



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Medicina

Programa de Doctorat en Medicina

**Peritonitis bacteriana espontània: paper de l'albumina i
optimització del pronòstic**

Tesi per optar al grau de doctor de:

Maria Poca Sans

Director de la tesi: German Soriano Pastor

Tutor de la tesi: Carlos Guarner Aguilar

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades
hepáticas y digestivas (CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III

Institut de Recerca-IIB de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona, 2017

Als meus pares i germà
per fer-me sempre costat.

A l'Enric i l'Arnau per
fer que cada dia sigui tan especial.

El Dr. German Soriano Pastor, Doctor en Medicina, membre del Servei de Patologia Digestiva de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau:

Certifica que la tesi titulada: **“Peritonitis bacteriana espontània: paper de l'albumina i optimització del pronòstic”** presentada per la Maria Poca Sans, s'ha realitzat sota la seva direcció, i considera que compleix els requisits per la seva lectura i defensa pública.

I perquè així consti, i als efectes oportuns signo la següent certificació.

Dr German Soriano Pastor

Barcelona, Maig 2017

AGRAÏMENTS

Arribats a aquest punt vull agrair a tots aquells que m'han donat suport, m'han ajudat a créixer i m'han ensenyat i m'ensenyen coses noves cada dia. Sense cada petit granet que heu aportat tots vosaltres, jo no hauria arribat on sóc ara.

Primer de tot vull agrair de forma molt especial al Dr German Soriano, director d'aquesta tesi. La confiança que has dipositat en mi m'ha animat a completar aquest treball i m'ajuda a voler millorar i superar-me cada dia. Estic segura que no podria tenir un millor company de "sala". Ets un exemple a seguir de coneixements, honestat, humilitat i justícia. Aquesta forma de treballar metòdica i minuciosa et converteix en un professional d'excel·lència. Moltes gràcies German!

Agrair també al Dr Carlos Guarner, tutor d'aquesta tesi i cap de servei que m'ha permès seguir treballant amb tot l'equip i desenvolupar aquest treball. Gràcies per pensar en mi, recolzar-me i animar-me a tirar endavant nous projectes.

No em puc oblidar a tota la resta de "mestres" que he tingut a la "família del servei de digestiu de Sant Pau" desde que vaig arribar de R1 al 2006. Vull anomenar de forma especial al Dr Farré, gràcies per ser tan proper i per esenyar-me a estimar aquesta professió. Al Dr Càndid Villanueva per ensenyar-me a ser curiosa i qüestionar tot el que passa i intentar entendre el perquè de tot plegat. A tots els endoscopistes....que tot i que em dedico a un altre camp, m'heu ensenyat tot el que sé i m'ajudeu a millorar cada dia (Esther, Sergio, Cristina i Dr Cussó). No em puc oblidar tampoc dels del virus (Xavi, Adolfo i Dr Enríquez).

Dintre la família del servei de digestiu hi entren una pila d'infermeres i auxiliars que al principi em van acompanyar a fer els primers passos, i al llarg del temps s'han convertit en grans companys de batalletes.

Finalment, no em puc oblidar dels membres més importants d'aquesta família: els residents. En especial a la meva Co-R (Mar), hem compartit moments d'estrés, d'alegria i fins i tot hem "sleep cheap with luxury" a Dinamarca, quan va començar aquesta tesi. També als meus residents grans per guiar-me en aquest camí (Charly, Ingrid, Jordi, Cris, Virgi i Patri) i a tots els petits que heu vingut darrera per seguir-me estimulants a estudiar amb les vostres preguntes i dubtes, i especialment a tots aquells amb els que he compartit guàrdies, congressos,

sopars, confidències i un llarg etcètera (Isa, Jordina, Oana, Jenny, Cris, Patri, Mer, Edi, Alba, Fede i Elida). Tampoc em voldria oblidar de tots els residents actuals, que alguns ja ni us imagineu que no fa gaire era resident com vosaltres!

Agraïr també al grup de recerca: Sílvia, Cándido, Juan, Eli, Cristina i Eva. Som un gran equip i les reunions de cada divendres són un estímul per seguir progressant i seguir millorant. Amb vosaltres he après desde els neutròfils, a les ratetes cirròtiques i fins al treball d'infermeria sempre al costat del pacient i tenint cura d'ells, no podríem tenir millors infermeres de recerca!

També vull agrair de forma molt especial als meus pares i al Joan per haver estat sempre al meu costat i haver-me ajudat a créixer. M'heu ensenyat els valors de l'amor, l'esforç i la tenacitat, sou un exemple per mi. Estic ben segura que sense vosaltres no hauria arribat fins aquí i no seria la persona que sóc. Mai us podré agrair prou tot el que heu fet i seguiu fent per mi, moltes gràcies!

No em puc oblidar dels padrins Maria, Tonet, Margarita i Ramon (que tal com diu el pare, si estiguessis aquí estaries orgullós de nosaltres!).

Agraïr també a la nova família, Laura, Gerard, Agnès, Francisca, Josep, Guillem i Anna. Agraïr també a tots els pessigolles, i en especial a l'Alba per haver estat sempre tan bona amiga.

Haig d'agraïr de forma especial a "la padrina" i "l'àvia" que sense la seva ajuda aquests últims mesos, aquesta tesi no s'hauria pogut escriure.

Enric, moltes gràcies per haver-me demostrat que hi ha una vida fantàstica més enllà de la medicina. Moltes gràcies per voler compartir amb mi aquest llarg camí de la vida, de ben segur que plegats serà molt més fàcil i planer.

I què dir de l'Arnau? Has sigut la última incorporació a la família i tot i que ets el més petit, és increïble poder ajudar-te a créixer i descobrir el món plegats.

I finalment, tal com va dir l'Eva, haig d'agraïr a tots els pacients que tan si han participat en estudis o no, sense ells, tota aquesta recerca no tindria cap sentit.

INDEX

ABREVIATURES	11
I. INTRODUCCIÓ	13
1. Epidemiologia i etiologia de la cirrosi	15
2. Curs clínic i complicacions de la cirrosi	16
3. Infeccions bacterianes.....	17
3.1. Patogènesi de les infeccions bacterianes a la cirrosi.....	19
4. Peritonitis bacteriana espontània (PBE).....	27
4.1. Definició	27
4.2. Epidemiologia	28
4.3. Patogènesi.....	28
4.4. Bacteriologia.....	29
4.5. Clínica i diagnòstic.....	31
4.6. Diagnòstic diferencial amb peritonitis bacteriana secundària	34
4.7. Factors de risc.....	35
4.8. Pronòstic.....	38
4.9. Tractament	39
4.10. Profilaxi antibiòtica.....	43
II. JUSTIFICACIÓ.....	47
III. HIPÒTESIS	51
IV. OBJECTIUS	55
V. MÈTODES I RESULTATS	59
Estudi 1.....	61
Estudi 2.....	71
VI. DISCUSSIÓ.....	83
VII. CONCLUSIONS	91
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	95

IX. ACTIVITATS CIENTÍFIQUES DERIVADES	125
Publicacions.....	127
Comunicacions a congressos	127
Beques.....	129

ABREVIATURES

ACLF: Acute on chronic liver failure

ADN: Àcid desoxirribonucleic

BGN: Bacil gram negatiu

CGP: Coc gram positiu

Cr-EDTA: Àcid Cr-etilendiaminatetraacètic

DAMPs: Damage-associated molecular patterns.

ESBL: Productors de beta-lactamases d'espectre ampliat

5-HT4: 5-hidroxitriptamina

IgA: Immunoglobulina A

MELD: Model for end-stage liver disease

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina

NF- kB: Factor nuclear kappa B

NK: Natural killer

NOD2: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2

PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns

PBE: Peritonitis bacteriana espontània

PMN: Polimorfonuclears

TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

TLR: Receptor toll-like

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

I. INTRODUCCIÓ

1. Epidemiologia i etiologia de la cirrosi

La cirrosi hepàtica és l'estadi final de la malaltia hepàtica crònica. La inflamació crònica i mantinguda del fetge produeix necrosi de les cèl·lules hepàtiques, aparició de fibrosi i finalment formació de nòduls de regeneració. L'alteració difusa del parènquima hepàtic produeix una alteració del flux sanguini hepàtic i de la seva funció, apareixent la hipertensió portal i les descompensacions de la cirrosi, incloent l'ascites, la peritonitis bacteriana espontània, l'encefalopatia hepàtica, l'hemorràgia varicosa, la síndrome hepatorenal i l'hepatocarcinoma (1).

La cirrosi hepàtica és una malaltia freqüent i greu, sent en els països desenvolupats una de les causes creixents de morbiditat i mortalitat. A nivell mundial, la cirrosi hepàtica és la tretzena causa de mortalitat en adults, havent augmentat un 45.6% des del 1990 al 2013 (2). A nivell centre-europeu és la quarta causa de mortalitat, darrera la malaltia cardíaca isquèmica, la malaltia cerebro-vascular i les malalties de la tràquea, bronquis i neoplàsia de pulmó (3).

En els països desenvolupats, les etiologies més freqüents de la cirrosi són causes evitables, com l'hepatitis C, el consum excessiu d'alcohol i les relacionades amb la síndrome metabòlica. En canvi, la infecció per hepatitis B és la causa més comú a l'Àfrica sub-sahariana i Àsia. D'altra banda, trobem altres causes menys freqüents com són les d'origen genètic (com l'hemocromatosi i la malaltia de Wilson), d'origen autoimmune o secundari a toxicitat per fàrmacs.

En la majoria de països desenvolupats s'observarà un descens de la mortalitat secundària a la cirrosi, degut a la vacunació i el millor control de la hepatitis B, la utilització de nous fàrmacs per eliminar la hepatitis C, i el millor maneig de les complicacions de la cirrosi. Tot i això, sembla que l'augment del sobrepès (4) i el consum elevat d'alcohol podrien mantenir encara una elevada prevalença de la cirrosi (5).

És difícil conèixer la prevalença de la cirrosi, i donat que en estadis inicials és asimptomàtica, probablement està infra-diagnosticada, sent la seva freqüència major de la que realment està registrada. En un estudi realitzat a Anglaterra i Suècia s'ha descrit una incidència anual de 15.3 a 132.6 cada 100000 habitants (6).

2. Curs clínic i complicacions de la cirrosi

La història natural de la cirrosi presenta una fase inicial asimptomàtica o “compensada” i una altra simptomàtica o “descompensada”, diferenciades per la presència de les complicacions pròpies de la cirrosi que apareixen a mesura que la malaltia progressa (veure figura 1). L'evolució de la cirrosi produeix de forma progressiva un augment de la pressió portal junt amb un empitjorament de la funció hepàtica que acaben conduint a l'aparició d'ascites, hemorràgia digestiva per varius esofagogàstriques, encefalopatia hepàtica o icterícia. La presència de qualsevol d'aquestes complicacions marca la transició de la fase compensada de la cirrosi a la fase descompensada (7,8).

