
Carrera de Posgrado en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional Rosario
2011

Peritonitis Bacteriana Espontánea: Impacto de diferentes dosis de albúmina sobre el desarrollo de insuficiencia renal y mortalidad.

Autor: Dra. Natalia Bertollo

Tutor: Dr. Sebastián Ferretti (médico staff del servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario).

Introducción:

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación grave en pacientes con cirrosis y ascitis (1, 2). Su prevalencia ha sido reportada en un rango entre 10 y 30 % (3, 4,5). Los pacientes con PBE pueden desarrollar diferentes complicaciones como, insuficiencia hepática, encefalopatía hepática y hasta en un tercio de los casos insuficiencia renal, independientemente de la resolución de la infección, siendo el deterioro de la función renal el principal predictor de mortalidad.(2,6) La falla renal se desarrolla en los pacientes con alta concentración de citoquinas en plasma y liquido ascitico (6,7,8) en asociación con una disminución del volumen arterial efectivo (37).

En 1999 se publicó un trabajo en el que se demostró que el uso de albúmina endovenosa (ev) en altas dosis (1,5 gr/kg. el día 1 y 1 gr/kg. el día 3) administrado junto a cefotaxime redujo significativamente el desarrollo de insuficiencia renal de un 33 a 10 % y la mortalidad de un 29 a un 10% (9).

El empleo de albúmina ev plantea ciertas dificultades. Una de ellas es su elevado costo, con el consecuente impacto en la disponibilidad hospitalaria. Además se ha descrito la posibilidad de efectos adversos como la potencial trasmisión de infecciones virales (22) y probable aumento de mortalidad en pacientes críticos (21,38). Por tal motivo, distintos autores analizaron optimizar su uso (10, 11) y en otros casos encontrar alternativas (12, 13,14). Uno de los aspectos que no se encuentra claramente establecido es el de la dosis óptima de albúmina para cada paciente. Es probable que dosis menores a las utilizadas en estudios anteriores puedan tener una eficacia similar y estén asociadas a un menor costo hospitalario. Hasta la fecha, existe poca información publicada sobre el impacto de dosis menores de albúmina ev (15) sobre el desarrollo de insuficiencia renal y mortalidad en pacientes cirróticos.

Para intentar evaluar el impacto de dosis menores de albúmina ev en el tratamiento de la PBE, realizamos un estudio retrospectivo, analizando el desarrollo de insuficiencia renal y mortalidad de los pacientes internados con PBE según la dosis de albúmina recibida.

Materiales y métodos.

Diseño: estudio retrospectivo, descriptivo. Se evaluaron todas las internaciones de pacientes con diagnóstico de cirrosis y PBE ingresados en forma consecutiva en el Servicio de Clínica Medica del Hospital Intendente Carrasco y en el servicio de Gastroenterología y hepatología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario en el periodo de enero 2004 a julio 2011. La información se obtuvo de los diagnósticos de egreso hospitalarios y de las base de datos informatizadas de cada hospital y se recogieron los datos siguiendo un protocolo previamente diseñado.

Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años, con diagnóstico de cirrosis y PBE.

Se excluyeron los pacientes con estadía hospitalaria menor a 48 hs. y aquellos que realizaron tratamiento con terlipresina durante la internación.

Se analizaron 129 episodios de PBE, correspondientes a 129 internaciones de 110 pacientes. Se excluyeron 19 episodios, 7 por recibir tratamiento con terlipresina, 11 por falta de datos en las carpetas y 1 por internación menor a 48 hs. Por lo tanto, 110 episodios de PBE fueron incluidos en el trabajo.

Protocolo y definiciones:

Todos los pacientes incluidos en el estudio contaban con paracentesis diagnóstica, que incluía muestra para análisis fisicoquímico y muestra para cultivo de líquido ascítico (LAS), al ingreso o ante el desarrollo de ascitis durante la internación. De igual manera contaban con hemocultivos.

El diagnóstico de cirrosis se basó en criterios clínicos, de laboratorio y ecográficos o por anatomía patológica mediante biopsia hepática.

Se consideró PBE cuando el recuento de polimorfonucleares (PMN) del LAS fue mayor de 250/mm³ independientemente de los resultados de los cultivos. (16)

Se definió como respuesta inicial positiva: cuando hubo una reducción del 25% del recuento de PMN respecto del valor inicial en la paracentesis realizada a la 48 hs. del inicio del tratamiento antibiótico. Se consideró falla al tratamiento cuando no se observó reducción del 25% en el recuento de PMN.

Los pacientes presentaban determinaciones de laboratorio que habían sido realizadas al ingreso para el caso de las PBE adquiridas en la comunidad o al momento del diagnóstico, para las PBE nosocomiales y repetidos según necesidad en todas las internaciones.

A todos los pacientes se les había realizado ecografía abdominal, radiografía de tórax y serologías para HIV, VHC y VHB.

