

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**Trabajo de investigación
Convocatoria Septiembre 2012**

Autor: Cristina Pérez Cameo

Título: Estudio caso-control de las cefalosporinas como tratamiento empírico de la peritonitis bacteriana espontánea en los receptores de trasplante hepático ortotópico. Epidemiología e impacto en la mortalidad

Director: Oscar Len Abad

CERTIFICADO DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Oscar Len Abad, doctor en Medicina, Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d' Hebron de Barcelona,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado "Estudio caso-control de las cefalosporinas como tratamiento empírico de la peritonitis bacteriana espontánea en los receptores de trasplante hepático ortotópico. Epidemiología e impacto en la mortalidad" ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada Cristina Pérez Cameo, hallándose en condiciones de poder ser presentado como un trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna/Diagnóstico por la Imagen (curso 2011-2012), en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, a treinta y uno de agosto de dos mil doce.



ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

4. RESULTADOS

5. DISCUSIÓN

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación de la cirrosis, definida como la infección del líquido ascítico sin presencia de foco evidente intraabdominal. Un recuento de polimorfonucleares superior a 250 células/ml en líquido ascítico supone el inicio del tratamiento antibiótico empírico. Los microorganismos implicados más frecuentemente son bacilos Gram negativos (BGN) destacando *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, y cocos Gram positivos (CGP: estreptococos y estafilococos). Son escasos los datos acerca de la PBE en los pacientes trasplantados hepáticos que evolucionan a cirrosis. El objetivo principal del presente estudio es determinar la idoneidad del tratamiento empírico con ceftriaxona en dicha población. Se diseñó un estudio caso-control en el que se analizaron 138 episodios de PBE, 19 en receptores de trasplante hepático. En la población trasplantada no se identificó el agente causal en 5 episodios (26,3% vs. 75,6%; $p < 0,001$). En el resto la etiología fue: *E. coli* (5 episodios; 35,7%), otros BGN (2; 14,3%), *Streptococcus pneumoniae* (3; 21,4%) y otros CGP (4; 28,6%), sin diferencias significativas con los controles. La sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación no-antipseudomónicas (CF) fue similar en ambos grupos (85,7% vs. 78,4%; $p = 0,7$). Los dos episodios con resistencia a CF en trasplantados fueron causados por *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecium*. Los trasplantados presentaron mayor incidencia de insuficiencia renal (57,9% vs. 25,2%; $p = 0,004$), y mayor mortalidad durante el episodio y a 6 meses (52,6% vs. 14,2; $p < 0,001$ y 66,7% vs. 33,9%; $p = 0,008$, respectivamente). Las CF parecen indicadas como tratamiento empírico de las PBE en el trasplante hepático.

2. INTRODUCCIÓN

La cirrosis constituye la fase terminal de las enfermedades hepáticas. Las etiologías más importantes son las víricas (infección crónica por virus de la hepatitis C y/o virus de la hepatitis B) y la alcohólica. También pueden evolucionar a cirrosis otras entidades como la esteatohepatitis no-alcohólica ¹, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, y determinadas conectivopatías y metabolopatías, aunque su prevalencia es menor ²⁻⁴.

Actualmente el tratamiento de elección de la cirrosis en su fase terminal lo constituye el trasplante hepático ⁵. No obstante esto no exime de la recidiva de la enfermedad primaria y sus complicaciones ². Esta recidiva se produce por la conjunción de múltiples factores, siendo la etiología inicial uno decisivo, tanto en la probabilidad de aparición como en la evolución, pronóstico y tratamiento ^{2,5,6}. Las enfermedades del tejido conectivo, por ejemplo presentan un porcentaje menor de recidiva y un curso más benigno que la infección crónica por VHC ² en la que la reinfección es prácticamente universal ^{2,5} y la evolución a cirrosis se produce en 5-7 años en el 35% de los casos ².

La recidiva es la causa más frecuente de pérdida tardía del injerto y afecta a la morbimortalidad del paciente ^{2,3,5}. Por ello la investigación y el estudio de métodos diagnósticos y terapéuticos, ya sea en la fase pre o post-trasplante, es un tema de gran actualidad ^{2-4,6}. Sin embargo son escasos los datos de las complicaciones de la cirrosis en sí misma en el paciente trasplantado. En concreto, y tras revisión de la literatura, no se han realizado estudios sobre la epidemiología y la etiología de la PBE en la población trasplantada, a pesar de conocerse que tiene una mortalidad entorno al 20% ⁷⁻⁹ y que un primer episodio de PBE predice una importante disminución de la

supervivencia, incluso a corto plazo, con tasas de supervivencia al año que pueden rondar entre el 28,5-93% según las series ¹⁰⁻¹⁵.

La PBE se define como la infección del líquido ascítico sin presencia de un foco evidente intraabdominal ^{9,11,13}. La prevalencia en pacientes ambulatorios se encuentra entre el 1,5-3,5% y entorno al 10% en pacientes hospitalizados ⁷. La mitad de los casos están presentes en el momento de la hospitalización y la otra mitad se desarrollan durante el ingreso ^{7,10}. El tratamiento empírico de la PBE en el paciente cirrótico se inicia ante la presencia de una sintomatología sugestiva y la contabilización más de 250 polimorfonucleares/ml (PMN) en el líquido ascítico ^{7,10}. Es obligada la recogida previa de una muestra para cultivo. La elección del antibiótico se basa en los microorganismos patógenos más frecuentemente encontrados en estos cultivos, a pesar de que en un alto porcentaje (aproximadamente un 60%) son negativos ^{7,10,13,16} y en la patogénesis de la PBE (el sobrecrecimiento bacteriano y la translocación bacteriana entre otros factores) ^{10,11,13,14}. Los microorganismos más frecuentes son los BGN (entre los que destaca *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp.) y los CGP (estreptococos, estafilococos y en menor medida enterococos) ^{7-10,12,13,17}.

El tratamiento de elección son las CF, con una buena respuesta terapéutica (entorno al 77-98% de los casos) ^{7,8,12}, aunque también se ha utilizado amoxicilina-clavulánico, pero con escasos datos al respecto, y quinolonas ¹²⁻¹⁵. No obstante el uso de quinolonas es controvertido dado el elevado porcentaje de resistencias que presentan (hasta un 30%), sobre todo en aquellos pacientes que han realizado profilaxis previa con norfloxacino ^{8,10,16,18}. Recientemente se han publicado numerosos estudios analizando las resistencias bacterianas a los tratamientos antibióticos clásicos antes mencionados, que en caso de las CF puede llegar a oscilar del 21,5% al 43% ^{8,19} así como sus factores predisponentes. Las infecciones nosocomiales y las asociadas al medio sanitario se relacionan más frecuentemente con la presencia de

microorganismos multirresistentes, tales como las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Staphylococcus aureus* meticilín-resistentes (MRSA) y algunas especies de *Enterococcus* spp.^{8,13,15,16,20} aunque también se están registrando a nivel comunitario. Otros factores de riesgo para el desarrollo de PBE por enterobacterias BLEE son el tratamiento antibiótico previo^{16,20} y una historia de PBE previa²¹. Por otra parte el uso de quinolonas como profilaxis de la PBE supone también un cambio en la flora intestinal de los pacientes, observándose por ello un aumento en la presencia de CGP^{8,16,19}. De hecho, algunos autores proponen un cambio en la antibioterapia empírica, utilizando fármacos como piperacilina-tazobactam o los carbapenems en grupos seleccionados de pacientes (por ejemplo PBE de origen nosocomial, pacientes con tratamiento antibiótico o profiláctico previo, presencia de procedimientos invasivos...) ^{8,12,13,15,16,19}.

