

Factores pronósticos de mortalidad en la cirrosis hepática tras un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea. Estudio multicéntrico.



26 min.



La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección espontánea del líquido ascítico en los pacientes con cirrosis hepática o fallo hepático fulminante y ascitis. La translocación bacteriana es el mecanismo patogénico clave para el desarrollo de la PBE, en ella las bacterias de la flora intestinal, sobre todo gérmenes gram negativos, difunden a los ganglios mesentéricos y de aquí al líquido ascítico o a la circulación sistémica. A continuación les presentamos un estudio multicéntrico retrospectivo donde analizan la supervivencia a corto y largo plazo después de un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea y los factores pronósticos asociados.



Luigi Melcarne¹, Julia Sopeña³, Francisco José Martínez-Cerezo⁴, Mercedes Vergara^{1,2}, Mireia Miquel^{1,2}, Jordi Sánchez-Delgado^{1,2}, Blai Dalmau^{1,2}, Salvador Machlab¹, Dustin Portilla³, Yonaisy González-Padrón³, Mónica Real Álvarez⁴, Chantal Carpintero⁴ y Meritxell Casas¹

¹Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Parc Taulí. Universidad Autónoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona.

²CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

³Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona. Tarragona.

⁴Servicio de Aparato Digestivo. Hospital University of Sant Joan de Reus. Reus, Tarragona

REV ESP ENFERM DIG 2018;110(2):94-101

Correspondencia: Luigi Melcarne. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Parc Taulí. Universidad Autónoma de Barcelona. Parc del Taulí, 1. 08208 Sabadell, Barcelona. e-mail: lmelcarne@outlook.com

Recibido: 02/07/2017 - Aceptado: 29/08/2017



RESUMEN

Introducción: la peritonitis bacteriana espontánea es una complicación infecciosa con impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes con cirrosis.

Objetivo: analizar la supervivencia a corto y largo plazo después de un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea y los factores pronósticos asociados.

Material y métodos: estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a los pacientes ingresados por peritonitis bacteriana espontánea entre 2008 y 2013. Las variables independientes relacionadas con la mortalidad se analizaron mediante regresión logística. Se analizó el poder pronóstico de los índices Child Pugh, MELD y Charlson mediante curva de ROC.

Resultados: fueron incluidos 159 pacientes. El 72% fueron hombres con una edad media de 63,5 años y con una puntuación MELD de 19 (DE $\pm$ 9,5). La mortalidad a los 30 días, 90 días, al año y a los dos años fue del 21%, 31%, 55% y 69%, respectivamente. La encefalopatía hepática ($p=0,008$; OR 3,5; IC 95% 1,4-8,8) y la función renal ($p=0,026$; OR 2,7; IC 95% 1,13-16,7) fueron factores independientes de mortalidad a corto y largo plazo. El MELD fue un buen indicador de supervivencia a corto y largo plazo (área bajo la curva [AUC] 0,7; IC 95% 1,02-1,4). El índice de Charlson se relacionó con la mortalidad a largo plazo (AUC 0,68; IC 95% 0,6-0,77).

Conclusiones: en la peritonitis bacteriana espontánea la mortalidad a corto y largo plazo sigue siendo elevada. Los principales factores pronósticos de mortalidad son el deterioro de la función hepática y renal. El MELD y el índice

de Charlson son unos buenos indicadores de supervivencia.

Palabras clave: Peritonitis bacteriana espontánea. Cirrosis hepática. Mortalidad. Insuficiencia renal aguda. Encefalopatía hepática. Inhibidores de la bomba de protones. Profilaxis antibiótica.

INTRODUCCIÓN

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE), descrita por Conn en 1964 (1), es una infección espontánea del líquido ascítico en los pacientes con cirrosis hepática o fallo hepático fulminante y ascitis (2).

La translocación bacteriana es el mecanismo patogénico clave para el desarrollo de la PBE (3): las bacterias de la flora bacteriana intestinal, sobre todo gérmenes gram negativos, difunden a los ganglios mesentéricos y de aquí al líquido ascítico o a la circulación sistémica.

La PBE tiene un impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes con cirrosis (4). Diversos factores pronósticos se han asociado con la mortalidad en estos pacientes, entre ellos el fracaso renal agudo, la insuficiencia hepatocelular, la bacteriemia, el *shock*, las infecciones nosocomiales (5) y el retraso en el diagnóstico (6).

La PBE presenta una mortalidad intrahospitalaria de en torno al 20-30% (7,8) y, a pesar de los progresos en el manejo de estos pacientes como las medidas preventivas, el diagnóstico precoz y la adecuada terapéutica, la mortalidad al año sigue siendo alta, hasta llegar al 50% en algunas series publicadas

(9,10).

El objetivo principal de nuestro trabajo fue evaluar de forma multicéntrica la supervivencia a corto y largo plazo de los pacientes con cirrosis tras un primer episodio de PBE y los factores pronósticos asociados. Asimismo, se estudió el poder pronóstico de los índices habitualmente utilizados en la práctica clínica como la escala de Child Pugh (CPT), el Model for End-Stage Liver Disease (MELD) y el índice de comorbilidad de Charlson (CCI).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que analiza las altas hospitalarias de los pacientes con cirrosis hepática y diagnóstico principal o secundario de PBE, en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Se ha realizado el seguimiento de los pacientes hasta dos años después del diagnóstico. Se

incluyeron todos los casos consecutivos registrados en tres hospitales de Cataluña: Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona y Hospital Universitari Sant Joan de Reus, con una población total de referencia de aproximadamente 1.200.000 habitantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de investigación clínica del Hospital Universitari Parc Taulí (CEIC 2013/587).