Se consideró PBE adquirida en la comunidad cuando el diagnóstico fue realizado durante las primeras 48 hs. de hospitalización y nosocomial cuando el diagnóstico fue realizado luego de ese periodo.

Se definió como insuficiencia renal al ingreso creatinina plasmática > 1,5 mg/dl.

Insuficiencia renal durante la evolución al deterioro de la función renal durante la internación (o periodo del estudio). Así, en los pacientes sin insuficiencia renal al ingreso, se diagnosticó insuficiencia renal durante la evolución, cuando el valor de creatinina se incrementó en más del 50 % del valor inicial, y > a 1,5 mg/dl. En los pacientes con insuficiencia renal al ingreso se consideró insuficiencia renal durante la evolución cuando el valor de creatinina aumentó por encima del 50 % con respecto al valor de ingreso.

Se definió hiponatremia como sodio plasmático < 130 mEq/L. y la resolución de la PBE (respuesta final positiva) se consideró cuando no hubiera signos ni síntomas de infección, recuento de PMN en LAS < 250/mm³ y cultivos negativos.

Los pacientes fueron divididos según la dosis de albúmina recibida, así se definió al grupo “dosis plena” de albúmina: a las dosis de 1,5 mg/kg/día al ingreso y 1 mg/kg/día al día 3. Se realizó la media de los gramos totales de albúmina realizada por los pacientes de este grupo, obteniéndose un valor de 165 ± 10 gr.

Se consideró como “dosis menor” de albúmina, a todas aquellas dosis que habiendo sido administradas de manera diferente al grupo dosis plena (por ejemplo: 1 frasco cada 8hs por 3 días, etc.) fueron menores en gramos totales de albúmina al valor de dicha media. Cabe aclarar que los pacientes que recibieron menor dosis de albúmina fue debido a motivos relacionados fundamentalmente a la disponibilidad hospitalaria de albúmina.

Resulta importante destacar que la comparación de dosis no pudo realizarse utilizando la medida de gramos de albúmina por Kg. del paciente debido a limitaciones en la información presente en las historias clínicas.

Análisis estadístico.

Los pacientes fueron divididos en grupos según si habían realizado o no tratamiento con albúmina y según la dosis de la misma recibida.

Así, inicialmente el grupo se dividió en dos, por un lado los pacientes que no fueron tratados con albúmina (grupo A) (n = 49) y los pacientes que si habían sido tratados con albúmina (grupo B) (n = 61) durante el episodio de PBE.

Posteriormente a los pacientes tratados con albúmina se los dividió en grupos según la dosis total realizada: por un lado el grupo denominado Dosis plena (grupo C) (n = 16) y por otro lado el grupo denominado dosis menor (grupo D) (n = 32). Trece pacientes habían recibido una dosis de albúmina total mayor a la dosis realizada por el grupo dosis plena. Estos pacientes no fueron incluidos en el análisis realizado según la dosis de albúmina.

Los objetivos principales fueron el desarrollo de insuficiencia renal y muerte durante la internación.

Se realizaron análisis univariados entre los distintos grupos y las variables halladas significativas fueron incluidas en un análisis multivariado.

Las variables continuas están expresadas como media \pm desvío estándar (DE) y las variables categóricas como porcentajes. Para las comparaciones entre los distintos grupos se utilizó la prueba Chi Cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas o cualitativas y la prueba de Wilcoxon para variables continuas. Para analizar los factores de riesgo para mortalidad y falla renal se realizó un análisis multivariado ajustando modelos de regresión logística. Los valores se consideraron estadísticamente significativos si $P < 0,05$. Programa utilizado: Pasw statistics 18.

Resultados

Tabla I. Características basales de los pacientes al momento del diagnóstico de PBE, según tratamiento con albúmina.

	Pacientes sin albúmina (A)	Pacientes con albúmina (B)	P
Numero de episodios (n =)	49	61	
Edad (años)	53,97 \pm 9,07	50,754 \pm 12,162	0,114
Sexo - M/F	40 / 9	53 / 8	0,5967
Etiología Cirrosis (n / %)			
Alcohólica (%)	38 (77,5)	38 (62,29)	0,174
Antecedente PBE (n /%)	9 (18,36)	18 (29,50)	0,1907
Profilaxis PBE (n /%)	3 (6,12)	9 (14,75)	0,22
Tratamiento diurético (n /%)	27 (55,10)	37 (60,65)	0,5667
Encefalopatía (n /%)	22 (44,89)	20(32,78)	0,2375
Hepatitis alcohólica (n / %)	11 (22,44)	12 (19,67)	0,814
PBE nosocomial (n/%)	11 (22,44)	11 (18,03)	0,635
Plaquetas (/mm ³)	116061 \pm 58706	148049 \pm 79666	0,037
Bilirrubina Total (mg/dl)	6,968 \pm 6,05	6,752 \pm 323	0,672
Sodio (mEq/l)	130,14 \pm 6,801	127,85 \pm 7,968	0,16
Albúmina (g/dl)	2,467 \pm 0,510	2,532 \pm 0,490	0,496
Creatinina (mg/dl)	1,1026 \pm 0,870	1,414 \pm 0,733	0,001