Se han realizado numerosos estudios para conocer los factores clínicos y analíticos que pueden influir en el curso evolutivo de un episodio de PBE y en el pronóstico a corto, medio y largo plazo, así como la recurrencia, que puede oscilar entre el 24% y el 70%¹⁸. Los factores más relevantes son, entre otros, el estadio C de Child-Pugh, la encefalopatía hepática, la bacteriemia, la adquisición nosocomial, y la ineficacia del tratamiento, aunque existen discrepancias entre los distintos estudios respecto a los dos últimos^{9,15,16,20}. Analíticamente destacaría la baja concentración proteica del líquido ascítico, el deterioro de la función renal, la alteración del tiempo de protrombina, el aumento de la bilirrubina y la presencia de microorganismos multirresistentes.^{9,13,22} Desde el punto de vista farmacológico se ha encontrado asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y el desarrollo de PBE, mientras que los betabloqueantes no selectivos podrían prevenir la PBE¹³.

En el paciente trasplantado se desconoce si existen variaciones microbiológicas así como clínico-analíticas que puedan influir en la evolución de la PBE y por tanto en la supervivencia del paciente y del injerto. Es precisa la realización de estudios al respecto a fin de poder conocer si el tratamiento empírico que se utiliza actualmente en el tratamiento de la PBE en el paciente no trasplantado es adecuado también en el trasplantado o si por el contrario es necesario modificarlo en base a la presencia de diferentes etiologías.

El objetivo del presente estudio ha sido comprobar si existen diferencias en la etiología de la PBE entre los pacientes receptores de un trasplante hepático y los pacientes con cirrosis no trasplantados y por ende, la idoneidad del tratamiento empírico inicial con CF. De forma secundaria se han investigado aquellos aspectos clínicos y analíticos que varían significativamente entre ambas poblaciones, y que pudiesen condicionar su curso evolutivo o manejo y la influencia del trasplante en la mortalidad durante el episodio y a los seis meses de seguimiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de caso-control retrospectivo. Para ello se recogieron todos los episodios atendidos en urgencias/hospitalización cuyo diagnóstico al alta había sido codificado como PBE en el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona desde noviembre de 2009 hasta abril de 2011 (ambos incluidos). Se constituyeron dos grupos de estudio: los casos fueron los pacientes receptores de trasplante hepático afectos de PBE, y los controles los afectos de PBE, cirróticos, no trasplantados.

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo), antecedentes patológicos y características de la cirrosis, incluyendo etiología, estadio evolutivo y complicaciones presentadas durante la evolución de la misma. Se definió la presencia de insuficiencia renal como creatinina superior a 1,5mg/dl en sangre. La puntuación de la escala de Child-Pugh y MELD se realizó según el consenso internacional ²³⁻²⁵. Respecto a los pacientes trasplantados se recogieron también, los datos referentes al tratamiento inmunosupresor.

Se definió como PBE propiamente dicha la presencia de un cultivo de líquido ascítico positivo junto con un recuento de PMN superior a 250 células/ml en el mismo. La ascitis neutrofílica se definió como un recuento de PMN superior a 250 células/ml en líquido ascítico con cultivo negativo y dado que este dato es suficiente para iniciar el tratamiento antibiótico también se incluyeron en el estudio dichos episodios. Del mismo modo los episodios de bacteriascitis (cultivo de líquido ascítico positivo con un recuento de PMN inferior a 250 células/ml) también tienen indicación de tratamiento antibiótico por lo que también fueron incluidos ¹³.

Con respecto al episodio de PBE se recogieron datos clínicos y analíticos, tanto iniciales como evolutivos, incluyendo las complicaciones y la mortalidad durante el

episodio y a los seis meses del mismo y su causalidad. En el estudio de la mortalidad y sus causas se consideró muerte relacionada con la cirrosis la presencia de PBE, descompensación ascítico-edematosa, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva o insuficiencia hepática como causa fundamental del éxitus.

Se definió infección nosocomial como aquella que se producía tras las primeras 48 horas de hospitalización o en la que se había producido un ingreso hospitalario previo un máximo de 8 días antes del diagnóstico. La infección comunitaria se definió como aquella que no cumplía ninguno de los criterios anteriores.

Desde el punto de vista infeccioso se recogieron datos microbiológicos (realización de cultivos y resultados de los mismos, microorganismos causales, antibiograma) así como datos terapéuticos (antibioterapia empírica y evolutiva).

En el análisis estadístico se calcularon las frecuencias y porcentajes de las variables categóricas y las medias de las continuas, previa comprobación de su normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó posteriormente el análisis bivalente mediante el test de Chi-cuadrado para las variables categóricas con corrección con el Test exacto de Fisher; y mediante el test "t" de Student para las variables continuas de distribución normal. Las variables cuantitativas continuas que no presentaban una distribución normal fueron analizadas con test no paramétricos (U de Mann Whitney). Finalmente, mediante regresión logística se realizó el análisis multivariante de los factores independientes de mortalidad durante el episodio de PBE y a los seis meses. El nivel de significación estadística fue del 5% ($p < 0,05$) y el intervalo de confianza del 95%. El análisis estadístico se realizó con el paquete informático SPSS 19.0 (Chicago, IL).

4. RESULTADOS

Se revisaron 169 episodios de PBE, de los cuales se excluyeron 19 por tratarse finalmente de una peritonitis secundaria y 12 por ser un error de codificación del diagnóstico y no presentar PBE. Finalmente se analizaron 138 episodios de PBE, de los cuales 19 correspondían a pacientes trasplantados y 119 a cirróticos no trasplantados. La edad media en la población trasplantada era de 62,16 años y el 42,1% eran hombres, sin que se observasen diferencias estadísticamente significativas con los controles según se puede observar en la Tabla 1. En el 52,6% de los episodios el paciente se encontraba en estadio C de Child-Pugh y en el 36,8% en estadio B (en los no trasplantados 56,3%; $p=0,7$ y 34,5%; $p=0,8$ respectivamente). La media obtenida en la escala MELD fue de 25; superior a los no trasplantados pero sin llegar a ser significativa (19; $p=0,07$). Los pacientes trasplantados presentaban significativamente más infección por VHC como causa de la cirrosis (89,5% vs. 51,3%; $p=0,002$), sin que se encontrasen diferencias significativas en las complicaciones presentadas durante la evolución de la misma ni otros antecedentes patológicos. (Tabla 1).