Selección de pacientes

Fueron incluidos en el estudio los pacientes ingresados de forma consecutiva con diagnóstico de cirrosis hepática por criterios clínicos, analíticos o radiológicos o por biopsia hepática y con estudio bioquímico del líquido ascítico (LA) compatible con PBE (presencia de más de 250 polimorfonucleares [PMN] en LA y cultivo microbiológico positivo) o con ascitis neutrocítica con cultivo negativo (más de 250 PMN y cultivo negativo). Dado que en la práctica clínica no es habitual diferenciar entre PBE y ascitis neutrocítica con cultivo negativo, a lo largo del texto nos

referiremos de forma genérica a PBE, diferenciando las dos condiciones solo donde sea necesario.

Los criterios de exclusión fueron: a) paciente con sospecha de peritonitis bacteriana secundaria por la presencia de uno de los siguientes resultados: cultivo positivo polimicrobiano, niveles de glucosa < 50 mg/dl o signos radiológicos sugestivos; b) pacientes con bacterioascitis (cultivo del LA patológico pero recuento PMN menor de 250/cc); y c) pacientes con un episodio previo de PBE.

Variables del estudio

Se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad, sexo); clínicas (unidad de hospitalización, etiología de la cirrosis, CPT, comorbilidades asociadas, CCI, tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico, tensión arterial, temperatura y frecuencia cardíaca, complicaciones asociadas como encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta, lesión renal aguda); analíticas (leucocitos en plasma, creatinina,

Calbiotech 25(OH) Vitamina D ELISA



Enzimoinmunoensayo **sensible, robusto, adaptable** a sistemas automatizados y manuales

No requiere preparación externa de la muestra ni utiliza solventes orgánicos.

Ventajas del Ensayo

- Amplio Rango Dinámico: 0.25ng/mL a 150ng/mL
- Linealidad: 90% - 111%
- Reactividad cruzada del 100% respecto a D2 y D3



LABORATORIOS BACON S.A.I.C

Tel. +54(11) 4709-0171 / fax +54(11) 4709-2636

www.bacon.com.ar | ventas@bacon.com.ar

urea, sodio, albumina, bilirrubina, tiempo de protrombina); microbiológicas (cultivos de LA y hemocultivos, perfil de resistencia de los gérmenes aislados, infecciones comunitarias/intrahospitalarias); terapéuticas (antibiótico administrado, duración del tratamiento, dosis de albumina administrada, modificaciones terapéuticas).

Se consideraron como intrahospitalarias las infecciones de pacientes ingresados desde dos semanas antes hasta las 48 horas previas al episodio de PBE. Se definió la lesión renal aguda (*acute kidney injury*, AKI) según los criterios del Acute Kidney Injury Network (AKIN) (11).

El cálculo de CPT, MELD y CCI se realizó en el momento del diagnóstico de PBE. El CPT indica el grado de insuficiencia hepática según una escala que va de 5 a 15 de acuerdo con variables analíticas y clínicas (12). El índice MELD es un modelo matemático de predicción de supervivencia de pacientes con enfermedad hepática (13). Finalmente, el CCI es un índice pronóstico de mortalidad que considera la edad del paciente, el número y la severidad de sus comorbilidades, incluyendo patologías como cáncer, diabetes, cirrosis y cardiopatía isquémica por un total de 19 ítems (14).

En el análisis del impacto del tratamiento sobre la mortalidad, se ha considerado como fracaso del tratamiento antibiótico la presencia de resistencias bacterianas o la disminución inferior al 25% del recuento de PMN a las 48 horas.

De acuerdo con las principales guías clínicas (15), se han considerado candidatos a tratamiento con seroalbumina (SA) los pacientes con hiperbilirrubinemia (bilirrubina conjugada > 4 mg/dl) o con alteración de la función renal (creatinina sérica > 1 mg/dl).

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron como media ± desviación estándar (DE) y se compararon según el test t de Student. En caso de variables continuas con un riesgo asociado no lineal, se categorizaron las mismas por grupos de riesgo. Las variables categóricas se procesaron como porcentaje y se analizaron

usando el test de Chi-cuadrado.

Se estudió la mortalidad intrahospitalaria a corto plazo (30 y 90 días), así como a largo plazo (un año y dos años). La supervivencia global se analizó mediante la curva de Kaplan Meier, la variable dependiente fue la muerte o el trasplante hepático y el tiempo de seguimiento, hasta la aparición del evento o a los dos años del diagnóstico de PBE. En el mismo periodo de seguimiento se registró la tasa de recidiva de la PBE.

Por cada intervalo de tiempo (30 días, 90 días, un año y dos años) se realizó un análisis univariado según regresión logística. Se consideraron estadísticamente significativas las variables con una $p < 0,05$. Posteriormente, las variables con $p < 0,2$ en el estudio univariado se compararon según el test de rangos logarítmicos en un estudio multivariado. Se buscaron los factores pronósticos independientes a corto (30 y 90 días) y largo plazo (un año y dos años), que se consideraron estadísticamente significativos para $p < 0,05$. Posteriormente se procedió a estudio según el test de regresión logística y por curva de Kaplan Meier.