Glóbulos Blancos (/mm ³)	10677,55 ± 5022	12510,81 ± 6087	0,113
Child (n)	11,102 ± 1,95	10,95 ± 1,978	0,545
Insuf. Renal ingreso (%)	9 (18,36)	24 (39,34)	0,0215
Infección asociada (%)	14 (28,57)	18 (29,5)	1
HCC (%)	6 (12,24)	2 (3,27)	0,1357
Tratamiento inicial con Ceftriaxona (%)	42 (85,71)	55 (90,16)	0,5581
Cultivos LAS Positivos (%)	9 (18,36)	9 (14,75)	0,616
Hemocultivos Positivos (%)	7 (14,28)	13 (21,31)	0,4571

Características basales.

Las características basales de los pacientes al momento del diagnóstico de PBE, según fueron o no tratados con albúmina se muestran en la tabla I.

Los pacientes que recibieron albúmina presentaron cifras de creatinina al ingreso significativamente mayores en comparación con los pacientes que no recibieron albúmina. [1,414 ± 0,733 vs 1,1026 ± 0,870 (p=0.001)]. De igual manera, los pacientes que recibieron albúmina presentaron mayor porcentaje de insuficiencia renal al ingreso en comparación con los pacientes que no recibieron albúmina. [24 (39,34%) vs 9 (18,36%) (p=0,0215)].

El resto de las variables no presentaron diferencias significativas. (Tabla I)

Tabla II. Características basales de los pacientes al momento del diagnóstico de PBE, según la dosis de albúmina recibida.

	Albúmina Dosis plena (C)	Albúmina Dosis menor (D)	P
Numero de episodios (n =)	16	32	
Edad (años)	44,562 ± 9,011	53,062 ± 2,454	0,019
Sexo - M/F	15 / 1	28 / 4	1
Etiología Cirrosis (n / %)			
Alcohólica (%)	13 (81,25)	19 (59,37)	0,196
Antecedente PBE (n /%)	7 (43,75)	8 (25)	0,206
Profilaxis PBE (n /%)	1 (6,25)	5 (15,625)	0,648
Tratamiento diurético (n /%)	7 (43,75)	21 (65,625)	0,216
Encefalopatía (n /%)	8 (50)	10 (31,25)	0,226
Hepatitis alcohólica (n / %)	6 (37,5)	5 (15,625)	0,144
PBE nosocomial (n/%)	5 (31,25)	4 (12,5)	0,138
Plaquetas (/mm ³)	129625 ± 70195	153750 ± 78889	0,321
Bilirrubina Total (mg/dl)	8,362 ± 6,075	6,227 ± 8,132	0,074
Sodio (mEq/l)	127,81 ± 9,042	127,968 ± 8,248	0,952
Albúmina (g/dl)	2,475 ± 0,459	2,525 ± 0,456	0,723
Creatinina (mg/dl)	0,981 ± 0,398	1,538 ± 0,863	0,015
Glóbulos Blancos (/mm ³)	12806,25 ± 798	12967,5 ± 555	0,935
Child	11,5 ± 1,506	10,812 ± 2,206	0,254
Insuf. Renal ingreso (%)	2 (12,5)	13 (40,62)	0,057
Infección asociada (%)	6 (37,5)	5 (15,625)	0,144
HCC (%)	0	0	

Tratamiento inicial con Ceftriaxona (%)	13 (81,25)	30 (93,75)	0,316
Cultivos LAS Positivos (%)	4 (25)	4 (12,5)	0,413
Hemocultivos Positivos (%)	3 (18,75)	4 (12,5)	0,672

En la tabla II se expresan las características basales de los pacientes al momento del diagnóstico de PBE, según la dosis de albúmina recibida durante el tratamiento. (Dosis plena vs. Dosis menor).

Los pacientes que recibieron dosis menor de albúmina presentaron cifras de creatininemia al ingreso significativamente mayores en comparación con los pacientes que recibieron dosis plena de albúmina. [1,538 +/- 0,863 vs 0,981 +/- 0,398 (p=0,015)].

Los pacientes que recibieron dosis menor de albúmina presentaron una media de edad significativamente mayor en comparación con los pacientes que recibieron dosis plena de albúmina. [53,062 +/- 12,454 vs 44,562 +/- 9,011 (p=0,019)].

