Caracterización de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ascitis maligna en el Instituto Nacional de Cancerología – E.S.E.

Gerardo Antonio Muñeton López

Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna Bogotá, Colombia 2018

Caracterización de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ascitis maligna en el Instituto Nacional de Cancerología – E.S.E.

Gerardo Antonio Muñeton López

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Directora

Surella Acosta MD

Co-investigadores:

Sonia Isabel Cuervo Maldonado MD, MSc

Julio César Gómez Rincón, MD

Ricardo Sánchez Pedraza MD, MSc

Lilia Andrea Roja, MD

Grupo de Investigación:

GREICAH Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna Bogotá, Colombia 2018

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna Bogotá, Colombia 2018

“La ciencia y la medicina se ocupan del cuerpo, mientras la filosofía trata de la mente y del alma, tan necesarias para un médico como la comida y el aire.”

Noah Gordon

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todo el equipo de investigación del grupo GREICAH quienes aportaron su conocimiento para crear la línea de profundización de donde se gesta este trabajo.

A la doctora MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado quien acompaño cada paso del proceso, desde la transformación de la idea inicial a una pregunta de investigación, hasta la creación de protocolo y su ejecución.

Al doctor MSc Ricardo Sánchez Pedraza por su gran ayuda como asesor metodológico que con su conocimiento y recomendaciones hizo posible el cumplimiento de los objetivos propuestos.

Al doctor Msc Gerardo Quintana López por enseñarme la importancia de la creación de nuevo conocimiento y no rendirse hasta lograrlo

A mi esposa Silvia juliana Maradei Anaya por su amoroso apoyo y entendimiento durante estos 3 años de residencia y la alegría con la que me acompaño en los momentos buenos y difíciles de la especialidad.

A mi padre y madre por la gran ayuda y cariño durante estos 3 años que a pesar de estar lejos nunca se sintió distante.

A la universidad Nacional de Colombia quien a través de sus profesores y campus me brindo las herramientas para un adecuado crecimiento intelectual durante pregrado y posgrado

Al instituto nacional de cancerología por permitirme realizar este proyecto con la mejor veracidad y calidad posible.

Contenido

Pág.

Resumen.....6

Lista de figuras.....8

Lista de tablas.....9

Lista de símbolos y abreviaturas.....10

Introducción 11

1. Marco teórico.....12

1.1 Ascitis maligna y carcinomatosis peritoneal: Fisiopatología y manifestaciones clinicas.....12

1.2Ascitis maligna y carcinomatosis peritoneal: Diagnostico.....13

1.3 Peritonitis bacteriana espontánea: Epidemiologia y manifestaciones clínica.....14

1.4 Peritonitis bacteriana espontánea: Diagnóstico y tratamiento 14

1.5 Peritonitis bacteriana espontánea y ascitis maligna.....14

2 Objetivos.....15

2.1 Objetivos generales.....15

2.2 Objetivos específicos.....15

3. Materiales y Métodos 15

3.1 Diseño del estudio 15

3.2 Definición de los sujetos del estudio 16

3.2.1 Criterios de Inclusión.....16

3.2.2 Criterios de exclusión.....16

3.3 Tamaño de la muestra.....16

3.4 Descripción de las intervenciones.....16

3.5 Plan de Análisis.....17

4. Resultados.....18

5. Discusión 23

5. Conclusiones 24

Bibliografía 25

Resumen

Introducción: La ascitis maligna es una enfermedad común en los pacientes con cáncer avanzado y su pronóstico es malo con una sobrevida promedio de 12 semanas. Se ha descrito la presentación de peritonitis bacteriana espontánea en ascitis por hipertensión portal de forma amplia, pero el conocimiento en ascitis maligna es casi nulo. La forma de presentación de peritonitis bacteriana espontanea en ascitis por cáncer no está descrita, así como tampoco la forma de diagnosticarla, su etiología o la manera correcta de tratarla. En la literatura mundial no se escribe al respecto y los últimos documentos hace más de 10 años hablan de que es una enfermedad muy rara y que casi siempre existe una causa secundaria de peritonitis explicando el proceso. Debido a que el conocimiento de la enfermedad es muy poco y pensamos que la peritonitis bacteriana en ascitis maligna es una enfermedad más común de lo que se piensa, el objetivo de este estudio fue realizar una descripción clínica y microbiológica de los casos de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ascitis maligna en el Instituto Nacional de Cancerología en un periodo limitado de tiempo entre enero 2011 a enero 2017.

Métodos: Este fue un estudio tipo serie de casos llevado a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, un hospital de tercer nivel universitario dedicado al cuidado del cáncer en Colombia. Las bases de datos físicas del laboratorio de microbiología se usaron para encontrar pacientes mayores de 18 años quienes tuvieron cultivo de líquido ascítico entre enero 2011 y enero 2017. Los datos clínicos y demográficos fueron revisados incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, tipo de cáncer, resultados de cultivos, susceptibilidad antibiótica tratamiento y pronóstico. La susceptibilidad de los antibióticos fue determinada de acuerdo a las guías de CLSI vigente en cada año.

Resultados: se encontraron 61 cultivos en la base de datos entre octubre de 2013 y enero de 2017. Los datos encontrados entre enero de 2010 y octubre de 2013 se encontraban con inconsistencias y muchos de estos faltantes por lo cual no se incluyo este periodo de tiempo. Entre los 61 cultivos encontrados de líquido ascítico, no se incluyeron 34 debido a que 19 no cumplían criterios de inclusión y 15 cumplían criterios de exclusión. Entre los cultivos restantes se encontró una frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea de 33%; de estos 77% fueron causadas por microorganismos Gram negativos. El tratamiento para peritonitis solo se realizó en 4 de 9 pacientes; cinco de los casos sobrevivieron la hospitalización.

Conclusión: La peritonitis bacteriana espontánea podría ser una enfermedad más frecuente de lo que se presume. La presentación clínica es variable con la mayoría de pacientes presentando dolor abdominal y respuesta inflamatoria sistémica, sin embargo se reportan casos de presentación subclínica como se ha descrito en cirrosis hepática. La microbiología es similar a la descrita en pacientes con cirrosis, pero con un mayor porcentaje de Gram negativos. Un porcentaje importante de los pacientes con ascitis maligna y peritonitis bacteriana espontánea no recibieron tratamiento.

Abstract:

Malignant ascites is a common disease in patients with advanced cancer and its prognosis is poor with an average survival of 12 weeks.. Spontaneous bacterial peritonitis has been broadly described in portal hypertension ascites but the knowledge In malignant ascites is almost nil.

The clinical presentation of SBP in malignant ascites is not known nor is the right way to diagnose it, its etiology or the correct way to treat it. Worldwide there is no active writing about this topic and the latest papers are from more than 10 years ago. In the few articles we found, authors said that SBP in malignant ascites is a very rare disease and almost always there is a secondary cause of peritonitis explaining the infection. Given the pour knowledge about this entity and our thinking that this is a more common disease that is presumed, the objective of this study was to describe widely the clinical and microbiological characteristics of the cases of SBP found in our institution (Instituto Nacional de Cancerologia) from January 2011 to January 2017.