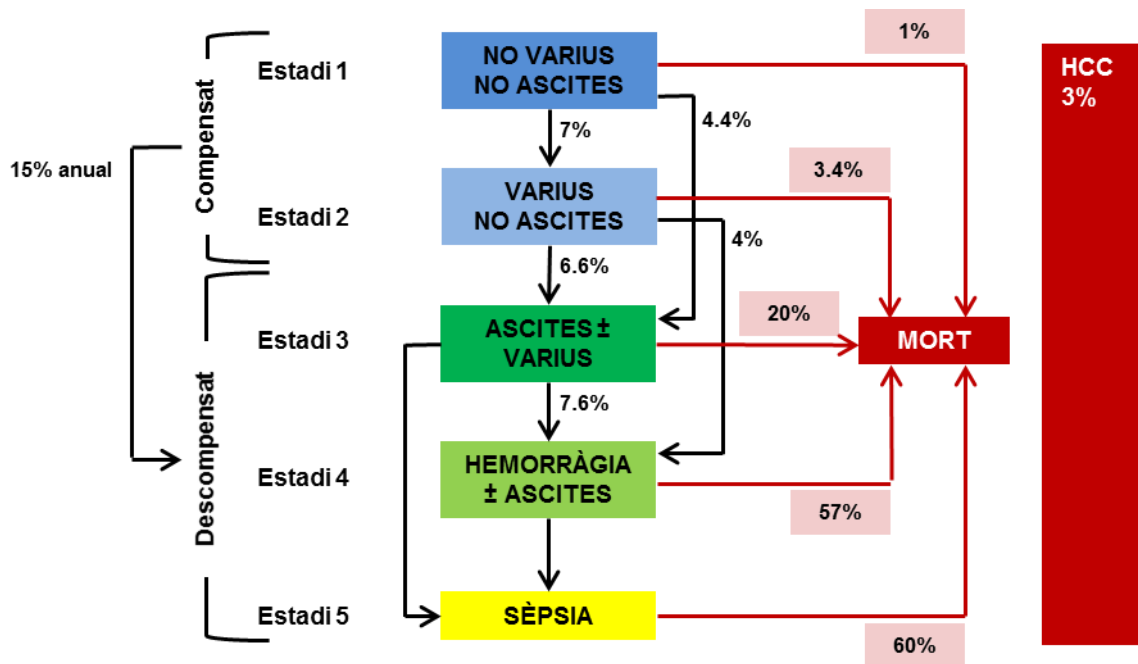
Una anàlisi conjunta de dos estudis sobre la història natural de la cirrosi que va incloure un total de 1649 pacients, va establir que aquesta transició comportava un canvi dràstic del pronòstic, empitjorant significativament la supervivència. Un pacient amb cirrosi compensada, té pràcticament la mateixa supervivència i causes de mort que la població general. En canvi, un pacient amb cirrosi descompensada té una supervivència mitjana inferior a 2 anys.

Aquests estudis suggereixen que es poden diferenciar dos estadis dins de la fase compensada de la malaltia. El primer estadi es caracteritza per l'absència de varius esofàgiques i s'associa a una mortalitat anual inferior al 1%. En canvi, el segon estadi es caracteritza per la presència de varius i s'associa a una mortalitat anual del 3.4%. Dins la fase descompensada també es poden diferenciar dos estadis, diferenciats per la presència d'ascites (amb una mortalitat anual del 20%) o d'hemorràgia per varius (amb una mortalitat anual fins a un 57%). Alhora, es va descriure que existeix una probabilitat al voltant del 15% anual de passar de la fase compensada de la cirrosi a la fase descompensada (8).

Les infeccions bacterianes també són una complicació greu dels pacients amb cirrosi. Un estudi posterior va descriure que la presència d'una infecció, tot i resoldre's, establia un pronòstic marcadament diferent, tot i que el pacient tingués una puntuació de MELD similar que el pacient sense infecció. Per aquest motiu, es va incloure un cinquè estadi amb una mortalitat mitjana al any del 60% (9).

D'altra banda, la cirrosi és el factor de risc més important per l'aparició d'hepatocarcinoma. Tots els pacients, independentment del estadi en que es trobin, tenen una incidència anual d'hepatocarcinoma del 3% (8).

FIGURA 1. Estadis de la cirrosi. Probabilitat anual de mort i de transició d'un estadi a un altre segons l'estadi clínic (adaptat de D'Amico G et al. *J Hepatol* 2006 i Arvaniti V et al. *Gastroenterology* 2010).



HCC, hepatocarcinoma

3. Infeccions bacterianes

Les infeccions bacterianes constitueixen una complicació comú de la cirrosi. Entre un 32-34% dels pacients cirròtics hospitalitzats presentaran una infecció durant l'ingrés. Aquesta taxa augmenta fins un 45% en els pacients ingressats per hemorràgia digestiva. En canvi, entre la població general només un 5-7% dels pacients presentaran una infecció durant l'ingrés (10–12).

Les infeccions més freqüents són la peritonitis bacteriana espontània (PBE), seguida de les infeccions del tracte urinari, pneumònia, cel·lulitis, infeccions de teixits tous, i bacterièmia espontània o secundària (13).

Les causes que expliquen la major susceptibilitat d'aquests pacients a patir infeccions bacterianes són diverses i estan relacionades amb el deteriorament de la funció hepàtica, la instrumentalització a què estan sotmesos (col·locació de

catèters, sondes, exploracions invasives), alteracions immunològiques que s'agreguen a mesura que la malaltia hepàtica avança, així com el consum d'alcohol, la malnutrició i factors nosocomials (14). Fa anys es va descriure que els factors de risc més rellevants per desenvolupar una infecció eren l'hemorràgia digestiva i el deteriorament marcat de la funció hepàtica (15).

Les infeccions bacterianes constitueixen una causa freqüent de morbiditat i mortalitat del pacient cirròtic. Els pacients cirròtics infectats presenten una mortalitat 4 vegades superior que els pacients cirròtics no infectats, arribant a una mortalitat del 30% al mes i del 63% al any (9).

En la majoria de casos (70-80%) els gèrmens aïllats són els bacils gram negatius (BGN) (16). Cal remarcar que les enterobacteriàcies (com l'*Escherichia coli* i la *Klebsiella pneumoniae*) són dels pocs bacteris amb capacitat de translocar als ganglis limfàtics mesentèrics. Precisament, la translocació bacteriana patològica és un dels principals factors relacionats amb les infeccions en els pacients cirròtics. D'altra banda, els pacients cirròtics, per diferents factors que comentarem més endavant, presenten un canvi en la composició de la microbiota, augmentant la prevalença dels bacteris potencialment patògens (com són les enterobacteriàcies).

En la última dècada, degut a l'extens ús de quinolones i beta-lactàmics, junt amb l'augment de l'intervencionisme a que són sotmesos els pacients cirròtics, està canviant el patró epidemiològic de les infeccions. Ha augmentat la taxa d'infeccions nosocomials i relacionades amb el sistema sanitari (arribant fins a un 40% de les infeccions). Així com, tot i que segueixen predominant les infeccions per BGN, estan augmentant les infeccions per cocs gram positius (CGP) (fins un 45-50%) i les infeccions per gèrmens multiresistents (13,14,16,17).

Els bacteris multiresistents són gèrmens resistents a 3 o més de les principals famílies d'antibiòtics, inclosos els beta-lactàmics (18). Els principals bacteris multiresistents són: les enterobacteriàcies productores de beta-lactamases d'espectre ampliat, els bacils gram negatius no fermentadors (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Acinetobacter baumannii*),

Staphylococcus aureus resistent a la meticil·lina i enterococs resistents i sensibles a la vancomicina.

Les infeccions produïdes per bacteris multiresistents han augmentat en la població general, tan en les infeccions nosocomials com en les d'origen comunitari. Aquest augment és degut a la dispersió dels clons d'alt risc que tenen la capacitat d'adquirir varis mecanismes de resistència i virulència. A més a més, també poden colonitzar eficientment el tracte gastrointestinal (19).

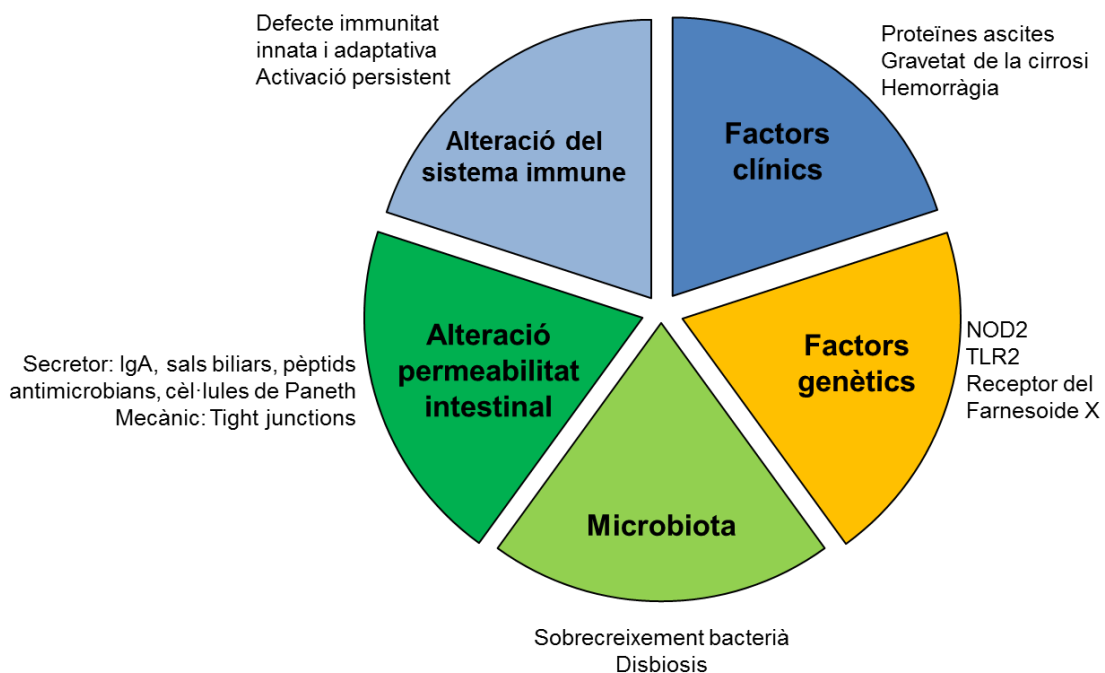
Múltiples estudis han descrit un augment de la prevalença de les infeccions produïdes per gèrmens multiresistents en la cirrosi (17,20–25). El risc de presentar una infecció per un germen multiresistent ve determinat pel lloc d'adquisició de la infecció: 23-39% en infeccions nosocomials, 14-41% en infeccions relacionades amb el sistema de salut i 0-16% en infeccions adquirides a la comunitat (17,20).

Les infeccions per gèrmens multiresistents tenen pitjor pronòstic que les infeccions produïdes per gèrmens multisensibles, tenen un major risc de fracàs del tractament i de xoc sèptic (26% versus 10%) i una major mortalitat hospitalària (25% versus 10%) (4).

3.1. Patogènesi de les infeccions bacterianes a la cirrosi

En la patogènesi de les infeccions en el pacient cirròtic hi intervenen diversos factors. L'alteració de la microbiota intestinal, canvis en la permeabilitat intestinal, alteració del sistema immune i la sensibilitat individual de cada pacient cirròtic, afavoreixen l'aparició d'infeccions (26–28) (veure figura 2).

FIGURA 2. Factors que intervenen en la patogènesi de les infeccions bacterianes en el pacient cirròtic (adaptat de *Jalan R et al. J Hepatol 2014*).



IgA, immunoglobulina A; NOD2, Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2; TLR2, receptor toll-like 2.

3.1.1. Microbiota intestinal

El cos humà està completament habitat per bacteris. Hi ha comunitats bacterianes específiques a cada zona amb estructures i funcions especialitzades (29). La microbiota intestinal és l'ecosistema de microorganismes que s'han adaptat a viure a la superfície de la mucosa intestinal o la llum intestinal.

Entre les seves funcions destaca la funció metabòlica, col·laborant en la digestió de carbohidrats, síntesi de vitamines i absorció de ions, la funció defensiva, en que l'equilibri entre els bacteris residents produeix estabilitat de la població microbiana evitant així la colonització per bacteris exògens o el sobrecreixement de bacteris oportunistes; i finalment, la funció tròfica en que la microbiota controla la proliferació i diferenciació de les cèl·lules epitelials, modula rutes neuro-endocrines i participa en el desenvolupament i homeòstasi del sistema immune (30). Un desequilibri en la homeòstasi entre l'hoste i la microbiota pot desencadenar diverses patologies (31,32).

Canvis en la microbiota intestinal, com pot ser el sobrecreixement bacterià (augment del número de bacteris) o la disbiosis (alteració de la composició bacteriana) són uns dels principals mecanismes implicats en la translocació bacteriana i la patogènesi d'infeccions, especialment la PBE, en pacients amb cirrosi (27,33).

