

Peritonitis bacteriana espontánea. Análisis descriptivo de 45 casos y seguimiento a 3 meses

Autor: Dr. Martín Chiaraviglio

Tutor: Dr. Juan Carlos Pendino

Estadística: Sabrina Aita

Introducción:

Las infecciones en los pacientes cirróticos se consideran una complicación frecuente y grave. La respuesta proinflamatoria generada por la liberación de citoquinas produce deterioro de la función hepática, encefalopatía y alteraciones hemodinámicas con el consecuente aumento de la presión portal con mayor riesgo de sangrado variceal y de síndrome hepatorenal. De acuerdo a lo publicado en la literatura, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la infección más frecuentemente documentada en este grupo de enfermos. Esta se define como la infección del líquido ascítico (LA) caracterizada por la ausencia de un foco infeccioso y/o inflamatorio que por contigüidad pueda alterar las características bioquímicas y microbiológicas del mismo. Ejemplos de ello serían perforaciones, abscesos intra abdominales, colecistitis, pancreatitis, etc. Esta complicación se presenta no sólo en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología con ascitis, sino también puede aparecer en otras enfermedades que cursen con ascitis y baja concentración de proteínas en el líquido ascítico, como son el síndrome nefrótico o la insuficiencia hepática aguda fulminante^{1,2}.

La llegada de microorganismos al LA se explica a partir de episodios de bacteriemias transitorias provenientes de la flora gastrointestinal habitual, a partir de un fenómeno conocido como translocación bacteriana. La alteración del sistema monocítico-macrofágico hepático permite el paso libre desde la circulación intestinal a la sistémica a través de la vena porta, prolongando así la bacteriemia. La piel, la vía urinaria y respiratoria superior pueden ser otros sitios a partir de los cuales las bacterias no entéricas alcancen la sangre y generen una PBE. La disrupción de la barrera mucocutánea ya sea por infección o métodos diagnósticos-terapéuticos (colocación de accesos vasculares, sondas vesicales) podrían generar bacteriemia y consecuentemente PBE^{8, 10, 11}.

Se ha demostrado que la actividad opsonica se correlaciona directamente con la concentración de sustancias de carácter defensivo, como las inmunoglobulinas, el complemento y la fibronectina. Por lo tanto, la concentración de proteínas del LA es el factor predictivo más importante para el desarrollo de PBE^{3,4,5}.

Las bacterias aerobias gram negativas son la responsable de la mayoría de los casos (70%), siendo la E.Coli el patógeno aislado hasta en un 50-80%. Le siguen en frecuencia los cocos gram + y en menor medida enterococos. Los cultivos de LA y/o hemocultivos suelen ser positivos hasta en un 50% de los casos^{6,9}.

Se han propuesto varios scores pronósticos en la práctica clínica, siendo los más comúnmente utilizados el Child-Pugh y MELD, este último utilizado actualmente para priorización en listas de trasplante hepático. Posteriormente surge el MELD-Na⁺ (agrega el sodio plasmático al MELD) intentando reemplazar al MELD como herramienta pronóstica

en pacientes listados para trasplante hepático, teniendo en cuenta el valor de la hiponatremia en la mortalidad de los pacientes cirróticos⁷.

En un estudio de *Ferreti y col*, la falla del tratamiento empírico, MELD elevado, sangrado variceal en la internación y la adquisición nosocomial de la PBE fueron predictores de mortalidad en la internación. En ese estudio no se recabaron datos acerca de las manifestaciones clínicas ni la evolución de los pacientes luego de la externación.

Objetivos:

1. Describir las características clínicas, epidemiológicas, demográficas y analíticas de los pacientes internados por PBE, admitidos consecutivamente en el Hospital Provincial Centenario, en el período de tiempo del estudio.
2. Analizar factores asociados a evolución clínica desfavorable.
3. Análisis de sobrevida a 3 meses de los eventos de PBE.

Pacientes y métodos

Estudio de carácter retrospectivo, descriptivo, de cohorte realizado durante el 2011 y 2014 en el Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe. Se trata de un hospital Universitario de tercer nivel de atención. Se analizaron consecutivamente pacientes cirróticos con diagnóstico de PBE que hayan cursado su internación completa en el hospital. Los datos se recabaron a través de la confección de una ficha. Se consultó en primera instancia base de datos informatizada del Servicio de Gastroenterología y posteriormente se analizaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados. A partir de los análisis de laboratorios y clínicos se confeccionaron los scores Child-Pugh, MELD y MELD-Na. Estos últimos dos valores se obtuvieron del calculador de la *Mayo Clinic* (<http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/meld-na-model>).

La totalidad de los pacientes fueron tratados con antibióticos y albúmina. La muestra para cultivo bacteriológico se tomó con técnica estéril estándar y se utilizó el sistema de detección microbiana automatizada Bact/Alert.

Para evaluación de la sobrevida a 3 meses nos basamos en el seguimiento ambulatorio y llamados telefónicos.

Definiciones:

- ✓ Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): Recuento > de 250 polimorfonucleares (PMN) en líquido ascítico asociado a cultivo positivo.
- ✓ Empiema espontáneo del cirrótico: Recuento > a 250PMN en líquido pleural asociado a cultivo positivo con características bioquímicas de trasudado. Se deben excluir otras causas de derrame pleural como cardiogénica o derrame paraneumónico.
- ✓ Peritonitis bacteriana secundaria: Aislamiento polimicrobiano en cultivos, glucosa consumida, LDH de líquido ascítico > a LDH sérica, foco infeccioso intraabdominal asociado y proteínas totales aumentadas.
- ✓ Neutroascitis: Recuento >250 polimorfonucleares (PMN) en líquido ascítico con cultivo negativo
- ✓ Bacterioascitis: Recuento < a 250 en líquido ascítico con cultivo positivo.

- ✓ Peritonitis bacteriana espontanea adquirida en la comunidad: Aquella infección diagnosticada dentro de las primeras 48 hs de ingreso hospitalario o al momento de la admisión.
- ✓ Peritonitis bacteriana espontánea intrahospitalaria: aquella infección diagnosticada luego de las 48 hs de admisión hospitalaria, habiéndose descartado PBE al ingreso.
- ✓ Peritonitis bacteriana espontanea asociada a cuidados de salud: diagnóstico dentro de las 48 hs de admisión hospitalaria en pacientes que tuvieron contacto con el sistema de salud en los últimos 90 días (residentes de geriátricos, diálisis, internación de al menos 48 hs, paracentesis diagnósticas o evacuadoras)
- ✓ Cirrosis: El diagnóstico de cirrosis se basó en la suma de criterios en base a estudios previos, datos de laboratorio, endoscopías, ecografías, biopsias y antecedentes personales.
- ✓ Child-Pugh Score:

Criterio	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	1.0 – 1.9	2.0 – 2.9	> 2.9
Prolongación de tiempo de protrombina(s)	1 – 3	4 – 6	> 6
Albumina (g/dl)	> 3.5	2.8 – 3.4	< 2.8
Ascitis	ninguna	leve	Moderada o severa
Encefalopatía	ninguna	Grado 1- 2	Grado 3 - 4

Grado de Child-Pugh: A: 5-6 puntos; B: 7-9 puntos; C: 10-15 puntos.

- ✓ MELD score (Model of End-stage Liver Disease): En 2001 la clínica Mayo valida este score como herramienta pronóstica en pacientes cirróticos. Posteriormente se la utilizó como criterio de severidad de la hepatopatía, como herramienta objetiva para confeccionar las listas de trasplante hepático. Incluye creatinina plasmática, rango internacional normatizado (INR, de la literatura inglesa international normalized ratio) y bilirrubina.
- ✓ MELD-Na⁺: Incluye los valores de MELD agregándose el Sodio plasmático.
- ✓ Falla renal al ingreso: Creatinina (Cr) > 1,5 mg/dl o mayor del 50% de los valores de Cr previos conocidos.
- ✓ Falla renal durante la internación: Valores de Cr > 1,5 mg/dl y/o aumento del 50% de los valores del ingreso.
- ✓ Cultivos: los cultivos se consideraron positivos, cuando se pudo aislar e identificar un microorganismo en el LA o hemocultivo
- ✓ GASA: Gradiente entre la albumina sérica y la del líquido ascítico. Cuando este gradiente es > a 1,1 tiene un 90% sensibilidad para hipertensión portal como causa de la ascitis.

Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática
- ✓ Ascitis con GASA > 1,1
- ✓ Criterios de PBE, neutroascitis, bacterioascitis y empiema espontáneo del cirrótico que hayan cursado internación completa en el Hospital Centenario

Criterios de exclusión:

- ✓ Ascitis maligna
- ✓ GASA < 1,1
- ✓ Criterios de peritonitis secundaria

Análisis estadístico

Los datos fueron ordenados y analizados con el programa SPSS versión 19, realizando el análisis descriptivo de las variables estudiadas a través de frecuencias y porcentajes. Para probar la relación existente entre ciertas variables de interés se han aplicado, de acuerdo a su tipo y bajo un nivel de significación del 5% ($\alpha=0,05$), el Test de Regresión Lineal, Test Exacto de Fisher, Test t-Student y Chi-cuadrado.

RESULTADOS

Se analizaron 45 casos de PBE en un total de 39 pacientes, de los cuales un 82% fueron hombres. El 49% de los pacientes presentó una edad entre 50 y 59 años (Tabla 1, Fig. 1)

Edad	Género				Total	
	Masculino		Femenino			
	Frec	Porc	Frec	Porc	Frec	Porc
Menor a 40 años	4	10,8	4	50,0	8	17,8
Entre 40 y 49 años	5	13,5	2	25,0	7	15,6
Entre 50 y 59 años	18	48,6	1	12,5	19	42,2
60 años o más	10	27,0	1	12,5	11	24,4
Total	37	100	8	100	45	100
Porcentaje	82,2		17,8		100	

Tabla 1. Distribución de edad y género de pacientes

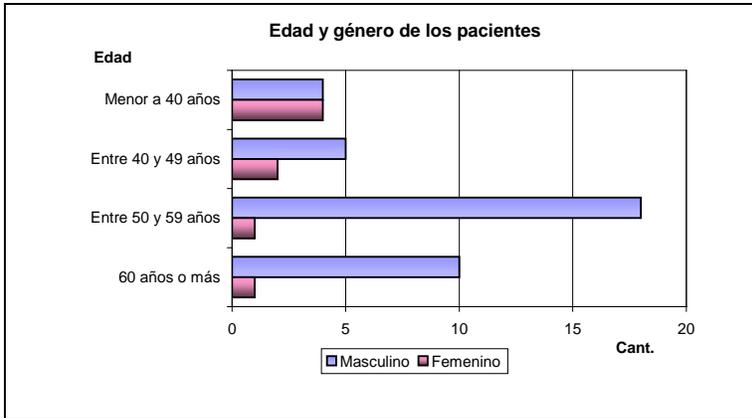


Fig. 1. Distribución de género según grupo etario.

Etiología de la cirrosis. La mayoría de los eventos tuvo como responsable de la hepatopatía al consumo de alcohol (n: 26, 58%), seguido por hepatitis C (n: 6, 13%) y hepatitis autoinmune (n: 5, 11%). (Fig. 2, Tabla 2)

Etiología de la cirrosis	Frecuencia	Porcentaje
Alcohol	26	58
VHC	6	13
Autoinmune	5	11
No filiada	3	7
Glucogenosis	2	4
Alcohol mas NASH	1	2
Hemocromatosis	1	2
Alcohol + VHC	1	2
Total	45	100

Tabla 2. Etiología de la cirrosis

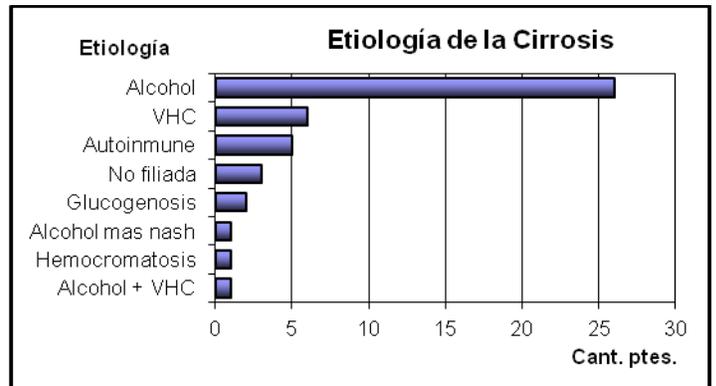


Fig. 2. Causas de cirrosis

*NASH (esteatohepatitis no alcohólica)

Del total de los eventos, 11 pacientes (24%) habían presentado algún episodio de PBE previa y el 31% se encontraba bajo tratamiento con ciprofloxacina ya sea como profilaxis primaria o secundaria. A 19 enfermos (42%) se les practicó paracentesis en las 2 semanas previas al diagnóstico de PBE. (Fig. 3)

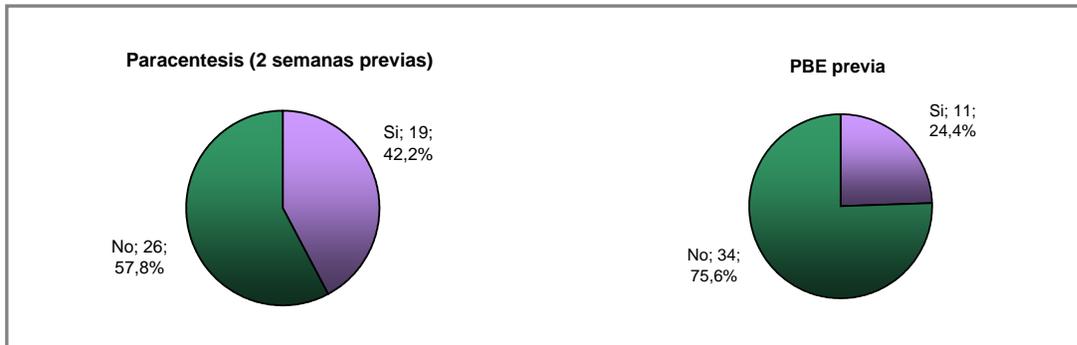


Fig. 3

Motivos de consulta. La mitad de los pacientes presentaron un motivo de consulta, mientras que el 40% y el 9% presentaron dos y tres motivos de consulta respectivamente. Se observó que la manifestación más frecuente fue dolor abdominal con un 43%, seguido por fiebre (41%), distensión abdominal (34%), encefalopatía hepática (18%), síndrome ascítico edematoso (18%), hemorragia digestiva alta (un episodio) y en un episodio fue considerada hallazgo ya que no se evidenció cambios en su status previo. (Tabla 3)

	Frecuencia	Porcentaje
Cantidad de motivos de consulta		
1	22	50
2	18	41
3	4	9
Total	44	100
Motivos (n=44)		
Dolor abdominal	19	43
Fiebre	18	41
Distensión abdominal	15	34
Encefalopatía	8	18
SAE	8	18
Asintomático	1	2
HDA	1	2

Tabla 3. Motivos de consulta

La adquisición de la infección fue en un 55% originada en la comunidad, 18% considerada nosocomial y en un 27% asociada a cuidados de salud. (Fig. 4)

