontrado que la sensibilidad varía del 45% al 100%, la especificidad del 81% al 100%, el VPP del 42% al 100% y el VPN del 87 al 100% (10-24)

Los estudios ejecutados hasta el momento han utilizado diferentes tipos de tiras reactivas por lo cual deben analizarse detenidamente los puntos de corte de PMN de cada una de ellas, para lograr comparabilidad en los hallazgos y conclusiones significativas. Los primeros en validar las tiras reactivas Multistix 8SG® fueron Vanbiervliet y colaboradores, en el año 2002 (40) demostrando una sensibilidad y especificidad del 100%.

Las tiras reactivas Multistix® tienen una escala de 5 niveles graduación por intensidad de color: grado 0, 0 leucocitos/mm³; grado trazas, 15 leucocitos/mm³; grado +, 70 leucocitos/mm³; grado ++, 125 leucocitos/mm³; y grado +++, 500 leucocitos/mm³.

Los estudios que demuestran altas sensibilidades generalmente toman como punto de corte 70 leucocitos/mm³. Estudios como el de Ashish y colaboradores (41) realizado en India en 2012, en el cual se utilizó la tira reactiva Multistix® en 100 pacientes demostró una sensibilidad del 77%, una especificidad del 95%, un VPP del 95% y un VPN del 92% utilizando como punto de corte $\geq 2+$ (> 125 leucocitos/mm³) comparado con 66%, 100%, 100% y 93% con un punto de corte 3+ (> 500 leucocitos/mm³).

En Latinoamérica se han validado las tiras reactivas para el diagnóstico de PBE en países como Brazil, Mexico y Venezuela. Braga y colaboradores (15) realizaron en el 2006 un

estudio unicéntrico en Brazil con 42 pacientes empleando las tiras reactivas Cumbur test® logrando una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 100%, 98.9%, 92% y 100%, respectivamente. Por su parte Casas y colaboradores (42) incluyeron 43 pacientes, en un estudio unicentrico realizado en Maracaibo - Venezuela, en el cual las tiras reactivas Multistix 10SG® mostraron una sensibilidad del 100% y especificidad del 95% para el diagnóstico de PBE.

En 2012 Tellez-Avila y colaboradores (25) publicaron un estudio realizado México, en el cual se comparan las tiras Uri-Quick Clini- 10SG® y Multistix 10SG® en 223 pacientes en un servicio de urgencias. Este estudio demostró que ambas tiras son útiles para diagnóstico rápido de PBE, con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para Multistix de 93%, 100%, 100% y 98%, respectivamente.

Se han realizado dos revisiones sistemáticas de la literatura, una de ellas por Nguyen y colaboradores (22) y la otra por Koulaouzidis y colaboradores (44) sin embargo, la heterogeneidad en el número de pacientes incluidos en cada estudio, el número de episodios de PBE observados y el desempeño de las tiras reactivas para el diagnóstico de PBE no permitió la realización de un metanálisis.

Se realizó una búsqueda de estudios prospectivos realizados desde 2009 a mayo de 2016, no incluidos en las 2 revisiones sistemáticas realizadas previamente, se identificaron 3 estudios (24, 25 y 45) en los cuales se comparan tiras reactivas para el diagnóstico de PBE, comparadas con el gold estándar (conteo celular).

Analizando las características de éstos últimos 3 estudios, más 15 incluidos en las dos revisiones sistemáticas previas se encontró heterogeneidad en los puntos de corte de la escala colorimétrica definidos como diagnóstico de PBE, en el tipo de tira estudiada, en el número de muestras de líquido ascítico recolectadas en cada estudio y el número de casos de PBE diagnosticados. Todo lo anterior arroja resultados variables en el rendimiento de las tiras reactivas para el diagnóstico de PBE lo cual no permite la realización de un metaanálisis.

En Colombia no hay estudios de éste tipo, es importante y necesaria la validación de ésta prueba en nuestra población antes de utilizarla como herramienta diagnóstica en PBE.

El estudio más reciente reportado en la literatura, publicado en marzo de 2015, fue realizado en India por Chugh y colaboradores. En ésta investigación se evalúa el valor diagnóstico de las tiras reactivas Multistix 10SG® en 103 pacientes. Con un punto de corte de 2+ (125 leucocitos/mm³) la sensibilidad fue del 95%, la especificidad del 96.4%, el VPP de 86% y el VPN del 98.8%. La tasa de falsos positivos fue del 4% (24)

En todos los estudios las tiras reactivas han demostrado sistemáticamente un alto valor predictivo negativo, >95% en la mayoría de los estudios, lo cual apoya su uso como método preliminar para el diagnóstico de PBE (23) pues en caso de que los resultados sean negativos apoya la decisión de no iniciar antibioticoterapia empírica en pacientes con sospecha de PBE, y de ésta manera se evita la exposición a los posibles efectos adversos de los antibióticos, no se genera aumento de la resistencia de gérmenes por exposición a antibióticos sin indicación y se disminuyen costos en salud.

Una de las desventajas del uso de las tiras reactivas para el diagnóstico de PBE es el hecho de que la esterasa leucocitaria, enzima responsable de la reacción colorimétrica para la identificación de leucocitos en el fluido ascítico, no es específica de PMN. Se encuentra en todos los leucocitos, esto quiere decir que la tira reactiva no discrimina entre PMN, linfocitos y monocitos. Adicionalmente ninguna de las tiras reactivas utiliza un punto de corte de 250 leucocitos/mm³ lo cual aumentaría su rendimiento diagnóstico.

Es importante anotar que en estudios previos ha sido evidente la baja sensibilidad de las tiras reactivas cuando los leucocitos son menores de 1000/mm³ en el líquido ascítico (23).

Otro punto que podría impactar negativamente en la precisión diagnóstica de las tiras reactivas es la variabilidad interobservador en la lectura de la escala colorimétrica, debido a una posible subjetividad en la identificación de la intensidad del color. De ahí la importancia de que las tiras sean leídas por lo menos por dos sujetos independientemente.

Tratamiento

El inicio temprano de la antibioticoterapia es esencial en el manejo de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos, un tratamiento tardío e inapropiado se asocia a un aumento de la

mortalidad (2). El manejo empírico debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico de PBE, sin los resultados del cultivo del líquido ascítico (4). La elección del antibiótico de basa en el tipo, severidad y origen de la infección (adquirida en la comunidad, asociada al cuidado de la salud o nosocomial) y en la epidemiología local de la resistencia de gérmenes a antibióticos (2).

Las cefalosporinas de tercera generación son la elección para el tratamiento de la PBE adquirida en la comunidad gracias a su cubrimiento de la mayoría de microorganismos responsables de PBE (bacilos gram negativos y cocos gram positivos), por las altas concentraciones que alcanza en líquido ascítico y a su elevada tasa de resolución del proceso infeccioso (77-98%) (2,4)

La amoxicilina clavulanato ha demostrado resultados similares con respecto a la tasa de resolución de PBE y mortalidad comparada con Cefotaxime, con la ventaja de tener un menor costo (4)

Tanto las cefalosporinas de primera generación como la amoxicilina clavulanato son efectivas en pacientes que desarrollan una PBE mientras reciben profilaxis con quinolonas (4).

Debe evitarse el uso de antibióticos nefrotóxicos como aminoglucósidos dado el alto riesgo de lesión renal que tiene esta población.