This was a case series report developed in an oncological tertiary care hospital. The physical data base from the microbiological lab was used to found patients older than 18 years old who had ascetic fluid culture between January 2011 and January 2017. The clinical and demographic data were reviewed including age, sex, clinical presentation, type of malignancy, culture results, antibiotic resistance and prognosis. The antibiotic susceptibility was defined according to CLSI

61 cultures were found in the database between October 2013 and January 2017. The data found between January 2010 and October 2013 were inconsistent and many of these were missing, so this period of time was not included. Among the 61 cultures found, 34 were not included because 19 did not meet inclusion criteria and 15 met exclusion criteria. Among the remaining cultures, spontaneous bacterial peritonitis was found in 33% of patients; Of these 77% were caused by Gram-negative microorganisms. The treatment for peritonitis was only given in 4 of 9 patients; five of the cases survived the hospitalization.

Spontaneous bacterial peritonitis may be a more frequent disease than is presumed. The clinical presentation is variable with the majority of patients presenting abdominal pain and systemic inflammatory response, however cases of subclinical presentation are reported as described in liver cirrhosis. Microbiology is similar to that described in patients with cirrhosis, but with a higher percentage of Gram negative. A significant percentage of patients with malignant ascites and spontaneous bacterial peritonitis did not receive treatment.

Lista de figuras

Figura 1. Pacientes estudiados, incluidos y excluidos……19

Figura 2. Distribución de microorganismos en liquido ascítico……..21

Lista de tablas

Tabla 1. Características clínicas……..20

Tabla 2. Características microbiológicas……22

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

- PBE Peritonitis bacteriana espontanea
- BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.
- INC- ESE: Instituto nacional de cancerología empresa
- social del estado.
- CLSI Instituto de estándares clínicos y de
- laboratorio.
- UCI Unidad de cuidado intensivo
- mg/dL: Miligramo por decilitro
- gr/dL Gramo por decilitro

INTRODUCCION

La ascitis maligna es una entidad frecuente entre los pacientes con cáncer en especial si la neoplasia es de origen gastrointestinal. La prevalencia de ascitis al momento del diagnóstico oncológico es del 30% y el riesgo de desarrollarla el resto de la vida es de 15% (1-4)

La sobrevida posterior al desarrollo de ascitis maligna es muy baja, con un promedio de vida de 20 semanas (1,5), sin embargo, este pobre pronóstico no abarca toda la carga de la enfermedad y debe resaltarse que la calidad de vida del paciente también disminuye considerablemente debido a manifestaciones clínicas de intensidad severa, como disnea, náuseas, emesis, íleo y hasta obstrucción intestinal. (6,7)

La mortalidad en estos pacientes puede estar explicada por varias complicaciones que incluyen coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria aguda, encefalopatía e infecciones, aunque no es claro en qué porcentaje cada grupo es causa de mortalidad y que tipo de infecciones están involucradas. (8-10)

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE), una infección del líquido ascítico descrita ampliamente en cirrosis (11,12), podría estar relacionada con el mal pronóstico de los pacientes con ascitis maligna, sin embargo, la presencia de esta enfermedad en el contexto de cáncer ha sido muy poco estudiada y la escasa información disponible es derivada de estudios cuyo objetivo no tienen relación con esta complicación infecciosa (13-15)

En cirrosis, la PBE tiene una prevalencia de 31% en pacientes ambulatorios y de 8%-36% en el ámbito intrahospitalario (16-19); su pronóstico es muy pobre con mortalidad que alcanza el 30% por cada episodio, y tasas de sobrevida bajas con mortalidad al mes, 6 meses y 12 meses del 30% 50% y 55% respectivamente (20-22). En Colombia no tenemos datos acerca de la carga de la PBE, pero en Latinoamérica los datos concuerdan con la literatura internacional con mortalidad entre el 20% y 40% y prevalencia de 10% al 20% (23-27)

Sus manifestaciones clínicas son variadas y puede presentar un curso subclínico hasta en 13% de los casos (28-32). Los factores de riesgo asociados a su aparición descritos hasta el momento son pocos entre ellos el uso de inhibidores de bomba protones, las proteínas totales disminuidas en líquido ascítico y la hemorragia de vías digestivas altas(33-37).

En cuanto a etiología, los microorganismos causales son enterobacterias y cocos Gram positivos y en un porcentaje importante de casos la infección es polimicrobiana (12), por lo anterior el tratamiento ideal es con cefalosporinas de tercera generación las cuales se administran por 5 días (11).

Como se evidencia en los datos anteriores, la PBE en pacientes con cirrosis es ampliamente conocida, contrario a lo observado en ascitis por cáncer, donde los datos provenientes de una buena fuente son inexistentes.

En los pacientes con ascitis maligna, la presencia de PBE se ha considerado algo excepcional por algunos expertos (38-41) basándose en la teoría de que el alto contenido de proteínas del líquido impide el crecimiento bacteriano contrario a lo que sucede con el líquido ascítico en cirrosis, en donde lo bajos niveles de proteínas predisponen a la infección por falta de opsonización.

Esta teoría, aunque tiene bases fisiopatológicas, no ha sido evaluada a la luz de la evidencia y no existen estudios bien diseñados que aporten conocimientos suficientes para sostener lo que se ha planteado.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y microbiológicas, de una serie de casos de peritonitis bacteriana espontánea en ascitis maligna encontrados en nuestra institución, para obtener más conocimiento acerca de su presentación, etiología y tratamiento para mejorar el conocimiento sobre esta complicación infecciosa.

MARCO TEÓRICO

Ascitis maligna y carcinomatosis peritoneal

Epidemiologia fisiopatología y características clínicas

La carcinomatosis peritoneal definida como la presencia de células tumorales en el espacio o tejido peritoneal es una importante y común enfermedad que afecta a los pacientes con cáncer. Su desarrollo se relaciona con enfermedad avanzada y con peor pronóstico debido a complicaciones secundarias. (41) La ascitis maligna es una de estas complicaciones y se refiere a la acumulación de líquido en el espacio peritoneal. Esta entidad es muy frecuente y genera sobrevidas muy bajas en los pacientes que la padecen (1,5,6). Las causas de mortalidad que explican el mal pronóstico hasta el momento no son claras dado que no se han estudiado en detalle, pero principalmente se encuentran insuficiencia hepática, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria e infecciones, resaltando que en este último grupo no se ha definido si está o no presente la peritonitis bacteriana espontánea (PBE). (8,9)

La ascitis maligna puede encontrarse en el momento del diagnóstico del cáncer hasta en 30% de los pacientes y es la forma de presentación de carcinomatosis peritoneal en un 50% de los casos.

Su fisiopatología difiere de las otras causas de ascitis principalmente en que su desarrollo no se explica por gradiente de presión hidrostática como en cirrosis o falla cardiaca, sino que es multifactorial con factores de permeabilidad vascular y disfunción linfática asociados.