Se analizó el poder pronóstico a corto y largo plazo del CPT, del MELD y del CCI. En el caso del CPT, se mantuvo la división en Child A, B y C. MELD y CCI se categorizaron en grupos homogéneos y comparables por número de pacientes. Para el MELD se crearon los grupos MELD < 15, MELD 15-21 y MELD ≥ 22. Para el CCI se identificaron los grupos CCI 1-4, CCI 5-7 y CCI ≥ 8. Se realizó una curva ROC con los puntos de corte de sensibilidad y especificidad con mejor discriminación de supervivencia para los tres índices. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales

En total, fueron incluidos 159 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión del estudio. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. La mayoría de pacientes fueron hombres (71,7%) con una

edad media de 63,5 años (DE ± 13,3).



Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes incluidos

Variables	Media (± DE) o n (%)
Variables demográficas	
Sexo	
Hombres	114 (71,7)
Mujeres	45 (28,3)
Edad (años)	63,53 (± 13,288)
Etiología cirrosis	
Alcohol	76 (47,8)
Hepatitis crónica C	41 (25,8)
VHC + OH	16 (10,1)
Hepatitis crónica B	5 (3,1)
VHB + OH	3 (1,9)
Otras	18 (11,3)
Comorbilidades asociadas	
Diabetes mellitus	41 (25,8)
Insuficiencia renal crónica	33 (20,8)
Hepatocarcinoma	29 (18,2)
VIH	5 (3,1)
Tratamiento en el momento del ingreso	
Diuréticos	92 (57,9)
Inhibidores de la bomba de protones	83 (52,2)
Beta-bloqueantes	63 (39,5)
Rifaximina	22 (13,8)
Norfloxacino	12 (7,5)
Unidad de hospitalización	
Hepatología/otras	132/27 (83/27)
Lugar de adquisición infección	
Intrahospitalarias/comunitarias	40/119 (25,2/74,8)
Scores	
Child-Pugh (A/B/C)	23/68/68 (14,5/42,8/42,8)
MELD	19,37 (± 9,4)
CCI	6,12 (± 2,54)

(Continúa en la columna siguiente)

Al ingreso, el 21% de los pacientes recibía profilaxis primaria de PBE con norfloxacino (7,5%) o tomaba rifaximina por episodios previos de encefalopatía hepática (13,5%).



Tabla 1 (Cont.). Características clínicas y analíticas de los pacientes incluidos

Resumen resultados estudio descriptivo de variables demográficas, clínicas, analíticas y microbiológicas. OH: alcohol; VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiencia renal

crónica; CHC: carcinoma hepatocelular; VIH: virus inmunodeficiencia humana; IBP: inhibidores bomba de protones; EH: encefalopatía hepática; HDA: hemorragia digestiva alta; AKI: *acute kidney injury*; TAM: tensión arterial media.

Variables	Media (± DE) o n (%)
Complicaciones al ingreso	
EH	50 (31,4)
HDA	16 (10)
AKI	50 (31,4)
Tensión arterial media	80 (± 22,47)
Temperatura > 37,5 °C	33 (20,8)
Laboratorio	
Leucocitos en sangre (mm³)	9.649,31 (± 6.912,74)
Creatinina sérica (mg/dl)	1,45 (± 1,19)
Urea sérica (mg/dl)	73,09 (± 52,01)
Na+ (mEq/l)	133,46 (± 5,4)
TP (ratio)	9,64 (± 23,14)
Albumina sérica (g/dl)	6,22 (± 9,14)
Bilirrubina total (mg/dl)	4,46 (± 6,34)
Cultivos LA positivos (n/%)	59 (37,1)
E. coli	18 (11,3)
Enterococcus spp	6 (3,8)
K. pneumoniae	4 (2,5)

S. aureus	3 (1,9)
P. aeruginosa	2 (1,2)
BLEAs	2 (1,25)
Otros	24 (15,1)
Hemocultivos positivos (n/%)	18 (11,3)
E. coli	8 (5)
Enterococcus spp	2 (1,3)
P. aeruginosa	1 (0,6)
S. aureus	1 (0,6)
Otros	7 (4,4)
Antibiótico pautado (n/%)	
Cefalosporina	127 (79,9)
Carbapenem	15 (9,4)
Piperacilina-tazobactam	4 (2,5)
Amoxicilina-ácido clavulánico	2 (1,3)
Otros	11 (6,9)
Resistencias (n)	
Amoxicilina- ácido clavulánico	6
Ciprofloxacino	1
Ceftriaxona	3
Otras	7
Múltiples	17

En todos los casos de PBE comunitaria, la paracentesis fue realizada en las

primeras 24h de la consulta a Urgencias o a Hospital de Día. El diseño del estudio no permitió valorar el retraso en el diagnóstico en los pacientes ingresados.

En el momento del diagnóstico, el 56% de los pacientes presentaba alguna complicación, siendo la más habitual la encefalopatía hepática seguida por una AKI. Según la clasificación AKIN: el 54,5% presentó AKIN 1; el 30,9%, AKIN 2, y el 14,5%, AKIN 3.