El sobrecreixement bacterià intestinal és freqüent en pacients amb cirrosi hepàtica i apareix de forma predominant a l'intestí prim (33–36). Es coneixen diverses causes que poden explicar el sobrecreixement bacterià intestinal, com poden ser: canvis del pH gàstric, alteració de la secreció de sals biliars, alteració de la motilitat intestinal, les alteracions en els pèptids antimicrobians així com la presència d'hipertensió portal (26,33,37–42).

El sobrecreixement bacterià intestinal per si sol, no és suficient perquè es produeixi translocació bacteriana, d'aquesta manera, pacients només amb sobrecreixement bacterià no presenten translocació bacteriana. Per tant, hi ha altres factors com canvis en la barrera intestinal, alteracions en l'adherència bacteriana, canvis de la permeabilitat intestinal i alteracions immunològiques locals que poden afavorir l'aparició de translocació bacteriana (43).

La variació qualitativa de la microbiota s'ha estudiat recentment mitjançant tècniques de seqüenciació. D'aquesta manera s'han pogut descriure diferents poblacions bacterianes en pacients amb malaltia hepàtica precoç o avançada (44,45), en pacients cirròtics infectats i no infectats (45), i en diferents etiologies de la cirrosi com l'hepatitis B (46), l'enol (46,47) i l'esteatohepatitis no alcohòlica o malaltia hepàtica no alcohòlica per dipòsit de greix (48,49).

3.1.2. Alteració de la permeabilitat intestinal

La permeabilitat intestinal és la propietat que permet l'intercanvi de substàncies solubles i fluids entre la llum intestinal i els teixits. L'augment de la permeabilitat intestinal podria afavorir la translocació bacteriana d'endotoxines i altres productes derivats de patògens (PAMP's) i finalment de bacteris viables, al sistema venós portal o a territoris extraintestinals.

En estadis avançats de la cirrosi i en complicacions sèptiques s'ha descrit un augment de la permeabilitat intestinal.

S'han desenvolupat vàries tècniques per mesurar-la, tan *in vivo* com *ex vivo*. Tot i que hi ha varis mètodes per avaluar la permeabilitat intestinal aplicables en humans, la seva interpretació és difícil i variable.

Els tests de permeabilitat intestinal utilitzen marcadors no digeribles que passen la barrera intestinal per difusió passiva i posteriorment es poden detectar a sang, orina, o altres teixits. Els més comuns són alguns sucres, radioisòtops com el Cr-EDTA (àcid Cr-etilendiaminatetraacètic) i polietilenglicols.

El manitol reflexa l'absorció de molècules petites. En canvi, la lactulosa, sacarosa i polietilenglicols reflexen l'absorció de molècules grans i macromolècules i són marcadors de la integritat dels complexos d'unió. La permeabilitat intestinal es pot avaluar amb la ràtio lactulosa/mannitol o els polietilenglicols, mentre que la permeabilitat gastro-duodenal s'avalua amb la ràtio sacarosa/mannitol (50–53).

El Cr-EDTA és un radioisòtop que si es detecta en ascites en pacients amb PBE suggereix una permeabilitat alterada dels vasos esplànctics i/o peritoneu (54).

Les unions estretes (“tight junctions”) localitzades entre les cèl·lules epitelials intestinals limiten la permeabilitat paracel·lular i la translocació de productes bacterians. En la cirrosi s'ha descrit una alteració de les proteïnes que formen les “tight junctions”, així com també de la seva funció (55,56).

D'altra banda, la transcitosi també s'ha descrit com una via important de transport i invasió de bacteries viables, però és poc coneguda en la cirrosi.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que està augmentat en la cirrosi avançada, regula la funció de les “tight junctions” i la transcitosi (57,58). Així, l'estat pro inflamatori que s'observa a la cirrosi, pot contribuir a l'augment de la permeabilitat intestinal.

En la cirrosi també s'ha descrit una disminució de les substàncies que limiten el contacte directe entre les bacteries intestinals i la superfície epitelial com la immunoglobulina A (IgA), les sals biliars o pèptids antimicrobians (41,59,60), així com una alteració de les cèl·lules de Paneth, que comporta una disminució de la

capacitat de defensa del hoste, amb disminució de l'activitat bactericida a nivell de la superfície de la mucosa intestinal (41).

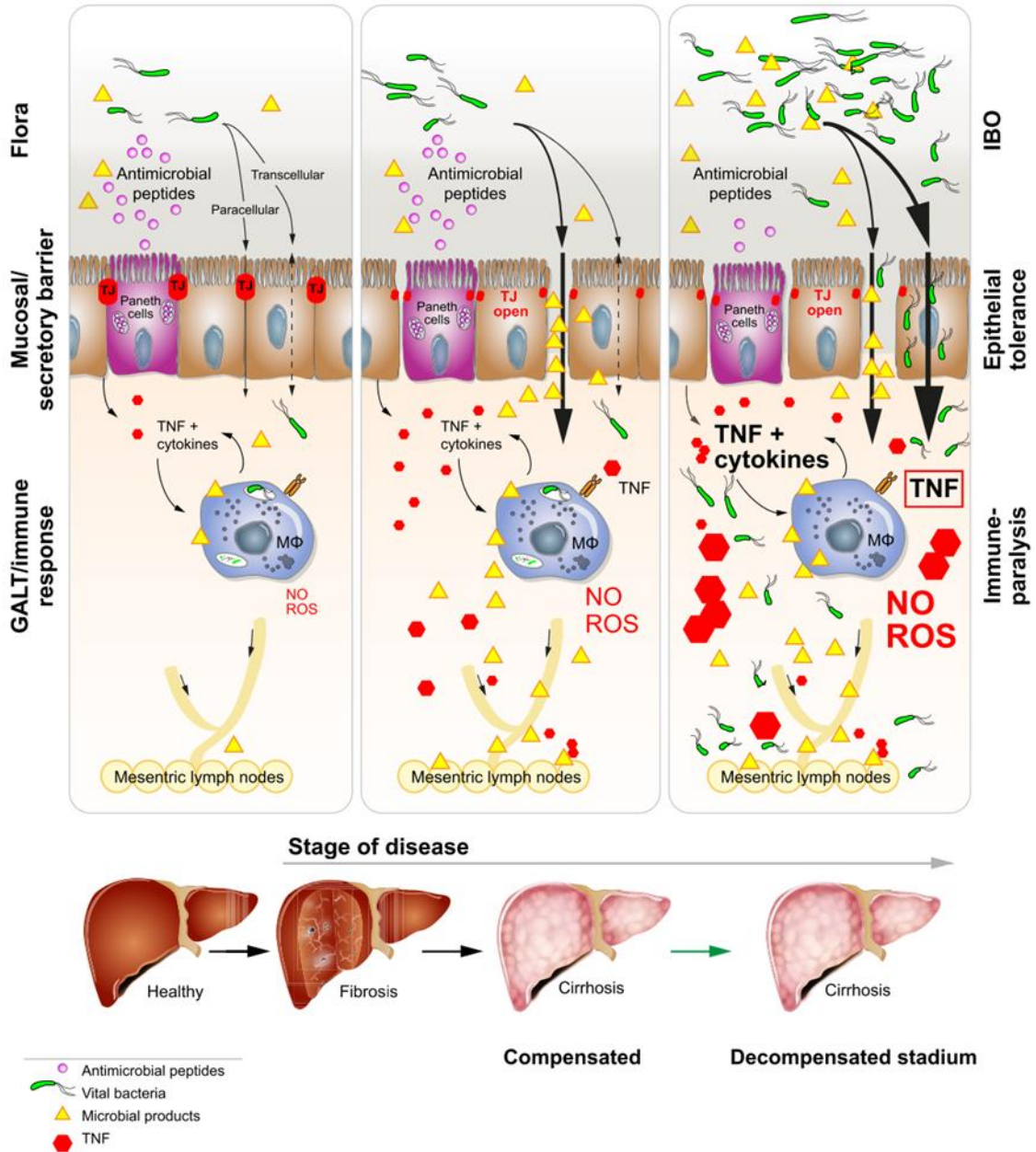
3.1.3. Translocació bacteriana

La translocació bacteriana es defineix com el pas de bacteris i els seus productes a través de la mucosa gastrointestinal des de la llum intestinal a llocs extraintestinals.

La definició de translocació bacteriana ha anat evolucionant al llarg del temps. Inicialment, es va definir com el pas de bacteris a través de l'epiteli de la mucosa del tracte gastrointestinal a la làmina pròpia i als ganglis limfàtics mesentèrics o altres òrgans (28,33). Posteriorment, es va definir translocació bacteriana viable com el pas de bacteris viables i translocació bacteriana no viable com el pas de productes bacterians anomenats PAMPs: com endotoxines, lipopolisacàrids, ADN bacterià, peptidoglicans,...(61–63). Recentment, s'ha diferenciat la translocació bacteriana fisiològica de la patològica (13,43). La translocació bacteriana es considera fisiològica en condicions normals, en absència de patologia. En canvi, es considera patològica en presència de malaltia, com per exemple a la cirrosi avançada (61,64) (veure figura 3).

A la cirrosi, la translocació bacteriana està afavorida per la presència de sobrecreixement bacterià (afavorit per la hipomotilitat intestinal relacionada amb la hipertensió portal i l'ús freqüent d'inhibidors de la bomba de protons), l'alteració de la permeabilitat intestinal (produïda per alteracions estructurals, congestió vascular, edema i augment dels espais intercel·lulars) i l'alteració del sistema immune local (13,65).

FIGURA 3. Evolució de la translocació bacteriana, de translocació bacteriana fisiològica a translocació bacteriana patològica. **Figura de l'esquerra:** translocació bacteriana fisiològica en condicions basals sense malaltia. **Figura del mig:** Augment de la translocació paracel·lular de productes bacterians, augmentant les citocines pro-inflamatòries. **Figura de la dreta:** Translocació bacteriana patològica en la cirrosi hepàtica amb ascites, apareix la transcitosi de bacteris viables i es produeix una immuno-paràlisi (Reproduït sota llicència CC BY NC ND de *Wiest R et al. J Hepatol 2014*).



La translocació bacteriana, generalment es produeix per bacteris aerobis. Aquests activen els monòcits que produeixen una sobreexpressió dels receptors toll-like (TLR) i activen el factor nuclear kappa B (NF- κ B). Com a conseqüència augmenta la producció de citocines pro-inflamatòries (majoritàriament TNF α i interleuquina-6) i factors vasodilatadors (com l'òxid nítric), produint-se així una major vasodilatació de la circulació esplàncnica (veure figura 4).

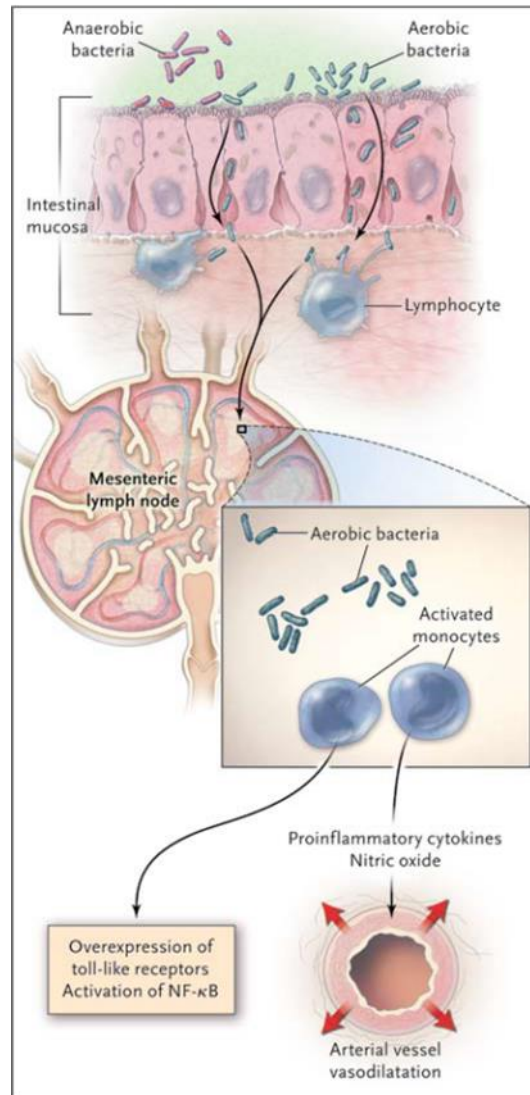


FIGURA 4. Esquema de la translocació bacteriana. Els monòcits activats augmenten l'expressió dels receptors TLR i augmenten la producció de citocines pro-inflamatòries (Reproduït amb permís de *Ginés P et al. N Engl J Med 2009*, Copyright Massachusetts Medical Society)

3.1.4. Disfunció immune associada a la cirrosi

La síndrome de disfunció immune associada a la cirrosi és un estat d'immunodeficiència multifactorial. Està alterada tan la immunitat innata com l'adaptativa.