Tabla 1: Características de la población a estudio

| Características | Trasplantados (n=19) | No Trasplantados (n=119) | Significación estadística (p) |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Sexo (hombre) | 8 (42,1%) | 74 (62,2%) | 0,098 |
| Edad, años, (media ± DS) | 62,16 (±10) | 61,22 (±14) | 0,72 |
| Cirrosis por VHC | 17 (89,5%) | 61 (51,3%) | 0,002 |
| Consumo enólico | 1 (5,3%) | 27 (22,9%) | 0,12 |
| Estadío Child-Pugh | | | |
| A | 0 | 7 (6,1%) | - |
| B | 7 (36,8%) | 41 (34,5%) | 0,8 |
| C | 10 (52,6%) | 67 (56,3%) | 0,7 |
| Puntuación MELD, (media ± DS) | 25 (±11,13) | 19,81 (±7,15) | 0,07 |
| Antecedente de EH | 6 (31,6%) | 45 (37,8%) | 0,6 |
| Antecedente de HDA | 4 (21,1%) | 40 (33,6%) | 0,27 |
| Antecedente de DAE | 13 (68,4%) | 82 (68,9%) | 0,96 |
| Insuficiencia renal | 4 (21,1%) | 8 (6,7%) | 0,062 |
| Diabetes Mellitus | 8 (42,1%) | 42 (35,3%) | 0,56 |
| VIH | 0 | 9 (7,6%) | 0,21 |
| Hepatocarcinoma | 2 (10,5%) | 22 (18,5%) | 0,52 |
| Tratamiento corticoideo previo | 2 (10,5%) | 0 | - |
| Tratamiento antibiótico previo | 6 (31,6%) | 21 (17,6%) | 0,2 |
| Tratamiento profiláctico previo | 8 (42,1%) | 31 (26,1%) | 0,14 |
| Tratamiento inmunosupresor | | | |
| -Ciclosporina | 1 (5,2%) | - | |
| -Tacrolimus | 14 (73,6%) | - | |
| -Micofenolato | 4 (21%) | - | |
| -Everolimus | 2 (10,5%) | - | |
| -Sirolimus | 1 (5,2%) | - | |

DS: desviación estándar; EH: encefalopatía hepática; HDA: hemorragia digestiva alta; DAE: descompensación ascítico-edematosa.

Se obtuvo una etiología conocida desde el punto de vista microbiológico en mayor porcentaje en los pacientes trasplantados de forma estadísticamente significativa respecto a los cirróticos no trasplantados (73,7% vs. 38,7%; $p=0,004$), bien por presentar una PBE propiamente dicha (73,6% vs. 23,72%; $p<0,001$) o por la presencia de hemocultivos positivos. (Tabla 2). Como consecuencia de esto se dispuso de un antibiograma para el ajuste del tratamiento antibiótico en el 68,4% de los casos frente al 33,6% de los controles ($p=0,004$).

Tabla 2: Microbiología y sensibilidad antibiótica

| Características | Trasplantados (n=19) | No trasplantados (n=119) | Significación estadística (p) |
|--|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Cultivo de ascitis positivo | 13/18 (72,2%) | 29/108 (26,9%) | <0,001 |
| Hemocultivo positivo | 5/16 (31,3%) | 22/84 (26,2%) | 0,7 |
| Antibiograma | 13 (68,4%) | 40 (33,6%) | 0,004 |
| Etiología conocida | 14 (73,7%) | 46 (38,7%) | 0,004 |
| Microorganismos identificados | | | |
| <i>E.coli</i> | 5 (35,7%) | 17 (36,9%) | 0,8 |
| Otros bacilos Gram negativos | 2 (14,3%) | 7 (15,2%) | 1,0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 | 0 | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0 | 2 | |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 | 0 | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 0 | 2 | |
| <i>Citrobacter braakii</i> | 0 | 1 | |
| <i>Serratia marscenses</i> | 0 | 2 | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 3 (21,4%) | 9 (19,6%) | 1,0 |
| Otros cocos Gram positivos | 4 (28,6%) | 10 (21,7%) | 0,7 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0 | 1 | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 0 | 1 | |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | 0 | 1 | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 0 | 2 | |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 1 | 2 | |
| Otros <i>Enterococcus</i> | 0 | 1 | |
| <i>Streptococcus bovis</i> | 0 | 1 | |
| <i>Streptococcus sanguinis</i> | 1 | 0 | |
| <i>Streptococcus gordonii</i> | 2 | 0 | |
| Otros <i>Streptococcus viridans</i> | 0 | 1 | |
| Bacilos Gram positivos | 0 | 3 (6,5%) | - |
| <i>Bifidobacterium</i> | 0 | 1 | |
| <i>Lactobacillus fermentum</i> | 0 | 1 | |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 0 | 1 | |
| Sensibilidad antibiótica | | | |
| Ampicilina | 6/14 (42,9%) | 15/36 (41,7%) | 0,9 |
| Amoxicilina-clavulánico | 10/13 (76,9%) | 23/33 (69,7%) | 0,7 |
| Piperacilina-tazobactam | 7/8 (87,5%) | 16/21 (76,2%) | 0,6 |
| Quinolonas | 9/12 (75%) | 26/35 (74,3%) | 1,0 |
| Ceftriaxona/Cefotaxima | 12/14 (85,7%) | 29/37 (78,4%) | 0,7 |
| Cefepime | 9/9 (100%) | 19/20 (95%) | - |
| Carbapenem | 9/9 (100%) | 21/21 (100%) | - |
| Cotrimoxazol | 2/7 (28,6%) | 10/16 (62,5%) | 0,1 |
| Aztreonam | 6/6 (100%) | 10/11 (90,9%) | - |
| Vancomicina | 5/5 (100%) | 6/6 (100%) | - |
| Fosfomicina | 0/1 (0%) | 0 | - |
| Microorganismos multirresistentes | | | |
| <i>E. coli</i> BLEE | 0/14 | 1/37 (2,7%) | - |

Las etiologías encontradas en los pacientes trasplantados fueron *E. coli* (5 episodios: 35,7%), otros BGN (2 episodios: 14,3%), *Streptococcus pneumoniae* (3 episodios: 21,4%) y otros CGP (4 episodios: 28,6%). (Tabla 2). No se encontró ningún caso producido por bacilos Gram positivos a diferencia de tres episodios registrados en los no trasplantados. El análisis no reveló diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estos microorganismos entre los dos grupos. En la Figuras 1 se comparan las etiologías conocidas y desconocidas entre los pacientes trasplantados y los no trasplantados y en la Figura 2 se compara la proporción de BGN y CGP, también entre ambos grupos.