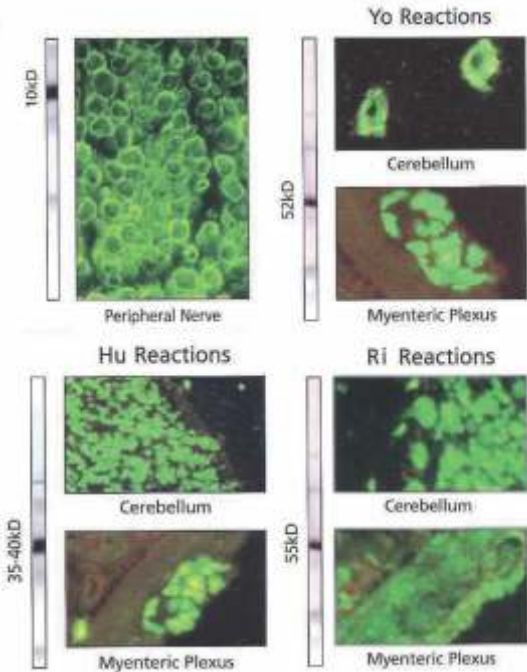
El 86,8% (138) de los pacientes recibió reexpansión con SA. De estos, 102 tenían al momento del diagnóstico una creatinina igual o superior a 1 mg/dl y/o bilirrubina mayor de 4 mg/dl. A 21 pacientes no se les administró SA. En 12 de estos casos se trató de pacientes con indicación para reexpansión.

El estudio microbiológico del LA fue positivo en 59 casos (37%); en los restantes casos se trató de ascitis neutrocítica con cultivo negativo. En 18 casos (11%) se detectó bacteriemia (Tabla 1).



AUTOINMUNIDAD

- Neuropatías
- Anticocleares
- Antígenos Extraíbles
- Improntas
- inmunofluorescencia
- Automatización



El antibiótico se empezó en las primeras 24 horas del diagnóstico en 156 (98%) pacientes. Se administró el tratamiento en media durante 8,3 días (DE $\pm$ 4,2). La tasa de fracaso del tratamiento antibiótico fue del 35%, en 32 pacientes por falta de mejoría bioquímica significativa a las 48 horas. En 23 casos se ajustó la cobertura a antibiograma.

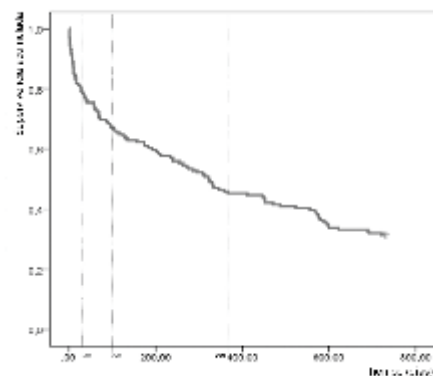
Análisis de mortalidad

La mortalidad intrahospitalaria fue del 23%. La mortalidad a los 30 días, 90 días, un año y dos años fue, respectivamente, del 21%, 31%, 55% y 68,8%. La supervivencia media a los dos años de seguimiento fue de 368 días (DE $\pm$ 23,8) (Fig. 1). Cuatro pacientes fueron trasplantados durante el seguimiento.

A pesar de que todos los pacientes fueron dados de alta con profilaxis antibiótica, la tasa de recidiva fue del 22%.



Fig. 1. Supervivencia global acumulada de la cohorte de pacientes a los dos años de seguimiento.



Análisis de la mortalidad a corto plazo (30 y 90 días)

Los factores pronósticos en el estudio univariado se resumen en la tabla 2. La insuficiencia renal crónica, la unidad de hospitalización y el desarrollo de encefalopatía hepática o de AKI fueron factores pronósticos de la mortalidad a corto plazo. La bacteriemia aumentó la mortalidad a los 30 días ($p = 0,007$) pero no a los 90.

De los parámetros analíticos

examinados, la concentración de leucocitos en plasma se relacionó significativamente con la mortalidad a los 30 días ($p = 0,012$) pero sin seguir una distribución lineal. Se categorizó la variable continua en tres grupos: a) leucocitos en el intervalo de normalidad; b) leucopenia (leucocitos $< 4.500/\text{mm}^3$); y c) leucocitosis ($> 11.000/\text{mm}^3$). A los 30 días, la leucopenia y la leucocitosis disminuían la supervivencia (leucocitosis OR 4,78, IC 95% 1,8-12,24, $p = 0,002$; leucopenia OR 3,44, IC 95% 1,8-12,6, $p = 0,026$), sin que hubiera diferencias en la mortalidad entre pacientes con leucocitosis o con leucopenia ($p = 0,57$).

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a corto plazo entre los pacientes que recibieron o no reexpansión con SA (a los 30 días $p = 0,43$ y a los 90 días $p = 0,84$).

En el subanálisis de la mortalidad en función de la indicación del tratamiento con SA, el grupo de pacientes que recibieron reexpansión sin tener indicación presentaron una mortalidad significativamente inferior respecto a los casos en los cuales se administró SA según indicación clínica o que no recibieron SA (a los 30 días OR 0,08, IC 95% 0,01-0,63, $p = 0,003$; a los 90 días OR 0,15, IC 95% 0,04-0,51, $p = 0,001$). La supervivencia media a los 90 días fue de 65,2 días (DE 3,1) contra 86,6 (DE 2,5 $p = 0,001$).

La mortalidad a corto plazo fue superior en los casos de fracaso del tratamiento antibiótico (a los 30 días OR 3,4, IC 95% 1,54-7,48, $p = 0,002$; a los 90 días OR 4,4, IC 95% 2,15-9, $p = 0,001$), independientemente de la causa del cambio de antibiótico.

El fracaso del tratamiento antibiótico se relacionó significativamente con el riesgo de bacteriemia (OR 3,4, IC 95% 1,23-9,71, $p = 0,01$).