El porcentaje de pacientes que en cada grupo presentó durante el episodio de PBE algún proceso infeccioso asociado fue similar, siendo la distribución de los mismos, la siguiente: NAC (1 pte en cada grupo, presentado el pte del D OMA asociada a NAC, Empiema (2 ptes en cada grupo), IU (1 pte en los grupos C y D (este junto a flebitis) y 2 ptes en el grupo A), Flebitis (1 pte en el grupo A y 1 del grupo D), bacteriemia (2 pacientes del grupo A y 1 pte en el grupo C y D), celulitis (2 ptes del grupo A), colección mamaria (1 pte del grupo A), absceso perianal (1 pte del grupo A) y absceso glúteo (1 pte del grupo A). El grupo tratado con dosis mayor de albúmina (incluido dentro del grupo albúmina "B"), presentó 3 episodios de celulitis, 2 de IU y 2 empiemas.

Tabla III Objetivos Principales según tratamiento (Albúmina vs. No albúmina).

	Pacientes sin albúmina	Pacientes con albúmina	P
Número de episodios (n =)	49	61	
Respuesta inicial nº (%)	41 (83,67)	46 (75,40)	0,3497
Cambio ATB (%)	8 (16,32)	21 (34,42)	0,0491
Respuesta final positiva (%)	44 (89,79)	52 (85,24)	0,5719
Insuf. Renal evolución (%)	16 (32,65)	9 (14,75)	0,0385
Muerte (%)	8 (16,32)	14 (22,95)	0,4751
Días de internación (días)	11,877 ± 5,33	16,360 ± 11,209	0,067
HDA durante la internación (%)	4 (8,16)	7 (11,47)	0,7517

Tabla IV Objetivos principales según dosis de albúmina (Dosis plena vs. Dosis menor)

	Albúmina Dosis plena	Albúmina Dosis menor	P
Número de episodios (n =)	16	32	
Respuesta inicial nº (%)	14 (87,5)	26 (81,25)	0,7012
Cambio ATB (%)	7 (43,75)	7 (21,87)	0,178
Respuesta final positiva (%)	14 (87,5)	26 (81,25)	0,7012
Insuf. Renal evolución (%)	1 (6,25)	4 (12,5)	0,6524
Muerte (%)	2 (12,5)	8 (25)	0,4597
Días de internación (días)	18,375 ± 12,606	12,843 ± 8,775	0,049
HDA durante la internación (%)	2 (12,5)	4(12,5)	1

La mayoría de los pacientes en ambos grupos comenzaron el tratamiento antibiótico (ATB) con ceftriaxona. La falta de respuesta inicial fue mayor para el grupo que recibió albúmina (24,6% vs 16,33), siendo este hecho el principal determinante para el cambio del tratamiento ATB, [16,3% grupo A vs 34 % grupo B (p =0,049)].

Insuficiencia Renal:

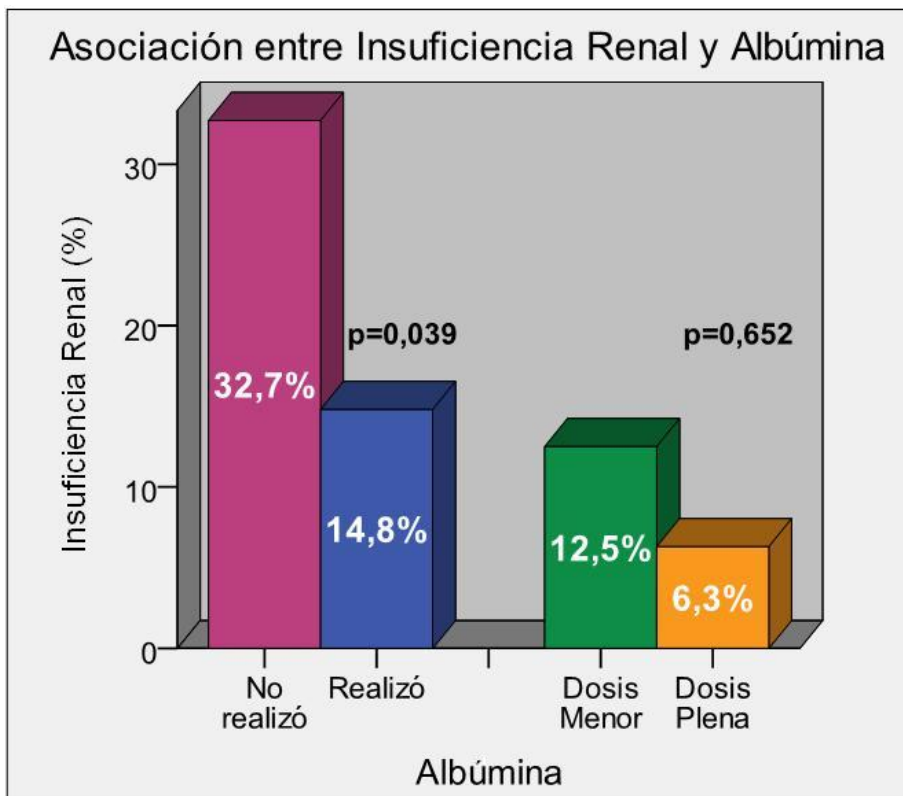
Teniendo en cuenta que la infección resolvió en la mayoría de los pacientes de cada grupo, el desarrollo de falla renal durante la evolución fue determinada en 25 (22,7%) pacientes del total, 16 (14,5%) pacientes pertenecían al grupo no albúmina y 9 (8,1%) al grupo albúmina (p 0,0385), sin diferencia significativas entre los grupos que recibieron diferentes dosis de albúmina (p 0,6524). Tabla III y IV.