La duración de la terapia antimicrobiana es de mínimo 5 días. El tratamiento se considera efectivo si se logra una reducción $\geq 25\%$ del conteo de PMN en líquido ascítico, confirmado con una paracentesis control 48 horas después del inicio de la antibioticoterapia, asociado a la resolución de signos y síntomas clínicos (2). En caso de que no se cumpla éste parámetro existe una elevada posibilidad de que la PBE sea secundaria a un germen multirresistente o que estemos enfrentados a una peritonitis bacteriana secundaria, por tanto es necesaria la modificación del antibiótico de manera empírica o basada en el antibiograma, si se logró aislamiento microbiológico (3).

En los últimos años ha sido evidente el aumento de la prevalencia de infecciones por gérmenes multirresistentes como enterobacterias productoras de BLEE y gram positivos, especialmente en la PBE de origen nosocomial y asociadas al cuidado de la salud (pacientes con antecedente de hospitalización reciente o en contacto con centros de salud). El pronóstico de las infecciones en éstos dos grupos de pacientes tiene un pronóstico similar (2,3)

Dentro de los factores de riesgo identificados para el desarrollo de gérmenes multirresistentes están la profilaxis a largo plazo con quinolonas (incrementan el riesgo de de infecciones por microorganismos resistentes a quinolonas y productores de BLEE), infección de origen nosocomial, infección reciente por bacterias multirresistentes, uso reciente de antibióticos betalactámicos o antibióticos de amplio espectro y el antecedente de ingreso a la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) (2,3)

El tratamiento empírico para el tratamiento de la PBE nosocomial debe tener en cuenta los patrones de multiresistencia de la epidemiología local. En áreas con alta prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE los carbapenémicos son considerados una excelente opción. Como alternativa se recomienda el uso de Tigeciclina (2,3,4)

Teniendo en cuenta que las infecciones asociadas al cuidado de la salud tienen un patrón microbiológico similar a las nosocomiales, la estrategia antibiótica empírica debe seguir las mismas recomendaciones de las infecciones nosocomiales (3). Sin embargo, en pacientes con procesos infecciosos no complicados podrían utilizarse betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas, como Piperazilina Tazobactam.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar la precisión diagnóstica de las tiras reactivas Multistix 10SG en el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados en la

Fundación Cardioinfantil desde Septiembre de 2016 hasta la fecha de culminación de recolección de la muestra.

5.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis y ascitis hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil desde Septiembre de 2016 hasta la fecha de culminación de recolección de la muestra.
- Calcular la prevalencia de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con diagnóstico de cirrosis y ascitis hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil desde Septiembre de 2016 hasta la fecha de culminación de recolección de la muestra.
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, razón de probabilidad positiva y razón de probabilidad negativa de las tiras reactivas Multistix 10SG para la detección de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con diagnóstico de cirrosis y ascitis hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil desde Septiembre de 2016 hasta la fecha de culminación de recolección de la muestra.
- Determinar el punto de corte de la graduación colorimétrica de las tiras reactivas Multistix 10G para diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis y ascitis hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil.
- Calcular la variabilidad interobservador en la interpretación de los resultados de las tiras reactivas Multistix 10SG.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño general del estudio

Estudio de prueba diagnóstica.

6.2 Población y muestra

6.2.1 Población o universo

Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis y ascitis. Cirrosis definida como la fibrosis hepática difusa resultado de diferentes mecanismos de injuria sobre éste tejido generados por enfermedades crónicas. El diagnóstico de cirrosis pudo haber sido realizado por biopsia y/o por criterios bioquímicos (fibrotest) y/o imagenológicos (ecografía hepatobiliar, resonancia magnética abdominal, fibroscan).

6.2.2 Población accesible

- Pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de cirrosis y ascitis sometidos a paracentesis diagnóstica durante el período Septiembre de 2016 hasta la fecha de culminación de recolección de la muestra.

6.2.3 Muestreo

Se realizará un muestreo por conveniencia, ingresarán al estudio consecutivamente todos los pacientes que ingresen a la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de cirrosis y ascitis sometidos a paracentesis diagnóstica que cumplan con los criterios de inclusión.

6.2.4 Muestra

Se realizó el cálculo de la muestra con el programa Epidat 3.1. Considerando una sensibilidad de las tiras reactivas del 90% y una especificidad del 80%, con una precisión absoluta del 8% y una confiabilidad del 95%, se estima un tamaño de muestra de 150 pacientes (54 con diagnóstico confirmado por gold estándar y las tiras reactivas; 96 con diagnóstico descartado por gold estándar y tiras reactivas).

Sensibilidad 90%, Confiabilidad 95%, Precisión absoluta 8%: 54 pacientes

Especificidad 80%, Confiabilidad 95%, Precisión absoluta 8%: 96 pacientes

6.3 Selección de los criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil por descompensación ascítico edematosa u otras complicaciones de la cirrosis como hemorragia

gastrointestinal, encefalopatía hepática, injuria renal, coagulopatía, shock o empeoramiento de la función hepática, que presenten o no síntomas relacionados con PBE.

6.3.2 Criterios de exclusión

Pacientes con otras causas de elevación de PMN: tuberculosis peritoneal, carcinomatosis peritoneal, ascitis hemorrágica, pancreatitis, antecedente de cirugía abdominal en las últimas 4 semanas; y líquido ascítico con gradiente de albúmina (GASA) < 1.1g/dl que indica ascitis no relacionada con hipertensión portal.

6.4 Definición y operacionalización de Variables

Tabla 1. Tabla de variables			
Nombre	Definición	Nivel de la variable	Medición
Edad	Tiempo de vida de una persona	Cuantitativa discreta	Años
Género	Sexo biológico del individuo	Cualitativa Nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Peso	Masa corporal	Cuantitativa continua	Número en kg
Talla	Estatura de un individuo	Cuantitativa continua	Número en cm
Etiología de la cirrosis	Condición responsable de la cirrosis hepática	Cualitativa nominal	1. Alcohólica 2. NASH 3. Infecciosa viral 4. Autoinmune 5. Otras

Escala Child-Pugh	Estatificación de la cirrosis de acuerdo a severidad	Cualitativa nominal	1. A 2. B 3. C
Model for End-stage Liver Disease (MELD)	Sistema de puntuación para medir la severidad de la cirrosis	Cuantitativa continua	Puntuación en números decimales
Glucosa en líquido ascítico	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en mg/dl
Proteínas en líquido ascítico	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en g/dl
Gradiente de albúmina (GASA)	Diferencia entre albumina sérica y albumina de líquido peritoneal.	Cuantitativa continua	Número en g/dl
Leucocitos en líquido ascítico	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número de leucocitos/mm ³
Neutrófilos en líquido ascítico	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número de neutrófilos/mm ³
Aislamiento microbiológico	Identificación de un microorganismo en el líquido ascítico	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Tipo de microorganismo aislado	Germen aislado en el líquido ascítico	Cualitativa politómica	Nombre del microorganismo
Dolor abdominal	Dolor en el área abdominal	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Diarrea	Aumento de la frecuencia y/o disminución de la	Cualitativa nominal	0. No 1. Si

	consistencia de la deposiciones		
Tensión arterial	Resultado del parámetro clínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en mmHg
Temperatura	Nivel de calor corporal	Cuantitativa continua	Número en °C
Frecuencia cardiaca	Número de latidos cardiacos por minuto	Cuantitativa continua	Número
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto	Cuantitativa continua	Número
Leucocitos	Conteo de células blancas en sangre	Cuantitativa continua	Número de leucocitos/mm ³
Bandas	Células inmaduras en sangre	Cuantitativa continua	Número en porcentaje
Tiempo de protrombina	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en segundos
Índice internacional normalizado (INR)	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número
Albúmina	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en g/dl
AST	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en U/L
ALT	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en U/L