El primero de los pilares fisiopatológicos de la enfermedad es la secreción de factor de crecimiento endotelial (VEGF) por las células tumorales, lo cual ha demostrado incrementar la permeabilidad vascular llevando a un mayor paso de agua y macromoléculas (entre ellas albúmina) al espacio peritoneal. Con el paso de macromoléculas se genera incremento en el gradiente de presión oncótica a favor de la cavidad peritoneal lo que termina en mayor paso de agua al peritoneo de acuerdo a la ley de Starling. (1) A pesar de que este mecanismo puede ser suficiente, también existe otro componente hidrostático importante y es el que ocasiona el estado catabólico del cáncer y la alta prevalencia de hipoalbuminemia en los pacientes con neoplasia avanzada, produciendo disminución de la presión oncótica intravascular sumando fuerza a la presión hidrostática a favor del peritoneo generando mayor acumulación de líquido y desarrollo de ascitis. (1-4)

El segundo factor involucrado es la invasión neoplásica de los vasos linfáticos, lo que se relaciona con la disminución de la absorción de líquido y proteínas de la cavidad abdominal. Con lo anterior, al combinar el incremento de la producción de líquido peritoneal ya mencionado junto con la menor capacidad para drenarlo por obstrucción de linfáticos se encontrará un estado de sinergismo que genera aún más ascitis con un líquido rico en proteínas que es diferente al encontrado en cirrosis, por hipertensión portal (1-4).

Ascitis maligna y Carcinomatosis peritoneal

Diagnóstico

Se requiere para el diagnóstico de la ascitis maligna, un examen físico adecuado, estudios imagenológicos y procedimientos diagnósticos invasivos como la paracentesis.

Historia clínica y examen físico (42)

Los pacientes con ascitis maligna a menudo reportan distensión abdominal, dolor abdominal, nauseas fatiga y ansiedad. Cuando el volumen de líquido es elevado puede generar restricción respiratoria y producir disnea. (42)

Al examen físico se puede encontrar onda ascítica y abdomen globoso. Estigmas de hepatopatía crónica como circulación colateral, telangiectasias, ginecomastia, hipertrofia parotídea son importantes dado que orientan hacia una etiología de hipertensión portal y cirrosis y no hacia cáncer. A pesar de los múltiples signos descritos para encontrar ascitis la sensibilidad del examen físico se encuentra entre el 50 y 94% y la especificidad entre el 29 y el 82%. (43).

Estudios imagenológicos

El líquido ascítico a menudo se acumula en regiones dependientes del abdomen como en el receso hepatorrenal, el espacio de Morrison y el fondo de saco y se puede encontrar fácilmente con ultrasonido. Ésta es una herramienta sensible y es el gold standard para diagnosticar ascitis. Otros estudios como la tomografía y la resonancia magnética se puedan usar para diagnosticar ascitis, sin embargo, no se usan debido al alto costo y a la mayor disponibilidad del ultrasonido. Una vez se diagnostica la ascitis, la presencia de carcinomatosis peritoneal detectada por tomografía computarizada o por resonancia magnética contrastada es específica para el diagnóstico de ascitis maligna, por lo tanto estas imágenes corresponden a una estrategia diagnostica clara para ascitis maligna aunque su sensibilidad también es baja 50-60%. (42,44)

Paracentesis diagnostica

La paracentesis es un procedimiento barato, relativamente seguro que provee información muy valiosa para el diagnóstico de ascitis maligna. Al líquido obtenido de este procedimiento se le realiza citoquimico en el cual se evalúa el conteo celular y los niveles de proteína. El líquido característico de ascitis maligna es un líquido quiloso o hemático con gradiente de albumina menor 1.1 con conteo celular linfocítico.(45) ; sin embargo, estas características no son patognomónicas de ascitis maligna por lo cual se debe enviar a citología para detectar células malignas. El rendimiento de realizar citológico no es muy bueno, pero permite diagnosticar muchos casos con seguridad. Sensibilidad 50-90% especificidad 99%. (46)

Aproximación quirúrgica

A pesar de los esfuerzos realizados con los métodos anteriores, en ocasiones es necesario realizar procedimientos invasivos como laparoscopia y laparotomía para evaluar carcinomatosis peritoneal pero además para realizar búsqueda del cáncer primario. Estos procedimientos permiten realizar toma de biopsias por órganos intrabdominales y permiten realizar el diagnóstico de ascitis maligna con especificidad del 99-100%.(42)

Peritonitis Bacteriana Espontánea

Respecto a la enfermedad que se plantea estudiar se debe decir que la(PBE) se define como la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de una fuente intra-abdominal que la explique. Esta infección es descrita principalmente en pacientes cirróticos con ascitis en donde genera un pronóstico muy pobre con múltiples complicaciones asociadas y mortalidad elevada que alcanza 30% por episodio. (11,12, 20-22) La fisiopatología se basa en la translocación bacteriana desde la mucosa intestinal hasta los ganglios mesentéricos, y desde ahí la colonización del líquido ascítico. Una vez en el líquido ascítico, la disminuida capacidad de opsonizacion por baja cantidad de proteínas predispone al crecimiento bacteriano y al desarrollo de infección. (11,12,29,30)

Las bacterias involucradas son tanto Gram positivos como Gram negativos, entre ellos enterobacterias donde *E. coli* cuenta para el 53% de los casos y *Streptococcus spp*. y *S. aureus* para 40% (11,12)

Las manifestaciones clínicas son variadas e incluyen dolor abdominal, signos de irritación peritoneal, sepsis diarrea, íleo, fiebre y encefalopatía, pero puede cursar asintomática hasta en un 13% de los casos lo que puede retrasar el diagnóstico y deteriorar el pronóstico. (28-30)

Diagnóstico y tratamiento

El estudio diagnóstico se basa en paracentesis y análisis del líquido ascítico teniendo en cuenta que el principal criterio diagnóstico es la presencia de neutroascitis definida como >250 neutrófilos por mm^3 ya que el crecimiento bacteriano con aislamiento de microorganismo se produce solo en 50% de los casos. (11,12,29,30)

El tratamiento de elección se basa en cefalosporinas de tercera generación, debido a que las bacterias causantes de infección y a la alta concentración en el líquido ascítico de este antibiótico, con una duración de 5 a 10 días, duración que se ajusta de acuerdo a evolución de paciente y a los resultados de cultivos. (11,12,29,30)

Peritonitis bacteriana espontánea y ascitis maligna

La falta de evidencia de PBE en cáncer es tal que son pocos los artículos que se encuentran referentes al tema y entre estos, la mayoría son reportes de caso y algunas pocas revisiones o editoriales que al abarcar el tema se refieren a PBE en ascitis maligna como algo excepcional, pero sin tener un estudio adecuado que lo respalde. (13-15,38-41)