Figura 1: Comparación de la etiología entre trasplantados y no trasplantados (en porcentajes)

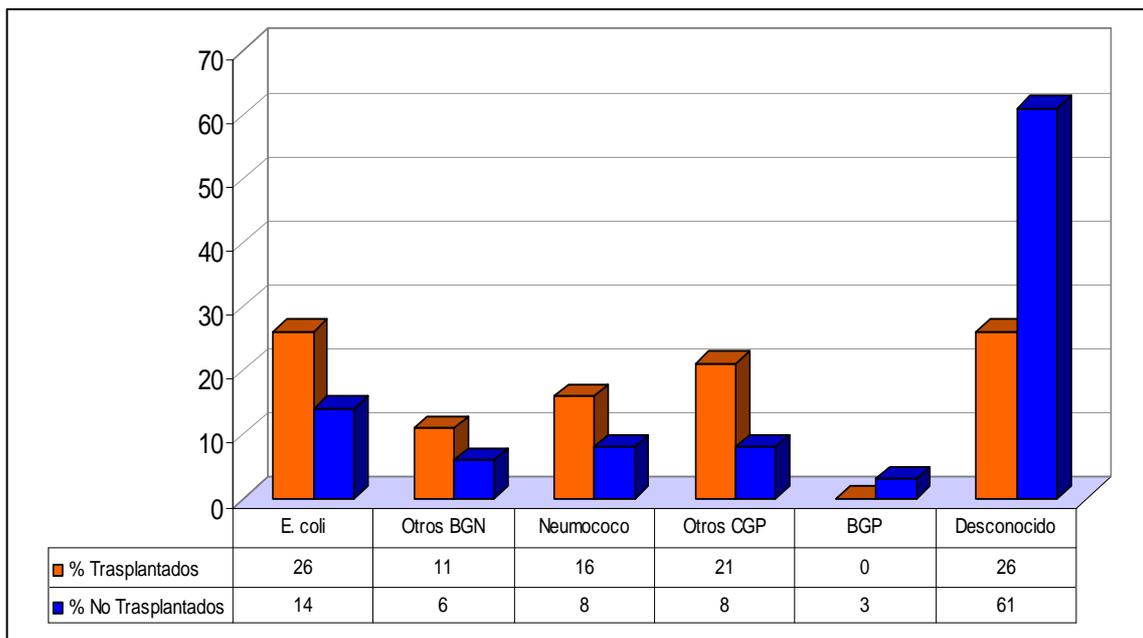
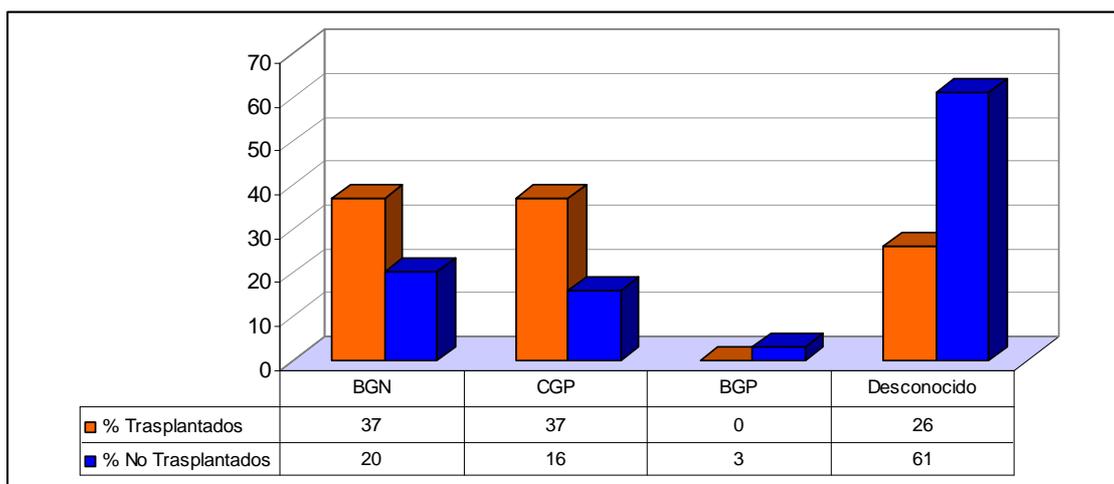


Figura 2: Proporción de BGN vs. CGP en trasplantados y no trasplantados



Desde el punto de vista clínico los pacientes trasplantados presentaron más frecuentemente y de forma significativa dolor abdominal al inicio del episodio (73,7% vs. 43,9%; $p=0,012$) y encefalopatía hepática (73,7% vs. 41,2%; $p=0,008$). (Tabla 3). El porcentaje y recuento de PMN en la paracentesis diagnóstica de PBE fue significativamente mayor en los casos respecto a los controles (media de 81,8 vs. 69,6; $p=0,019$ y mediana 2214,5 vs. 635; $p=0,017$ respectivamente). Analíticamente se encontraron diferencias significativas entre trasplantados y no trasplantados en el recuento de plaquetas (mediana 66200 vs. 10100; $p=0,028$), los niveles de bilirrubina (mediana 4,66 vs. 2,55; $p=0,046$) y la creatinina al final del episodio (mediana 1,39 vs. 0,99; $p=0,036$).

Tabla 3: Características del episodio y evolución

| Características del episodio | Trasplantados (n=19) | No trasplantados (n=119) | Significación estadística (p) |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Tipo de episodio | | | |
| PBE | 14 (73,7%) | 28 (23,5%) | <0,001 |
| Ascítis neutrofílica | 5 (26,3%) | 90 (75,6%) | - |
| Bacteriascítis | 0 | 1 (8%) | - |
| Adquisición nosocomial | 7 (36,8%) | 31 (26,1%) | 0,32 |
| Datos clínicos | | | |
| Temperatura (media ± DS) | 37,4 (±0,8) | 37,0 (±0,9) | 0,12 |
| Dolor abdominal | 14 (73,7%) | 51 (42,9%) | 0,012 |
| Diarrea | 3 (15,8%) | 19 (16%) | 1,0 |
| EH | 14 (73,7%) | 49 (41,2%) | 0,008 |
| DAE | 18 (94,7%) | 107 (89,9%) | 1,0 |
| HDA | 2 (10,5%) | 14 (11,8%) | 1,0 |
| Paracentesis diagnóstica | | | |
| %PMN (media ± DS) | 81,83 (±15,8) | 69,68 (±20,8) | 0,019 |
| Recuento de PMN | 2214,5 (4476,65) | 635 (2918,25) | 0,017 |
| Proteínas | 1,05 (0,77) | 1,2 (0,9) | 0,47 |
| Análítica sanguínea | | | |
| Leucocitos | 6800 (6800) | 7400 (6400) | 0,78 |
| Plaquetas | 66200 (35100) | 10100 (72000) | 0,028 |
| T. Quick (media ± DS) | 47 (±26,8) | 56,9 (±19,15) | 0,14 |
| AST/ALT | 73 (103) / 45 (52) | 64 (65) / 39 (28) | 0,52 / 0,53 |
| Bilirrubina | 4,66 (9,51) | 2,55 (3,2) | 0,046 |
| Natremia | 130 (12) | 133,8 (7,2) | 0,14 |
| Urea | 82 (74) | 51 (62) | 0,13 |
| Creatinina inicial | 1,7 (1,77) | 1,0 (0,87) | 0,062 |
| Creatinina final | 1,39 (1,4) | 0,99 (0,49) | 0,036 |
| Paracentesis de control | | | |
| %PMN | 45 (86) | 37,5 (65,67) | 0,39 |
| Recuento de PMN | 330 (2108) | 236,5 (633,75) | 0,46 |
| Proteínas | 1,5 (1,25) | 1,45 (1,02) | 0,42 |
| Complicaciones | | | |
| DAE | 4 (21,1%) | 34 (28,8%) | 0,48 |
| EH | 8 (42,1%) | 26 (22%) | 0,084 |
| Insuficiencia renal | 11 (57,9%) | 30 (25,2%) | 0,004 |
| HDA | 1 (5,3%) | 11 (9,2%) | 1,0 |
| Shock | 3 (15,8%) | 6 (5,1%) | 0,11 |
| Mortalidad | | | |
| Durante el episodio | 10 (52,6%) | 16 (13,4%) | <0,001 |
| A los seis meses ^a | 12 (66,7%) | 39 (33,9%) | 0,008 |
| Tras superar el episodio ^b | 2 (25%) | 23 (23,2%) | 0,1 |
| Causa del éxito | | | |
| Relacionada con la cirrosis | 12/12 (100%) | 32/39 (82,1%) | 0,1 |