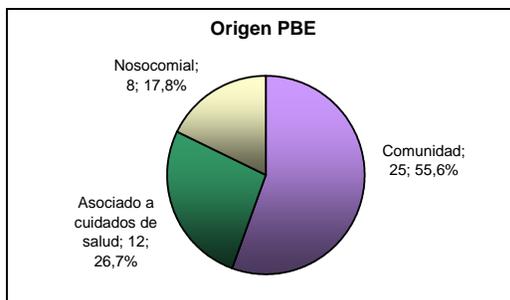


Fig. 4

Analizando el recuento de leucocitos, se evidenció que el 51% de la población estudiada presentó valores normales, 18% valores por debajo de los límites de normalidad y 31% valores por encima de los valores normales (Tabla 4, Fig. 5)

Glóbulos blancos	Frecuencia	Porcentaje
Valor bajo	8	18
Valor normal	23	51
Valor alto	14	31
Total	45	100

Tabla 4. Recuento glóbulos blancos

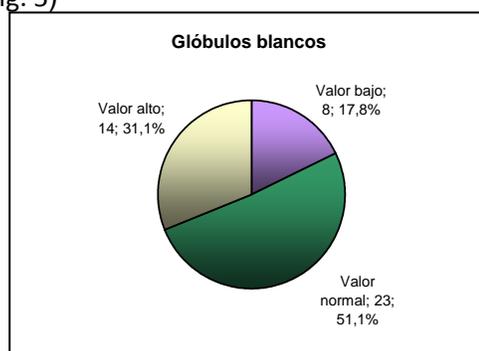


Fig. 5

Microbiología: De las 45 PBE analizadas, 18 presentaron hemocultivos o LA positivos (40%), siendo 50% gérmenes Gram positivos y la otra mitad Gram negativos. En cinco pacientes se obtuvieron hemocultivos positivos (11%), con los siguientes aislamientos: Eschericia Coli (E. Coli) en 2 pacientes, Klebsiella Pneumoniae en 1 paciente, Serratia en 1 paciente y Estafilococo Aureus Meticilino sensible en 1 paciente. En 2 pacientes se obtuvo desarrollo de gérmenes tanto en sangre como en LA. Estos gérmenes fueron Serratia y E. Coli. Quince eventos (33%) presentaron aislamiento microbiológico en el LA siendo los gérmenes rescatados los siguientes: 4 (9%) E.Coli, 4 (9%) Streptococo Viridans (St. Viridans), 3 (7%) Enterococo fecalis, 1 episodio Serratia, St. Viridans, Klebsiella pneumoniae y St. Coagulasa negativo. El resultado de estos hallazgos junto con el análisis citofisicoquímico del LA determina que podamos catalogar los diferentes eventos como: neutroascitis (66%), PBE (25%) y bacterioascitis (9%). (Tabla 5, Fig. 6)

	Frecuencia	Porcentaje
Hemocultivo positivo	5	11%
E. Coli	2	5
klebsiella pneumoniae	1	2
Serratia	1	2
Stafilococo aureus MS	1	2
Cultivo liq. ascitico positivo	15	33%
E. Coli	4	9
Streptococo viridans	4	9
Enterococo	3	7
Stafilococo aureus	1	2
klebsiella pneumoniae	1	2
stafilococo coag negativo	1	2
Serratia	1	2

Tabla 5. Aislamientos microbiológicos

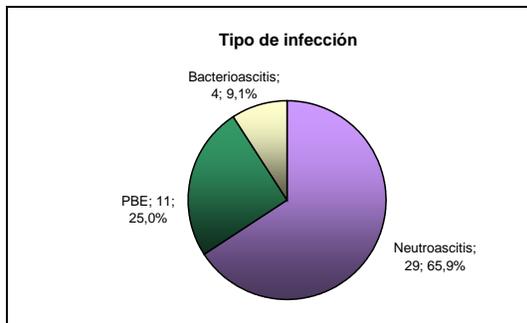


Fig. 6

El antibiótico más frecuentemente utilizado fue ceftriaxona en 28 casos (62%) y en 2 casos se eligió el uso de ciprofloxacina. Otros esquemas antibióticos de amplio espectro han sido indicados, entre ellos vancomicina + piperacilina-tazobactam (el más frecuentemente empleado para PBE intrahospitalaria), meropenem, tigeciclina y linezolid.

Scores de severidad. Se analizó la severidad de la enfermedad de base, así como también, del evento agudo a partir de los scores de Child-Pugh, MELD y MELD-Na⁺. Respecto al Child, 30 eventos (67%) presentaron score de Child C, 14 (31%) Child B y un paciente Child A. (Fig. 7) El promedio de puntos fue de 10 (valor mínimo 6, máximo 14) con una mediana de 11, es decir, el 50% de los pacientes presentó un Score de Child mayor o igual a dicho valor. En relación al MELD, el 56% de la población presentó valores entre 10 y 19, con una media de 17,7 y una mediana de 18. Hallazgos muy similares se

encontraron con el MELD- Na^+ , obteniéndose un puntaje promedio de 21 y una mediana de 21.

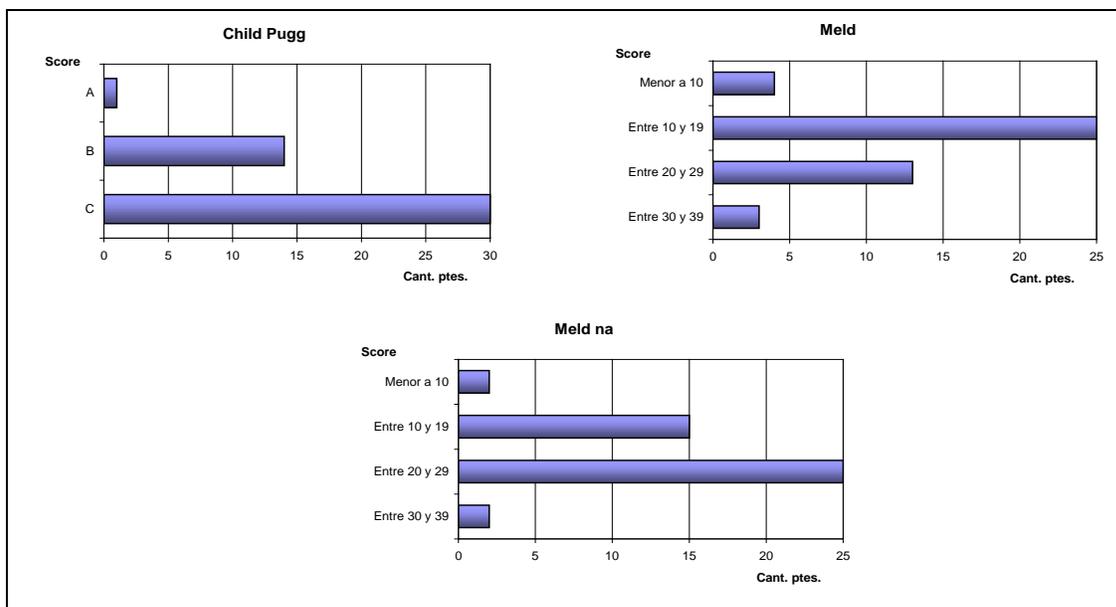


Fig. 7. Scores de severidad

Child-Pugh. Al correlacionar la variable Child con otros scores y datos de laboratorio se han obtenido relaciones con significancia estadística. Realizando test de regresión lineal o T de Student según el tipo de variable, se encontró una relación lineal directa entre la variable en cuestión y MELD ($p < 0,001$. IC 95%), MELD- Na^+ ($p < 0,001$ IC 95%) y glóbulos blancos ($p \leq 0,01$ IC 95%). (Fig. 8). También se ha evidenciado que los pacientes cirróticos por alcohol presentaron mayor Child que el resto de los cirróticos ($P \leq 0,01$. IC 95%) y que aquellos enfermos medicados con rifaximina presentaban menor Child ($p \leq 0,05$ IC 95%). (Fig. 9)

Respecto a otros parámetros de morbi-mortalidad como muerte intrahospitalaria, mortalidad a 3 meses, complicaciones (insuficiencia renal, hemorragia digestiva) y días de internación, no se ha visto una relación estadísticamente significativa. De todas maneras, existe una tendencia a que la insuficiencia renal sea más frecuente en pacientes con Child elevado ($p=0,06$).