El estudio que mejor se aproxima a la investigación de PBE sin haber sido ese su objetivo, es un estudio realizado en Nueva York con el objetivo de describir el pronóstico y comportamiento de los pacientes con cáncer de páncreas y ascitis. En este estudio no se realiza búsqueda activa de la infección, pero se

encontraron datos importantes como prevalencia de PBE en el líquido estudiado de 16% lo que definitivamente no apoya la hipótesis de que la enfermedad es excepcional. En este estudio no refieren las características microbiológicas de la infección, pero es comprensible dado que no fue su objetivo (15)

En la literatura se tiene además la idea de que este líquido no se infecta por el alto contenido de proteínas, sin embargo, no existe un estudio hecho en estos pacientes que diga cuál es su prevalencia, incidencia, factores de riesgo, o que demuestre adecuadamente que no se presenta. Teniendo en cuenta que sí existe basado en reportes de casos, y en que esta entidad puede ser asintomática debido a la información que obtenemos de los pacientes con PBE en cirrosis, es clara la necesidad de estudiar nuestros pacientes con cáncer en búsqueda de peritonitis para definir las características de la enfermedad, (tanto epidemiológicas como microbiológicas) las diferencias con los pacientes con cirrosis y evaluar si es necesario la realización de paracentesis diagnostica independientemente de los síntomas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Establecer las características microbiológicas y clínicas de la peritonitis bacteriana espontánea en un grupo de pacientes con ascitis maligna llevados a paracentesis diagnostica en los últimos 7 años en el Instituto nacional de cancerología

2.2 Objetivos específicos

- Describir las características microbiológicas incluyendo etiología y patrones de resistencia de peritonitis bacteriana espontánea presentada en pacientes con ascitis maligna en quienes se realizó paracentesis diagnostica.
- Caracterizar desde el punto de vista clínico y sociodemográfico los pacientes que sean llevados a paracentesis diagnostica en el instituto nacional de cancerología.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de tipo serie de casos

Este tipo de estudio es el ideal para buscar a bajo costo las bases del conocimiento para proponer estudios prospectivos. En el estudio retrospectivo de serie de casos se pueden estimar frecuencias y describir de forma ordenada características clínicas en común de un grupo de pacientes con la misma enfermedad.

3.2 Definición de los sujetos del estudio

Hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico oncológico confirmado por histopatología a quienes entre 1 de enero de 2010 y 1 enero 2017 se les haya realizado paracentesis diagnostica y se les haya solicitado cultivo de líquido ascítico y citoquímico. Estos pacientes se pueden encontrar en el servicio de urgencias, hospitalización o UCI en el momento de la toma de la muestra.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años que tengan diagnóstico de ascitis maligna de acuerdo a criterio de oncólogo tratante, estudio imagenológico o histopatológico. Se incluirán todos los pacientes independientemente del tipo de cáncer.

- Haber sido sometido a paracentesis diagnostica

- Disponibilidad de estudio de líquido ascítico en el INC que incluya citoquímico y cultivo para microorganismos aerobios

3.2.2 Criterios de exclusión

- Paciente con cirugía que involucre cavidad abdominal 30 días previos a la paracentesis.

Tiempo tomado de acuerdo a criterio epidemiológico de infección de sitio operatorio según CDC 2016.(European Centre for Disease Prevention and Control. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ 120215_TED_SSI_protocol.pdf, accessed 16 August 2016)

- Paciente con peritonitis secundaria demostrada por criterio quirúrgico, o imagenológico.

- Paciente con cirrosis hepática.

3.3 Tamaño de la muestra

Se entiende la importancia de realizar una estrategia de muestreo y cálculo de muestra en estudios en donde se establecen asociaciones, incidencias o prevalencias, sin embargo, en el estudio actual solo se evaluaron las características microbiológicas y clínicas desde el punto de vista descriptivo por lo tanto no se hizo cálculo de muestra. Adicionalmente, en esta serie de casos se incluyeron todos los cultivos disponibles para la descripción microbiológica sin dejar resultados sin analizar, por lo tanto, no consideró necesaria una estrategia de muestreo.

3.4 Descripción de las intervenciones

En la realización de este estudio no se realizaron intervenciones en los pacientes y se basó solamente en la revisión de historias clínicas en el sistema SAP en el Instituto Nacional de Cancerología

1. Reunión del equipo de investigación: Conformado por dos infectologos, médico residente de medicina interna, dos médicos internistas y un médico epidemiólogo. En esta reunión se socializaron tiempos definitivos del proyecto y la estrategia para cumplir los objetivos.

2. **Revisión de historias clínicas por parte de médico residente de medicina interna y médico internista para recolectar datos.**

Estrategia de recolección de datos

2.1 Se realizó una búsqueda manual de los registros de todos los cultivos realizados en el laboratorio en los últimos 7 años.

.

2.2. Todos los cultivos que estaban rotulados con nombre “liquido ascítico” fueron seleccionaron.

2.3 Se buscaron en el sistema SAP historia clínica, los datos necesarios para definir ascitis maligna y confirmar criterio de inclusión

Criterio por oncólogo tratante

Hallazgos imagenológicos

Hallazgos citológicos

2.4. En los pacientes en quienes se confirmó ascitis maligna se realizó búsqueda en historia clínica para registrar los datos clínicos necesarios para la descripción de los casos reportados en el estudio.

2.5. La tabulación y organización de datos se realizó por auxiliares de investigación de nuestro grupo y por el médico residente de medicina interna participante del proyecto.

3 organización de datos y tabulación por parte de auxiliares de investigación

4 Análisis de datos encontrados

3.5 Plan de análisis

El componente de estadística descriptiva supone usar medidas de resumen:

Para el caso de variables categóricas se usaron porcentajes y para el caso de variables continuas se usaron medias o medianas con sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar o rango interquartilico), dependiendo de la simetría de la distribución.

Adicionalmente se recurrió a herramientas gráficas (Tablas, tortas flujogramas)

A continuación, el plan de análisis para cumplir cada objetivo

Objetivo 1

- Describir las características microbiológicas incluyendo etiología y patrones de resistencia de peritonitis bacteriana espontánea presentada en pacientes con ascitis maligna en quienes se realizó paracentesis diagnostica
    - El componente de análisis de este objetivo se manejó con estadística descriptiva

Objetivo 2

- Caracterizar desde el punto de vista clínico y sociodemográfico los pacientes que sean llevados a paracentesis diagnostica en el instituto nacional de cancerología.
    - El componente de análisis de este objetivo se manejó con estadística descriptiva

4. Resultados

La búsqueda realizada en la base de datos revelo 61 cultivos de líquido ascítico pertenecientes a 62 pacientes. Los cultivos se encontraron durante el periodo octubre 2013 a enero 2017 dado que entre el periodo de enero 2011 a octubre 2013 los datos de la base de datos presentaron mal registro con datos no consistentes por lo cual fue imposible incluirlos en el estudio. De los 61 cultivos encontrados entre octubre 2013 y enero 2017, 34 no se incluyeron en el estudio; 19 debido a que no cumplían criterios de inclusión por no poder demostrarse ascitis maligna y 15 por criterios de exclusión. Entre los criterios de exclusión 2 debido a peritonitis secundaria, 4 por cirugía gastrointestinal en el último mes y 9 por cirrosis hepática. Figura 1.