La translocació bacteriana, produeix una activació persistent del sistema immune amb producció de citocines pro-inflamatòries (66–70).

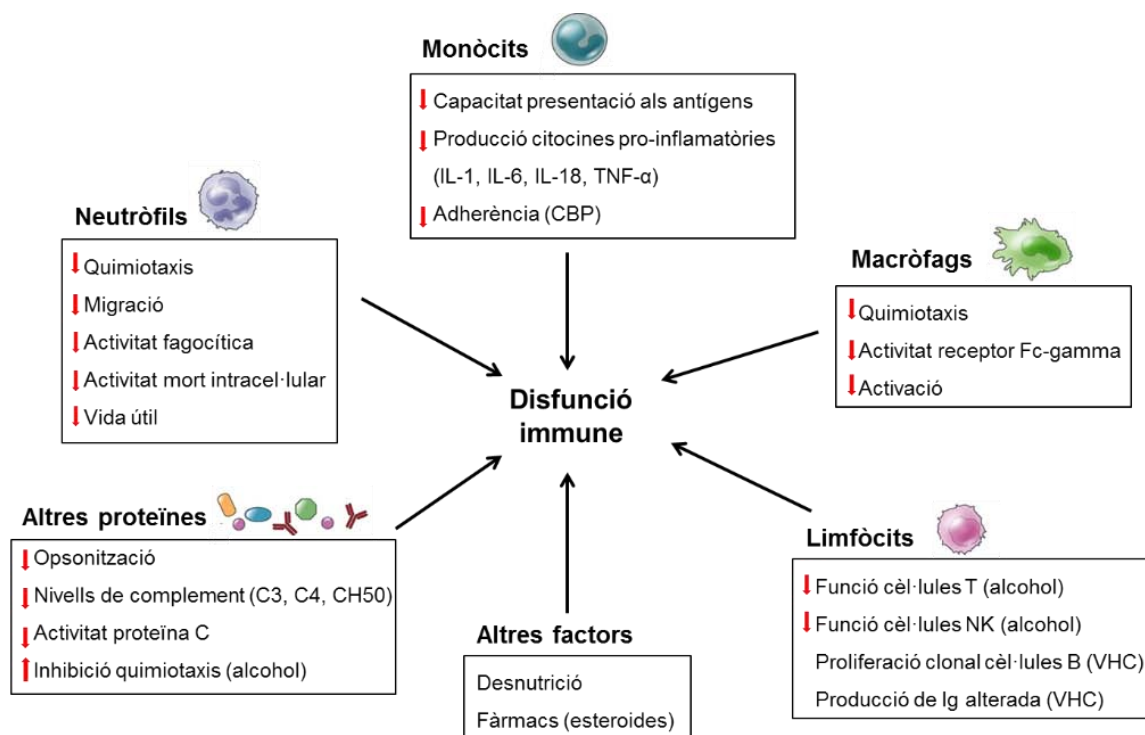
A la cirrosi s'ha descrit una disminució de les cèl·lules immune circulants com els neutròfils, els limfòcits T naïve i els limfòcits B memòria CD27 (66,71), disminució de la capacitat de fagocitosi, disminució de la proliferació de les cèl·lules T i B en resposta a estímuls, i disminució de l'activitat citotòxica de les cèl·lules NK (66,71–74). També s'observa una disfunció del sistema retículo-endotelial, en el que el principal component són les cèl·lules de Kupffer, tan per

la presència de shunts porto-sistèmics com per la disminució de les cèl·lules del sistema retículo-endotelial hepàtiques i de la capacitat bactericida de les cèl·lules fagocítiques, la capacitat d'opsonització i els nivells de complement (75,76).

La disfunció immune associada a la cirrosi té una patogènesi multifactorial que inclou una estimulació contínua del sistema immune per productes bacterians (pathogen-associated molecular patterns o PAMPs) i patrons moleculars associats a dany (damage-associated molecular patterns o DAMPs), disminució de la síntesi hepàtica de factors tròfics, hiperesplenisme amb segrest esplènic de les cèl·lules del sistema immune, i els propis factors etiològics de la cirrosi com són l'enol i els virus. A més a més, l'estat d'immunodeficiència del pacient cirròtic pot estar agreujat per la malnutrició i els fàrmacs immunosupressors (76).

Finalment, la interacció contínua de les bactèries intestinals amb estimulació mantinguda del sistema immune pot produir un esgotament de la resposta immune o "immune-paràlisi", amb augment del risc d'infeccions bacterianes (67,77) (veure figura 5).

FIGURA 5. Factors implicats en la disfunció immune del pacient cirròtic (adaptat de *Bonnel A et al. Clin Gastroenterol Hepatol* 2011).



IL, interleuquina; CBP, colangitis biliar primària; TNF-α, factor de necrosi tumoral α; NK, natural killer; Ig, immunoglobulines; VHC, virus hepatitis C.

4. Peritonitis bacteriana espontània (PBE)

4.1. Definició

La PBE es defineix com la infecció del líquid ascític que cursa amb un augment de polimorfonuclears (PMN) del líquid ascític superior o igual a $250/\text{mm}^3$ amb cultiu positiu o negatiu, en absència d'una causa intraabdominal que justifiqui la contaminació del líquid ascític (78,79).

Aquesta entitat es va descriure inicialment al 1907 per Krencker, posteriorment també ho van descriure Caroli al 1958 i Kerr al 1963 (80,81). Conn fou qui al 1964, va descriure una síndrome de peritonitis i bacterièmia en pacients amb cirrosi de Laennec sense causa aparent d'infecció, i ho va anomenar "peritonitis bacteriana espontània" (82).

La cirrosi és la malaltia subjacent més freqüent en que es desenvolupa la PBE, però de forma menys freqüent també pot aparèixer en pacients amb ascites d'altres etiologies com la insuficiència hepàtica aguda (83), l'origen renal (84), l'ascites d'origen cardíac (85), l'ascites d'origen maligne (86,87), en context de trombosi venosa portal (88), o en relació a patologia autoimmune (89,90).

S'han descrit diferents variants de la infecció del líquid ascític en funció del recompte de polimorfonuclears, el resultat del cultiu del líquid ascític i les característiques clíniques: PBE amb cultiu positiu, PBE amb cultiu negatiu (prèviament anomenada ascites neutrocítica), bacteriascites monomicrobiana, bacteriascites polimicrobiana i peritonitis bacteriana secundària.

PBE amb cultiu positiu: Es defineix com la infecció del líquid ascític amb recompte de $\text{PMN} \geq 250/\text{mm}^3$ i cultiu positiu.

PBE amb cultiu negatiu (prèviament anomenada ascites neutrocítica): Es defineix com la infecció del líquid ascític amb recompte de $\text{PMN} \geq 250/\text{mm}^3$ i cultiu negatiu, en absència d'altres causes que augmentin els PMN del líquid ascític com l'hepatocarcinoma, carcinomatosi peritoneal, tuberculosi o pancreatitis.

Bacteriascites monomicrobiana: Es defineix quan hi ha colonització del líquid ascític per una bactèria sense reacció inflamatòria secundària amb $\text{PMN} < 250/\text{mm}^3$ i cultiu positiu.

Bacteriascites polimicrobiana: Es produeix com a conseqüència de la punció accidental d'una nansa intestinal durant una paracentesi. Presenta un recompte de PMN $< 250 \text{ mm}^3$ i cultiu positiu per dos o més gèrmens.

Peritonitis bacteriana secundària: Succeeix com a conseqüència d'una causa intraabdominal per pas directe de bactèries al líquid ascític (com un abscess o la perforació d'una víscera intraabdominal). El cultiu habitualment és polimicrobià i el recompte de PMN és $\geq 250 \text{ mm}^3$. Els valors de la glucosa al líquid ascític, del lactat deshidrogenasa del líquid ascític i les proteïnes del líquid ascític poden suggerir la presència d'una peritonitis bacteriana secundària (91,92).

4.2. Epidemiologia

La PBE és una de les infeccions bacterianes més freqüents en la cirrosi. En pacients cirròtics ingressats, la PBE representa un 10-30% de totes les infeccions documentades (16,93–96).

A nivell ambulatori en pacients asimptomàtics, la seva prevalença és molt més baixa, 3.5% o inferior (97–99). En canvi, a nivell intrahospitalari la prevalença augmenta fins a un 8-36% (95,100).

4.3. Patogènesi

La translocació bacteriana és el factor més important implicat en la patogènesi de la PBE (63). Ja s'ha comentat abans que les alteracions de la microbiota intestinal (101), de la permeabilitat intestinal (102–107) i la disfunció del sistema immune (108), afavoreixen el pas de bacteris invasius, endotoxines o altres productes bacterians, de la llum intestinal als ganglis limfàtics mesentèrics, i d'aquí a la sang i a altres fluids, com el líquid ascític (109–111). Si els mecanismes defensius del propi líquid, com el complement o la fibronectina, no són capaços d'eliminar les bactèries que el colonitzen es desenvoluparà la infecció (112–114). Com que hi ha una relació entre la capacitat defensiva del líquid ascític i els nivells de proteïnes, els pacients amb nivells de baixos de proteïnes són un grup de risc per presentar PBE (115). D'altra banda, en les PBE

d'origen nosocomial, hi ha altres factors que juguen un paper important, com podria ser la presència d'una bacterièmia transitòria associada a un procediment invasiu.

4.4. Bacteriologia

Tot i que només obtenim un cultiu positiu del líquid ascític en el 50-60% dels casos, les PBE habitualment són monomicrobianes (116).

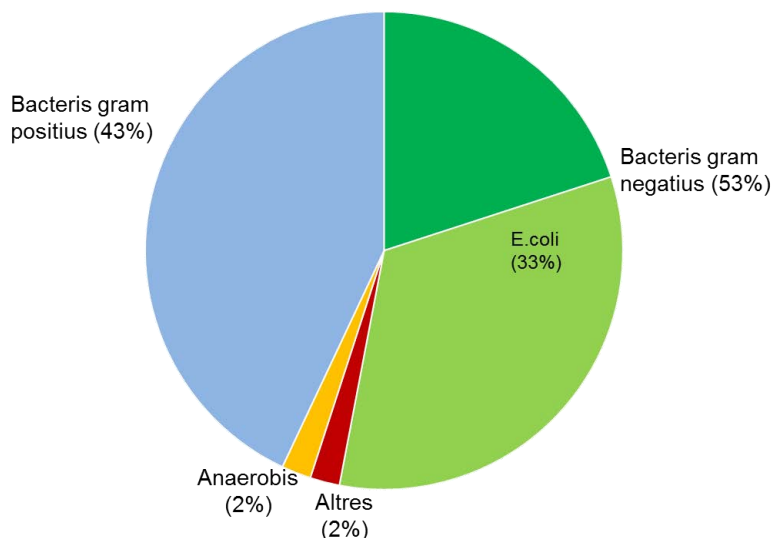
En la última dècada s'està observant un canvi de paradigma en quan a l'etiologia de les PBE, i altres infeccions dels pacients cirròtics. Aquest canvi és degut, a l'augment de l'ús d'antibiòtics en la població general i en els pacients amb cirrosi en particular, destacant en els pacients cirròtics el tractament a llarg termini amb norfloxací, i a l'augment de l'intervencionisme a que són sotmesos. Efectivament ha augmentat el número de pacients cirròtics tractats en unitats de cures intensives, s'han ampliat els programes de trasplantament hepàtic, i també ha augmentat l'ús de noves tècniques invasives específiques per a aquests pacients (lligadura de varius esofàgiques, derivació porto-sistèmica intrahepàtica transjugular (TIPS) i tractaments percutanis del hepatocarcinoma).