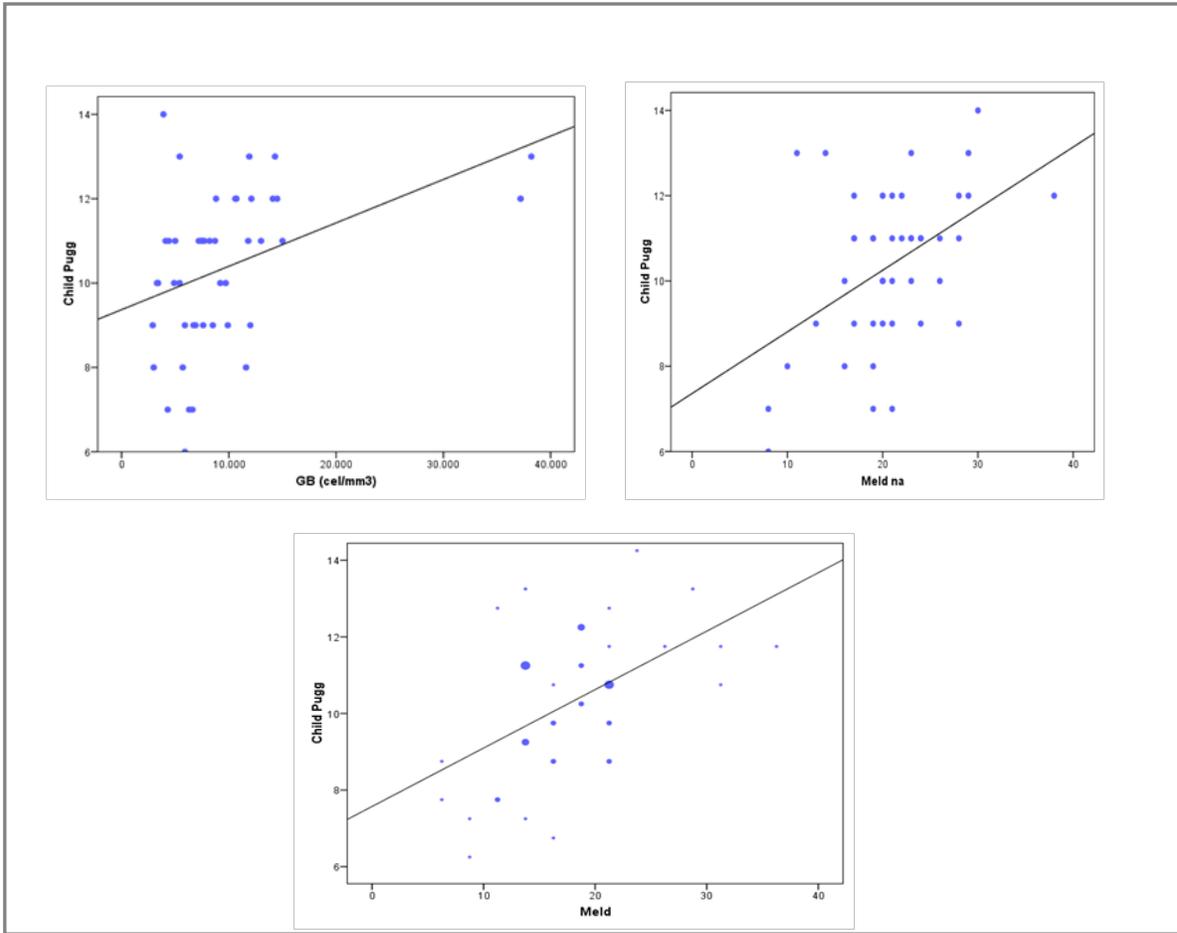


Fig. 8. Gráfico de dispersión. Relación entre Child-Pugh, MELD, MELD- Na^+ y glóbulos blancos

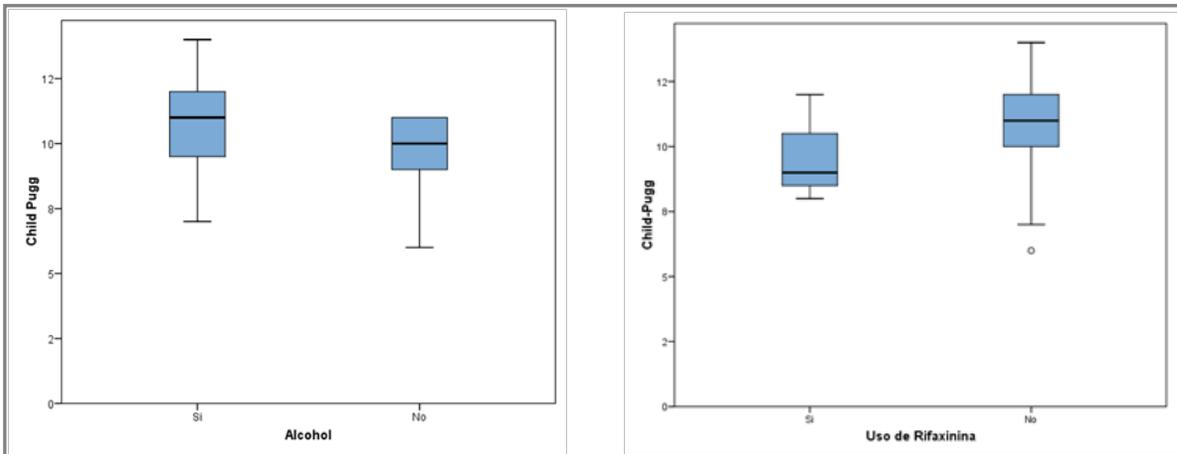


Fig. 9. Box plot. Relación Child-Pugh, consumo de alcohol y uso de rifaximina

MELD. El score de MELD fue significativamente mayor en aquellos pacientes con evolución desfavorable en la internación (muerte intrahospitalaria, ingreso a UTI. $p=0,021$), en quienes complicaron con falla renal ($n: 17, p<0,001$) y en los enfermos que

presentaron hemocultivos positivos (n: 5, p= 0,025). Se evidenció además una relación lineal estadísticamente significativa entre los valores de MELD y MELD-Na⁺. (Fig. 10, Fig. 12). Al analizar mortalidad en general (intra-hospitalaria y a 3 meses), tanto el score de MELD como MELD-Na obtuvieron valor estadísticamente significativo. Es decir, los valores altos de estos scores se asociaron a mayor mortalidad. (Fig. 11)