En el análisis univariado se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal durante la evolución: la presencia de encefalopatía hepática (p 0,004), hepatitis alcohólica (p 0,0036), bilirrubina total (p 0,027), natremia (p 0,03), tratamiento sin albúmina (p 0,0385), Child (p 0,024), PBE nosocomial (p 0,0015), falta de respuesta inicial (p 0,0001), cambio en el tratamiento antibiótico (p 0,0018), cultivo positivo de LAS (p 0,0281), días de internación (p 0,0004) y PMN LAS (p 0,0001). Sin embargo el análisis multivariado mostró que solo se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de insuficiencia renal: el sexo masculino, PBE nosocomial, falta de respuesta inicial y tratamiento sin albúmina.

La falla renal al momento del diagnóstico fue determinada en 33 pacientes (30%), incluyendo 9 (8,1%) pacientes del grupo no albúmina y 24 (21,8%) pacientes del grupo albúmina (p 0,0215). Tabla I. Entre los pacientes tratados con albúmina, el grupo tratado con dosis menor, presentó mayor número de pacientes con insuficiencia renal al ingreso (p 0,057).

Es importante destacar, que si bien se encontró diferencia significativa en el valor de creatinemia al ingreso entre el grupo tratado y no tratado con albúmina (p 0,001), al igual que en la presencia de insuficiencia renal al ingreso (p 0,0215), dichas variables no aparecen como factores de riesgo en el análisis univariado (cr. p 0,883) (IR ingreso p 0,807), ni en el análisis multivariado (cr p 0,212) (IR ingreso p 0,945).

Por otro lado, entre los pacientes sin insuficiencia renal al ingreso (77 pte/70%) el uso de albúmina no sería un factor predictor de falla renal (p 0,297 rr 3,257 ic 0,354 – 29,946).



Mortalidad:

La mortalidad intrahospitalaria global fue del 20% (22 ptes), siendo 8 pacientes (16,3%) del grupo no albúmina y 14 pacientes. (22,9%) del grupo albúmina (p 0,4751). Tabla III

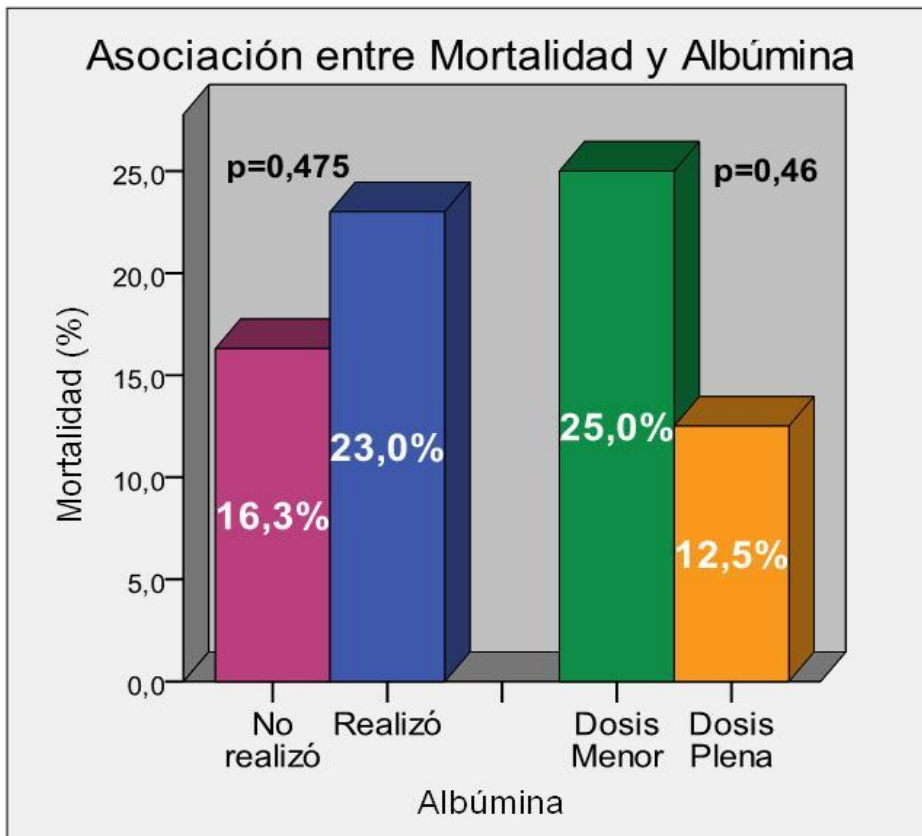
No se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con dosis plena (2 pacientes/12,5%) y dosis menor (8 pacientes/25%) (p 0,459). Tabla IV

En el análisis univariado se identificaron como factores de riesgo para mortalidad intrahospitalaria: la presencia de encefalopatía hepática (p 0,0004), hepatitis alcohólica (p 0,0172), bilirrubina total (p 0,027), child (p 0,013), falta de respuesta inicial (p 0,0429), insuficiencia renal en la evolución (p < 0,0001), HDA (p < 0,0001).