En estudis previs al 1998, la majoria d'episodis de PBE eren d'origen comunitari, produïts per BGN, sent *Escherichia coli* l'espècie més freqüent (46-47%), seguits de *Streptococcus spp* (19-30%) i *Klebsiella spp* (9-13%), representant els CGP menys del 25% dels casos (117,118).

En els últims anys, en context de l'augment progressiu de l'intervencionisme i l'ús crònic d'antibiòtics, han augmentat les infeccions produïdes per CGP, com les bacterièmies per catèter, les pneumònies i les infeccions del tracte urinari. També en el cas de les PBE, s'observa un augment progressiu dels episodis produïts per CGP, arribant a objectivar cultius positius per aquestes bactèries en el 55 i 65% de les PBE amb cultiu positiu, en dos estudis observacionals del 2009 i 2014 d'un mateix grup francès (22,119).

Però tot i això, a nivell comunitari encara predominen els BGN i entre aquests, *Escherichia coli*. (veure figura 6).

FIGURA 6. Microorganismes aïllats de líquids ascítics de pacients amb PBE des de 1998 (adaptat de Dever et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2015).



D'altra banda, també s'observa un augment progressiu dels gèrmens multiresistents (BGN productors de beta-lactamases d'espectre ampliat (ESBL), *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina (MRSA), *Enterococcus* resistent a la vancomicina) i BGN resistents a les fluorquinolones (17,120–122).

Els factors predictors independents per presentar una infecció per gèrmens multiresistents són: l'origen nosocomial de la infecció, la profilaxi a llarg termini amb norfloxací, l'antecedent recent d'una infecció per un germen multiresistent i l'ús recent de beta-lactàmics (17).

De forma anecdòtica, a la literatura s'han registrat casos de PBE per anaerobis, *Aeromonas* (123), *Listeria* (124), *Streptococcus bovis* (125), *Bordetella bronchiseptica* (126), *Candida* (127), *Pasteurella multocida* (128), *Leclercia adecarboxylata* (129) i *Salmonella paratyphi A* (130).

Les bactèries anaeròbies, els fongs i els cultius polimicrobians representen menys del 5% del total d'episodis de PBE, i en aquests casos cal descartar sempre la presència d'una peritonitis bacteriana secundària.

4.5. Clínica i diagnòstic

Freqüentment els pacients amb PBE estan asimptomàtics al diagnòstic (131). Tot i això, signes com febre, dolor abdominal espontani o a la palpació i encefalopatia hepàtica poden suggerir la presència d'infecció del líquid ascític.

El diagnòstic i inici d'antibiòtics adequats de forma precoç és important donat que s'ha evidenciat que millora el pronòstic (132). Un estudi retrospectiu que incloïa 126 pacients amb xoc sèptic secundari a PBE va evidenciar que cada hora de retràs en l'inici del tractament antibiòtic adequat augmentava la mortalitat hospitalària 1.86 vegades (133). Així mateix, el retràs de la paracentesi s'ha associat amb un augment de la mortalitat hospitalària de 2.7 vegades en pacients amb cirrosi avançada i disfunció renal (134). Per tant, per tal de realitzar el diagnòstic de forma precoç i optimitzar el pronòstic, es recomana realitzar una paracentesi a tots els pacients amb cirrosi i ascites que són hospitalitzats, sobretot en els que presenten deteriorament clínic o analític, encefalopatia i/o hemorràgia digestiva, tot i que no hi hagi sospita clínic d'infecció.

El diagnòstic ha de ser ràpid i el tractament antibiòtic s'ha d'iniciar de forma precoç, sense esperar els resultats microbiològics que, per altra banda, sovint són negatius. El diagnòstic de la PBE és analític, quan el recompte de PMN és superior a 250 per mm^3 (93,94). En el cas d'ascites hemorràgica, es recomana aplicar un factor de correcció, per ajustar la presència d'hematies al líquid ascític. Cal restar un PMN per cada 250 hematies. Degut a la curta semivida dels PMN, el recompte de PMN del líquid ascític és independent del tractament amb diürètics i/o altres variacions del volum d'ascites.

4.5.1. Recompte cel·lular

Per a realitzar el recompte cel·lular de PMN tan es pot realitzar el recompte tradicional, manual amb el microscopi o el recompte automàtic.

Respecte el recompte manual és laboriós, requereix temps i té una variabilitat intra i interoperador. En canvi, el recompte automàtic és més ràpid, ens permet obtenir el resultat en pocs minuts i a baix preu. Recentment s'ha validat el seu ús, obtenint una sensibilitat adequada (135–137). Cal remarcar que no totes les

màquines de recompte automàtic són adequades, han de complir uns criteris de qualitat, especialment pel recompte leucocitari en líquids ascítics amb baixa concentració cel·lular.

La citometria de flux és una nova tècnica, fàcil i ràpida, que sembla una alternativa adequada per al recompte cel·lular amb una sensibilitat i especificitat del 100%, però són necessaris estudis prospectius per a validar-la (138).

4.5.2. Tires reactives d'orina

Les tires reactives d'orina avaluen l'activitat de l'esterasa leucocitària dels PMN activats i es van proposar fa temps com un mètode ràpid per diagnosticar la PBE. Però actualment només es poden recomanar per a realitzar una primera aproximació del diagnòstic de la PBE, encara no es poden recomanar per al diagnòstic. La majoria dels estudis realitzats fins ara amb diferents tipus de tires reactives mostren una baixa sensibilitat i un alt valor predictiu negatiu (139). Cal tenir en compte que les tires utilitzades fins ara per al diagnòstic ràpid de la PBE s'havien dissenyat per a detectar infeccions d'orina, amb un llindar >50 PMN/mm³.

Recentment, s'ha dissenyat una tira reactiva especial per al líquid ascític i calibrada amb un punt de tall de 250 PMN/mm³. Aquesta tira presenta una sensibilitat del 100% i un valor predictiu negatiu del 100%. Però, els resultats han de ser validats amb estudis multicèntrics més extensos. Aquesta tira reactiva no és vàlida en casos d'ascites hemàtica, quilosa o biliosa (140).

Per tant, actualment no es poden recomanar les tires reactives per al diagnòstic de la PBE però aquesta afirmació s'haurà de revisar quan les tires reactives calibrades per a líquid ascític estiguin disponibles.

4.5.3. Detecció de ADN

En la última dècada s'ha plantejat que la detecció de ADN bacterià al líquid ascític dels pacients cirròtics ens permetria identificar de forma immediata el bacteri causant de la PBE i realitzar un tractament antibiòtic dirigit. S'ha trobat

ADN bacterià al líquid ascític en el 40% dels pacients amb cirrosi i ascites. Ara bé, la detecció de ADN bacterià a l'ascites o sèrum no s'ha associat a un augment de la incidència de PBE i tampoc prediu el desenvolupament d'infeccions bacterianes (141–143). D'altra banda, només es va detectar ADN bacterià en el 53% de casos amb PBE i cultiu negatiu (144).

Totes aquestes troballes qüestionen l'ús del ADN bacterià per al diagnòstic de PBE.

4.5.4. Cultiu del líquid ascític

El percentatge de cultius del líquid ascític positius és molt variable. Al voltant del 60% en pacients hospitalitzats (145).

La tinció de gram del líquid ascític i les tècniques de cultiu tradicionals, han demostrat ser poc útils per a identificar l'agent etiològic, degut a la baixa concentració de gèrmens en la PBE. Inoculant el líquid ascític en pots d'hemocultiu a peu de llit del pacient es va aconseguir millorar la sensibilitat fins al 80% (146–148). Alhora, per augmentar la velocitat del diagnòstic es recomana utilitzar tècniques automatitzades (per exemple BacT/ALERT) (146). Actualment, el percentatge de cultius positius en la PBE habitualment no supera el 50% (144). Cal tenir en compte que la manipulació del líquid pot variar el resultat del cultiu i, un retràs en el transport del líquid, augmenta la taxa de falsos negatius (149).

Donat que entre un 30 i 58% de les PBE presenten bacterièmia associada, per tal de millorar la detecció del germen etiològic, es recomana recollir hemocultius, independentment de la presència de clínica suggestiva de bacterièmia associada (150).

4.5.5. Altres marcadors d'inflamació

Altres marcadors que poden ser indicatius de l'existència de PBE són el pH del líquid ascític, el lactat deshidrogenasa i el lactat, però cap d'aquests és diagnòstic i poden estar augmentats en casos d'ascites d'origen maligne (151–153).

Determinades proteïnes com l'elastasa granulocitària i la lactoferrina són alliberades pels PMN activats, i com que es troben augmentades en la PBE, poden suggerir la infecció del líquid ascític (154,155).

La determinació de lactoferrina al líquid ascític té una sensibilitat del 95.5% i una especificitat del 97% per al diagnòstic de PBE, amb un punt de tall de 242 ng/ml. En un estudi es va observar que els nivells de lactoferrina disminuïen quan el pacient presentava una bona resposta al tractament antibiòtic (155). Però aquest estudi incloïa només 22 casos de PBE, serien necessaris estudis més amplis per generalitzar el seu ús. D'altra banda, caldria confirmar la seva utilitat en el cas d'ascites hemorràgica o maligna.

4.6. Diagnòstic diferencial amb peritonitis bacteriana secundària

La diferenciació de forma precoç entre una peritonitis espontània i una secundària és crucial, donat que la segona s'associa a una mortalitat molt més alta (66.6% versus 26.4%). De fet, la mortalitat entre els pacients amb una peritonitis secundària no intervinguts és extremadament alta (81.8%) (91). Els criteris clàssics per sospitar una peritonitis secundària (mala resposta al tractament mèdic, múltiples gèrmens al cultiu) difereixen el diagnòstic, pel que empitjora el seu pronòstic. Per això és important disposar de criteris bioquímics que permetin sospitar-ho i diagnosticar-ho de forma precoç amb la paracentesi inicial. Els criteris proposats per Runyon són, recompte de PMN $> 250 \text{ mm}^3$ i dos dels tres criteris següents: proteïnes totals del líquid ascític $> 1\text{g/dl}$, glucosa del líquid ascític $< 50 \text{ mg/dl}$ o lactat deshidrogenasa $> 225 \text{ mU/ml}$ (156). Aquests criteris presenten una sensibilitat inferior al 68%, pel que caldria optimitzar-los (91,156).

Wu et al van descriure que els nivells de fosfatasa alcalina $> 240 \text{ U/l}$ o els nivells d'antigen carcinoembrionari $> 5 \text{ ng/ml}$ al líquid ascític, estaven presents en el 92% de pacients amb una peritonitis secundària i en el 12% dels pacients amb una peritonitis espontània (157).

L'associació dels criteris de Runyon i de Wu probablement milloraria la sensibilitat i la capacitat diagnòstica, però aquests resultats s'haurien de validar en estudis prospectius.

Actualment, es recomana realitzar un TC abdominal quan algun d'aquests factors estigui present i es sospiti la presència d'una peritonitis bacteriana secundària (158).

4.7. Factors de risc

4.7.1. Factors clínics

L'hemorràgia digestiva secundària a varius esofàgiques afavoreix el desenvolupament d'infeccions, entre elles la PBE, alhora que les infeccions dificulten el control de l'hemorràgia. Efectivament, les infeccions estan associades a un fracàs del control de l'hemorràgia digestiva, la seva presència augmenta 4.5 vegades el risc de no aconseguir un control de l'hemorràgia digestiva. Així mateix, els pacients infectats presenten una recidiva de l'hemorràgia digestiva de forma més freqüent, així com una major mortalitat a les 4 setmanes del episodi (159,160).