En el análisis multivariado (Tabla 3), resultaron factores independientes de mortalidad a los 30 días la presencia de leucopenia o leucocitosis, la encefalopatía hepática, la urea sérica elevada y la unidad de hospitalización. A los 90 días, la urea y la unidad de hospitalización siguen siendo factores independientes, junto con la edad, la temperatura $> 37,5^\circ\text{C}$, la creatinina y la

bilirrubina sérica.

Análisis de la mortalidad a largo plazo (1 y 2 años)

En el estudio univariado de la mortalidad a largo plazo (Tabla 2) destaca una mayor mortalidad en los pacientes que recibían tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) ($p = 0,02$). Si consideramos los casos en tratamiento con antibióticos crónico (norfloxacino o rifaximina) como un único grupo, la descontaminación intestinal produjo un efecto protector: al año, OR 0,32 (IC 95% 0,13-0,78, $p = 0,012$); y a los dos años, OR 0,25 (IC 95% 0,083-0,76, $p = 0,015$).

A los dos años de seguimiento, no se encontró un aumento significativo de mortalidad en los pacientes que presentan recidiva de PBE (OR 0,5, IC 95% 0,23-1,10, $p = 0,89$). No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo entre los pacientes que recibieron o no reexpansión con SA (al año $p = 0,7$ y a los dos años $p = 0,8$).

La supervivencia al año fue de 209,8 días (DE 14,3) en los pacientes que recibieron reexpansión con SA sin tener indicación, frente a 291,1 días (DE 18,8) en los casos en los cuales se administró SA según indicación clínica o que no recibieron ($p = 0,009$; OR 0,37, IC 95% 0,17-0,82, $p = 0,01$). No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes a los que no se les administró SA o bien que recibieron reexpansión según indicación ($p = 0,5$).

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo de los pacientes que presentaron fracaso del tratamiento antibiótico ($p = 0,79$ al año; $p = 0,94$ a los dos años).

La edad y la encefalopatía hepática en el momento del diagnóstico fueron los factores independientes predictivos de mortalidad al año y a los dos años (Tabla 3).

Valoración de índices pronósticos

A los 30 días, ni el CPT ($p = 0,25$) ni el CCI ($p = 0,93$) se relacionaron significativamente con la mortalidad, si bien hubo una ten-

Nuestro UNIVERSO

TDR-X60
mindray



evidence
INVESTIGATOR
RANDEX



VirClia
vincell



Alegria
GRANBIO



ba bioars

Theia-i
MagnLis



Idylla
BIOCARTIS



SARA
DIA, PRO



Omlipo
GOL SITE



Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina - Tel: +5411 4555 4601
Mail: pl@bioars.com.ar - Web: www.bioars.com.ar





Tabla 2. Estudio univariado de factores pronósticos de mortalidad

Resumen resultados de estudio univariado de factores pronósticos de mortalidad a corto y largo plazo de las variables demográficas, clínicas, analíticas y microbiológicas. Ns: no significativo; DM: diabetes mellitus; VIH: virus inmunodeficiencia humana; IRC: insuficiencia renal crónica; CHC: carcinoma hepatocelular; IBP: inhibidores bomba de protones; EH: encefalopatía hepática; HDA: hemorragia digestiva alta; AKI: acute kidney injury; LA: líquido ascítico; TP: tiempo protrombina.

Variables	30 días		90 días		1 año		2 años	
	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)
Variables demográficas								
Sexo (hombres/mujeres)	0,67	Ns	0,54	Ns	0,014	2,43 (1,19-4,94)	0,14	Ns
Edad (años)	0,22	Ns	0,001	1,05 (1,02-1,08)	0,001	1,05 (1,02-1,08)	0,003	1,04 (1,01-1,07)
Etiología cirrosis	0,1	Ns	0,75	Ns	0,53	Ns	0,34	Ns
Comorbilidades asociadas								
DM	0,124	Ns	0,26	Ns	0,6	Ns	0,66	Ns
VIH	0,96	Ns	0,58	Ns	0,8	Ns	0,58	Ns
IRC	0,004	3,44 (1,47-8,02)	0,001	4,15 (1,86-9,26)	0,022	2,66 (1,15-6,18)	0,07	Ns
CHC	0,62	Ns	0,09	Ns	0,002	5,1 (1,83-14,2)	0,07	Ns
Tratamiento al ingreso								
Beta-bloqueantes	0,44	Ns	0,14	Ns	0,25	Ns	0,18	Ns
IBP	0,48	Ns	0,51	Ns	0,016	2,18 (1,15-4,12)	0,016	2,32 (1,16-4,61)
Norfloxacino	0,25	Ns	0,88	Ns	0,15	Ns	0,7	Ns
Rifaximina	0,8	Ns	0,96	Ns	0,07	Ns	0,027	0,18 (0,042-0,82)
Diuréticos	0,97	Ns	0,98	Ns	0,23	Ns	0,5	Ns
Unidad de hospitalización								
Hepatología/otras	0,001	5,2 (2,13-12,69)	0,001	4,19 (1,77-9,91)	0,17	Ns	0,49	Ns
Lugar de adquisición infección								
Intrahospitalarias/comunitarias	0,22	Ns	0,18	Ns	0,74	Ns	0,82	Ns
Complicaciones al ingreso								
EH	0,001	4,34 (1,94-12,02)	0,04	2,09 (1,03-4,24)	0,003	3,14 (1,48-6,05)	0,02	2,56 (1,12-5,89)
HDA	0,28	Ns	0,58	Ns	0,89	Ns	0,56	Ns
AKI	0,002	3,52 (1,59-7,79)	0,001	5,78 (2,77-12,08)	0,014	2,49 (1,2-5,19)	0,05	2,24 (1-5,03)
Cultivos LA positivos	0,89	Ns	0,85	Ns	0,07	Ns	0,02	2,27 (1,12-4,56)
Hemocultivos positivos	0,007	4,32 (1,49-12,54)	0,07	Ns	0,32	Ns	0,36	Ns
TAM	0,77	Ns	0,57	Ns	0,59	Ns	0,81	Ns
Temperatura (> 37,5 °C)	0,37	Ns	0,029	3,11 (1,12-8,61)	0,11	Ns	0,36	Ns
Laboratorio								
Leucocitos en sangre (mm ³)	0,012		0,1	Ns	0,9	Ns	0,43	Ns
Creatinina sérica (mg/dl)	0,001	1,76 (1,26-2,48)	0,001	1,92 (1,33-2,79)	0,03	1,46 (1,03-2,08)	0,27	Ns
Urea sérica (mg/dl)	0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,001	1,02 (1,01-1,02)	0,003	1,01 (1,00-1,02)	0,04	1,01 (1,01-1,02)
Na ⁺ (mEq/l)	0,9	Ns	0,8	Ns	0,36	Ns	0,16	Ns
TP (ratio)	0,24	Ns	0,12	Ns	0,008	0,97 (1,01-1,02)	0,61	Ns
Albumina sérica (g/dl)	0,95	Ns	0,75	Ns	0,69	Ns	0,36	Ns
Bilirrubina total (mg/dl)	0,03	1,05 (1-1,11)	0,06	Ns	0,86	Ns	0,63	Ns