Sin embargo en el análisis multivariado se observó que solo la insuficiencia renal en la evolución y la HDA durante la internación fueron factores de riesgo independientes de mortalidad intrahospitalaria.

La mortalidad fue del 8,2% entre los pacientes sin insuficiencia renal durante la evolución, comparada con el 60% entre los pacientes que si desarrollaron insuficiencia renal (p 0,0001).

La mortalidad fue del 14% entre los pacientes que no presentaron HDA comparada con el 72% de los pacientes que si la desarrollaron.



Las causas de mortalidad se distribuyeron de la siguiente manera: Insuficiencia hepática (1 pte en los grupos A y D), HDA (1 pte en el grupo A y 3 en el grupo D), sepsis (1 pte en cada grupo), FMO (3 ptes en los grupos A y D y 1 pte del grupo C) e insuficiencia respiratoria aguda (2 ptes en el grupo A). El grupo tratado con dosis mayor de albúmina (incluido dentro del grupo albúmina “B”), presento 3 episodios de FMO y 1 de HDA.

Discusión:

Desde el primer reporte del uso de albúmina en hepatología, realizado por Janeway et al., (17), numerosas aplicaciones en el tratamiento de pacientes cirróticos surgieron en el curso de las últimas décadas.

Algunas de las propiedades de la albúmina humana (su efecto expansor plasmático, protector endotelial y antioxidante) la convierten en una alternativa de gran valor para el tratamiento de las complicaciones hemodinámicas en pacientes cirróticos. (18, 19).

Actualmente las recomendaciones para el uso de la albúmina en hepatología incluyen: prevención de disfunción circulatoria inducida por paracentesis de gran volumen, tratamiento del síndrome hepatorenal (SHR), y prevención de la disfunción circulatoria y SHR en los pacientes con PBE (16, 20).

Sin embargo su uso continúa siendo motivo de controversia, debido a la posibilidad de aparición de efectos adversos (21, 22), el alto costo y la falta de claros beneficios sobre la supervivencia (23, 24, 25, 38).

Los pacientes con PBE frecuentemente desarrollan cambios en la función circulatoria, consistentes con un empeoramiento del volumen arterial efectivo, que se asocia con insuficiencia renal en aproximadamente un tercio de los pacientes. El empeoramiento de la función renal se encuentra probablemente relacionado con altas concentraciones en plasma y líquido

ascítico de citoquinas y sustancias vasodilatadoras, independientemente de la resolución de la infección, hecho que se asocia a peor pronóstico (6, 7, 8, 26).

Un estudio publicado por Sort et al. (9), demostró que el uso de albúmina en altas dosis asociado a cefotaxime, previene la disfunción circulatoria, disminuyendo de esta forma la incidencia de falla renal del 33% al 10% y la de mortalidad del 29% al 10%. Dado que hasta la fecha no existen otras publicaciones que hayan obtenido similares resultados, y los inconvenientes, previamente citados, que plantea el uso de altas dosis de albúmina; diferentes trabajos evaluaron el impacto de otros expansores plasmáticos (12, 13, 14). En otros casos se buscó optimizar su uso, centrando los esfuerzos en determinar los pacientes que realmente se benefician con el uso de albúmina (10, 11).

Poco existe hasta la fecha sobre el uso de dosis menores de albúmina (15).

El hallazgo más importante de nuestro estudio fue que no encontramos diferencias en el desarrollo de falla renal y mortalidad con dosis menores de albúmina a las utilizadas por estudios anteriores. Es probable que a través de un estudio prospectivo pueda confirmarse esta observación.

En nuestro estudio la prevalencia de insuficiencia renal durante la evolución fue del 22,7%, mientras que en trabajos previamente publicados la incidencia de insuficiencia renal en los pacientes cirróticos internados con PBE, se ha estimado en un 30% (6, 9, 27, 28). Esta diferencia podría atribuirse al hecho de haber considerado solo los valores creatinina plasmática para definir la insuficiencia renal, sin considerar los valores de urea plasmática.

Coincidiendo con lo reportado por Sort, el desarrollo de insuficiencia renal fue menor en el grupo tratado con albúmina (14,7% vs. 32,6%).