Bilirrubina total	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en mg/dl
Plaquetas	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número de plaquetas /mm ³
Creatinina	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en mg/dl
Nitrógeno ureico (BUN)	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en mg/dl
Sodio	Resultado del parámetro paraclínico reportado en su unidad correspondiente	Cuantitativa continua	Número en mEq/L
Hemorragia Variceal	Sangrado gastrointestinal originado en varices esofágicas	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Encefalopatía hepática	Anormalidad neuropsiquiátrica secundaria a cirrosis	Cualitativa nominal	1. Grado 0 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4
Ascitis	Presencia de líquido en la cavidad peritoneal	Cualitativa nominal	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3
Choque séptico	Hipotensión (TA < 90/60) inducida por sepsis que persiste a pesar de reanimación adecuada	Cualitativa nominal	0. No 1. Si

PBE previa	Antecedente de infección en líquido ascítico.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Antibiótico profiláctico	Exposición a antibioticoterapia previa para prevención de PBE	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Injuria renal aguda	Elevación de azoados según clasificación AKI	Cualitativa nominal	1. No 2. AKI I 3. AKI II 4. AKI III
Comorbilidades	Coexistencia de otras patologías médicas	Cualitativa nominal	1. Diabetes mellitus 2. Hipertensión arterial 3. Cardiopatía 4. EPOC 5. Neoplasia

6.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

Se realizarán paracentesis guiadas por ecografía según la técnica establecida en el protocolo de la institución bajo estrictas condiciones asépticas. Las muestras serán recolectadas en tubos estériles. Inmediatamente después de la paracentesis se utilizará la tira Multistix 10SG (Bayer) para el análisis del líquido ascítico según la técnica descrita por el fabricante: se sumergirá todo el área reactiva de la tira en el líquido ascítico (1 segundo como máximo), se retirará y se cronometrarán 120 segundos para comparar el color obtenido con la carta de colores de la prueba. Las tiras tienen una escala colorimétrica de 5 niveles, la correlación entre los leucocitos y los 5 niveles de la escala son los siguientes: grado 0, 0 leucocitos/mm³; grado trazas, 15 leucocitos/mm³; grado +, 70 leucocitos/mm³; grado ++, 125 leucocitos/mm³; grado +++, 500 leucocitos/mm³. Los resultados serán interpretados de manera independiente por dos profesionales del área médica, ninguno de ellos conocerá la historia clínica del paciente ni el resultado del estudio de laboratorio del líquido ascítico, ni habrá realizado la

paracentesis. A todas las muestras también se les realizará el procesamiento estándar en el laboratorio clínico (conteo celular total y diferencial, proteínas totales, albúmina, glucosa, gram y cultivo en botellas de hemocultivo). El diagnóstico de PBE se realizará con un conteo celular de PMN $>250/\text{mm}^3$ en el líquido ascítico.

La recolección de datos se realizará a través de un instrumento de recolección de datos con información de todas las variables a estudio (Ver Anexo 1). La investigadora hará personalmente la revisión de las historias clínicas. Adicionalmente se diseñará una base de datos con fines de la realización del análisis estadístico. Los datos serán digitados personalmente por la investigadora en la base de datos.

6.6 Plan de procesamiento y análisis de datos

Las variables continuas se presentan como promedios y desviaciones estándar (DE) ó medianas y rangos intercuartiles (RIQ); mientras que las categóricas como frecuencias absolutas y relativas.

La sensibilidad, especificidad, el valor predictivo negativo, valor predictivo positivo de las tiras Multistix 10SG para el diagnóstico de PBE, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% se calcularán utilizando los datos obtenidos en el formato de recolección de datos. La sensibilidad se calcula como la proporción de personas con PMN en líquido ascítico $>250/\text{mm}^3$ que hayan tenido una tira reactiva positiva; especificidad como la proporción de personas con PMN en líquido ascítico $>250/\text{mm}^3$ con tira reactiva negativa, el valor predictivo positivo se calcula con la proporción de personas con resultado positivo en la prueba que tienen la enfermedad; el valor predictivo negativo como la proporción de personas con un resultado negativo en la prueba que no tienen la enfermedad; $LR + = \text{sensibilidad}/(1-\text{especificidad})$ y $LR - = (1-\text{sensibilidad})/\text{especificidad}$.

El análisis se realizará para todas las personas en general, se hará un análisis adicional, estratificado por variables sociodemográficas y estado de salud.

La concordancia entre las interpretaciones por cada observador se evaluará usando kappa. Se elaborará una curva de característica operativa del receptor (ROC) por cada observador para determinar el punto de corte ideal de la tira reactiva.

Los análisis estadísticos se realizaron con R (R Development Core Team (2008)) (46).

6.7 Alcances y límites de la investigación

Ésta investigación no pretende sugerir el reemplazo del conteo celular en líquido ascítico por las tiras reactivas para el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos, plantea a ésta última como estrategia diagnóstica preliminar, rápida, económica y fácil de realizar que permitiría excluir la PBE con un grado de certeza elevado, dado su alto valor predictivo negativo, evitando el inicio de antibioticoterapia no indicada y disminuyendo costos en salud. Adicionalmente permitiría el diagnóstico temprano impactando de ésta manera en la reducción de mortalidad secundaria al inicio tardío de la antibioticoterapia en ésta patología.

Aunque en el estudio se realizará un muestreo por conveniencia de todos los pacientes que ingresan a la Fundación Cardioinfantil con cirrosis y ascitis, se considera que los resultados pueden ser aplicables a pacientes Bogotanos y Colombianos por las características poblacionales similares.

6.8 Aspectos éticos de la investigación

Esta investigación se define como una investigación con riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993 que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia.

Se accedió a líquidos ascíticos obtenidos a través de paracentesis, la realización de éste procedimiento fue por una indicación netamente médica y no para la realización de ésta investigación. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado de la institución para la realización de la paracentesis en el que se indican los riesgos y beneficios del procedimiento.

La investigación se sometió a la consideración del Comité de Ética Institucional en Investigación de la Fundación Cardioinfantil quienes consideraron la investigación de riesgo mínimo.