dencia a una mayor supervivencia en los pacientes con Child A. Sin embargo, el MELD resultó ser buen predictor de mortalidad a corto plazo (OR 1,067, IC 95% 1,023-1,4, p = 0,002). La supervivencia con un MELD ≥ 15 fue de 24,4 días (DE 0,95) respecto de los pacientes con un MELD < 15, en los cuales fue de 28,5 días (DE 0,8) (p < 0,005). En el análisis mediante curva de ROC, el área bajo la curva para la mortalidad a corto término fue de 0,71 (IC 95% 0,63-0,79, p = 0,001), siendo el punto de corte óptimo un MELD de 16,5.

A los dos años, los tres índices resultaron predictores de mortalidad: CPT (p = 0,03), CCI (p = 0,001) y MELD (p = 0,021) según

el análisis por curvas de Kaplan Meier.

El análisis de supervivencia (Fig. 2) evidenció que el MELD seguía siendo un factor predictor de mayor mortalidad en los pacientes con puntuación ≥ 15, AUC 0,63 (IC 95% 0,53-0,72, p = 0,008).

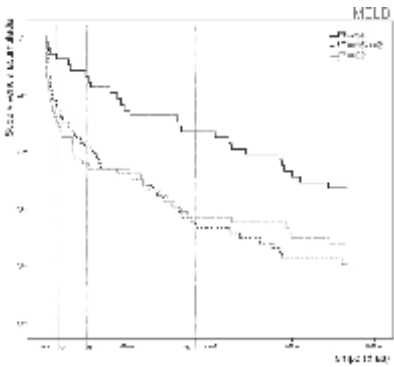
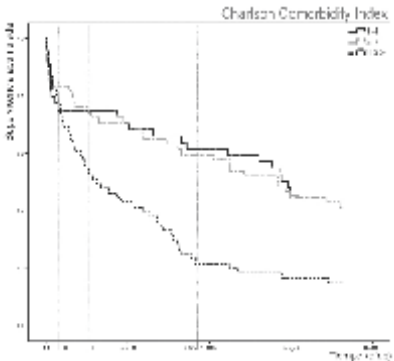
La supervivencia por CCI fue peor en los casos con CCI ≥ 8 (p = 0,001), sin diferencias entre los pacientes con un CCI inferior (p = 0,79). La supervivencia media a los dos años de seguimiento fue de 447 días (DE 30,3) para los pacientes con CCI < 8 y de 240 días (DE 32,3) para aquellos con CCI ≥ 8 (p = 0,001). La curva de análisis ROC presentó un

AUC de 0,68 (IC 95% 0,6-0,77, p = 0,001), siendo un CCI de 7,5 el punto de corte óptimo según el índice de Youden.

Finalmente, el análisis del CPT como factor pronóstico de supervivencia a largo plazo mostró que los pacientes Child C tienen una mortalidad superior a los Child A (p = 0,011). Los pacientes Child B tienen un comportamiento dual: en los primeros meses tienen una mortalidad muy similar a la de los pacientes Child C; posteriormente, la curva de supervivencia se hace menos pendiente, por lo que, a pesar de una clara tendencia, la supervivencia de los pacientes Child B no resultó estadísticamente superior a la de los pacientes Child A (p = 0,2). El análisis ROC del CPT, considerado como variable continua, no presenta significación estadística (AUC 0,58, p = 0,08).



Fig. 2. Supervivencia acumulada a los dos años de seguimiento categorizada según MELD, el índice de comorbilidad Charlson y la escala Child Pugh.