Entre los pacientes incluidos con cultivo de líquido ascítico se presentó peritonitis bacteriana espontanea en 33% de los cultivos. Todos los casos se diagnosticaron mediante crecimiento de microorganismo y no se realizó diagnóstico de peritonitis bacteriana por recuento de neutrófilos debido a que la mayoría de registros de líquido ascítico no tenían información de conteo celular.

Entre los casos encontrados de peritonitis bacteriana espontanea la edad promedio fue de 58 años (rango de edad de 36 a 81 años) y 6 de 9 casos fueron mujeres. Entre los casos, 8 tenían cáncer intrabdominal y el más frecuente fue adenocarcinoma gástrico (3 casos) seguido de adenocarcinoma pancreático (2 casos) cáncer de origen ginecológico (2 casos), adenocarcinoma vesical (1 caso). El paciente con cáncer no intrabdominal sufría de linfoma no hodgkin.

Características clínicas

Entre los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, 77% (7 de 9 pacientes) de los casos presentaron dolor abdominal mientras que 0 de 9 casos fiebre; 77% de pacientes tuvieron leucocitosis, 22% tenían bacteriemia y 22% tenían sepsis al momento del diagnóstico.

33% de los pacientes habían recibido quimioterapia en los últimos 3 meses y no se encontraron casos de metástasis hepática o trombosis de la vena porta.

En cuanto al líquido ascítico el nivel de proteínas totales promedio fue 3.31 (rango 0.9 a 8.5) y 55% fueron llevados a paracentesis en el último año. En cuanto al tratamiento, solo 4 de 9 casos recibieron antibiótico para peritonitis bacteriana espontánea, entre los que no recibieron tratamiento, 1 caso fue llevado a tratamiento para IVU, 1 caso recibió tratamiento para enfermedad diarreica de probable origen bacteriano y 3 casos no recibieron tratamiento.

Respecto al pronóstico 4 de 9 casos fallecen durante la hospitalización.

Las características clínicas de los casos se encuentran descritas en la tabla 1.

Características microbiológicas

Entre los microorganismos encontrados en el liquido ascítico, 77% fueron Gram negativos, y entre estos 6 de 7 enterobacterias. El aislamiento Gram negativo restante fue un bacilo Gram negativo no fermentador; 100% de los hallazgos fueron monomicrobianos.

De los 4 casos que recibieron tratamiento para peritonitis bacteriana espontánea ningún aislamiento fue resistente al tratamiento antibiótico instaurado. Solo una de las enterobacterias tenía producción de BLEE de acuerdo con fenotipo y no se encontraron bacterias productoras de carbapenemasa. De los Gram positivos, tanto el aislamiento de S. *aureus* como el de S. *epidermidis* eran resistentes a meticilina y sensibles a vancomicina. Entre los pacientes con el tratamiento adecuado definido como antibiótico durante al menos 7 días para el microorganismo aislado, la sobrevida intrahospitalaria fue 71%. En los pacientes sin tratamiento adecuado la sobrevida intrahospitalaria fue 33%.

Las características microbiológicas se encuentran descritas en la tabla 2 y figura 2.

Figura 1.

Pacientes estudiados, incluidos y excluidos.

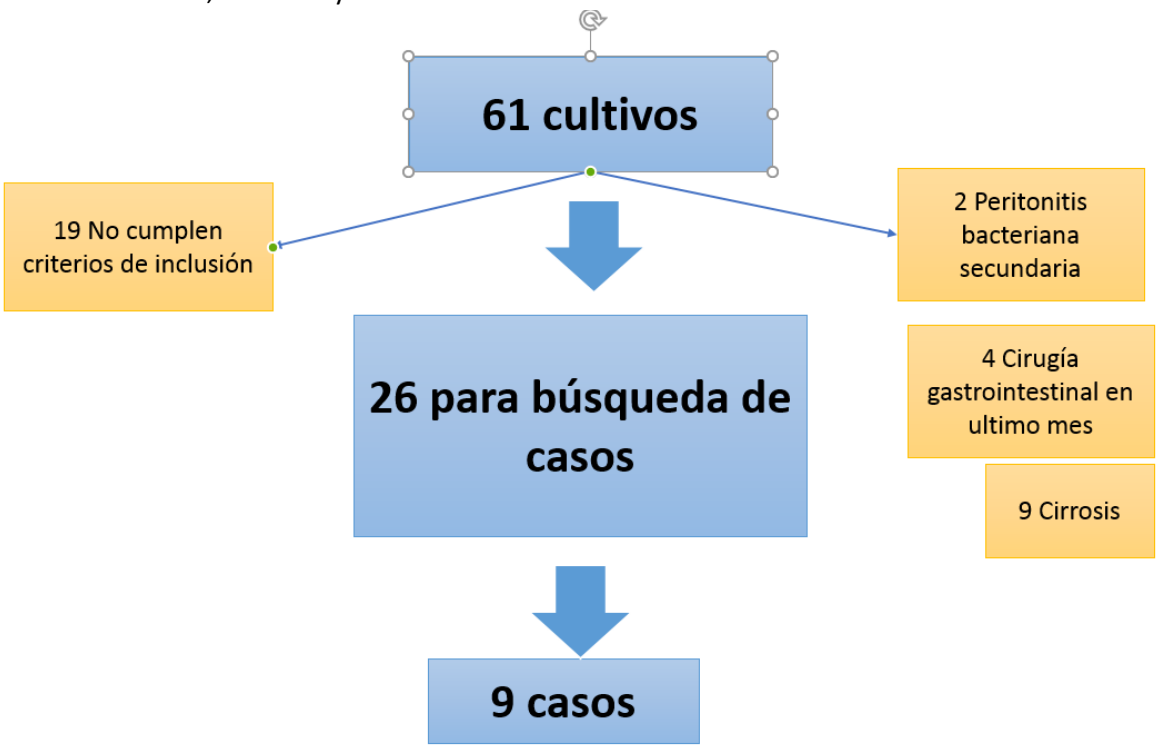

Tabla 1.