6.9 Presupuesto

Financiamiento con recursos propios

Rubro	Formación	Función	Costo individual	Cantidad	Costo mensual	Tiempo dedicado	Total
Tutor temático	Medicina Interna Gastroenterología Hepatología	Asesoría temática	\$62.500/hra	2 horas/semana	\$500.000	33 meses	\$ 16.500.000
Tutor metodológico	Medicina Interna Epidemiología	Asesoría metodológica	\$37.500/hra	2 horas/semana	\$ 300.000	33 meses	\$ 9.900.000
Investigador principal	Residente Medicina Interna	Desarrollo protocolo, recolección información, realización base de datos, realización artículo	\$40.000/hra	4 horas/semana	\$ 640.000	33 meses	\$21.120.000
Estadístico	Estadístico	Análisis de información	\$60.000/hra	8 horas		8 hrs	\$ 480.000
Colaboradores (2)	Residente Medicina interna	Interpretación de las tiras	\$20.000/hra	1 hra/semana	\$ 80.000	6 meses	\$960.000
Tiras reactivas			\$150.000 frasco x 100	2 frascos			\$300.000
Papelería						\$100.000	\$100.000
Imprevistos						\$300.000	\$300.000
Total							\$49.660.000

6.10 Cronograma

Tabla 3. Cronograma de actividades												
	AÑO											
	2015				2016				2017			
	Meses				Meses				Meses			
Actividades	1	6	9	12	1-6	7	9	12	1	6	9	12
Planteamiento de la pregunta de investigación	X	X										
Presentación y aprobación de la pregunta de investigación			X									
Construcción del protocolo de investigación				X	X							
Revisión y ajustes del protocolo de investigación a cargo de los tutores					X							
Presentación del protocolo a los comité de ética e investigación FCI					X	X						
Recolección de información							X	X	X	X	X	
Análisis de la base de datos											X	
Análisis estadístico de los datos											X	
Informe final y conclusiones											X	X
Publicación de los resultados del trabajo												X

7. Resultados

Entre septiembre de 2016 y septiembre de 2017 se atendieron 126 pacientes cirróticos con ascitis, de los cuales 106 cumplieron los criterios de selección del estudio (51.8% hombres). El promedio de edad fue 59 años (DE=12.6 años). El consumo de alcohol fue la etiología más común de cirrosis (n=26, 24,5%), y la principal indicación de hospitalización fue la descompensación ascítico edematosa (n=72, 67,9%) seguida por la encefalopatía hepática (n=12, 11.3%). Un total de 54 pacientes (50,9%) fueron clasificados como CHILD B y 50 (47,1%) como CHILD C, la clasificación MELDNa tuvo una media de 19 puntos (DE= 8 puntos).

Se encontró antecedente de PBE en el 16% de los casos (n=17) y profilaxis antibiótica para PBE con norfloxacino en el 4.7% (n=5). Como complicaciones asociadas durante la estancia hospitalaria 10 pacientes (9,43%) presentaron hemorragia variceal y 12 (11,3%) choque séptico. En 40 pacientes (37,7%) se inició antibiótico empírico previa realización de la paracentesis. Todas las características antropométricas y clínicas de la población se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características antropométricas y clínicas de la población

Característica	Promedio (DE) ó mediana (RIQ)	
Sexo masculino, n (%)	55 (51,8)	
Edad (años)	59 (12.6)	
Peso (kg)	65 (40-146)	
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	80 (15)	
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	18 (2)	
Presión arterial sistólica (mmHg)	108 (18)	
Presión arterial diastólica (mmHg)	62 (12)	
Indicación de hospitalización	Ascitis- edema, n (%)	72 (67,9)
	Encefalopatía, n (%)	12 (11,3)
	Hemorragia variceal, n (%)	9 (8,4)
	Injuria renal, n (%)	1 (0,9)
	Coagulopatía, n (%)	1 (0,9)

	Otras, n (%)	11 (10,3)
Etiología de la cirrosis	Alcohólica, n (%)	26 (24,5)
	Viral, n (%)	19 (17,9)
	Autoinmune, n (%)	19 (17,9)
	NASH, n (%)	16 (15)
	Otras, n (%)	26 ((24,5)
Encefalopatía hepática	Grado 0, n (%)	71 (66,9)
	Grado 1, n (%)	13 (12,2)
	Grado 2, n (%)	14 (13,2)
	Grado 3, n (%)	6 (5,6)
	Grado 4, n (%)	2 (1,8)
Ascitis	Grado 1, n (%)	3 (2,8)
	Grado 2, n (%)	52 (49)
	Grado 3, n (%)	51 (48,1)
Insuficiencia renal aguda	AKI 1, n (%)	29 (27,3)
	AKI 2, n (%)	9 (8,4)
	AKI 3, n (%)	9 (8,4)
Sodio (mEq/l)		133 (5,5)
Transaminasa aspartato (U/L)		53 (14-537)
Transaminasa alanina (U/L)		32,5 (6-389)
Nitrógeno ureico (mg/dl)		24 (5-86)
Clasificación CHILD	A, n (%)	2 (1,88)
	B, n (%)	54 (50,9)
	C, n (%)	50 (47,1)
Clasificación MELD (puntos)		16 (7)
Clasificación MELDNa (puntos)		19 (8)

DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartil, Kg: kilogramos, mmHg: milímetros de mercurio, mEq/l: miliequivalentes/litro, U/L: unidades/Litro, mg/dl: miligramos/decilitro, MELDNa: MELD sodio

Sobre un total de 106 pacientes estudiados, 16 (15%) fueron diagnosticados con PBE por el método gold estándar, de los cuales el 43.7% tuvo aislamiento microbiológico (Tabla 2). La prevalencia de bacteriascitis fue de 7.7%. El germen más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* (28.5%). Los gérmenes aislados se encuentran especificados en la Tabla 3.

Tabla 2. Conteo de PMN, interpretación de la tira reactiva y aislamientos en líquido ascíticos de casos con PBE.

Paciente	PMN/mm3	Tira reactiva		Cultivo
		Observador 1	Observador 2	
1	776	2+	2+	<i>Citrobacter freundii</i>
2	1.672	2+	2+	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
3	3.720	2+	2+	Negativo
4	7065	2+	2+	<i>Streptococcus viridans</i>
5	450	2+	2+	<i>Escherichia coli</i>
6	2.113	2+	2+	<i>Escherichia coli</i>
7	300	1+	2+	Negativo
8	492	3+	3+	<i>Staphylococcus aureus</i>
9	1.024	2+	2+	Negativo
10	459	2+	2+	Negativo
11	7.520	2+	2+	Negativo
12	345	1+	1+	Negativo
13	540	2+	2+	Negativo
14	384	2+	2+	Negativo
15	345	2+	2+	Negativo
16	2336	2+	2+	<i>Enterobacter cloacae</i>

Tabla 3. Aislamiento microbiológico en líquido ascítico

Microorganismo aislado	Número de muestras (%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (28,5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (14,2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (14,2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (7,1%)
<i>Enterococo faecium</i>	1 (7,1%)
<i>Streptococo viridans</i>	1 (7,1%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (7,1%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (7,1%)

El 68.7% (n= 11) de los pacientes diagnosticados con PBE se presentaron con síntomas (diarrea, fiebre o dolor abdominal), siendo el síntoma más frecuente el dolor abdominal.

Para el primer observador, el mejor punto de corte, determinado por curva ROC, fue grado + (figura 1). Tomando éste punto de corte 22 muestras fueron positivas para PBE y 84 sin la patología. Es decir, tiene una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR – de 100%, 93.3%, 72%, 100%, 15 y 0 respectivamente, comparado con el método de conteo de PMN. El valor del área bajo la curva fue de 0,98 (IC 95%: 0,95-1).

Para el segundo observador, el mejor punto de corte fue grado++ (figura 2), con el cual un total de 19 muestras fueron positivas para PBE y 87 negativas. Es decir, reporta una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR – de 93.7%, 95.5%, 78.9%, 98%, 21 y 0.06, respectivamente. El área bajo la curva fue de 0,97 (IC 95%: 0,93-1).

El rendimiento diagnóstico de cada punto de corte se encuentra descrito en la tabla 4.

Existe una buena concordancia entre las interpretaciones de los dos observadores (kappa 0,71).

Figura 1. Curva ROC para el observador 1 tomando los puntos de corte grado 0 (1), grado trazas (2), grado + (3), grado ++ (4), grado +++ (5).