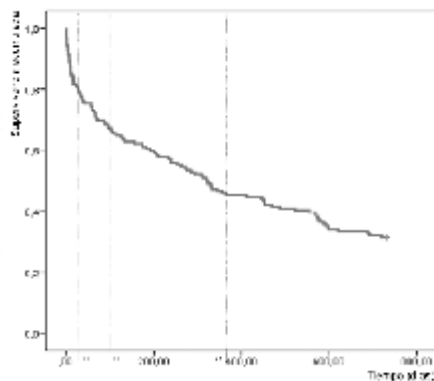


Tabla 3. Estudio multivariado mortalidad a corto y largo plazo

CHC: carcinoma hepatocelular; IBP: inhibidores bomba protónica; AKI: acute kidney injury; EH: encefalopatía hepática; TP: tiempo protrombina.

	Sig.	OR	IC 95% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
30 días				
Leucocitosis/leucopenia	0,004	5,016	1,685	14,929
EH	0,002	4,942	1,835	13,307
Urea	0,002	1,014	1,005	1,024
Unidad hospitalización	0,004	4,692	1,646	13,373
90 días				
Edad	0	1,088	1,042	1,135
Unidad hospitalización	0	9,261	2,709	31,661
T > 37,5 °C	0,026	4,914	1,211	19,948
Creatinina	0,029	0,513	0,282	0,932
Urea	0	1,03	1,014	1,046
1 año				
Edad	0,025	1,04	1,005	1,077
Sexo masculino	0,002	4,65	1,797	12,031
CHC	0,004	6,652	1,859	23,797
IBP	0,004	3,574	1,52	8,405
AKI	0,026	2,798	1,13	6,932
EH	0	6,38	2,437	16,706

2 años				
Edad	0,003	1,045	1,015	1,076
Rifaximina	0,034	0,174	0,034	0,874
EH	0,008	3,496	1,387	8,809

DISCUSIÓN

Un primer episodio de PBE modifica el curso natural de la cirrosis. Las infecciones del LA en los pacientes cirróticos se asocian a cambios sistémicos que se mantienen tras la resolución del cuadro agudo (4). A pesar de los progresos en el tratamiento, nuestro estudio confirma que la mortalidad por PBE sigue siendo elevada, sobre todo si el episodio se asocia a un empeoramiento de la función hepática y renal.

Distintas publicaciones muestran que la función hepática es una variable determinante en la mortalidad de los pacientes con PBE (16-18). En nuestro estudio, el desarrollo de encefalopatía hepática, que traduce clínicamente un



Test rápido, sin dieta previa y de un solo paso, para detección de Sangre Oculta en Materia Fecal

Prueba inmunocromatográfica Actim® Fecal Blood Test para detectar sangre oculta en materia fecal. Método rápido, de fácil uso e higiénico. Específico para hemoglobina humana, no requiere dieta previa. El kit incluye todo el material requerido para el ensayo.

actim®
FECALBLOOD



Actim® Fecal Blood

Allende 3274 (C1417BMV)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4639 3488
Fax: (54 11) 4639 6771
etcventa@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar



deterioro de la función hepática, se confirma como un factor de riesgo independiente que aumenta la mortalidad a corto y largo plazo.

Tandon y cols. (7) demostraron que el empeoramiento de la función renal era el factor que con mayor consistencia determinaba un peor pronóstico en la PBE (5). Múltiples publicaciones han confirmado que la reexpansión con SA disminuye la incidencia de fracaso renal y la mortalidad (15,19-21). En nuestro estudio, donde la mayoría de los casos recibieron reexpansión con SA, los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica o que presentaron un AKI en el momento del diagnóstico de PBE tuvieron peor supervivencia. Según nuestros resultados, no solo el desarrollo de un AKI es un predictor de mortalidad a largo plazo, sino que una elevación de la urea sérica es un factor independiente de mortalidad a corto plazo. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en los pacientes con distintos grados de AKI.

Actualmente, se consideran candidatos a reexpansión con SA los pacientes diagnosticados de PBE con alteración de la función renal (creatinina sérica mayor o igual a 1 mg/dl) o hiperbilirrubinemia (bilirrubina sérica superior a 4 mg/dl) (15). En nuestra serie, el 87% de los pacientes recibieron reexpansión con SA, en la gran mayoría de los casos de acuerdo con las guías de la European Association for the Study of the Liver (EASL) (15), sin que se encontraran diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron SA y los que no. Nuestro estudio demuestra que los pacientes que recibieron reexpansión sin tener clara indicación presentaron mayor supervivencia respecto a los pacientes en los que no se administró SA o bien, que presentaron indicación para reexpansión. Estos resultados podrían indicar un beneficio de la SA en todos los pacientes con PBE, independientemente de la función renal o de la hiperbilirrubinemia.

El fracaso del tratamiento antibiótico influencia únicamente la supervivencia a los 30 días, probablemente porque aumenta el riesgo de bacteriemia.

La profilaxis primaria con norfloxacin disminuye la incidencia de PBE (22) y mejora el pronóstico (23). Según los resultados de

nuestro estudio, la descontaminación intestinal primaria podría tener unos efectos beneficiosos sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes con PBE. En el estudio multivariado, tomar rifaximina es un factor protector independiente a los dos años. Probablemente, tal y como se describe en un estudio experimental (24), la rifaximina, dado que modifica la flora bacteriana intestinal, conlleva una menor endotoxemia y por ello, una mejor funcionalidad hepática.