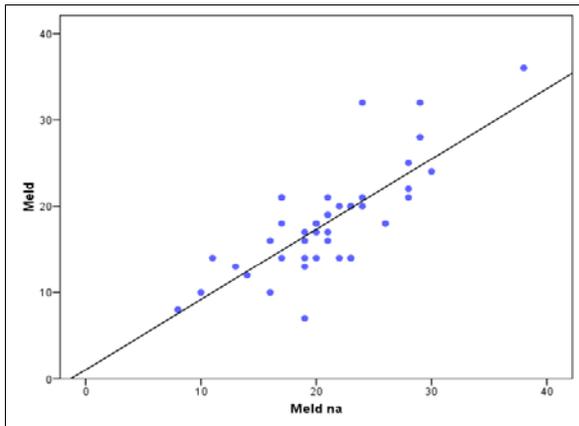


Fig. 10. Gráfico de dispersión. Relación lineal entre MELD y MELD-Na⁺

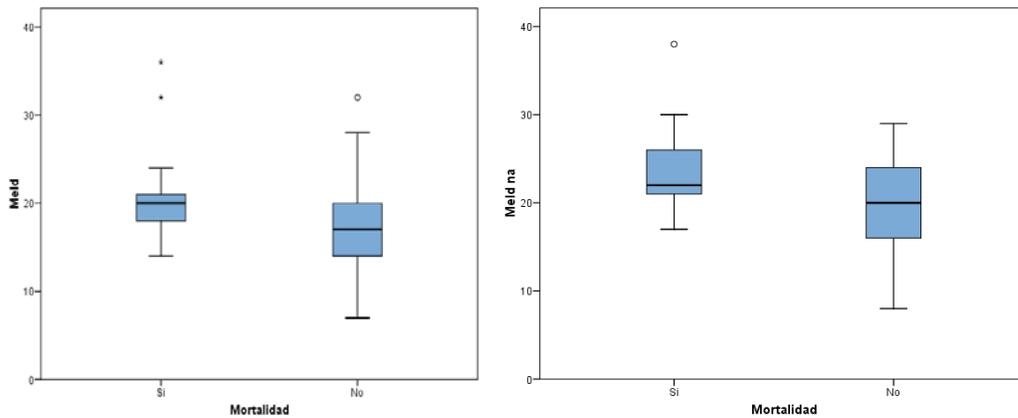


Fig. 11. Box plot que relaciona mortalidad con MELD y MELD-Na⁺

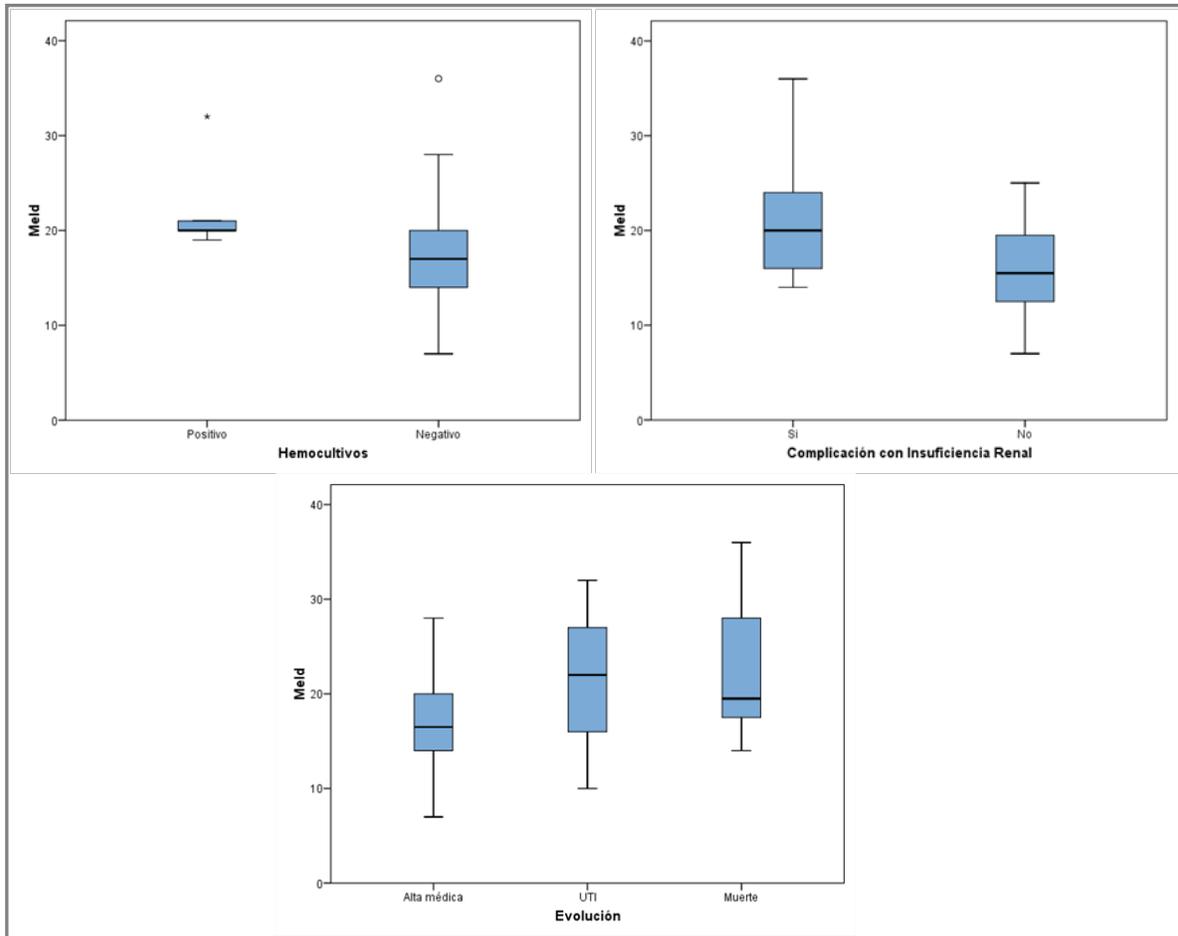


Fig. 12. Box plot. Relación entre MELD y morbilidad intrahospitalaria

MELD-Na⁺. Con el score de MELD-Na⁺ no se obtuvieron datos diferentes en relación a morbi-mortalidad de los obtenidos con el score de MELD. Ninguno de estos scores sirvió para predecir mortalidad a 3 meses en esta población.

Morbilidad. Se evidenció que en el 62% de los eventos analizados la estadía hospitalaria fue menor a 10 días con una media de 12 días (valor máximo 46 y mínimo de 1). Como se mencionó anteriormente, no se observó relación con significancia estadística entre días de internación y score de Child-Pugh, MELD y MELD-Na⁺. (Tabla 6, Fig. 13)

	Frecuencia	Porcentaje
Días de internación		
10 días o menos	28	62,2
Entre 11 y 20 días	10	22,2
21 días o más	7	15,6
Total	45	100

Tabla 6. Días de internación

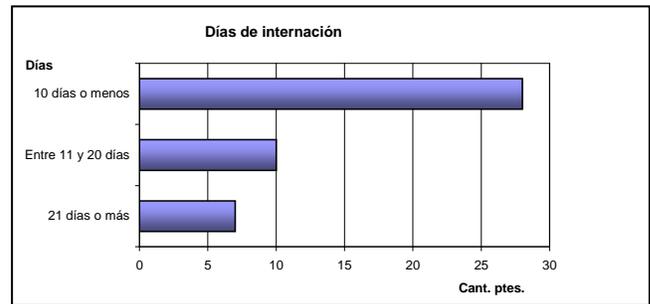


Fig. 13

Las complicaciones directamente relacionadas a la PBE detectadas durante la internación fueron falla renal (38%, n: 17) y hemorragia digestiva (7% n: 3). (Fig. 14)