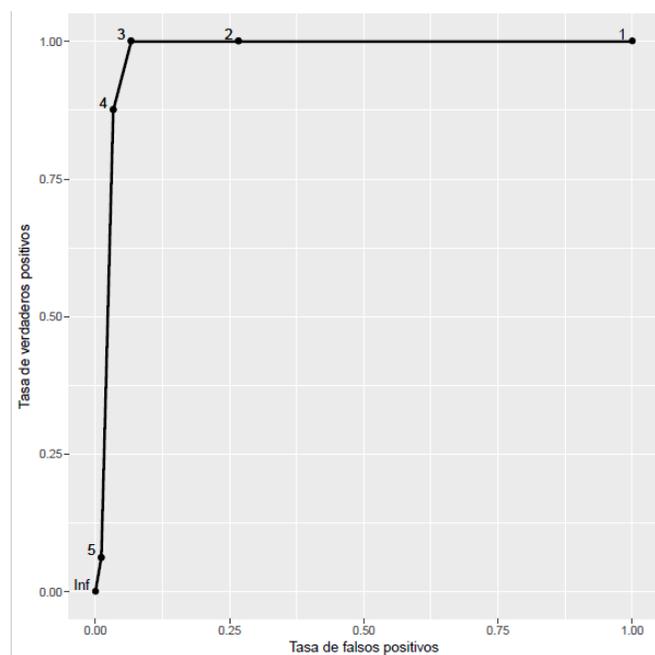


Figura 2. Curva ROC para el observador 2 tomando los puntos de corte grado 0 (1), grado trazas (2), grado + (3), grado ++ (4), grado +++ (5).

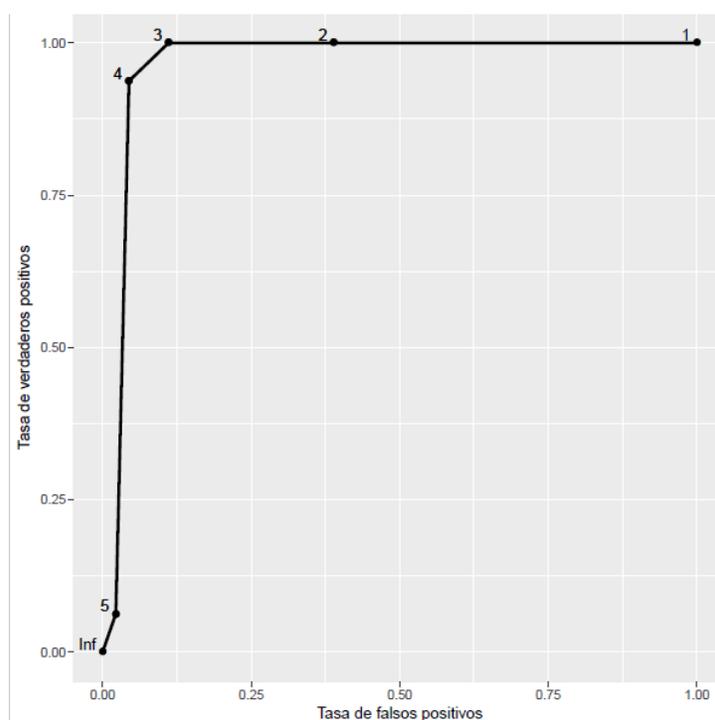


Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la tira reactiva en líquido ascítico por punto de corte

Variable	1+		2+	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	100%	79,4- 100%	93,7%	69 -99,8%
Especificidad	93,3%	86 -97,5%	95,5%	89 -98,7%
VPP	72%	54 – 100%	78,9%	58,5 -99,3%
VPN	100%	95 -100%	98,8%	92,9 -99,6%
LR +	15	6,9 – 32,9	21,09	8,02 – 55,4
LR -	0	0	0,06	0,009- 0,43

En el subgrupo de pacientes sintomáticos, con un punto de corte grado ++ la prueba tuvo una sensibilidad de 100% (IC 95%: 71,5- 100%) y especificidad de 91,4% (IC 95%: 76,9-98,1%).

La correlación entre los resultados de la tira reactiva, el recuento de PMN y el diagnóstico de PBE por observador se muestran en las figuras 3 y 4. Para el primer observador (figura 3), todos los casos de PBE se identificaron en la tira reactiva en \geq grado +, con un 0% de falsos negativos y 6,7% de falsos positivos. Para el segundo observador (figura 4), con un punto de corte grado ++, se identificó un total de 4,5% de falsos positivos y 6,3% de falsos negativos.

Figura 3. Distribución de la población de acuerdo al número de PMN, diagnóstico de PBE e interpretación de tira reactiva por el observador 1