Características clínicas

	Dolor abdominal	Fiebre	Leucocitosis	Diarrea	Bacteriemia	Hipotensión	Quimioterapia	Metástasis hepaticas	Trombosis porta	Proteínas totales	Paracentesis previa	Fallece durante hospitalización
Caso 1	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	---	Si	No
Caso 2	Si	No	Si	Si	No	No	No	No	No	0.9	Si	No
Caso 3	Si	No	Si	No	No	No	No	No	No	---	Si	Si
Caso 4	Si	No	Si	No	No	No	Si	No	No	1.49	Si	Si
Caso 5	Si	No	Si	Si	No	No	No	No	No	2.8	No	No
Caso 6	Si	No	Si	No	No	No	Si	No	No	---	No	No
Caso 7	No	No	No	No	Si	No	Si	No	No	8.5	No	Si
Caso 8	Si	No	Si	No	No	No	No	No	No	3.5	No	No
Caso 9	Si	No	Si	No	Si	Si	No	No	No	2.7	No	Si

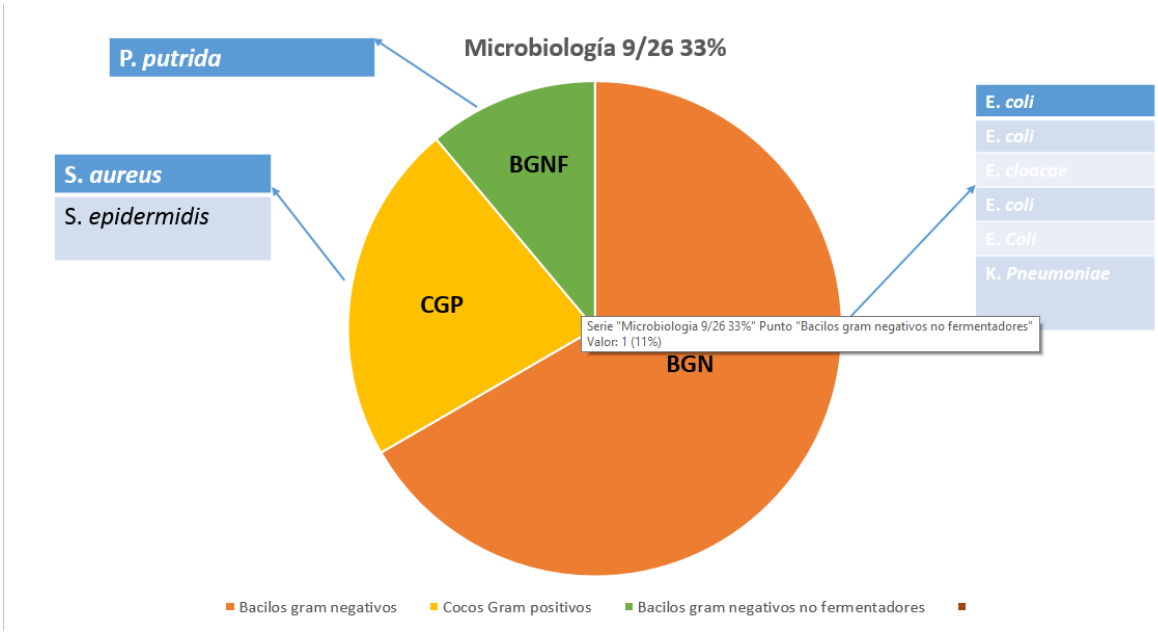

Figura 2.

Distribución de microorganismos en liquido ascítico

Tabla 2.

Características microbiológicas

Aislamiento	Monomicrobiano	Tratamiento adecuado para microorganismo	patrón de resistencia
E. *coli*	Si	Si	Natural
P. *putrida*	Si	No	Natural
E. *coli*	Si	No se dio tratamiento	Penicilinasa
E. *cloacae*	Si	No se realizo tratamiento	AMPc con desrepresion
E. *coli*	Si	Si	Penicilinasa, inactivación de aminoglucósido
E. *coli*	Si	Si	Natural
S. *aureus*	Si	No se dio tratamiento	Modificación PBP
S. *epidermidis*	Si	Si	Modificación PBP
K. *pneumoniae*	Si	Si	Cefalosporinasa o hiperproduccion de penicilinasa

Discusión

La PBE es una entidad ampliamente descrita en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal y por lo tanto los datos sobre fisiopatología, etiología, diagnóstico y tratamiento son claros, lo que aporta al clínico, herramientas para actuar en caso de sospechar la enfermedad para así diagnosticarla y tratarla adecuadamente.(12) En ascitis maligna los datos acerca de PBE se encuentra faltantes y el objetivo de este trabajo se centró en llenar en algo ese vacío de conocimientos realizando una descripción clínica y paraclínica de su presentación.

En nuestra serie se encontraron 9 casos de PBE durante los 3 años y tres meses de revisión de cultivos de pacientes con ascitis maligna. La frecuencia de PBE fue de 33% y es la más alta reportada hasta el momento teniendo en cuenta que los dos estudios con información al respecto aunque limitada reportaron frecuencia de 4% y 16% (47,15). La diferencia tan marcada en la frecuencia de aislamiento puede deberse principalmente a la diferencia metodológica de los trabajos con los criterios de inclusión más laxos en nuestro estudio permitiendo el ingreso de pacientes con ascitis maligna demostrada por carcinomatosis peritoneal y no solo por citología positiva lo que pudo permitir mayor recolección de la muestra. De otro lado, la mayoría de los pacientes en este estudio presentan sintomatología sugestiva de proceso infeccioso y dolor abdominal lo que refleja el sesgo de selección en esta población dado que solo algunos de los líquidos ascíticos obtenidos durante el periodo de estudio fueron llevados a cultivo y no se tienen datos acerca de por qué el médico no lo solicitó. Independientemente del posible sesgo de selección en la población que explique la diferencia entre los estudios, con los casos reportados en nuestro estudio queda claro que la PBE es una enfermedad que aunque de baja frecuencia puede representar un foco de infección que requiere ser descartado en todo paciente con ascitis maligna y respuesta inflamatoria sistémica. Es importante además resaltar que la presentación clínica en todos los casos no es característica y que los síntomas que sugieren la infección como el dolor abdominal no siempre están presentes como se describe para los casos 1 y 7 Tabla 1.. En cuanto a la respuesta inflamatoria sistémica interpretada en nuestro estudio solo por leucocitosis o fiebre, estas tampoco estuvieron presentes en todos los pacientes del estudio y se observa cómo ningún paciente tuvo fiebre a pesar de que 7 de 9 presentaron leucocitosis, resaltando aún más la posibilidad de que esta entidad se presente sub-clínicamente, fenómeno que ya está descrito en cirrosis hepática.

En cuanto a posibles factores de riesgo descritos para la enfermedad como presencia de metástasis hepática o trombosis de vena porta se resalta que en nuestro estudio no se encontró ningún caso con estas características lo que sugiere que la PBE en ascitis maligna no es una entidad relacionada con la presencia de hipertensión portal. Las proteínas totales en estudios de PBE en cirrosis se encuentran en la mayoría de pacientes menor a 1 gr/dl(48,49) mientras que en nuestro estudio se encuentra que de los 6 casos que tenían mediciones, 4 tenían proteínas totales mayor a 2 gr/dl lo que sugiere que las bacterias pueden infectar el líquido ascítico aun en presencia niveles normales a elevados de proteínas.

Desde el punto de vista microbiológico la etiología de la PBE en pacientes con ascitis maligna parece diferir de la presentada en pacientes con cirrosis dado por el mayor porcentaje de Gram negativos encontrados en nuestro caso 77% respecto el reportado en PBE en cirrosis 55%.(12) Es de resaltar que de los casos presentados, solo 4 fueron tratados como PBE. No es claro por qué se presentó este fenómeno, pero en la historia clínica no se hace mención al crecimiento de microorganismo en liquido

ascítico lo que podría sugerir que los médicos tratantes no estaban al tanto de los resultados del cultivo.; En 3 casos el paciente no recibió tratamiento antibiótico y en 2 casos lo recibió para otra enfermedad.