En nuestro trabajo, los factores de riesgo independientes para el desarrollo de insuficiencia renal fueron: sexo masculino, PBE nosocomial, falta de respuesta inicial y tratamiento sin albúmina.

Los factores predictores independientes para el desarrollo de falla renal que se describen en otras publicaciones son: creatininemia > 1 mg/dl, hiperbilirrubinemia > 4 mg/dl, tratamiento sin albúmina e hiponatremia (9, 10). Cabe destacar que con respecto al sitio de adquisición de la infección, Toledo y otros autores reportaron que la PBE adquirida durante la internación tiene una tasa de resolución de la infección menor con un aumento de la mortalidad (50 vs. 27 %) en comparación con la adquirida en la comunidad, nuestros resultados coinciden con dicha publicación (2). Otro estudio más reciente, realizado en casos de PBE con cultivo positivo no demostró relación entre el sitio de adquisición de la infección y el pronóstico a corto y largo plazos (29). En el trabajo de Sort no se incluye PBE nosocomial.

Con respecto a la falta de respuesta inicial, nosotros hallamos una respuesta inicial del 83,6% en los pacientes no tratados con albúmina y del 75,4% para el grupo tratado con albúmina. El trabajo de Sort muestra valores similares de respuesta inicial para el grupo no tratado con albúmina (84%), pero valores significativamente mayores para el grupo tratado con albúmina (90%). Esta diferencia probablemente se encuentra relacionada con las comorbilidades presentes en los pacientes que integran nuestro trabajo, como las infecciones asociadas, HDA, HCC, entre otras, que por el contrario constituyeron criterios de exclusión en el trabajo de Sort. Diversos autores han demostrado que en aquellos pacientes en los que la infección fue controlada inicialmente el pronóstico fue más favorable. El recuento de polimorfonucleares utilizado como control de respuesta a las 48 h de iniciado el antibiótico es considerado una variable independiente que correlaciona con sobrevida (20,30).

En cuanto a la creatininemia al momento del diagnóstico, en nuestro trabajo, la evaluación del grupo completo, no muestra dicha variable, como factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal.

Resulta importante destacar que en tres publicaciones (9, 10, 11) la creatinina plasmática, al momento del diagnóstico menor a 1 mg/dl se asocia con menor desarrollo insuficiencia renal, sin haber diferencias entre los pacientes tratados y no tratados con albúmina. En nuestro trabajo, seleccionando a los pacientes sin falla renal al ingreso (cr < 1,5 mg/dl), la prevalencia de insuficiencia renal fue mayor que la descrita, siendo del 22% y es probable que esta diferencia

este relacionada con el mayor valor de corte utilizado (cr 1,5 vs. 1).

Sin embargo es destacable, que entre los pacientes con creatinina plasmática $< 1,5$ mg/dl, no encontramos diferencias en el desarrollo de insuficiencia renal, entre los pacientes tratados y los no tratados con albúmina, ni entre los tratados con diferentes dosis.

En nuestro trabajo la mortalidad fue del 20%, actualmente según distintas publicaciones, la mortalidad se encuentra entre el 20% y el 40%, asociado a un diagnóstico precoz y tratamiento (32, 33, 34).

Si bien en el trabajo de Sort la mortalidad fue significativamente menor en el grupo tratado con albúmina (10% vs. 29%), en nuestro estudio, al igual que el publicado por Chen et. al., (15) no se encontró diferencia en la mortalidad, entre los grupos tratados y no tratados con albúmina. Estos hallazgos podrían explicarse por las características de la población estudiada, donde el grupo tratado con albúmina presento mayores valores de creatininemia e insuficiencia renal al ingreso, HDA durante la internación, menor respuesta inicial, mayor cambio de antibiótico, mayor recuento de PMN en LAS y valores menores de natremia.

Las causas de mortalidad fueron similares a reportes previos (9,35, 36).

En nuestro trabajo los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal durante la evolución presentaron mayor mortalidad, este hallazgo coinciden con lo descrito por Sort.; en dicho trabajo la mortalidad entre los pacientes con desarrollo de falla renal durante la internación fue del 78% comparada con el 3% de mortalidad entre los pacientes que no desarrollaron falla renal (p 0,001).

La mortalidad fue significativamente mayor entre los pacientes que presentaron HDA durante la internación. Cabe destacar que dicha variable constituyó un criterio de exclusión en los trabajos previos, mientras que en nuestro trabajo se incluyeron aquellos pacientes con antecedentes de HDA, HDA al ingreso y HDA durante la internación.

Resulta importante destacar que no hallamos diferencias en la tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con dosis plena y los tratados con dosis menor de albúmina.

Teniendo en cuenta que según diferentes estudios la administración de albumina previene la disfunción circulatoria y el deterioro de la función renal en los pacientes con PBE, resulta racional su uso como parte del tratamiento.