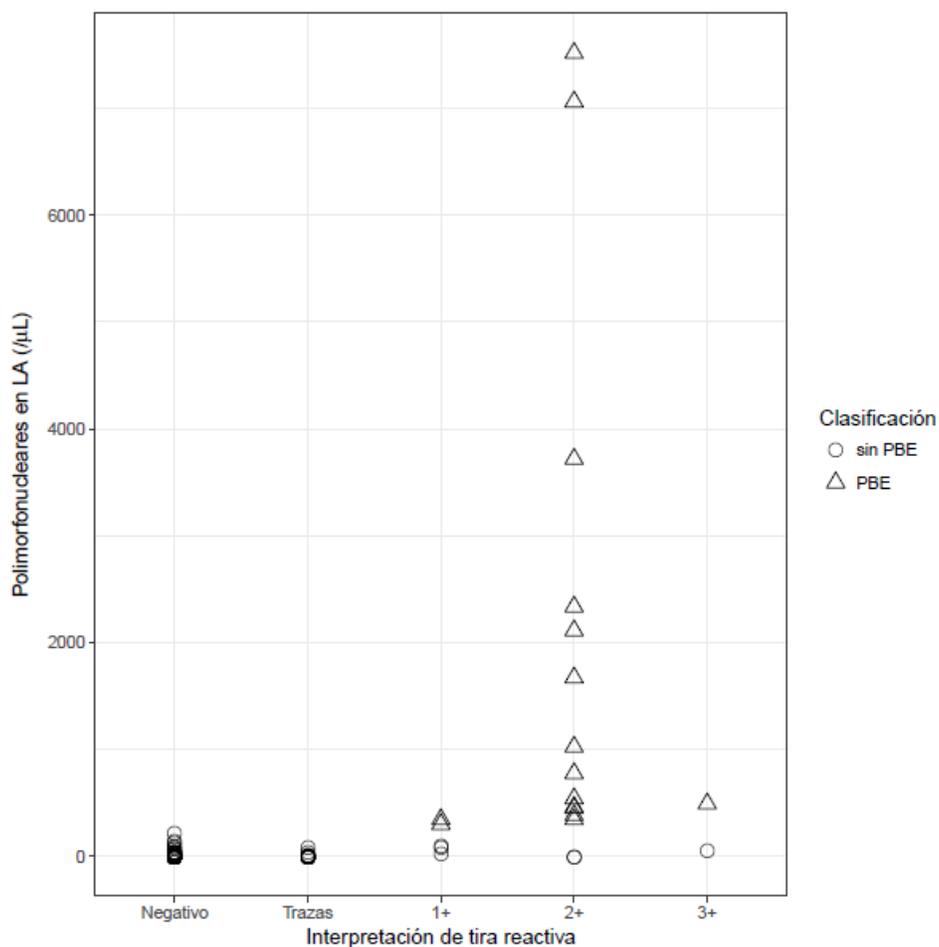
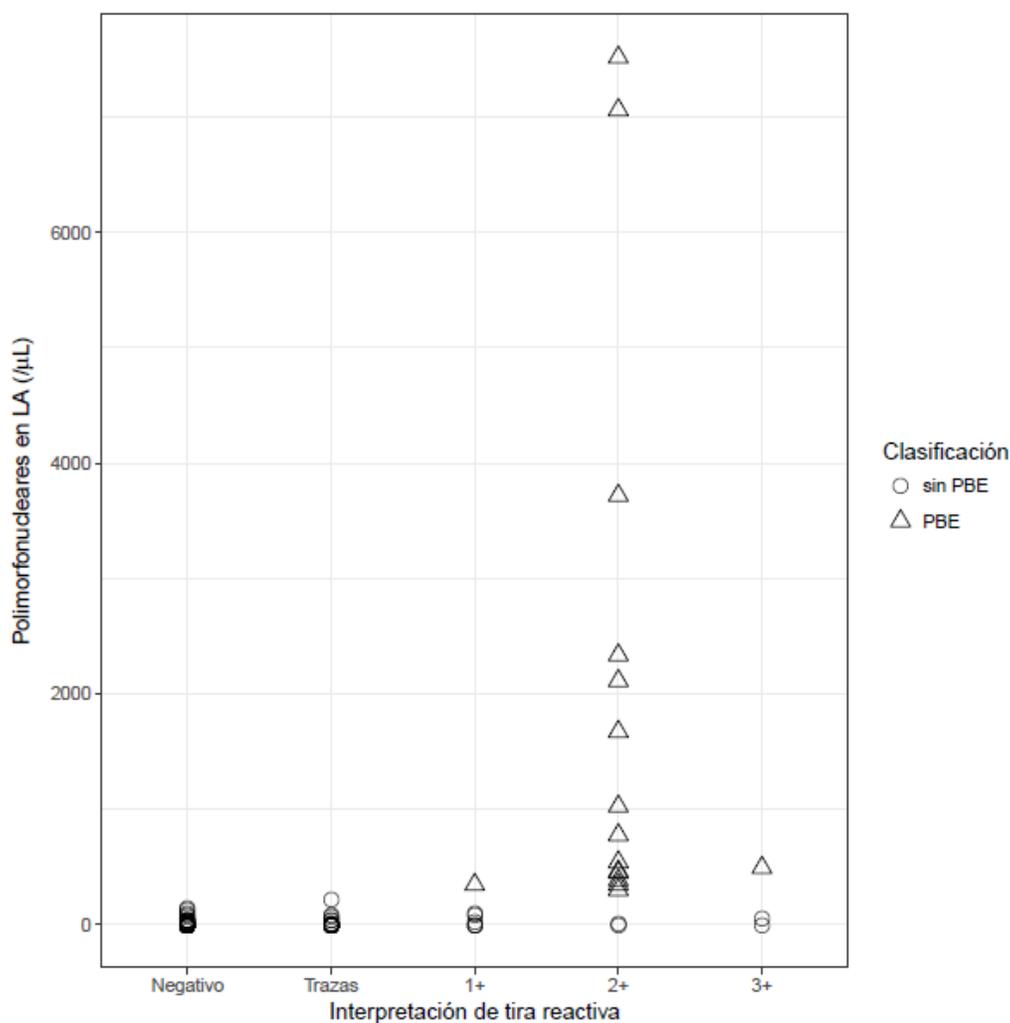


Figura 4. Distribución de la población de acuerdo al número de PMN, diagnóstico de PBE e interpretación de tira reactiva por el observador 2



Se realizó un análisis por subgrupos con el objetivo de evaluar el rendimiento diagnóstico de la tira reactiva en pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico previo al procedimiento versus aquellos que no lo recibieron. Para el grupo que recibió antibiótico el mejor punto de corte obtenido fue grado +, con una sensibilidad de 100% (IC 95%: 69 - 100%), especificidad de 86,6% (IC 95%: 69,2-96,2%), VPP 71,4% (IC 95%: 46,4-100%) y VPN de 100% (IC 95%: 85,3-100%). En el grupo que no recibió antibiótico el mejor punto de corte fue grado++, con una sensibilidad de 100% (IC 95%: 54-100%), especificidad del

95% (IC 95%: 86- 98,9%), VPP 66,6% (IC 95%: 39,4-100%) y VPN de 100% (IC 95%: 91,7-100%).

8. Discusión

Un diagnóstico rápido y tratamiento oportuno son muy importantes en el manejo de la PBE, una complicación de la cirrosis con alta mortalidad. La prevalencia encontrada en nuestro estudio (15%) es similar a la publicada en la literatura (12% en pacientes hospitalizados) (23).

El conteo manual de $PMN \geq 250/mm^3$ es el método estándar para el diagnóstico, independientemente del aislamiento microbiológico que se logra en un bajo porcentaje de los casos (40%) si se realiza en frascos de hemocultivos (4). Sin embargo, este conteo de PMN toma horas para su realización y podría no estar disponible las 24 horas, especialmente en hospitales de primer y segundo nivel. Adicionalmente, persisten instituciones de salud, en algunas áreas de Colombia, incluida Bogotá, con recursos insuficientes para procesar adecuadamente el líquido ascítico.

En la última década ha emergido un interés por elaborar una prueba para la detección rápida de PMN en el líquido ascítico que permita anticipar un tratamiento. Una de las propuestas más recientes es el uso de las tiras reactivas. Se trata de una reacción colorimétrica basada en la actividad esterasa de los granulocitos que cataliza la hidrólisis del éster 3 -hidroxi- 5 -fenilpirrol que después reacciona con una sal de diazonio y así se obtiene un colorante violeta cuya intensidad se correlaciona con el recuento de PMN (9).

Los estudios publicados han arrojado resultados ampliamente variables en términos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las tiras reactivas (Multistix, Cambur, Nephur, Uriscan, Aution) para el diagnóstico de PBE. En comparación con el conteo manual de PMN se ha encontrado que la sensibilidad varía del 45% al 100%, la especificidad del 81% al 100%, el VPP del 42% al 100% y el VPN del 87 al 100% (10-24).

El presente estudio revela que las tiras reactivas Multistix 10SG tienen alta sensibilidad (93.7%), especificidad (95.5%), VPP (78.9%), VPN (98%), LR+(21) y LR- (0.06) para el diagnóstico de PBE (punto de corte grado ++), con una tasa de falsos positivos de 4.5% y

falsos negativos 6.3%. Los resultados de nuestro estudio son similares a los publicados por Chugh y colaboradores evaluando la misma tira reactiva (24).

Similar a todos los estudios previos, éste estudio demostró un alto VPN (>95%), lo cual apoya su uso como método preliminar para el diagnóstico de PBE, pues en caso de que los resultados sean negativos apoya la decisión de no iniciar antibioticoterapia empírica en pacientes con sospecha de PBE, y de ésta manera se evita la exposición a los posibles efectos adversos de los antibióticos, no se genera aumento de la resistencia de gérmenes por exposición a antibióticos sin indicación y se disminuyen costos en salud.

En éste estudio no se demostró que la presencia de antibiótico disminuya la sensibilidad de la reacción.

La *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (28.5%), hallazgo que coincide con un estudio previo realizado en nuestra institución por Salinas (36) y por lo descrito en la literatura mundial (4,35).