Las limitaciones de nuestro estudio son múltiples, iniciando aquellas inherentes a la naturaleza retrospectiva y al inadecuado registro de datos en los años iniciales del periodo de estudio que llevó a incluir datos de sólo 3 años y 3 meses. También se resalta el sesgo de selección que se presenta por no tener criterios claros para la solicitud del cultivo de líquido ascítico que puede llevar a que la población estudiada sea una selección con alta sospecha de infección y probabilidad pretest alta de presentar la enfermedad. Una limitación muy importante es no contar con conteos celulares en los pacientes dado que no es posible evaluar la presencia de la enfermedad mediante conteo de neutrófilos lo cual es de gran importancia en el diagnóstico de la entidad en cirrosis.

En conclusión, con lo expuesto en nuestro estudio se contradice lo poco escrito en la literatura hasta el momento acerca de esta enfermedad (15,47,50) en especial la idea de que la PBE es una entidad muy rara en ascitis maligna, y se resalta que es una enfermedad que no siempre tiene una presentación clínica específica y que tiene diferencias con la que se presenta en pacientes con cirrosis. También es preocupante la falta de conocimiento y búsqueda de la enfermedad por parte del personal médico, que se refleja no solo en los casos que no fueron tratados si no en la falta de búsqueda de la infección con solo 61 cultivos de líquido ascítico solicitados durante el periodo de estudio teniendo en cuenta que en nuestra institución se realizan aproximadamente 900 paracentesis en este periodo de tiempo.

Con nuestra serie de casos quedan más dudas e hipótesis a confirmar que respuestas claras a las preguntas planteadas para esta enfermedad, pero en nuestro conocimiento es el primer estudio de serie de casos realizado hasta el momento y es un punto de inicio en una enfermedad que no se ha estudiado en la última década. Se hace urgente la realización de estudios prospectivos para evaluar la forma adecuada de diagnosticar tratar la PBE en ascitis maligna y conocer sí se puede modificar el pronóstico de los pacientes con ascitis maligna que requieren con rapidez estrategias que mejoren sobrevida de esta enfermedad tan severa.

Conclusiones

La peritonitis bacteriana espontanea podría ser una enfermedad más frecuente de lo que se presume.
La mayoría de pacientes presentan dolor abdominal y respuesta inflamatoria sistémica como manifestaciones principales de la infección, sin embargo, se reportan casos de presentación sub-clínica sin dolor sin fiebre y sin leucocitosis.

La microbiología es similar a la descrita en pacientes con cirrosis hepática, pero con un mayor porcentaje de Gram negativos.

Algunos de los pacientes con ascitis maligna y peritonitis bacteriana espontánea no recibieron tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Garrison Rn, Kaelin Ld, Galloway Rh, Heuser Ls. Malignant Ascites. Clinical And Experimental Observations. Ann Surg. 1986 Jun;203(6):644-51

2. Runyon Ba. Malignancy-Related Ascites And Ascitic Fluid "Humoral Tests Of Malignancy". J Clin Gastroenterol. 1994 Mar;18(2):94-8.

3. Devita, H, (2015). *Cancer Principles And Practice Of Oncology*. Wolters Kluwer Health

4. Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini Ms, Donini A. Malignant Ascites: Pathophysiology And Treatment. Int J Clin Oncol. 2013 Feb;18(1):1-9.

5. Ayantunde Aa, Parsons Sl. Pattern And Prognostic Factors In Patients With Malignant Ascites: A Retrospective Study. Ann Oncol. 2007 May;18(5):945-9.

6. Mackey Jr, Venner Pm. Malignant Ascites: Demographics, Therapeutic Efficacy And Predictors Of Survival. Can J Oncol. 1996 Nov;6(2):474-80.

7. Sangisetty Sl, Miner Tj. Malignant Ascites: A Review Of Prognostic Factors, Pathophysiology And Therapeutc Measures. World J Gastrointest Surg. 2012 Apr 27;4(4):87-95.

8. Saif Mw, Siddiqui Ia, Sohail Ma. Management Of Ascites Due To Gastrointestinal Malignancy. Ann Saudi Med. 2009 Sep-Oct;29(5):369-77.

9. Keen A, Fitzgerald D, Bryant A, Dickinson Ho. Management Of Drainage For Malignant Ascites In Gynaecological Cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):Cd007794.

10. Adam Ra, Adam Yg. Malignant Ascites: Past, Present, And Future. J Am Coll Surg. 2004 Jun;198(6):999-1011.

11. Lutz P, Nischalke Hd, Strassburg Cp, Spengler U. Spontaneous Bacterial Peritonitis: The Clinical Challenge Of A Leaky Gut And A Cirrhotic Liver. World J Hepatol. 2015 Mar 27;7(3):304-14.

12. Dever Jb, Sheikh My. Review Article: Spontaneous Bacterial Peritonitis--Bacteriology, Diagnosis, Treatment, Risk Factors And Prevention. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jun;41(11):1116-31.

13. Lungren Mp, Kim Cy, Stewart Jk, Smith Tp, Miller Mj. Tunneled Peritoneal Drainage Catheter Placement For Refractory Ascites: Single-Center Experience In 188 Patients. J Vasc Interv Radiol. 2013 Sep;24(9):1303-8.

14. Wang Ss, Lu Cw, Chao Y, Lee My, Lin Hc, Lee Sd, Tsai Yt, Chen Cc, Lo Kj. Malignancy-Related Ascites: A Diagnostic Pitfall Of Spontaneous Bacterialperitonitis By Ascitic Fluid Polymorphonuclear Cell Count. J Hepatol. 1994 Jan;20(1):79-84.

15. Hicks A M, Chou J, Capanu M, Lowery Ma, Yu Kh, O'reilly Em. Pancreas Adenocarcinoma: Ascites, Clinical Manifestations, And Managementimplications. Clin Colorectal Cancer. 2016 Dec;15(4):360-368.

16. Hurwich Db, Lindor Kd, Hay Je, Gross Jb Jr, Kaese D, Rakela J. Prevalence Of Peritonitis And The Ascitic Fluid Protein Concentration Among Chronic Liver Disease Patients. Am J Gastroenterol. 1993 Aug;88(8):1254-7.

17. 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. 2014 Jul;40(1):105-12.

18. Evans Lt, Kim Wr, Poterucha Jj, Kamath Ps. Spontaneous Bacterial Peritonitis In Asymptomatic Outpatients With Cirrhoticascites. Hepatology. 2003 Apr;37(4):897-901.

19. Cadranel Jf, Nousbaum Jb, Bessaguet C, Nahon P, Nguyen-Khac E, Moreau R, Et Al Low Incidence Of Spontaneous Bacterial Peritonitis In Asymptomatic Cirrhotic Outpatients. World J Hepatol. 2013 Mar 27;5(3):104-8.