D'altra banda, estudis randomitzats i metaanàlisis han demostrat que la profilaxi antibiòtica en context de l'hemorràgia digestiva en pacients amb cirrosi redueix les taxes d'infecció i la mortalitat (161,162).

4.7.2. Factors analítics

Un factor àmpliament conegut és la xifra de proteïnes al líquid ascític. La quantitat de proteïnes del líquid ascític reflecteix la capacitat d'opsonització del líquid ascític i ha demostrat ser un factor predictiu per a desenvolupar una PBE (115). Quan la xifra de proteïnes del líquid ascític és superior a 1.5 g/dl, la incidència de PBE és menor del 1%. En canvi, amb nivells de proteïnes inferiors a 1.5 g/dl el risc de PBE augmenta progressivament fins a una incidència entre el 27 i 41% amb nivells de proteïnes inferiors a 1.0 g/dl (163–165).

D'altra banda, alguns marcadors de malaltia hepàtica avançada han demostrat ser predictors independents per a desenvolupar un primer episodi de PBE. D'aquesta manera pacients amb proteïnes del líquid ascític menors de 1.0 g/dl junt amb una xifra de bilirubina superior a 3.2 mg/dl i/o un recompte de plaquetes inferior a 98000/mm³ són els que presenten un major risc per a desenvolupar un primer episodi de PBE en un any (55% vs 23.6%) i una menor probabilitat de supervivència al any del primer episodi de PBE (38% vs 57.6%) (166). El score de MELD també s'ha descrit com un factor de risc. Cada punt que augmenta del MELD, el risc per a desenvolupar una PBE augmenta un 11% (167).

Nivells baixos de 25-hidroxi vitamina D s'han associat amb un increment de la mortalitat en pacients amb cirrosi (168) i amb el desenvolupament d'infeccions, entre elles la PBE, independentment del Child-Pugh (169). S'ha descrit que la vitamina D intensifica la resposta immune innata, regulant la funció dels macròfags i també modula l'activació dels limfòcits (170).

S'han descrit com a factors de risc de recurrència de PBE varis paràmetres de funció hepàtica: nivells de bilirubina superiors de 4 mg/dl, temps de protrombina inferior o igual a 45% i concentració de proteïnes del líquid ascític inferior a 1 g/dl (171). En un estudi retrospectiu, després d'avaluar 86 pacients que van sobreviure a un primer episodi de PBE, una xifra d'albumina sèrica inferior a 2.85 g/dl al alta hospitalària es va associar amb la recurrència de la PBE (172).

4.7.3. Factors genètics

Algunes variants genètiques relacionades amb els mecanismes de defensa del hoste (com el NOD2 i TLR2) s'han associat amb una major predisposició a desenvolupar PBE.

Determinades variants del TLR2 (genotip 16934 TT i portadors de dos tàndems GT d'al·lels repetits) augmenten el risc per presentar una PBE de 15.3% a 38.5% i 25,5% a 53.8%, respectivament (108).

Igualment, determinades variants del NOD2 (p.R702W, p.G908R, i c.3020insC) augmenten 3 vegades el risc de desenvolupar una PBE i disminueixen la

supervivència en comparació amb els pacients amb cirrosi i ascites portadors dels genotips wild-type (173,174).

Els polimorfismes del TLR2 i NOD2 són factors de risc complementaris, ja que la presència simultània dels polimorfismes desfavorables de TLR2 i NOD2 augmenta de forma marcada el risc de PBE (OR = 11.3, p = 0.00002) (108).

Recentment, també s'ha descrit que els pacients cirròtics amb ascites, portadors del genotip rs56163822 GT del receptor del Farnesoide X, tenen un risc fins a 7 vegades major de desenvolupar PBE (175).

Malhauradament, no podem actuar sobre els factors genètics, però poden ser útils per identificar els grups amb un major risc de PBE, i per tant, contribuir a dissenyar estratègies preventives d'aquesta greu complicació.

4.7.4. Factors farmacològics

S'ha descrit que determinats fàrmacs poden afavorir el desenvolupament d'una PBE. L'ús d'inhibidors de la bomba de protons afavoreix el sobrecreixement bacterià intestinal, predisposant així a l'aparició de translocació bacteriana patològica. Un estudi retrospectiu de casos i controls va demostrar una associació entre el consum de fàrmacs inhibidors de la bomba de protons i el risc de PBE (176,177). Així doncs, especialment en els pacients amb cirrosi es recomana restringir l'ús de fàrmacs inhibidors de la bomba de protons només en el cas que hi hagi una indicació ben documentada.

Al contrari, els fàrmacs beta-bloquejants protegeixen front l'aparició de PBE (178,179). Segons troballes en models experimentals, s'ha suggerit que aquest benefici deriva de la millora de la quimiotaxis, l'alliberament de citocines pro-inflamatòries i la capacitat bactericida produïda pels antagonistes beta-adrenèrgics (180,181). D'altra banda, també s'ha descrit que els beta-bloquejants augmenten la peristalsi intestinal, disminuint el sobrecreixement bacterià i la translocació bacteriana. Així com la disminució de la pressió portal, millora la barrera intestinal i disminueix la translocació bacteriana (26).

4.8. Pronòstic

Les infeccions bacterianes augmenten 3.75 vegades la probabilitat de mort en pacients amb cirrosi descompensada, arribant a un 30% al mes i 63% a l'any (9).

Pel que fa a la PBE, la mortalitat intra-hospitalària del primer episodi oscil·la entre 10 i 50%, depenent dels factors de risc presents (182–184). La mortalitat al any, després del primer episodi de PBE varia entre 31 i 93% (165,171,185,186).

S'han descrit múltiples factors de mal pronòstic en diferents cohorts de pacients amb PBE. Entre ells destaquen l'edat (183,185); paràmetres de funció hepàtica, com el Child-Pugh, el MELD, l'encefalopatia hepàtica i la bilirubina; paràmetres de funció renal com la creatinina, -de fet la insuficiència renal es desenvolupa en el 30-40% dels pacients amb PBE i és el millor predictor bioquímic de mortalitat (127,184,185,187–192)-; paràmetres de resposta inflamatòria; necessitat d'ingrés a una unitat de cures intensives (183,184); infecció nosocomial (184,193); no resolució de la infecció; necessitat de canvi de pauta antibiòtica; cultiu positiu (23,194,195); presència de bacterièmia (150); i variants genètiques de CARD15/NOD2 (173) (veure figura 7).

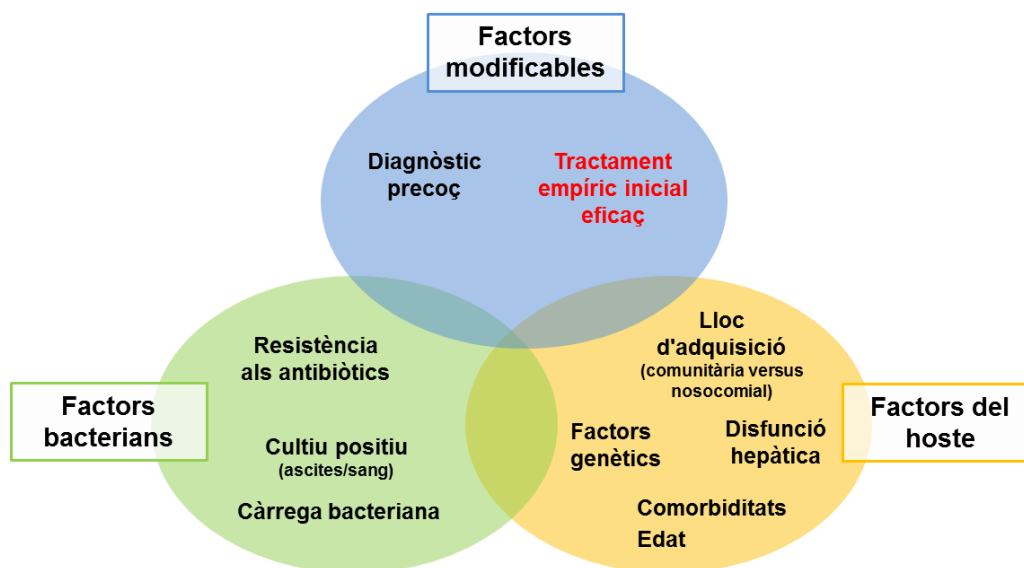
Tal com hem comentat prèviament, l'origen nosocomial de la infecció és un factor de risc independent per presentar una infecció per un microrganisme multiresistent. La PBE nosocomial per un germen multiresistent, freqüentment s'associa a un fracàs del tractament antibiòtic empíric de primera línia, per tant la necessitat d'escalar el tractament antibiòtic és predictiu de mortalitat intra-hospitalària (23,116,196).

La rellevància clínica de les PBE produïdes per gèrmens multiresistents rau en que aquests pacients presenten una major mortalitat intra-hospitalària i als 30 dies (122,196–198). Tal com es va observar en un metaanàlisi, que va incloure 465 pacients, observant un risc de mortalitat 4 vegades superior en els pacients amb PBE per gèrmens multiresistents que en els pacients amb PBE no causada per aquests gèrmens (95).

Cal remarcar que els únics factors modificables en el moment del diagnòstic de la PBE són la instauració precoç del tractament antibiòtic adequat i l'aplicació d'altres mesures complementàries, com l'administració d'albumina, de forma

ajustada als factors pronòstics específics de cada pacient. D'aquí la importància d'identificar de la forma més acurada possible aquests factors pronòstics, ja que representen el punt de partida per dissenyar noves estratègies terapèutiques que milloraran l'evolució dels pacients amb PBE.

FIGURA 7. Factors de mal pronòstic de la PBE. El factor més rellevant per la supervivència, donat que és l'únic factor modificable, és la resolució de la infecció, influenciat per un tractament empíric inicial adequat (adaptat de *Wiest et al. Gut 2010*).



4.9. Tractament

4.9.1. Antibiòtics

Es recomana iniciar el tractament antibiòtic de forma immediata i empírica una vegada s'obté el diagnòstic bioquímic de PBE, ja que com s'ha comentat abans, un tractament diferit i/o inadequat s'associa a un augment de la mortalitat.

Per tal d'iniciar el tractament antibiòtic empíric, cal tenir en compte la gravetat de la infecció, el lloc d'adquisició de la infecció (comunitària, nosocomial o en relació al sistema sanitari) i les dades locals sobre resistència antibiòtica.

Les infeccions d'origen nosocomial s'han associat amb altes taxes de gèrmens multiresistents i amb una major mortalitat (17,193).

4.9.1.1. PBE adquirida a la comunitat

Les infeccions d'origen comunitari, en pacients sense antecedents d'hospitalitzacions ni tractament antibiòtic previ recents, són produïdes predominantment per BGN (majoritàriament enterobacteriàcies). En aquests casos el tractament inicial recomanat són les cefalosporines de tercera generació (com la cefotaxima o la ceftriaxona), amoxicil·lina-àcid clavulànic o quinolones.

En pacients sense complicacions associades (com xoc, ili paralític, hemorràgia digestiva, encefalopatia hepàtica o insuficiència renal) que puguin disminuir l'eficàcia del tractament antibiòtic, el tractament oral amb quinolones o amoxicil·lina-àcid clavulànic és tan eficaç com les cefalosporines de tercera generació (199,200).

Respecte la duració del tractament, es recomana perllongar el tractament antibiòtic un mínim de 5 dies (201), avaluant la resposta al tractament antibiòtic a les 48h del seu inici mitjançant la realització d'una paracentesi. De forma arbitrària es va definir com a bona resposta al tractament instaurat, el descens d'un 25% del recompte de PMN (100). En cas de mala resposta, és convenient canviar la pauta antibiòtica inicial i considerar la possibilitat d'una peritonitis secundària.