Llama la atención que las muestras falsas positivas tuvieron aislamiento microbiológico (bacteriascitis), condición que requiere instauración de antibioticoterapia, éste hallazgo y su alto VPN apoya el uso de las tiras como método preliminar en el diagnóstico/descarte de PBE.

Un hallazgo importante a resaltar, es la baja tasa de profilaxis antibiótica para PBE en los pacientes con indicación por antecedente de la patología. Sólo el 29% de los pacientes tenía profilaxis con norfloxacino. Es importante que los clínicos recuerden que la profilaxis antibiótica primaria y secundaria reducen las tasas de infección y por tanto la morbimortalidad que acarrea (47,48).

Las tiras reactivas tienen varias ventajas sobre el conteo manual de PMN. La formación de coágulos en las muestras, que ocurrió en un grupo de pacientes (lastimosamente no calculamos el porcentaje por tratarse de muestras no utilizadas para el estudio), no permite el análisis por el laboratorio y por tanto éstos pacientes deben ser sometidos a una nueva paracentesis. Adicionalmente, detectan la presencia de leucocitos que han sido lisados y que podrían no aparecer en el examen microscópico afectando la sensibilidad del gold estándar.

Este estudio amplía los hallazgos previos de la potencial utilidad de las tiras reactivas como un test simple que no requiere experticia para su realización, rápido (toma 120 segundos) y de bajo costo para el diagnóstico de PBE (\$100.000 caja con cien tiras). Adicionalmente, a la fecha es el primer estudio en Colombia que valida ésta prueba en nuestra población.

Se han realizado dos revisiones sistemáticas de la literatura, una de ellas por Nguyen y colaboradores (22) y la otra por Koulaouzidis y colaboradores (44) en las que se expone la heterogeneidad en el número de pacientes incluidos en cada estudio, el número de episodios de PBE observados, el tipo de tira analizada y en el desempeño de las tiras reactivas como limitaciones para la interpretación y toma de decisiones sobre éste método diagnóstico. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, debido al consistentemente excelente VPN >95% muchos autores abogan por su utilidad como herramienta preliminar en el diagnóstico de PBE.

Una de las desventajas de éste método diagnóstico es el hecho de que la esterasa leucocitaria, enzima responsable de la reacción colorimétrica para la identificación de leucocitos en el fluido ascítico, no es específica de PMN. Se encuentra en todos los leucocitos, esto quiere decir que la tira reactiva no discrimina entre PMN, linfocitos y monocitos. Otro punto que podría impactar negativamente en la precisión diagnóstica de las tiras reactivas es la variabilidad interobservador en la lectura de la escala colorimétrica, debido a una posible subjetividad en la identificación de la intensidad del color, sin embargo éste estudio demostró una buena concordancia interobservador (kappa 0.71).

Como limitaciones de éste estudio se reconoce, primero, el tiempo para su realización no permitió culminar la recolección de la muestra planeada por lo que tiene un bajo poder (31%). Segundo, la dificultad de la logística para la recolección de las muestras no permitió asegurar el análisis durante el tiempo y el espacio ideal, varias muestras fueron analizadas refrigeradas, con anticoagulante, y todas las lecturas no se realizaron en un espacio con las mismas condiciones de luz lo cual podría interferir con los resultados (disminuyendo la sensibilidad). A pesar de éstas limitaciones se logró una sensibilidad >90%. Finalmente, sería ideal que las tiras reactivas utilizaran un punto de corte de 250 leucocitos/mm³ (punto de corte para diagnóstico de PBE por el método gold estándar) lo cual mejoraría su rendimiento

diagnóstico. La tasa de falsos positivos (4.5%) sugiere lo esencial de contar con una escala colorimétrica precisa para detectar PBE.

Se requieren estudios con mayor tamaño de muestra para demostrar consistentemente los alcances de las tiras reactivas en términos de sensibilidad y VPP (estrechar IC).

9. Conclusiones

Las tiras reactivas Multistix 10SG tienen un alto rendimiento para el diagnóstico de PBE. Especialmente su alta especificidad y VPN la convierten en una herramienta útil a la cabecera del paciente para apoyar la decisión de no iniciar antibiótico en pacientes con sospecha de PBE, pues ésta patología, con alta mortalidad, se puede descartar con alto grado de certeza. Es una técnica simple, rápida y de bajo costo que está ampliamente disponible incluso en áreas remotas de nuestro país. No sugerimos que el gold estándar pueda ser reemplazado sistemáticamente por el uso de las tiras reactivas para el diagnóstico de PBE.

10. Referencias bibliográficas

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
2. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310-24.
3. Fagioli S, Colli A, Bruno R, Burra P, Craxì A, Gaeta GB, et al. Management of infections in cirrhotic patients: Report of a Consensus Conference. *Dig Liver Dis*. marzo de 2014;46(3):204-12.
4. Liver EAFTSOT, others. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397-417.
5. Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. julio de 2014;40(1):105-12.

6. Lutz P. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a cirrhotic liver. *World J Hepatol.* 2015;7(3):304.
7. Mendler, M. Agarwal, A. et al. A new highly sensitive point of care screen for spontaneous bacterial peritonitis using the leukocyte esterase method. *Journal of Hepatology.* 2010; 53(3), 477–483.
8. Koulaouzidis A. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(9):1042.
9. Kutter, D, Figueiredo, G and Klemmer, L. Chemical detection of leukocytes in urine by means of a new multiple test strip. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry.* 1987; 25(2), 91–4.
10. Castellote J. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of Reagent Strips. *Hepatology.* abril de 2003;37(4):893-6.
11. Thévenot T, Cadranel J-F, Nguyen-Khac E, Tilmant L, Tiry C, Welty S, et al. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients by use of two reagent strips. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(6):579-83.
12. Sapey T, Kabissa D, Fort E, Laurin C, Mendler MH. Instant diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis using leukocyte esterase reagent strips: Nephur-TestR vs. MultistixSGR. *Liver Int.* abril de 2005;25(2):343-8.
13. Sapey T, Mena E, Fort E, Laurin C, Kabissa D, Runyon BA, et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with leukocyte esterase reagent strips in a European and in an American center. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(2):187-92.
14. Kim DY, Kim JH, Chon CY, Han K-H, Ahn SH, Kim JK, et al. Usefulness of urine strip test in the rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int.* diciembre de 2005;25(6):1197-201.
15. Braga LLBC, Souza MHLP de, Barbosa AM de C, Furtado FM, Campelo PAM, Araújo Filho AH de. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients in northeastern Brazil by use of rapid urine-screening test. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(3):141-4.
16. Campillo B, Richardet J-P, Dupeyron C. Diagnostic value of two reagent strips (Multistix® 8 SG and Combur® 2 LN) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and symptomatic bacterascites. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2006;30(3):446-52.