EH: encefalopatía hepática; DAE: descompensación ascítico-edematosa; HDA: hemorragia digestiva alta. Las variables continuas están expresadas por la mediana y el rango intercuartílico. ^a La mortalidad a seis meses incluye la del episodio de PBE. ^b Mortalidad a seis meses en pacientes que sobreviven al episodio de PBE.

El tratamiento antibiótico empírico se realizó con CF en el 73,3% de los trasplantados y en el 84,9% de los no trasplantados ($p=0,3$). (Tabla 4). El uso de piperacilina-tazobactam como tratamiento empírico fue significativamente más frecuente entre los pacientes trasplantados (15,8% vs. 1,7%; $p=0,019$). El tratamiento empírico se mantuvo a lo largo del episodio en el 73,7% de los casos y en el 70,6% de los controles ($p=0,7$). En 4 pacientes trasplantados se cambió la antibioterapia por motivos etiológicos (21,1%) mientras esto sucedió en 18 cirróticos no trasplantados (15,1%). De forma evolutiva el tratamiento se realizó con CF en el 78,9% de los casos y en el 72,3% de los controles ($p=0,5$). Ningún trasplantado recibió tratamiento empírico ni evolutivo con quinolonas ni con carbapenems. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad a CF entre casos y controles (85,7% vs. 78,4%; $p=0,7$) ni en la sensibilidad a otros antibióticos testados. (Tabla 2).

Tabla 4: Antibioterapia

| Antibioterapia | Trasplantados (n=19) | No trasplantados (n=119) | Significación estadística (p) |
|------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Empírica | | | |
| AC/Ampicilina | 1 (5,3%) | 7 (5,9%) | 1,0 |
| PT | 3 (15,8%) | 2 (1,7%) | 0,019 |
| CF | 14 (73,7%) | 101 (84,9%) | 0,2 |
| Quinolonas | 0 | 4 (3,4%) | - |
| Carbapenem | 0 | 3 (2,5%) | - |
| Otros | 1 (5,3%) | 2 (1,7%) | - |
| Evolutiva | | | |
| AC/Ampicilina | 1 (5,3%) | 6 (5%) | - |
| PT | 2 (10,5%) | 4 (3,4%) | 0,15 |
| CF | 15 (78,9%) | 86 (72,3%) | 0,54 |
| Quinolonas | 0 | 8 (6,7%) | 0,24 |
| Carbapenem | 0 | 10 (8,4%) | 0,19 |
| Otros | 1 (5,3%) | 5 (4,2%) | - |

AC: amoxicilina-clavulánico; PT: piperacilina-tazobactam; CF: cefalosporinas de tercera generación no-antipseudomónicas (ceftriaxona/cefotaxima)

Evolutivamente los pacientes trasplantados presentaron más frecuentemente complicaciones en forma de insuficiencia renal (57,9% vs. 25,2%; $p=0,004$) y encefalopatía hepática (42,1% vs. 22%; $p=0,08$) así como una mayor mortalidad durante el episodio y a seis meses (52,6% vs. 13,4; $p<0,001$ y 66,7% vs. 33,9%; $p=0,008$ respectivamente). (Tabla 3). No obstante, una vez superado el episodio de PBE no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los seis meses (25% vs. 23,2%; $p=0,1$).

En el estudio bivalente de los factores relacionados con la mortalidad durante el episodio de PBE resultó estadísticamente significativo la presencia de encefalopatía hepática como clínica inicial ($p<0,001$) o como complicación ($p<0,001$), así como el desarrollo de insuficiencia renal ($p<0,001$), hemorragia digestiva alta ($p=0,05$) o shock ($p=0,013$). (Tabla 5). El grado de insuficiencia hepática también resultó significativo, tanto el estadio Child-Pugh ($p=0,026$), como la puntuación MELD ($p<0,001$). El hecho de conocerse el microorganismo causal del episodio ($p=0,001$) y en concreto que se tratase de un BGN también resultó estadísticamente significativo ($p=0,003$). La adquisición nosocomial se relacionó con una mayor mortalidad aunque sin llegar a ser significativa ($p=0,16$). Desde el punto de vista del tratamiento antibiótico, las CF se relacionaron con menor mortalidad tanto empíricamente ($p=0,042$) como evolutivamente ($p=0,001$) y la sensibilidad a dicho grupo antibiótico no influyó en el pronóstico ($p=0,46$).

Tabla 5: Factores de mortalidad durante el episodio

| Factores de riesgo de mortalidad durante el episodio | Análisis bivariante | | | Análisis multivariante | | |
|--|---------------------|--------------|-------------------|------------------------|--------------|-------------------|
| | p | OR | IC 95% | p | OR | IC 95% |
| MELD >18 | <0,001 | 7,39 | 2,08-26,25 | 0,01 | 10,89 | 1,78-66,4 |
| Child-Pugh | 0,002 | - | | | | |
| Trasplantado hepático | <0,001 | 7,15 | 2,52-20,3 | 0,079 | 4,31 | 0,84-22,04 |
| Adquisición nosocomial | 0,16 | 1,87 | 0,76-4,6 | | | |
| EH | <0,001 | 7,0 | 2,45-19,95 | | | |
| Etiología conocida | 0,001 | 4,7 | 1,82-12,13 | 0,015 | 7,47 | 1,47-37,93 |
| BGN | 0,003 | 11,37 | 2,08-62,23 | | | |
| CGP | 0,07 | 0,34 | 0,1-1,12 | | | |
| Datos analíticos | | | | | | |
| PMN (%) | 0,065 | - | | | | |
| Creatinina inicial | <0,001 | - | | | | |
| Creatinina al final | <0,001 | - | | | | |
| T. Quick | <0,001 | - | | | | |
| Bilirrubina | 0,002 | - | | | | |
| Natremia | 0,017 | - | | | | |
| Complicaciones | | | | | | |
| Insuficiencia renal | <0,001 | 11,10 | 4,15-29,7 | <0,001 | 17,23 | 3,58-82,95 |
| EH | <0,001 | 17,37 | 6,24-48,33 | <0,001 | 26 | 5,08-133,6 |
| Shock | 0,013 | 6,37 | 1,57-25,7 | | | |
| HDA | 0,05 | 3,57 | 1,03-12,33 | | | |
| Tratamiento empírico | | | | | | |
| PT | 0,004 | 20,18 | 2,15-189,29 | | | |
| CF | 0,042 | 0,35 | 0,13-0,94 | | | |
| Tratamiento evolutivo | | | | | | |
| Quinolonas | 0,4 | 4,9 | 1,14-21,13 | | | |
| PT | <0,001 | 6,6 | 4,4-9,8 | | | |
| CF | 0,001 | 0,22 | 0,09-0,54 | 0,029 | 0,18 | 0,04-0,34 |