La fallida del tractament antibiòtic empíric inicial és degut a una elecció errònia del antibiòtic, infecció per bacteries multiresistents o retràs en l'inici del tractament antibiòtic. En el cas d'identificar el patògen causant es recomana ajustar el tractament antibiòtic segons l'antibiograma per minimitzar el risc d'afavorir les resistències bacterianes.

4.9.1.2. PBE d'origen nosocomial

En les PBE d'origen nosocomial, els antibiòtics mencionats prèviament (cefalosporines, quinolones o amoxicil·lina-clavulànic) presenten una baixa taxa de resolució (17,23,197).

Actualment, hi ha un augment significatiu de les resistències a les cefalosporines i les quinolones, especialment en les PBE d'origen nosocomial, que en funció de la zona poden arribar fins a 41% i 50% respectivament (23,25,193,197). Alhora,

també s'observa un augment de bacteris multiresistents com els productors de beta-lactamases d'espectre ampliat (ESBL), *Enterococcus faecium* o *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina. Els bacteris ESBL són resistents a varis tipus de beta-lactàmics com les cefalosporines de tercera generació i moltes vegades també presenten resistència a altres antibiòtics com les quinolones, tetraciclins i cotrimoxazol (202). A més, alguns dels pacients romanen colonitzats per aquestes bactèries multiresistents durant mesos (203).

Aquest fenomen de l'augment de les infeccions per bacteris multiresistents s'està produïnt a tot el món i no és exclusiu dels pacients amb cirrosi, però en l'àmbit de la PBE té una especial transcendència, tenint en compte que en més del 50% dels casos no s'aconsegueix identificar el gèrmens responsable i, per tant, no podem disposar de l'antibiograma. Cal destacar, que hi ha grans diferències entre països i fins i tot entre diferents hospitals del mateix país, pel que és indispensable l'avaluació i el control de les resistències bacterianes a cada centre hospitalari.

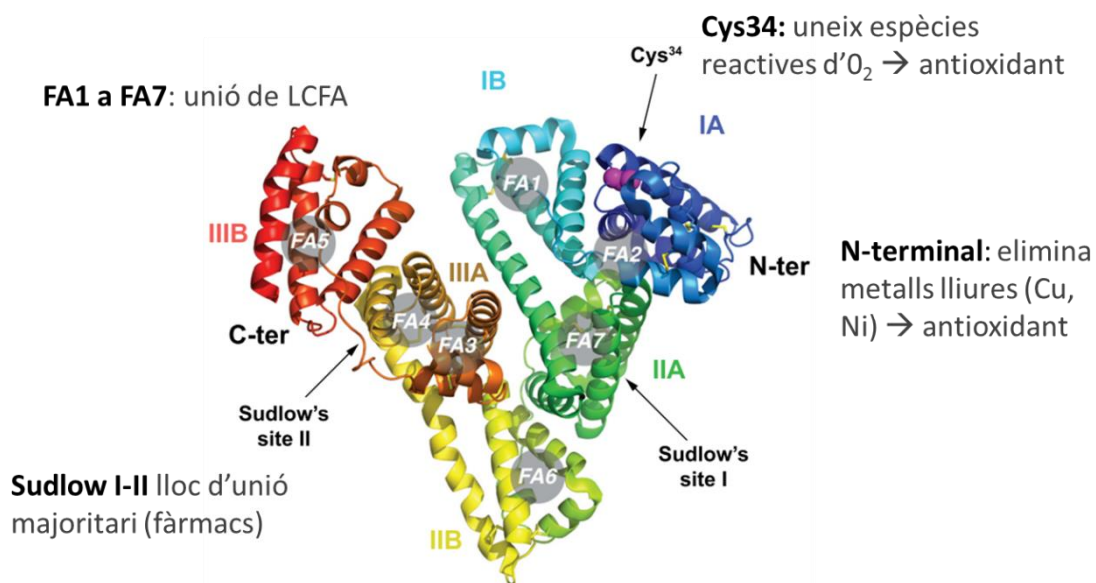
Per això, actualment es recomana ajustar el tractament antibiòtic empíric segons el risc de presentar infeccions per gèrmens multiresistents (13,95). Aquest risc depèn: del lloc d'adquisició de la infecció (comunitària o nosocomial), del patró de resistències antibiòtiques del centre en particular i dels factors de risc que presenti l'hoste. Com a factors predictors independents de multiresistència s'han identificat l'hospitalització en els 3 mesos previs, l'ingrés previ a una unitat de cures intensives, i el tractament antibiòtic previ (ja sigui de forma profilàctica o terapèutica).

Per tant, actualment, en el cas de PBE nosocomial o en un pacient que compleixi els factors de risc previs es recomana iniciar un tractament antibiòtic empíric d'ampli espectre, com piperacil·lina-tazobactam o un carbapenem associat o no a un glicopèptid en funció del patró local de resistències bacterianes i la gravetat de la infecció, i segons els resultats microbiològics es recomana desescalar, ajustant el tractament antibiòtic (13,82,194). Aquesta estratègia també es recomana en les guies de maneig de la sèpsia (205), on es recomana iniciar un tractament antibiòtic de forma ràpida i que pugui cobrir tots els possibles microorganismes.

4.9.2. Albúmina

L'albúmina és una petita proteïna globular de 67 kDa, formada per 609 aminoàcids. Es sintetitza de forma exclusiva al fetge i té una semi-vida de 19-21 dies (206) (veure figura 8).

FIGURA 8. Estructura de l'albúmina. Té una forma de cor formada per 3 dominis de mida similar i cadascun d'ells té 2 subdominis, constituïts per 8 cadenes-alfa. L'estabilitat es deu als lligands de disulfid intra-domini. Aquesta estructura és estable però flexible, permetent acomodar substàncies endògenes i exògenes. Hi ha molts llocs d'unió: els Sudlow I-II, FA1-FA7, terminal Cys34 i N-terminal (Reproduït sota llicència CC BY NC ND de *Arroyo et al J Hepatol 2014*).



LCFA, long chain fatty acids; O₂, oxigen; Cu, coure; Ni, níquel.

L'albúmina regula la pressió oncòtica del plasma, la seva càrrega negativa facilita la solubilització i transport de moltes substàncies com fàrmacs, àcids biliars, bilirubina no conjugada, hormones, àcids grassos, metalls, òxid nítric i endotoxina entre altres. També actua com a antioxidant, modula la resposta inflamatòria donat que s'uneix a substàncies pro-inflamatòries, estabilitza l'endoteli, té un efecte hemostàtic i també intervé en la permeabilitat capil·lar (207).

A la cirrosi avançada la síntesi de l'albúmina està disminuïda i també presenta canvis estructurals que s'associen a una degradació més ràpida. Aquest procés està mediat pels canvis associats a la inflamació sistèmica que s'observa a la cirrosi (IL-6 i TNFα). Per tant en la cirrosi avançada, tan la disminució en la síntesi

com els canvis estructurals fan que s'alterin molts processos fisiològics, i com a conseqüència la hipoalbuminèmia s'ha associat a un augment de la morbiditat i mortalitat (208).

L'albumina ha demostrat tenir múltiples efectes beneficiosos en la cirrosi. És eficaç en prevenir la disfunció circulatòria post paracentesis (209), i en tractar la síndrome hepatorenal en combinació amb els vasoconstrictors (210). En el context de la PBE, un estudi randomitzat i controlat va demostrar que associar albumina (1.5 g/kg el primer dia i 1 g/kg el tercer dia) al tractament antibiòtic disminueix la disfunció renal (10% vs 33%), la mortalitat hospitalària (10% vs 29%) i la mortalitat als 3 mesos (22% vs 41%) (211).

Però l'albumina no està exempta d'efectes adversos i té un alt cost econòmic (212,213). S'han plantejat alternatives a l'albumina, com l'expansió amb hidroxietil-midó, però obtenint resultats desencoratjadors (214).

Altres estudis posteriors han plantejat racionalitzar l'ús de l'albumina, s'ha plantejat restringir l'ús de l'albumina pel subgrup de pacients cirròtics amb PBE que es beneficia més d'aquest tractament. Aquests estudis han descrit que els pacients cirròtics amb PBE, bilirubina sèrica inferior a 68 $\mu\text{mol/L}$ i creatinina sèrica inferior a 88.4 $\mu\text{mol/L}$ es poden tractar de forma segura sense albumina perquè tenen una probabilitat molt baixa d'insuficiència renal i mortalitat (189,215).

Però l'evidència a favor de no utilitzar albumina en aquests pacients amb PBE de baix risc és limitada, ja que aquests estudis són no randomitzats, un estudi és retrospectiu i l'altre inclou un número baix de pacients.

4.10. Profilaxi antibiòtica

Donat que la majoria d'infeccions espontànies de la cirrosi es produeixen per la translocació dels BGN entèrics, una de les formes de prevenir-les és disminuir la concentració d'aquestes bacteries del intestí, preservant la flora anaeròbia. El norfloxací, que és una quinolona pobrament absorbible, elimina de forma selectiva els BGN de la flora intestinal. Per aquest motiu és un bon antibiòtic per utilitzar com a tractament profilàctic d'infeccions bacterianes en la cirrosi. Donat

el risc de desenvolupar infeccions per gèrmens multiresistents, es recomana restringir l'ús d'antibiòtics profilàctics només en els pacients cirròtics amb major risc per desenvolupar infeccions bacterianes, com són els pacients amb una hemorràgia digestiva alta, pacients amb proteïnes baixes al líquid ascític i cirrosi avançada i/o disfunció renal, i pacients que ja han tingut una PBE prèviament.

4.10.1. Hemorràgia digestiva

Entre un 44 i 66% dels pacients amb una hemorràgia digestiva desenvolupen una infecció en els primers 5-7 dies post hemorràgia (216,217). El tractament antibiòtic profilàctic en aquest context ha demostrat que disminueix la incidència d'infeccions bacterianes greus (entre elles la PBE) fins a un 10-20%, disminueix la mortalitat, afavoreix el control de l'hemorràgia i disminueix la recidiva de l'hemorràgia (218–220).

En els pacients amb una funció hepàtica conservada es recomana utilitzar norfloxací 400mg/12h durant 7 dies. En canvi en els pacients amb cirrosi avançada i com a mínim dos dels següents criteris: ascites, malnutrició, encefalopatia o icterícia, s'hauria d'utilitzar ceftriaxona 1g/dia durant 7 dies (13,94,220). Un estudi randomitzat va objectivar que la probabilitat de desenvolupar una infecció era inferior en els pacients amb cirrosi avançada que rebien ceftriaxona comparat amb els que rebien norfloxací (11% vs 26%) (219).

En els pacients amb història d'una infecció en els últims 3-6 mesos per enterobacteriàcies ESBL, potser s'hauria de replantejar el tractament profilàctic. S'ha suggerit utilitzar ertapenem o nitrofurantoïna (13), encara que no hi ha estudis que avaluin el seu ús.

4.10.2. Profilaxi primària en cirrosi avançada

Múltiples estudis han avaluat l'ús de norfloxací en l'escenari de la profilaxi primària.

Un estudi que va restringir la profilaxi antibiòtica a pacients que presentaven proteïnes baixes al líquid ascític (menor de 1.5 g/dl), només va observar significació estadística en termes de mortalitat però no per prevenir la PBE (221).

En canvi, un altre estudi que va seleccionar una cohort de pacients amb alt risc (que presentaven proteïnes menors de 1.5g/dl al líquid ascític i un factor de risc addicional), el tractament a llarg plaç amb norfloxací 400 mg/dia, va demostrar millorar la supervivència als 3 mesos i al any, disminuir la incidència de síndrome hepatorenal i disminuir la incidència de PBE fins a un 7% comparat amb el 61% en els no tractats, al any de seguiment (222).

Un metàlisi que va incloure els estudis que avaluaven la profilaxi primària en pacients sense hemorràgia digestiva, va observar que el número de pacients a tractar durant 6 mesos per evitar un èxitus i un episodi de PBE va ser de 8.6 i 8.4, respectivament (95).