20. Guarner C, Runyon Ba. Spontaneous Bacterial Peritonitis: Pathogenesis, Diagnosis, And Management. Gastroenterologist. 1995 Dec;3(4):311-28.

21. Thuluvath Pj, Morss S, Thompson R. Spontaneous Bacterial Peritonitis--In-Hospital Mortality, Predictors Of Survival, And Health Care Costs From 1988 To 1998. Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1232-6.

22. Khan J, Pikkarainen P, Karvonen Al, Mäkelä T, Peräaho M, Et Al. Ascites: Aetiology, Mortality And The Prevalence Of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Scand J Gastroenterol. 2009;44(8):970-4.

23. Coral G, De Mattos Aa, Damo Df, Viégas Ac. Prevalence And Prognosis Of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Experience In Patients From A General Hospital In Porto Alegre, Rs, Brazil (1991-2000)]. Arq Gastroenterol. 2002 Jul-Sep;39(3):158-62.

24. Thiele Gb, Silva Om, Fayad L, Lazzarotto C, Ferreira Mdo A, Et Al. Clinical And Laboratorial Features Of Spontaneous Bacterial Peritonitis In Southernbrazil. Sao Paulo Med J. 2014;132(4):205-10.

25. Musskopf Mi, Fonseca Fp, Gass J, De Mattos Az, John Ja, De Mello Brandão Ab. Prognostic Factors Associated With In-Hospital Mortality In Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. Ann Hepatol. 2012 Nov-Dec;11(6):915-20.

26. Figueiredo Fa, Coelho Hs, Soares Ja. Spontaneous Bacterial Peritonitis In Hepatic Cirrhosis: Prevalence, Predictivefactors And Prognosis. Rev Assoc Med Bras (1992). 1999 Apr-Jun;45(2):128-36.

27. Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Et Al.. Analysis Of Clinical Course And Prognosis Of Culture-Positive Spontaneousbacterial Peritonitis And Neutrocytic Ascites. Evidence Of The Same Disease. Dig Dis Sci. 1992 Oct;37(10):1499-504.

28. Evans Lt1, Kim Wr, Poterucha Jj, Kamath Ps. Spontaneous Bacterial Peritonitis In Asymptomatic Outpatients With Cirrhoticascites. Hepatology. 2003 Apr;37(4):897-901.

29. Feldman M, Friedman L S, Brandt L J. Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease. 10a Ed. Elsevier; 2016

30. Sanyal A J, Boyer T D. Zakim And Boyer's Hepatology: A Textbook Of Liver Disease. 7a Ed. Elsevier;2017

31. Runyon Ba, Hoefs Jc. Ascitic Fluid Analysis In The Differentiation Of Spontaneous Bacterial Peritonitis From Gastrointestinal Tract Perforation Into Ascitic Fluid. Hepatology. 1984 May-Jun;4(3):447-50.

32. Carey Wd, Boayke A, Leatherman J. Spontaneous Bacterial Peritonitis: Clinical And Laboratory Features With Reference To Hospital-Acquired Cases. Am J Gastroenterol. 1986 Dec;81(12):1156-61.

33. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Et Al. Risk Factors For Spontaneous Bacterial Peritonitis In Cirrhotic Patients With Ascites. Gastroenterology. 1993 Apr;104(4):1133-8.

34. Verma A, Lalchandani A, Giri R, Agarwal S, Priyadarshi Bp. Evaluation Of Relation Between Spontaneous Bacterial Peritonitis And Serumascites Albumin Gradient As A Prognostic Risk Factor In Chronic Liver Disease. J Assoc Physicians India. 2016 Jan;64(1):48.

35. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs Ak. Bacterial Infection Is Independently Associated With Failure To Control Bleeding In Cirrhotic Patients With Gastrointestinal Hemorrhage. Hepatology. 1998 May;27(5):1207-12.

36. Bernard B, Cadranel Jf, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic Significance Of Bacterial Infection In Bleeding Cirrhotic Patients: A Prospective Study. Gastroenterology. 1995 Jun;108(6):1828-34.

37. Khan Ma, Kamal S, Khan S, Lee Wm, Howden Cw. Systematic Review And Meta-Analysis Of The Possible Association Between Pharmacological Gastric Acid Suppression And Spontaneous Bacterial Peritonitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov;27(11):1327-36.

38. Gupta R, Misra Sp, Dwivedi M, Misra V. Spontaneous Bacterial Peritonitis In Malignant Ascites. Indian J Gastroenterol. 1990 Jul;9(3):239.

39. Kurtz Rc, Bronzo Rl. Does Spontaneous Bacterial Peritonitis Occur In Malignant Ascites? Am J Gastroenterol. 1982 Mar;77(3):146-8.

40. Tafur Aj, Quevedo F. Do We See Spontaneous Bacterial Peritonitis In Patients With Malignant Ascites? Acta Gastroenterol Latinoam. 2005;35(3):196-7.

41. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Et Al. Peritoneal Carcinomatosis. World J Gastroenterol. 2013 Nov 7;19(41):6979-94.

42. Malignant Effusions,Lola A. Fashoyin-Aje Julie R. Brahmer Abeloff's Clinical Oncology, 54, 794-805.E4

43. Cattau El, Benjamin Sb, Knuff Te, Et Al: The Accuracy Of The Physical Examination In The Diagnosis Of Suspected Ascites. Jama 1982; 247: Pp. 1164-1166

44. Nadomi J, Cello Jp, And Koch J: Ultrasonographic Determination Of Ascitic Volume. Hepatology 1996; 24: Pp. 549-551

45. Runyon Ba: Management Of Adult Patients With Ascites Caused By Cirrhosis. Hepatology 1998; 27: Pp. 264-272

46. Runyon Ba, Hoefs Jc, And Morgan Tr: Ascitic Fluid Analysis In Malignancy-Related Ascites. Hepatology 1988; 8: Pp. 1104-1109

47. Kurtz Rc, Bronzo Rl. Does Spontaneous Bacterial Peritonitis Occur In Malignant Ascites?. Am J Gastroenterol. 1982 Mar;77(3):146-8

48. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim Et Al Randomized-Controlled Trial Of Rifaximin Versus Norfloxacin For Secondary Prophylaxis Of Spontaneous Bacterial Peritonitis .Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016 Dec;28(12):1450-1454.

49. Assem M, Elsabaawy M, Abdelrashed M, Elemam S, Et Al. Efficacy And Safety Of Alternating Norfloxacin And Rifaximin As Primary Prophylaxis For Spontaneous Bacterial Peritonitis In Cirrhotic Ascites: A Prospective Randomized Open-Label Comparative Multicenter Study. Hepatol Int. 2016 Mar;10(2):377-85.

50. Tafur A J, Quevedo F. Do We See Spontaneous Bacterial Peritonitis In Patients With Malignant Ascites? Acta Gastroenterol Latinoam - Setiembre 2005; Vol 35: Nº 3