EH: encefalopatía hepática; BGN: bacilos Gram negativos; CGP: cocos Gram positivos; PMN: polimorfonucleares; HDA: hemorragia digestiva alta; PT: piperacilina-tazobactam; CF: cefalosporinas de 3ª generación no-antipseudomónicas (ceftriaxona/cefotaxima)

En el análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad durante el episodio se encontró una asociación estadísticamente significativa con la puntuación MELD mayor de 18 en el momento del diagnóstico, el conocer el agente microbiológico causal y el desarrollo posterior de complicaciones en forma de encefalopatía hepática e insuficiencia renal. (Tabla 5). La condición de trasplantado hepático no resultó estadísticamente significativa (p=0,079). El tratamiento evolutivo con CF se relacionó con menor mortalidad. Sin embargo la falta de idoneidad del

tratamiento empírico con CF no se asoció a mortalidad y, a su vez, ninguna variable estudiada correlacionó con la falta de sensibilidad a dicho grupo antibiótico.

En el estudio de la mortalidad a seis meses, el análisis bivalente mostró asociación estadísticamente significativa, además de con el hecho de ser trasplantado como se ha comentado previamente, con la afectación del funcionalismo hepático tanto el estadio Child-Pugh ($p=0,005$) como la puntuación MELD ($p=0,001$), la presencia de hepatocarcinoma ($p<0,001$), la adquisición nosocomial ($p=0,004$) y el hecho de conocer la etiología del episodio ($p<0,001$). (Tabla 6). El sexo femenino también se relacionó con mayor mortalidad ($p=0,002$). Clínicamente se relacionaron con mayor mortalidad la presencia de encefalopatía hepática inicial ($p<0,001$) o como complicación ($p<0,001$) y el desarrollo de insuficiencia renal ($p<0,001$) o shock ($p=0,027$). Desde el punto de vista microbiológico los episodios producidos por BGN presentaron mayor mortalidad ($p=0,033$) y el tratamiento empírico o etiológico con CF se relacionó con menor mortalidad ($p=0,028$ y $p=0,007$ respectivamente).

Tabla 6: Factores de mortalidad a los seis meses

| Factores de riesgo de mortalidad a los seis meses ^a | Análisis bivariante | | | Análisis multivariante | | |
|--|---------------------|-------------|-------------------|--------------------------|--------------|-------------------|
| | p | OR | IC 95% | p | OR | IC 95% |
| Sexo femenino | 0,002 | 3,18 | 1,53-6,61 | 0,007 | 4,0 | 1,45-11,03 |
| MELD >18 | <0,001 | 2,84 | 1,32-6,06 | 0,007^b | 4,87 | 1,66-14,29 |
| Child-Pugh | 0,005 | - | | | | |
| Child-Pugh (numérico) | 0,002 | - | | | | |
| Trasplantado hepático | 0,008 | 3,89 | 1,36-11,17 | 0,061 | 3,85 | 0,93-15,8 |
| Hepatocarcinoma | <0,001 | 7,04 | 2,39-20,74 | <0,001 | 16,72 | 3,54-78,83 |
| Adquisición nosocomial | 0,004 | | | 0,002 | 5,67 | 1,9-16,7 |
| EH | <0,001 | 4,3 | 2,04-9,07 | | | |
| Etiología conocida | <0,001 | 3,63 | 1,74-,7,55 | 0,006 | 3,93 | 1,46-10,52 |
| BGN | 0,033 | 8,33 | 0,97-71,75 | | | |
| Datos analíticos | | | | | | |
| PMN (%) | 0,001 | - | | | | |
| Creatinina inicial | 0,021 | - | | | | |
| Creatinina al final | <0,001 | - | | | | |
| T. Quick | 0,001 | - | | | | |
| Bilirrubina | 0,003 | - | | | | |
| Natremia | 0,001 | - | | | | |
| Complicaciones | | | | | | |
| Insuficiencia renal | <0,001 | 3,99 | 1,79-8,85 | 0,063 | 2,57 | 0,95-6,9 |
| EH | <0,001 | 7,11 | 2,93-17,22 | 0,002 | 6,0 | 1,95-18,54 |
| Shock | 0,027 | 6,28 | 1,25-31,57 | | | |
| Tratamiento empírico | | | | | | |
| CF | 0,028 | 0,36 | 0,14-0,92 | | | |
| PT | 0,007 | 2,78 | 2,2-3,5 | | | |
| Tratamiento evolutivo | | | | | | |
| Quinolonas | 0,054 | 5,33 | 1,03-27,53 | | | |
| PT | 0,003 | 2,82 | 2,23-3,57 | | | |
| CF | 0,007 | 0,34 | 0,16-0,75 | | | |

^a Incluye la mortalidad durante el episodio. ^b En el análisis multivariante el estadio Child-Pugh y la puntuación MELD >18 se anulan entre sí si se analizan juntos. EH: encefalopatía hepática; BGN: bacilos Gram negativos; PMN: polimorfonucleares; PT: piperacilina-tazobactam; CF: cefalosporinas de 3^a generación no-antipseudomónicas (ceftriaxona/cefotaxima)

El análisis multivariado de factores de riesgo de mortalidad a seis meses encontró asociación estadísticamente significativa con el sexo femenino, la puntuación MELD mayor de 18 en el momento del diagnóstico, el conocer el agente microbiológico causal, la presencia de hepatocarcinoma, la adquisición nosocomial y el desarrollo posterior de encefalopatía hepática. (Tabla 6). El ser portador de injerto hepático no llegó a ser estadísticamente significativo ($p=0,061$). Cuando el modelo de

regresión logística se realizó introduciendo el estadío Child-Pugh en lugar de la puntuación MELD se obtuvieron similares resultados, siendo estadísticamente significativas las mismas variables. No obstante ambas escalas no pueden ser evaluadas al mismo tiempo ya que, aunque de forma diferente, ambas evalúan el funcionalismo hepático y se anulan.