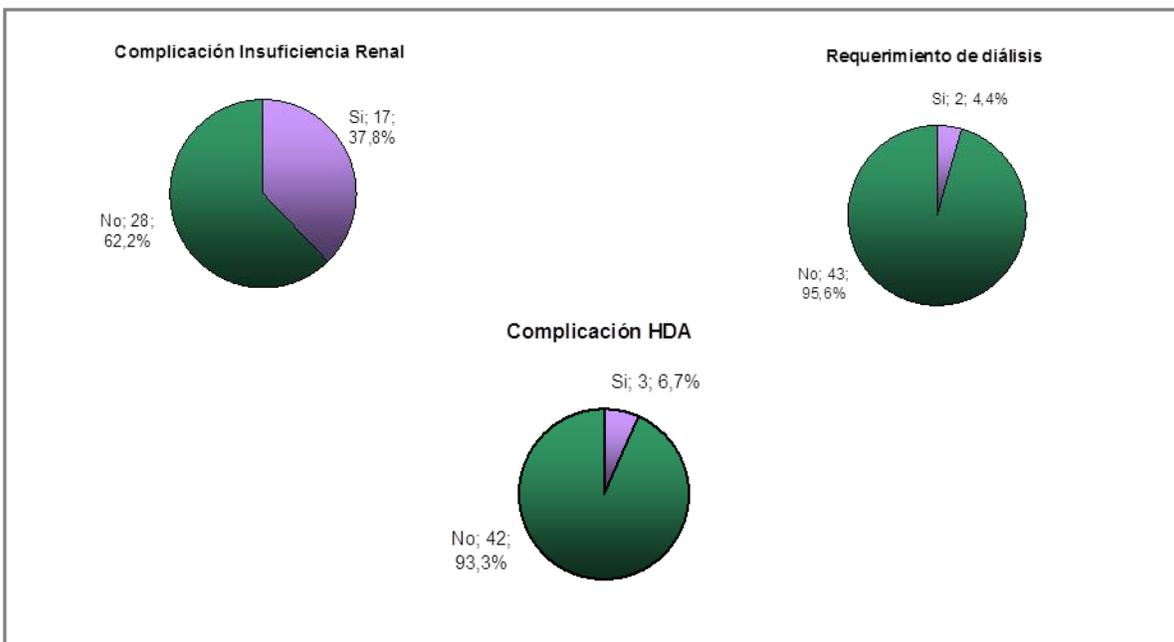


Fig. 14. Complicaciones de la PBE

Mortalidad. En lo que respecta a mortalidad intrahospitalaria, 8 pacientes (18%) fallecieron en la internación y 9 pacientes (22%) fallecieron en los 3 meses posteriores al evento. (Fig. 15). En todos los casos la causa de muerte fue considerada como avance de su hepatopatía crónica. De los 45 casos, en 5 pacientes no se pudieron obtener datos posteriores a la internación.

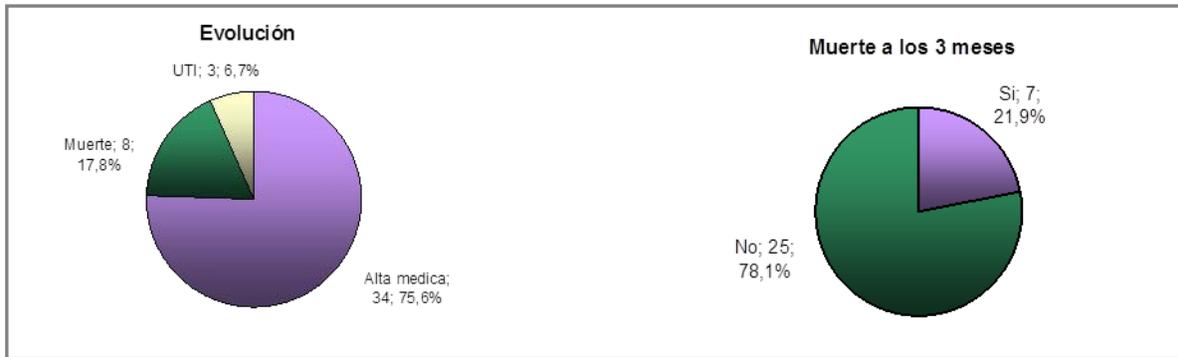


Fig. 15. Gráfico mortalidad

Además de los ya mencionados MELD y MELD-Na⁺ como predictores de mortalidad intrahospitalaria, valores elevados de bilirrubina ($p=0,0001$), hiponatremia ($p=0,027$) y el desarrollo de falla renal en la evolución ($p=0,005$) se asociaron a mayor mortalidad total (intrahospitalaria y a 3 meses). (Fig. 16)

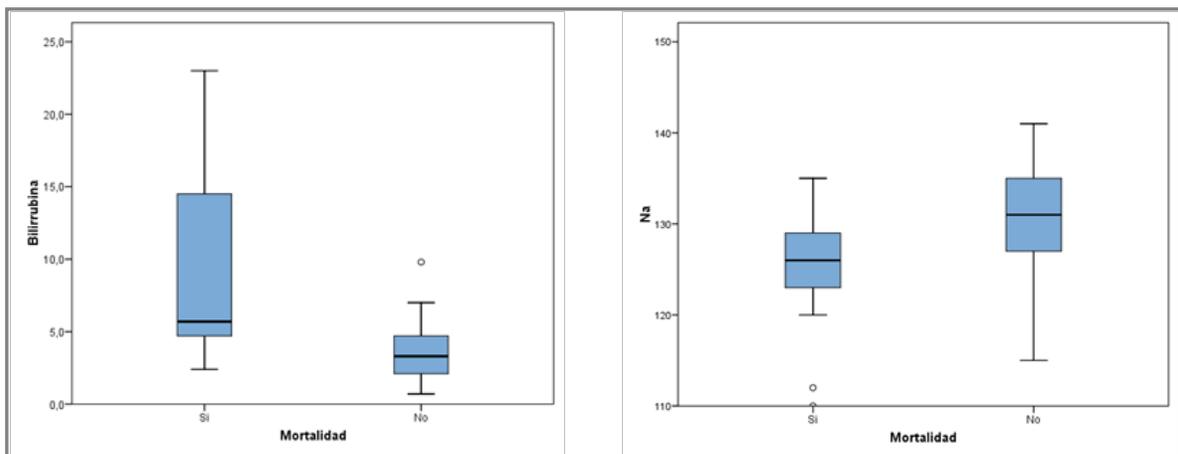


Fig. 16. Blox plot. Relación entre mortalidad y parámetros analíticos (Bilirrubina y Na⁺)

A través del análisis estadístico aplicando Test de Fisher, se ha evidenciado que existe un aumento en la probabilidad de muerte en aquellos pacientes que presentaron PBE previa (riesgo de muerte 6 veces mayor), paracentesis en las últimas 2 semanas (riesgo de muerte 3 veces mayor), y quienes en la evolución agregan falla renal (riesgo de muerte 7 veces mayor). (Tabla 7, Tabla 8, Tabla 9)

PBE previa	Vive		Total
	Si	No	
Si	4	7	11
No	26	8	34
Total	30	15	45

Tabla 7. PBE previa y riesgo de muerte

Paracentesis previa	Vive		Total
	Si	No	
Si	10	9	19
No	20	6	26
Total	30	15	45

Tabla 8. Paracentesis previa y riesgo de muerte

Complicación con insuficiencia renal	Vive		Total
	Si	No	
Si	7	10	17
No	23	5	28
Total	30	15	45

Tabla 9. Insuficiencia renal y riesgo de muerte

DISCUSIÓN:

Como se mencionó previamente, las infecciones en los pacientes cirróticos son muy comunes y representan el gatillo más importante de progresión a falla renal, fallo hepático y mortalidad. Se conoce además, que las infecciones son 4-5 veces más frecuentes en pacientes cirróticos que en el resto de la población. A pesar del creciente conocimiento de la fisiopatogenia, estas continúan siendo la mayor causa de morbimortalidad. Según diferentes estudios, la PBE continúa siendo la infección más frecuente, seguida de infecciones del tracto urinario, neumonía e infecciones de piel y partes blandas.¹² Todo paciente con ascitis se encuentra en riesgo de desarrollar una PBE con una incidencia de 1,5 a 3,5% en pacientes ambulatorios y de 10% en internados.¹³

Los pacientes con complicaciones relacionadas a hepatopatía crónica constituyen una población prevalente en el Hospital donde se realizó el estudio. Esto se debe a que en la población que concurre a la institución, la cirrosis hepática es una entidad frecuente ya que cuenta con un servicio de gastroenterología de referencia zonal.