El efecto beneficioso de la albúmina sobre la circulación sistémica esta relacionado tanto, con una mejoría de la función cardiaca, como con un aumento de la resistencia vascular periférica (RVP). La mejoría en la función cardiaca esta relacionada con un aumento sostenido del volumen plasmático efectivo y del retorno venoso, aunque otros mecanismos podrían estar implicados. En cambio los mecanismos involucrados en la mejoría de la RVP, nos son claros (37).

Entre las limitaciones del presente estudio cabe citar, el diseño retrospectivo y descriptivo, la heterogeneidad de la muestra con la inclusión de pacientes con diferentes comorbilidades como infecciones asociadas (incluyendo HIV), HDA, HCC, Hepatitis alcohólica, y la falta de datos, tanto de laboratorio, como de variables hemodinámicas (por ejemplo Tensión Arterial).

En conclusión nuestro estudio, encuentra beneficioso el uso de albúmina en pacientes cirróticos con PBE, al encontrar menor desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes tratados con albúmina en comparación con los pacientes no tratados. Sin encontrar diferencias en mortalidad. Resulta de gran interés el hallazgo de que no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de insuficiencia renal y mortalidad entre los pacientes tratados con menores dosis de albúmina. Teniendo en cuenta los resultados y limitaciones de nuestro estudio, podría resultar de gran interés el desarrollo de estudios con un mayor numero de pacientes y correctamente diseñados, para evaluar el impacto de dosis menores de albúmina en pacientes cirróticos con PBE.

Bibliografía

1. 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.
2. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993;17:251-7.
3. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, diagnosis and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 295–300.
4. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353–8.
5. Levi D, Terg R, Podesta A, Abecasis R, Deglee G, Raffaelli C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 12: 384–8.
6. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495–501.
7. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-32.
8. Le Moine O, Devière J, Devaster JM, et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:819-24.
9. Sort P, Navasa M, Arrollo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–9.69.
10. Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, Romero G, Levi D, Terg G, Miguez C, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int.* 2008;29:415–419.
11. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut.* 2007;56:597–599.
12. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, JimenezW, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 42: 627_34.
13. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.

14. Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL, Ink O. Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:5-10.
15. Tai-An Chen, Yu-Chen Tsao, Angela Chen, Gin-Ho Lo, Chiun-Ku Lin, Hsien-Chung Yu, Lung-Chih Cheng, Ping-I Hsu and Wei-Lun Tsai. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2009, Vol. 44, No. 5 : Pages 619-625
16. 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.
17. Janeway CA, Gibson ST, Woodruff LM, et al. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation: concentrated human serum albumin. *J Clin Invest* 1944; **23**: 465-91.
18. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 4, 43-51 (January 2007) Drug Insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease
19. Clinical use of albumin in hepatology Matteo Garcovich, Maria Assunta Zocco, Antonio Gasbarrini. *Blood Transfus* 2009;7:268-77
20. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; **38**: 258-66.
21. Margaron MP and Soni NC (2004) Albumin, where are we now? *Curr Anaesth Crit Care* **15**: 61–68
22. Laub R and Strengers P (2002) Parvoviruses and blood products. *Pathol Biol* **50**: 339–348
23. The SAFE Study Investigators (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* **350**: 2247–2256
24. Cook D (2004) Is albumin safe? *N Engl J Med* **350**: 2294–2296
25. Runyon BA. Albumin infusion for spontaneous bacterial peritonitis. *Lancet* 1999; 354: 1838_9.
26. Gine's P, Guevara M, De Las Heras D, Arroyo V. Review article: albumin for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 Suppl 5:24_31.
27. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596–602.

- 28.** Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
- 29.** Song JY, Jung SJ, Park CW, Solm JW, Kim WJ, Kim MJ, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial vs community acquired. *J Korean Med Sci.* 2006;21:666-71.
- 30.** Mesquita MA, Balbino EPS, Albuquerque RS, Carmona CA, Okubo BT, Lorenba SLS, et al. Ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: ascitic fluid polymorphonuclear count response and short-term prognosis. *Hepatogastroenterology.* 1997;44:1276-80.
- 31.** Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203–217.
- 32.** Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21:257-75.
- 33.** Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- 34.** Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726–748.
- 35.** Coral G, de Mattos AA, Damo DF, Viegas AC. Prevalence and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis. Experience in patients from a general hospital in Porto Alegre, RS, Brazil (1991-2000). *Arq Gastroenterol.* 2002;39:158-62.
- 36.** Aller R, Luis DA, Boixeda D, Arocena C, Martín de Argila C, Moreira V. Peritonitis bacteriana espontánea: estudio clínico, microbiológico y evolutivo de 1 444 episodios. *Rev Esp Enferm Dig.* 1997;89:174-85.
- 37.** Fernández J, Navasa M, Garcia-Pagan JC, G-Abraldes J, Jimenez W, Bosch J, et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004; 41: 384_90.
- 38.** Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998) Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 317: 235–240