Finalmente se realizó un análisis univariado de los factores de riesgo de mortalidad a seis meses, para aquellos pacientes que habían superado el episodio de PBE. (Tabla 7). De forma similar al estudio previo, el sexo femenino ($p < 0,001$), el estadío Child-Pugh ($p = 0,022$), la presencia de hepatocarcinoma ($p = 0,001$) y la adquisición nosocomial ($p = 0,009$) se relacionaron con mayor mortalidad. Desde el punto de vista clínico resultó significativo el antecedente de hemorragia digestiva alta ($p = 0,049$). La presencia de encefalopatía hepática y el conocer el agente etiológico también se relacionó con mayor mortalidad ($p = 0,06$ y $p = 0,065$ respectivamente).

Tabla 7: Factores de mortalidad tras superar el episodio

| Factores de riesgo de mortalidad tras superar el episodio ^a | Análisis bivariante | | | Análisis multivariante | | |
|--|---------------------|-------------|-------------------|------------------------|-------------|--------------------|
| | <i>p</i> | OR | IC 95% | <i>p</i> | OR | IC 95% |
| Sexo femenino | <0,001 | 5,13 | 1,95-13,48 | 0,003 | 7,2 | 1,99-26,16 |
| Child-Pugh | 0,022 | - | | 0,008 | 6,98 | 1,65-29,48 |
| Hepatocarcinoma | 0,001 | 8,66 | 2,56-29,3 | <0,001 | 32,9 | 5,14-210,91 |
| Historia de HDA | 0,049 | 2,47 | 0,99-6,16 | | | |
| Adquisición nosocomial | 0,009 | 3,5 | 1,33-9,26 | 0,001 | 11,0 | 2,76-44,41 |
| EH | 0,06 | 2,33 | 0,93-5,8 | | | |
| Etiología conocida | 0,065 | 2,33 | 0,94-5,8 | | | |
| Datos analíticos | | | | | | |
| PMN (%) | 0,013 | - | | | | |
| Natremia | 0,017 | - | | | | |

^a Mortalidad a seis meses sin incluir la mortalidad durante el episodio; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatía hepática; PMN: polimorfonucleares.

En el estudio multivariado se encontró asociación estadísticamente significativa con el sexo femenino, el estadío Child-Pugh en el momento del diagnóstico, la presencia de hepatocarcinoma y la adquisición nosocomial. (Tabla 7).

5. DISCUSIÓN

Respecto al objetivo principal del estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la etiología microbiológica de la PBE entre los pacientes trasplantados y los cirróticos no trasplantados. El porcentaje de CGP se situó entorno al 40-50%, similar al de BGN que clásicamente son los microorganismos responsables de la PBE (sobre todo *E. coli* y *Klebsiella* spp). Esto difiere de la proporción habitual recogida en la literatura que se sitúa entorno al 30% vs 60-70% respectivamente ^{8,15,18,26}. Existen estudios recientes que ya reflejan este cambio en la distribución de los microorganismos causantes de la PBE ^{19,20}. No obstante, en dichos estudios destaca un aumento en la presencia de *Enterococcus* spp. de forma que podría aumentar el porcentaje de resistencia a CF y hace que se sugiera cambiar la pauta antibiótica habitual. En nuestro estudio, en cambio, se objetivó una baja proporción de *Enterococcus* spp. predominando el *S. pneumoniae* dentro de los CGP.

El porcentaje de PBE propiamente dicha resultó significativamente mayor respecto al de ascitis neutrofílica en la población trasplantada. Es posible que la suma de dos afecciones inmunosupresoras (la cirrosis y el tratamiento inmunosupresor) sea la responsable de dichas diferencias, como ya se postuló en el estudio realizado por E. Shaw et al ²⁶ en el que se analizaba la PBE en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en comparación con la PBE en los no infectados, y en el que se obtuvo una etiología conocida de la PBE de forma significativamente mayor en dicho grupo. De dicho hallazgo se derivó por tanto, otro aspecto que resultó significativamente mayor en la población trasplantada, como fue la obtención del antibiograma y por tanto la posibilidad de adaptar el tratamiento antibiótico en función de la etiología y la sensibilidad antibiótica.

El tratamiento empírico más utilizado en ambos grupos y de forma similar fueron las CF. Hay que destacar el alto porcentaje de pacientes que realizaban profilaxis, a pesar de la cual se produjeron los episodios de PBE. Globalmente era del 28%, siendo mayor aunque no significativo en los trasplantados, y casi el 60% se realizó con quinolonas. Ante esto y dado el elevado índice de resistencias (en nuestra serie un 25,5% de los antibiogramas realizados) ningún trasplantado recibió tratamiento empírico ni evolutivo con quinolonas ^{8,10,16,18}. Tampoco se instauró tratamiento empírico con carbapenems en ninguno de los pacientes trasplantados, aunque sí se inició piperacilina-tazobactam de forma significativa en dicho grupo de pacientes, a pesar de que no se registraron más episodios de adquisición nosocomial. Es posible que estos casos cursaran con una presentación clínica y/o analítica que hiciera pensar inicialmente en una peritonitis de origen secundario aunque finalmente se tratase de una PBE.

No se objetivaron diferencias en la sensibilidad antibiótica entre ambos grupos de pacientes ni se observó un aumento de las resistencias a CF. Este hecho va en contra de lo observado en los últimos estudios sobre la resistencia a dicho grupo antibiótico, el aumento de CGP y la aparición de gérmenes multirresistentes ^{8,15,16,18-20}. En base a los resultados de nuestro estudio no parece justificada la utilización de antibióticos de mayor espectro para el tratamiento de la PBE en receptores de injerto hepático.

En el estudio de los aspectos epidemiológicos ambos grupos de pacientes resultaron muy similares. La infección por VHC como causa de la cirrosis fue significativamente mayor en los pacientes trasplantados. Este aspecto se explica por el hecho, de que la infección por VHC es la primera causa de trasplante hepático y la reinfección es prácticamente universal ^{2,5}. El grado de afectación hepática (Child-Pugh y MELD) no resultó mayor de forma estadísticamente significativa en la población

trasplantada. No obstante la población trasplantada presentó un puntuación MELD media superior a los cirróticos no trasplantados. Un MELD elevado aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones de la cirrosis, entre ellas la PBE, y puede influir en el curso evolutivo de la misma y la mortalidad asociada ¹⁷. Del mismo modo, y en relación con el MELD, los pacientes trasplantados presentaban más frecuentemente insuficiencia renal previa al episodio. A pesar de que no resultó estadísticamente significativa, quizá por el tamaño muestral, también puede influir en el curso evolutivo posterior de la PBE y el desarrollo de complicaciones⁹.

Los pacientes trasplantados presentaron una mortalidad significativamente mayor tanto durante el episodio como a los seis meses. Esto se relaciona con el hecho de presentar también mayor proporción de complicaciones en forma de insuficiencia renal y encefalopatía hepática, aunque partiendo de un funcionalismo hepático ligeramente peor y sin mayor índice de microorganismos resistentes. Esto podría hacer suponer que en parte esta evolución podría estar en relación con la afectación del sistema inmune y su relación con los mecanismos patogénicos al igual que se ha postulado con los pacientes VIH²⁶, aunque son necesarios estudios específicos al respecto.