El rango de edad de presentación fue de 50-59 años, lo que va en concordancia con la bibliografía consultada.^{2,3} Se encontró un claro predominio de esta patología en el sexo masculino (82%), lo cual es esperable debido a que la causa más frecuente de cirrosis en

nuestro medio es la ingesta de alcohol. Es bien conocido que en la cultura occidental el abuso de la bebida alcohólica es mucho más prevalente en hombres que en mujeres. En la población incluida en este estudio, un 60% presentó cirrosis por alcohol siendo la hepatitis C la segunda causa con un 13%. Dentro de los factores predisponentes para el desarrollo de infecciones y PBE se encuentra la malnutrición y el alcoholismo²² siendo esta otra posible explicación al predominio de hepatopatías alcohólicas en este trabajo. Si se realizan consultas bibliográficas de población oriental, estos datos varían y cobra mayor importancia la hepatitis crónica por el virus B (HVB) como causa de cirrosis debido a la gran prevalencia de hepatitis crónica por el HVB de esa población.

Según la bibliografía, la mayoría de los pacientes admitidos por PBE presentan ascitis asociado a otro síntoma acompañante. Están descritos el dolor, distensión abdominal, fiebre, encefalopatía, edemas y vómitos. La fiebre y el dolor abdominal son los más característicos. La incidencia de PBE en pacientes con ascitis sin otro síntoma acompañante es del orden del 0 al 3,6%¹⁴. Según una revisión de *Cãruntu y col*¹⁵, el 70 y 60% de los pacientes presentaron fiebre y dolor abdominal respectivamente. En nuestra cohorte encontramos números algo menores de estos dos síntomas en particular (40% de ambos). En otra revisión de *Mónica Barreales y col*¹⁶, se encontró una frecuencia de 49% de dolor abdominal. De todas maneras, no hay demasiados trabajos en la literatura acerca de la frecuencia de cada uno de estos síntomas. Está bien establecida que la forma de presentación de esta entidad es muy variada, dependiendo del momento de la consulta, siendo más florida y evidente cuando el diagnóstico es tardío. Todo esto concuerda con los datos hallados en nuestro estudio.

El hallazgo de leucocitosis es un parámetro importante a la hora de sospechar infección en cualquier paciente, de todas maneras sabemos que el paciente cirrótico es un huésped especial. Es bien conocido que los pacientes con hipertensión portal presentan leuco y plaquetopenia debido a la gran vasodilatación de la circulación esplénica y el consecuente hiperesplenismo. Esto nos ayuda a entender que la leucocitosis frecuentemente pueda no hallarse en las infecciones de este grupo de pacientes. En nuestro estudio encontramos que el 51% presentó un recuento normal de glóbulos blancos. Por lo tanto ante un cuadro infeccioso, la leucocitosis puede no formar parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Algunos trabajos sugieren que el hallazgo de leucocitosis ($> 11000/\text{mm}^3$) es una variable predictiva de mortalidad a 30 días en pacientes con PBE²³. No se encontró relación estadísticamente significativa entre la variable mortalidad y recuento de glóbulos blancos.

El 31% de los pacientes se encontraban en tratamiento con ciprofloxacina al momento del evento, ya sea como profilaxis primaria o secundaria. A partir de resultados de trabajos españoles se ha visto que la profilaxis primaria con norfloxacina en pacientes seleccionados (proteínas en líquido ascítico $< 15\text{gr/l}$, Child > 9 , bilirrubina $> 3\text{mg/dl}$) reduce la probabilidad a 1 año de desarrollar PBE de un 61% a un 7%¹⁷. En profilaxis secundaria, el grupo de *Ginés Pere y col*¹⁸ observó un descenso de la probabilidad de presentar una nueva PBE al año del 68% al 20%. Si se analiza el subgrupo de enfermos que presentaron PBE por bacilos Gram negativos este porcentaje se reduce a un 3%. Teniendo en cuenta los números presentados en este trabajo, el hecho de que un 31% de pacientes con PBE se encontraran en tratamiento profiláctico pone de manifiesto una probable menor eficacia que lo referido en la literatura. Esto puede explicarse por falta de adherencia de los pacientes, la incorrecta selección de pacientes para la profilaxis primaria, y como se verá posteriormente, el porcentaje de bacilos Gram negativos aislados fue menor que en la bibliografía, lo que hace que la profilaxis secundaria pudiese

ser menos efectiva. Una limitante, a la hora de entender este punto, es que el número de pacientes estudiados no fuese lo suficientemente elevado, como para elaborar hipótesis con respuestas concluyentes. Se encontró además una relación estadísticamente significativa entre valores altos de MELD y hemocultivos positivos. Debido a que sólo 5 pacientes presentaron rescate bacteriológico en sangre, esta asociación debiera confirmarse con un número mayor de pacientes.

Teniendo en cuenta los hallazgos microbiológicos, el 40% de los eventos presentó algún cultivo positivo (hemocultivo y/o LA) encontrándose un 33% de cultivos positivos de LA y un 5% de hemocultivos positivos. La experiencia de otros centros muestra resultados que varían desde un 40 a un 60% de rendimiento del cultivo de LA. Estos porcentajes se obtienen cuando se utilizan equipos automatizados para el procesamiento de los frascos de hemocultivos y con volumen de 10cc de la muestra, con un precoz procesamiento y en ambiente aerobio y anaerobio^{14,9,16,19}. En nuestro hospital, todos los cultivos se realizaron en frascos automatizados, no cumpliéndose en todos los casos con el volumen de muestra requerido ni con el tiempo adecuado de procesamiento. De todas maneras, los resultados obtenidos no se alejan demasiado de lo referido en la bibliografía, por lo que si se optimizan estas variables pre analíticas se podrían obtener otros resultados.

Se evidenció igual porcentaje de Gram positivos y Gram negativos. El germen más frecuentemente aislado fue E. Coli coincidente con la bibliografía. Llama la atención la distribución entre Gram positivos y Gram negativos. Históricamente las enterobacterias Gram (-) fueron por lejos los microorganismos más frecuentemente aislados hasta en un 70%. Hoy en día existen cada vez más reportes del crecimiento en la incidencia de Gram (+) como agentes etiológicos debido a la creciente instrumentación en estos pacientes ya sea por paracentesis evacuadoras, diagnósticas, colocación de vías periféricas, sondas vesicales, endoscopías terapéuticas y uso profiláctico de quinolonas²⁰. En la población estudiada, un 31% se encontraba bajo tratamiento profiláctico con quinolonas y un 44% de los eventos se consideraron como intrahospitalarios o asociados a cuidados de salud, lo que explicaría la alta incidencia de gérmenes no entéricos en la muestra.

A todos los pacientes al ingreso se calcularon los scores de Child-Pugh, MELD y MELD-Na⁺. El 67% de los enfermos fueron Child C, lo cual va en concordancia con la bibliografía²¹. Dentro de los factores predisponentes para desarrollo de PBE y/o infecciones en los pacientes cirróticos, el más importante es la severidad de la hepatopatía. Además de tratarse de enfermos inmunodeprimidos, presentan mayor sobrecrecimiento bacteriano y aumento de la permeabilidad intestinal, lo que favorecen la translocación bacteriana de gérmenes y/o productos bacterianos (endotoxinas) desde la luz intestinal hacia los ganglios mesentéricos y eventualmente al torrente sanguíneo. Este proceso de translocación bacteriana intestinal es el principal factor patogénico de las infecciones en pacientes cirróticos. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal es mayor en pacientes con enfermedad hepática severa, y se ve incrementado en aquéllos con antecedente de PBE².

Otros predictores conocidos de desarrollo de infección son: instrumentaciones previas, malnutrición y alcoholismo, hemorragia digestiva, ascitis con proteínas totales bajas (< 15gr/l) y episodio previo de PBE²².