A pesar de ser un tema debatido, estudios recientes relacionan el uso de IBP con un aumento de la incidencia de infecciones del líquido ascítico (25-28). En este trabajo se evidencia un incremento significativo de la mortalidad al año en aquellos pacientes en tratamiento con IBP, probablemente debido a que la disminución de la acidez gástrica podría facilitar el crecimiento bacteriano (29). A pesar de esto, falta evidencia suficiente para desaconsejar el uso de IBP en los pacientes con cirrosis (30).

Solo el 11% de los pacientes de nuestro estudio presentaron bacteriemia en el momento del diagnóstico, respecto al 30-50% descrito en la literatura (31). Sin embargo, nuestros resultados confirman los obtenidos por Cho y cols. (32), que describieron la bacteriemia como una variable independiente de mortalidad intrahospitalaria, siendo en nuestro caso un factor pronóstico de mortalidad a corto plazo.

Otro factor de riesgo independiente de mortalidad es la unidad de hospitalización. Este dato es esperable si consideramos que casi todos los pacientes que no ingresaron en un servicio de aparato digestivo fueron atendidos por unidades de cuidados intensivos, lo que indica inestabilidad hemodinámica o fallo orgánico que precisó soporte específico.

Las recidivas de PBE en pacientes que no realizan profilaxis secundaria se acercan al 70%, mientras que el tratamiento con norfloxacin puede bajar esta tasa hasta el 20% (33). En nuestro estudio, todos los pacientes fueron dados de alta con tratamiento profiláctico y la tasa de recidiva de PBE fue del 22% en acuerdo con la literatura.

Un dato novedoso de nuestro estudio es el hecho de incluir el CCI entre los factores pronósticos de los pacientes con PBE. La supervivencia no depende únicamente de la función hepática (MELD y CPT), sino también del contexto clínico del paciente y de sus comorbilidades. Estos resultados ofrecen una nueva interpretación de los índices habitualmente utilizados en la práctica clínica. Así, el MELD es un buen predictor de supervivencia a corto y a largo plazo en los pacientes con PBE. El CCI es útil como escala pronóstica a largo plazo. Mientras que el CPT carece de la suficiente precisión estadística para que sea posible utilizarlo como índice pronóstico en los episodios de PBE. Sería deseable un nuevo índice pronóstico específicamente diseñado para los pacientes con PBE que incluya estas distintas variables.

Las limitaciones de nuestro estudio proceden del diseño del mismo. No obstante, la revisión exhaustiva de los casos, su carácter multicéntrico y el tamaño de la muestra compensarían esta limitación. Otra limitación del estudio deriva de la ausencia de un protocolo terapéutico común entre los tres centros.

Por otro lado, no ha sido posible valorar la existencia de retraso en el diagnóstico en los pacientes ingresados.

En conclusión, nuestro estudio muestra que, a pesar de las mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento, la PBE presenta una mortalidad alta a corto y largo plazo, siendo el deterioro de la función hepática y renal los principales factores pronósticos de mortalidad.

La reexpansión con SA podría suponer un beneficio para todos los pacientes con PBE, independientemente de la función renal y hepática. El MELD y el CCI pueden ser utilizados como índices pronósticos de mortalidad en los pacientes con PBE.



BIBLIOGRAFÍA

Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis by enteric organism. A



Alere™ i

Resultados moleculares en
menos de 15 minutos.

Alere™ i Influenza A & B

Alere™ i RSV

Alere™ i Strep A*

ALERE ES AHORA ABBOTT

Para más información visite www.alere.com o
contactese con su Representante.

- relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964;60:568-80.
- Dever JB, Sheikh MY. Review article: Spontaneous bacterial peritonitis: bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1116-31.
- Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41(3):422-33.
- Ra G, Tsien C, Renner EL, et al. The negative prognostic impact of a first ever episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis and ascites. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(10):858-65.
- Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(3):260-5.
- Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1436-42.
- 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;96(4):1232-6.
- Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, et al. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: A new predictive model. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(12):1176-81.
- Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL, et al. Ascites: Aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(8):970-4.
- Merino Rodríguez B, Núñez Martínez O, Díaz Sánchez A, et al. Prognostic value of a spontaneous bacterial peritonitis episode in cirrhotic patients in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31(9):560-5.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11(2):1.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
- Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797-805. DOI: 10.1002/hep.21563
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
- European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417.
- Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2015;35(9):2121-8.
- Tandon P, Kumar D, Seo YS, et al. The 22/11 risk prediction model: A validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1473-9.
- Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(2):131-9.
- Jalan R, Fernández J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60(6):1310-24.
- Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):302-11.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341(6):403-9.
- Cohen MJ, Sahar T, Benenson S, et al. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):Cd004791.
- 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):818-24.
- Odena G, Miquel M, Serafin A, et al. Rifaximin, but not growth factor 1, reduces brain edema in cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2084-91.
- Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, et al. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Liver Int* 2009;29(8):1189-93.
- Min YW, Lim KS, Min BH, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: A propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(6):695-704.
- Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(2):235-42.
- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146(7):1680-90.e1.
- Van Vlerken LG, Huisman EJ, Van Hoek B, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Role of proton pump inhibitors and intestinal permeability. *Eur J Clin Invest* 2012;42(7):760-7.
- De la Caba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: A review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(4):207-24.
- Pelletier G, Salmon D, Ink O, et al. Culture-negative neutrocytic ascites: A less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990;10(3):327-31.
- Cho JH, Park KH, Kim SH, et al. Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Infect Dis* 2007;39(8):697-702.
- Barreales M, Fernández I. Spontaneous bacterial peritonitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103(5):255-63.