De forma global, el grado de afectación hepática, así como el desarrollo secundariamente de complicaciones en forma de encefalopatía hepática e insuficiencia renal se relacionaron con una mayor mortalidad. La adquisición nosocomial se relacionó con mayor mortalidad tanto inicial como a seis meses coincidiendo con los estudios recientemente publicados ^{9,15,18}. El conocer el microorganismo causal también se relacionó con una mayor mortalidad como ya ha sido objetivado previamente ²⁶, y destacando entre ellos los casos producidos por BGN. Los motivos por los que el hecho de que el conocer el agente microbiológico causal se relacione con mayor mortalidad no están claros todavía, aunque podría estar

en relación con mayor carga bacteriana y la doble inmunosupresión como se ha comentado previamente. No obstante en el estudio de E. Shaw et al en los pacientes afectos de VIH la mortalidad registrada se debía fundamentalmente al grupo de pacientes con cultivos negativos ²⁶. Es necesario un estudio con un tamaño muestral mayor, más profundo y específico al respecto.

En el estudio de factores independientes de mortalidad el ser portador de injerto hepático no resultó significativo, probablemente debido al tamaño de la muestra. Sí resultaron significativos y además factores independientes de mortalidad durante un episodio de PBE una puntuación MELD superior a 18, el conocer la etiología y la insuficiencia renal y encefalopatía hepática como complicaciones evolutivas. El tratamiento con CF no sólo no se relacionó con una mayor mortalidad sino que resultó ser factor protector en el análisis multivariante. Los pacientes tratados con piperacilina-tazobactam presentaron significativamente mayor mortalidad aunque sin ser un factor independiente. De este modo podemos sugerir que la mortalidad durante un episodio de PBE viene marcada por la afectación hepática inicial y la aparición de complicaciones relacionadas con esta, más que por la etiología y el tratamiento antibiótico ^{9,17,21}.

Similares hallazgos se encontraron al estudiar la mortalidad a seis meses, apareciendo además el hepatocarcinoma y el sexo femenino como factores relacionados con un aumento de la misma. El estudio de regresión logística los reveló como factores independientes de mortalidad; el hepatocarcinoma por su propio curso evolutivo y probablemente sin relación con la PBE en sí misma y el sexo femenino por motivos no aclarados todavía. También resultaron significativos en la regresión logística una puntuación MELD superior a 18 o el estadio Child-Pugh, el origen nosocomial, la etiología conocida y el desarrollo de encefalopatía hepática. Cabe destacar que tanto el estadio Child-Pugh como la puntuación MELD son válidos a la

hora de evaluar el grado de afectación hepática ya que tienen en cuenta diferentes factores: el MELD se centra en valores analíticos como son la bilirrubina, la creatinina y la coagulación y el Child-Pugh también en valores clínicos como la ascitis y la encefalopatía. Nuevamente y en relación con el tamaño muestral el ser portador de injerto hepático no resultó estadísticamente significativo. Cuando el estudio de mortalidad a seis meses se restringió únicamente a aquellos casos que habían superado el episodio de PBE, resultaron factores independientes el sexo femenino, el estadio Child-Pugh, el origen nosocomial y la presencia de hepatocarcinoma. Estos hallazgos sugieren que estos factores son los responsables probablemente de la mortalidad a seis meses de forma global, y que a excepción de la adquisición nosocomial no tienen relación con el episodio de PBE en sí mismo, sino con la afectación hepática.

Como limitaciones del presente estudio habría que destacar que se trata de un diseño observacional y retrospectivo así como un tamaño muestral pequeño, sobre todo en la población trasplantada hepática. De este modo los resultados respecto a los aspectos microbiológicos y la influencia de un estado de inmunosupresión pueden no ser suficientemente representativos de la realidad de dicha población. Es precisa la realización de estudios prospectivos y con mayor reclutamiento de pacientes portadores de injerto hepático para valorar el verdadero papel de la inmunosupresión en la presentación y evolución de un episodio de PBE.

6. CONCLUSIONES

1.-No existen diferencias etiológicas significativas en un episodio de peritonitis bacteriana espontánea entre los portadores de injerto hepático y los cirróticos no trasplantados.

2.-No se han observado diferencias en la sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación no-antipseudomónicas en el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes trasplantados hepáticos con respecto a los pacientes no trasplantados.

3.-Los pacientes portadores de injerto hepático que presentan una peritonitis bacteriana espontánea desarrollan con más frecuencia insuficiencia renal y encefalopatía hepática

4.-Los trasplantados hepáticos presentan una mortalidad significativamente mayor ante un episodio de peritonitis bacteriana espontánea y a los seis meses de este.

En definitiva, el uso empírico de cefalosporinas de tercera generación no-antipseudomónicas parece continuar indicado en el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes trasplantados hepáticos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, Schiff ER, Tzakis A, Regev A. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1814-20.
2. Rakela BJ. [Liver disease recurrence after liver transplantation]. *Rev Med Chil. Chile*2010:504-10.
3. El-Masry M, Gilbert CP, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2011;31:291-302.
4. Duclos-Vallee JC, Sebagh M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15 Suppl 2:S25-34.
5. Abbasoglu O. Liver transplantation: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol* 2008;14:3117-22.
6. Gallegos-Orozco JF, Yosephy A, Noble B, et al. Natural history of post-liver transplantation hepatitis C: A review of factors that may influence its course. *Liver Transpl* 2009;15:1872-81.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol. England*2010:397-417.
8. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012;56:825-32.
9. Song JY, Jung SJ, Park CW, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci. Korea South*2006:666-71.
10. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:727-38.

11. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009;15:5505-10.
12. Alaniz C, Regal RE. Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Review of Treatment Options. *P T* 2009;34:204-10.
13. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297-310.
14. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1042-9.
15. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1230-6.
16. Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-61.
17. Gayatri AA, Suryadharma IG, Purwadi N, Wibawa ID. The relationship between a model of end stage liver disease score (MELD score) and the occurrence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhotic patients. *Acta Med Indones* 2007;39:75-8.
18. Heo J, Seo YS, Yim HJ, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2009;3:197-204.
19. Novovic S, Semb S, Olsen H, Moser C, Knudsen JD, Homann C. First-line treatment with cephalosporins in spontaneous bacterial peritonitis provides poor antibiotic coverage. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:212-6.
20. Reuken PA, Pletz MW, Baier M, Pfister W, Stallmach A, Bruns T. Emergence of spontaneous bacterial peritonitis due to enterococci - risk factors and outcome in a 12-year retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1199-208.

21. Song KH, Jeon JH, Park WB, et al. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC Infect Dis*. England 2009;41.
22. Jamil S, Ahmed S, Memon A, et al. Factors predicting the recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:407-10.
23. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
24. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
25. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
26. Shaw E, Castellote J, Santin M, et al. Clinical features and outcome of spontaneous bacterial peritonitis in HIV-infected cirrhotic patients: a case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:291-8.