Los valores de MELD y MELD-Na mostraron correlación entre ellos, con valores medios de 18 y 21 respectivamente. Estos valores se consideran altos, afirmando la severidad de la hepatopatía como predictor de desarrollo de complicaciones infecciosas. Uno de los usos más divulgados del MELD actualmente es para la inclusión en lista de trasplante hepático debido a su utilidad como predictor de mortalidad en pacientes con enfermedad hepática terminal. Se encuentra validado además como predictor de mortalidad en

pacientes con hepatitis virales, hepatitis alcohólica y fallo hepático agudo. Existen además diferentes trabajos que muestran una mayor mortalidad en pacientes con PBE y MELD elevado^{25,23,24,2}. En nuestra cohorte de pacientes encontramos valores estadísticamente significativos de mortalidad intrahospitalaria y mortalidad total en pacientes con MELD y MELD-Na elevado ($p= 0,021$). Sin embargo, esta relación no se observó al analizar los pacientes que fallecieron dentro de los 3 meses del evento de PBE ($p=0,15$). Otros predictores de mortalidad intrahospitalaria evidenciados fueron hiponatremia ($p= 0,027$), hiperbilirrubinemia ($p= 0,0001$) y desarrollo de falla renal durante la evolución ($p= 0,005$). Todos estos valores se encuentran bien documentados en la bibliografía^{22,18,3}.

No pudimos demostrar la utilidad del Child-Pugh como predictor de mortalidad intrahospitalaria, mortalidad total y morbilidad (días de internación, estadía en UTI complicaciones relacionadas a la PBE). A pesar de que sí se ha encontrado asociación lineal entre Child y MELD, estos scores se componen de elementos diferentes, lo que hace que su utilidad no sea la misma. El score de MELD se compone de elementos directamente relacionados con mortalidad intrahospitalaria como son la bilirrubina y la creatinina, en cambio el Child toma variables subjetivas como la encefalopatía y ascitis, por lo que podría haber variabilidad inter observador a la hora de calcularlo.

En relación a las complicaciones intrahospitalarias relacionadas al evento de PBE se observó que un 37% desarrolló falla renal durante la internación. Este dato coincide con lo mostrado en las diferentes revisiones y metaanálisis^{26,27}, donde encontraron que 1/3 de los pacientes con PBE y/o infecciones desarrollan falla renal. A su vez, los diferentes autores concluyen que el desarrollo de insuficiencia renal es uno de los factores predictivos de mortalidad más importantes. Aplicando el Test de Fisher, evidenciamos que aquellos pacientes que desarrollan falla renal tienen 7 veces más riesgo de morir que los que no alteran la función renal.

Actualmente se considera que la mortalidad intrahospitalaria se encuentra entre un 10 y 20% siempre y cuando los pacientes se traten con albúmina y antibióticos²¹. En nuestro centro reportamos una mortalidad intrahospitalaria del 18%. Como limitante en nuestro trabajo, la cantidad de albumina utilizada dependieron en gran medida de la disponibilidad del recurso y no se estandarizó una dosis para todos los enfermos con PBE. La mortalidad a 3 meses encontrada fue de un 22% al igual que lo reportado.

LIMITACIONES

La principal limitación del trabajo es el escaso número de eventos incluidos, lo cual hace que lo más significativo sea el análisis descriptivo. Existe la probabilidad de que haya un subregistro de la patología teniendo en cuenta que nos encontramos en un centro de referencia en la zona. De todas maneras, se desconoce la prevalencia de esta patología en Rosario y zona para afirmar esto último. Otra limitación es la que comparten todos los estudios retrospectivos, en los cuales los registros no están sistematizados y las variables se encuentran expuestas a sesgos del observador. No se pudo estandarizar dosis de albuminas y diferentes tratamientos antibióticos, lo cual puede modificar las variables de mortalidad. De todas maneras, esto es una limitación que se encuentra en la mayoría de los estudios consultados.

CONCLUSIONES:

A pesar de las limitaciones mencionadas, podemos destacar los siguientes resultados:

- La causa más frecuente de hepatopatía fue la alcohólica
- El dolor abdominal y fiebre son los motivos de consulta más frecuentes
- La mayor parte de los pacientes fueron Child-Pugh C
- Los scores de MELD y MELD-Na⁺ tuvieron relación lineal entre ellos, no detectando diferencias entre los mismos.
- El porcentaje de cultivos de LA positivos fue de un 33%, levemente inferior al de la bibliografía consultada (40-50%). Esta diferencia probablemente se encuentra en relación a las variables pre-analíticas como la cantidad de muestra y el análisis rápido del mismo.
- E. Coli (10%) fue el germen más frecuentemente aislado.
- Se encontró una mayor cantidad de gérmenes Gram positivos (50%) que lo reportado. Esta diferencia puede estar en relación al uso de quinolonas como profilaxis y al alto porcentaje de casos de PBE nosocomiales y asociados a cuidados de salud.
- El 31% de los pacientes se encontraban bajo tratamiento profiláctico con quinolonas. Este valor es llamativamente más alto que el reportado en la bibliografía.
- Tanto MELD como MELD-Na⁺ fueron predictores mal pronóstico (mayor mortalidad intrahospitalaria y mortalidad total, mayor probabilidad de desarrollo de falla renal)
- La mortalidad intrahospitalaria y a 3 meses no varía respecto de los centros mundiales de referencia.

Bibliografía:

1. Kerr DNS, Pearson DT, Read AE. Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis. *Journal of Hepatology* 41 (2004) 522–527
2. Ferretti S, et al. *Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis*. Clinical epidemiological characteristics and prognosis in a cohort of 120 cases. *Hepatology* 2009, 50, Suppl 4, 347A (Abst.)
3. Schiff's Diseases of the Liver, 11th Edition. Philadelphia. Lippincot Williams & Wilkins. 2011. 583-86. ISBN: 978-0-470-65468-2
4. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897–901
5. Reiner Wiest, Melissa Lawson, Markus Geuking. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 60 j 197–209
6. Arvaniti V, D Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E Pleguezuelo M, Kenneth Burroughs A. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology*. 2010; 139:1246–1256
7. Andres E. Ruf et al. Addition of Serum Sodium Into the MELD Score Predicts Waiting List Mortality Better Than MELD Alone. *Liver Transplantation*, Vol 11, No 3 (March), 2005: pp 336–343
8. Navasa M. Treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Malden, Mass.: Blackwell Science, 1999:538- 49.
9. Gines P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, Moreau R et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53(3):397-417.
10. G. Garcia-Tsao, "Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis," *Journal of Hepatology*, vol. 42, supplement 1, pp. S85–S92, 2005.
11. P. J. Thuluvath, S. Morss, and R. Thompson, "Spontaneous bacterial peritonitis in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 96, no. 4, pp. 1232–1236, 2001
12. Rajiv Jalan, et al. Bacterial Infections in Cirrhosis. A Position Statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014 Jun;60(6):1310-24
13. Noursbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG_ reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275–1281
14. Schiff, Eugene R. Schiff's Diseases of the Liver. 10th Edition. USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. 555p
15. Florin Alexandru Căruntu et al. Spontaneous Bacterial Peritonitis: Pathogenesis, Diagnosis, Treatment. *J Gastrointest Liver Dis* March 2006 Vol.15 No.1, 51-56
16. Mónica Barreales et al. Peritonitis bacteriana espontánea. *REV ESP ENFERM DIG (Madrid)* Vol. 103. N.º 5, pp. 255-264, 2011
17. Fernandez J, Navasa N, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
18. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716–724.

19. Runyon BA, Cnawati HN, Akriviakis EA. Optimizations of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-5.
20. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Vicente A, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35:140-8.
21. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203-17.
22. Montoro, Miguel A.; García Pagán, Juan Carlos. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición. España. Jarpay Editores. 2012. 934p.
23. Puneeta Tandon , MD 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; 108:1473–1479.
24. Bledar Kraja, et al. Predictive Value of the Model of End-Stage Liver Disease in Cirrhotic Patients with and without Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012.
25. Ferretti M, Parodi R, et al. *Revista Médica de Rosario* 2009;75: 38-46.
26. Arvaniti V, et al. *Gastroenterology* 2010; 139:1246–1256.
27. Kerr DNS, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. *Journal of Hepatology* 41 (2004) 522–527.
28. 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 Eng J Med*. 1999;341:403-9.