17. Rerknimitr R, Rungsangmanoon W, Kongkam P, Kullavanijaya P. Efficacy of leukocyte esterase dipstick test as a rapid test in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(44):7183.
18. Ribeiro TC, Kondo M, Amaral ACC, Parise ER, Bragagnolo Júnior MA, Souza AFM de. Evaluation of reagent strips for ascitic fluid leukocyte determination: is it a possible alternative for spontaneous bacterial peritonitis rapid diagnosis? *Braz J Infect Dis.* 2007;11(1):70-41.
19. Nousbaum J-B, Cadranel J-F, Nahon P, Khac EN, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* mayo de 2007;45(5):1275-81.
20. Torun S, Dolar E, Yilmaz Y, Keskin M, Kiyici M, Sinirtas M, et al. Evaluation of leukocyte esterase and nitrite strip tests to detect spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2007;13(45):6027-30.
21. Gaya DR, Lyon TDB, Clarke J, Jamdar S, Inverarity D, Forrest EH, et al. Bedside leucocyte esterase reagent strips with spectrophotometric analysis to rapidly exclude spontaneous bacterial peritonitis: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(4):289-95.
22. Nguyen-Khac E, Cadranel J-F, Thevenot T, Nousbaum J-B. Review article: the utility of reagent strips in the diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* agosto de 2008;28(3):282-8.
23. Koulaouzidis A. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: An update on leucocyte esterase reagent strips. *World J Gastroenterol.* 2011;17(9):1091.
24. Chugh K, Agrawal Y, Goyal V, Khatri V, Kumar P. Diagnosing bacterial peritonitis made easy by use of leukocyte esterase dipsticks. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2015;5(1):32.
25. Téllez-Ávila, F. et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis using leukocyte esterase reagent strips in emergency department: Uri-quick clini-10SG® vs. multistix 10SG®. *Annals of Hepatology.* 2012; 11(5), 696–699.
26. Kochanek, K. D et al. National Vital Statistics Reports Deaths : Final Data for 2009. National Center for Health Statistics. 2012; 60(3), 1–117.
27. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* abril de 2011;25(2):281-90.

28. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. *Med Clin North Am.* julio de 2009;93(4):787-99.
29. Moore CM. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol.* 2013;5(5):25
30. Strauss, E and Caly, W. R. Spontaneous bacterial peritonitis: a therapeutic update. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2006; 4(2), 249–60.
31. Conn, HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. Arelatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med.* 1964; 60; 568-580
32. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut.* 1 de febrero de 2012;61(2):297-310.
33. Al-Osaimi A, Manne V, Sundaram V. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: Recommendations from two United States centers. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(5):279.
34. Lee JM, Han K-H, Ahn SH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: An Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* septiembre de 2009;24(9):1494-503.
35. Bernardi M. Spontaneous bacterial peritonitis: from pathophysiology to prevention. *Intern Emerg Med.* octubre de 2010;5(S1):37-44.
36. Salinas, D. Caracterización clínica, citoquímica y microbiológica de pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana en la Fundación Cardioinfantil. Repositorio institucional EdocUR. 2014. Trabajo de grado Especialización Medicina Interna
37. Obstein, K. L, Campbell, M. S et al. Association Between Model for End-Stage Liver Disease and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *The American Journal of Gastroenterology.* 2007; 102(12), 2732–2736.
38. Shalimar and Acharya, S. K. Difficult to treat spontaneous bacterial peritonitis. *Tropical Gastroenterology : Official Journal of the Digestive Diseases Foundation.* 2013; 34(1), 7–13.
39. Butani RC, et al. Rapid diagnosis of infected ascitic fluid using leukocyte esterase dipstick testing. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:532-53.
40. Vanbiervliet G, et al. Diagnostic accuracy of a rapid urine-screening test (Multistix 8SG) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1257-60

41. Jha AK, Kumawat DC, Bolya YK, Goenka MK. Multistix 10 SG Leukocyte Esterase Dipstick Testing in Rapid Bedside Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Prospective Study. *J Clin Exp Hepatol*. septiembre de 2012;2(3):224-8.
42. Casas DD, Rodriguez E, Lizarzabal M, Fernández J. Valor de la cinta reactiva para el diagnóstico de infecciones del líquido ascítico. *Revista de la sociedad Venezolana de Gastroenterología*. 2006;60(4):267-272
43. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis - bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1116-31.
44. Koulaouzidis A, Leontiadis GI, Abdullah M, et al. Leucocyte esterase reagent strips for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20:1055–1060
45. Balagopal SK et al. Evaluation of leucocyte esterase reagent strip test for the rapid bedside diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Indian J Gastroenterol*. 2010 Mar;29(2):74-7
46. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0 (URL <http://www.R-project.org>)
47. 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(3):818-2
48. Fernández J, Tandon P, Mensa J, et al. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology*. 2016;63(6):2019-31.

11. Anexos

Anexo 1 Instrumento de recolección de datos

 <p>Universidad del Rosario</p>		 <p>FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA</p>
<p><i>Utilidad de las tiras reactivas Multistix 10G para el diagnóstico temprano de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis en FCI</i></p>		
<p>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p>		
<p>Fecha: (Día-Mes-Año)</p>		
<p>1. Identificación</p>	<p>CC. No. _____ HC No _____</p> <p>Edad: _____</p>	<p>Número de registro: _____</p> <p>Género 1. Masculino ___ 2. Femenino ___</p>
<p>2. Parámetros antropométricos</p>	<p>Peso _____ kg Talla _____ cm</p>	
<p>3. Indicación de la hospitalización</p>	<p>1. Ascitis- edema ___ 2. Sangrado variceal ___ 3. Encefalopatía hepática ___ 4. Injuria renal ___ 5. Coagulopatía ___ 6. Shock ___ 7. Otra _____</p>	
<p>4. Etiología de la cirrosis</p>	<p>1. Alcohólica ___ 2. NASH ___ 3. Infecciosa viral ___ 4. Autoinmune ___ 5. Otras _____</p>	
<p>5. Estado de la enfermedad</p>	<p>CHILD ___ MELD ___</p>	
<p>6. Estudio liquido ascítico</p>	<p>Glucosa _____ mg/dl GASA _____ g/dl Proteínas _____ g/dl Leucocitos _____ mm³ PMN _____ /mm³ Aislamiento microbiológico No ___ Si ___ Microorganismo aislado _____</p>	
<p>7. Signos, síntomas</p>		

	Dolor abdominal No___ Si___ Diarrea No___ Si___ Temperatura ____°C FC ___/min FR___/min TA_____mm/Hg
8. Hemograma y electrolitos	Leucocitos _____/mm ³ Bandas ____% Plaquetas_____ mm ³ Sodio _____mEq/L
9. Pruebas hepáticas	AST___U/L ALT___U/L PT___Seg INR _____ Albúmina _____g/dl Bilirrubina total _____mg/dl
10. Pruebas renales	Creatinina___mg/dl BUN___mg/dl
11. Injuria renal aguda	No___ AKI I___AKI II___ AKI III___
12. Hemorragia variceal	No ___ Si___
13. Encefalopatía hepática	Grado 0 ___Grado 1___Grado 2___Grado 3___Grado 4___
14. Ascitis	Grado 1___Grado 2___Grado 3___
15. Choque séptico	No ___ Si___
16. Peritonitis bacteriana espontánea previa	No ___ Si___
17. Uso de antibiótico profiláctico para PBE	No ___ Si___
18. Comorbilidades	Diabetes mellitus___ Hipertensión arterial___ Cardiopatía _____EPOC___Neoplasia___
19. Criterios de exclusión	Tuberculosis peritoneal No___Si___ Carcinomatosis peritoneal No___Si___ Ascitis hemorrágica No___Si___ Pancreatitis No___Si___ Cirugía abdominal en el último mes No___Si___ GASA <1.1 g/dl No___Si___
Interpretación tira reactiva	Sujeto #1_____
	Sujeto # 2_____
Diligenciado por:	