Per això, donat l'alt risc d'augmentar les resistències bacterianes, actualment es recomana instaurar la profilaxi a llarg termini només als pacients amb ascites i nivells de proteïnes del líquid ascític inferiors a 1.5 g/dl que compleixin un factor de risc. Es consideren factors de risc presentar un Child-Pugh ≥ 9 , bilirubina ≥ 3 mg/dl, creatinina ≥ 1.2 mg/dl, BUN ≥ 25 mg/dl o sodi plasmàtic ≤ 130 mEq/l (222).

Tot i aquestes evidències, com que els beneficis de la profilaxi antibiòtica s'observen sobretot a curt termini i aquests disminueixen a mesura que passa el temps, tot i que actualment no hi ha dades que recolzin aquesta estratègia, s'ha suggerit que la profilaxi antibiòtica podria ser útil a curt termini en pacients no seleccionats amb ascites i proteïnes baixes al líquid ascític si el trasplantament hepàtic és una opció possible en pocs mesos (95).

A part de la profilaxi amb norfloxací, s'ha proposat altres possibles tractaments. Algunes guies clíniques proposen el tractament amb ciprofloxací 750 mg/setmanals o trimetoprim-sulfametoxazol (223). Però el tractament intermitent amb ciprofloxací s'ha associat a altes taxes d'infeccions per gèrmens resistents a les quinolones (224). D'altra banda, les dades a favor del trimetoprim/sulfametoxazol són dèbils (225), i els seus efectes secundaris són potencialment greus (226).

La rifaximina és un antibiòtic d'ampli espectre amb l'avantatge que és pobrament absorbible, aquest fet minimitza el risc de produir resistències bacterianes. Varis estudis han suggerit que podria ser útil per prevenir l'aparició de PBE donat que

en disminueix la incidència i millora la supervivència, però encara manquen dades per poder-ho recomanar de rutina (227,228).

Altres alternatives que s'han explorat són els beta-bloquejants no selectius. S'ha evidenciat que disminueixen la translocació bacteriana patològica (26,229) i un metaanàlisi ha demostrat que disminueixen la incidència de PBE (178).

La cisaprida, un agonista serotoninèrgic dels receptors 5-HT₄ (5-hidroxitriptamina) que actua com a procinètic, a nivell experimental es va observar que disminuïa el sobrecreixement bacterià intestinal i la translocació bacteriana (38,230), però el seu ús en pacients es va abandonar pels efectes cardíacs greus. Es podria plantejar si altres fàrmacs procinètics, altament selectius pels receptors serotoninèrgics 5-HT₄ intestinals, podrien ser útils en aquest escenari (231).

Altres opcions prometedores que han demostrat disminuir la translocació bacteriana a nivell experimental i que també podrien ser útils en aquest escenari són l'administració oral de sals biliars (60), insulin-like factor de creixement I (232) i factor anti-TNF α (233). També s'ha plantejat que els probiòtics podrien ser útils en la profilaxi de PBE. A nivell experimental s'ha observat que milloren la barrera intestinal i disminueixen la translocació bacteriana (234,235). Però l'únic estudi realitzat en pacients, va demostrar que afegir un determinat probiòtic al tractament profilàctic amb norfloxací no aportava cap benefici en la supervivència ni en el risc de PBE (236).

4.10.3. Profilaxi secundària

Actualment, el pronòstic d'un episodi de PBE ha millorat substancialment, però el pronòstic dels pacients que sobreviuen a un episodi de PBE segueix sent dolent a llarg termini (la supervivència és d'un 30% al any i un 20% als dos anys de seguiment), i entre un 40-70% dels pacients que sobreviuen a un episodi de PBE, presentaran una nova infecció entre 6 mesos i dos anys després del episodi inicial si no s'instauren mesures preventives (171). Per aquest motiu es recomana instaurar tractament profilàctic indefinit fins a la desaparició de l'ascites o transplantament hepàtic. El tractament amb norfloxací 400 mg/dia disminueix la recurrència de la PBE al any de seguiment del 68% a 20% (237).

II. JUSTIFICACIÓ

Els pacients amb cirrosi tenen una alta prevalença d'infeccions, sent la PBE de les més freqüents i especialment greu. Tot i l'alt índex de resolució de la infecció amb les pautes antibiòtiques actuals i la millora del maneig del pacient cirròtic crític, la mortalitat hospitalària relacionada amb la PBE segueix sent elevada, entre 20-30%.

Un estudi randomitzat va observar que afegir albúmina al tractament antibiòtic disminuïa la incidència de disfunció renal i mortalitat en els pacients amb PBE. Tot i això, l'albúmina és un tractament car i no exempt d'efectes secundaris.

Dues línies de recerca han intentat, primer, buscar alternatives a l'albúmina, i segon, racionalitzar el seu ús. Respecte a la primera línia de recerca, els intents per trobar expansors alternatius a l'albúmina no han tingut gaire èxit. En quant a restringir el seu ús, dos estudis han suggerit que l'albúmina es podria restringir a un grup de pacients amb PBE d'alt risc, donat que els pacients identificats com de baix risc presenten un bon pronòstic, rebent tractament únicament amb antibiòtics, sense albúmina.

Per això, d'una banda ens proposem identificar el subgrup de pacients amb PBE i bona evolució en els que es podria obviar el tractament amb albúmina sense empitjorar el pronòstic. D'altra banda, pretenem identificar el subgrup de pacients d'alt risc que, malgrat el tractament actual amb albúmina i antibiòtics, presenten mala evolució, per tal de poder dissenyar en el futur noves estratègies dirigides a millorar el seu pronòstic.

III. HIPÒTESIS

Les hipòtesis de treball dels projectes per a realitzar aquesta tesi doctoral són:

Estudi 1

El tractament amb albúmina es pot restringir de forma segura a un subgrup de pacients amb cirrosi i PBE amb alt risc de mortalitat. Els pacients considerats de baix risc de mortalitat presenten un bon pronòstic, rebent tractament únicament amb antibiòtics, i no caldria que rebessin albúmina, disminuint els efectes secundaris i el cost.

Estudi 2

Tot i el tractament actual amb antibiòtics i albúmina, hi ha un subgrup de pacients amb PBE d'alt risc que segueix presentant un mal pronòstic i que cal identificar per dissenyar noves estratègies terapèutiques adreçades a millorar la seva evolució.

IV. OBJECTIUS

Estudi 1

1. Determinar la incidència d'insuficiència renal i la mortalitat en una sèrie no seleccionada de pacients cirròtics amb PBE i baix risc de mortalitat (urea < 11 mmol/L i bilirubina < 68 μ mol/L) no tractats amb albúmina.
2. Revisar l'evolució clínica dels pacients d'alt risc de mortalitat (urea ≥ 11 mmol/L i/o bilirubina ≥ 68 μ mol/L) tractats i no tractats amb albúmina.

Estudi 2

1. Determinar els factors predictius independents de mortalitat hospitalària al diagnòstic de la PBE, en el subgrup de pacients d'alt risc de mortalitat (urea ≥ 11 mmol/L i/o bilirubina ≥ 68 μ mol/L) tractats amb antibiòtics i albúmina.
2. Crear un model predictiu de mortalitat pels pacients amb PBE i alt risc de mortalitat.
3. Validar el model predictiu de mortalitat creat amb una cohort externa.

V. MÈTODES I RESULTATS

Les hipòtesis plantejades van ser testades a partir de 2 estudis que han donat lloc a les següents publicacions, amb un Factor Impacte global de 6.648 + 6.32.

Estudi 1

Rol del tractament amb albúmina en els pacients amb peritonitis bacteriana espontània.

Poca M, Concepción M, Casas M, Álvarez-Urturi C, Gordillo J, Hernández-Gea V, Román E, Guarner-Argente C, Gich I, Soriano G, Guarner C. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:309-315.

Material i Mètodes

Es van analitzar tots els pacients cirròtics amb PBE diagnosticats a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre el gener del 2001 i gener del 2008. Estudi retrospectiu amb identificació dels pacients pels recomptes del laboratori i revisió de les històries clíniques. Es va definir com a baix risc de mortalitat quan la urea era <11 mmol/l i la bilirubina <68 µmol/l i alt risc de mortalitat quan la urea era ≥11 mmol/l i/o la bilirubina ≥68 µmol/l. Es va definir insuficiència renal quan la creatinina era > 133 µmol/l. Es va analitzar la mortalitat hospitalària, als 3 mesos i la incidència i evolució de la insuficiència renal.

Resultats

Es van analitzar 216 episodis de PBE en 167 pacients. Es van considerar d'alt risc de mortalitat 152/216 (70.4%), d'aquests 79 (52%) no van rebre albúmina i 73 (48%) en van rebre. Es van considerar de baix risc de mortalitat 64/216 (29.6%) i cap d'aquests pacients va rebre albúmina. La insuficiència renal al diagnòstic (0% versus 40.8%, p<0.001), abans de la resolució de la PBE (4.7%

versus 25.6%, $p=0.001$) i la mortalitat hospitalària (3.1% versus 38.2%, $p<0.001$) van ser menors en el grup de baix risc comparat amb el d'alt risc de mortalitat. La probabilitat de supervivència als 3 mesos (93% versus 53%, $p<0.001$) va ser major en el grup de baix risc comparat amb el d'alt risc de mortalitat.

Analitzant únicament el grup de pacients d'alt risc de mortalitat, els pacients que van rebre albúmina van presentar una mortalitat hospitalària menor que els pacients que no van rebre albúmina (28.8% versus 46.8%, $p=0.02$) i una major probabilitat de supervivència als 3 mesos (62% versus 45%, $p=0.01$).

Role of Albumin Treatment in Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis

MARIA POCA,* MAR CONCEPCIÓN,* MERITXELL CASAS,* CRISTINA ÀLVAREZ-URTURI,* JORDI GORDILLO,* VIRGINIA HERNÁNDEZ-GEA,* EVA ROMÁN,*[†] CARLOS GUARNER-ARGENTE,* IGNASI GICH,[§] GERMAN SORIANO,*[†] and CARLOS GUARNER*[†]

*Department of Gastroenterology, and [§]Department of Clinical Epidemiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; [†]CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

BACKGROUND & AIMS: Intravenous administration of albumin decreases the incidence of renal failure and mortality among patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP). However, it is unclear whether it should be given to all patients with SBP; we evaluated its efficacy. **METHODS:** We analyzed data from all episodes of SBP (n = 216) during a 7-year period that occurred in a nonselected series of 167 patients with cirrhosis. Low-risk episodes (urea <11 mmol/L and bilirubin <68 μmol/L) were not treated with albumin, whereas high-risk episodes (urea >11 mmol/L and/or bilirubin >68 μmol/L) were or were not given albumin at the discretion of the attending physician. **RESULTS:** Sixty-four episodes of SBP (29.6%) were low risk and not treated with albumin, whereas 152 (70.4%) were high risk; 73 of these (48%) were treated with albumin and 79 (52%) were not. Renal failure before SBP resolution was less frequent after low-risk episodes than high-risk episodes (4.7% versus 25.6%; $P = .001$), in-hospital mortality was lower (3.1% versus 38.2%; $P < .001$), and the 3-month probability of survival was higher (93% versus 53%; $P < .001$). In an analysis of only the high-risk group, patients who received albumin had lower in-hospital mortality than those not treated with albumin (28.8% versus 46.8%; $P = .02$) and a greater 3-month probability of survival (62% versus 45%; $P = .01$). **CONCLUSIONS:** Albumin therapy increases survival of patients who have high-risk episodes of SBP, although it does not seem to be necessary for patients with low risk of death.

Keywords: Prognosis; Infection; Renal Insufficiency; Outcome Analysis.

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common and severe complication in patients with cirrhosis and ascites. Despite high rates of resolution with current antibiotic treatment and improvements in general management of cirrhotic patients, in-hospital mortality related to SBP is still 20%–30%.^{1–9}

SBP is accompanied by severe inflammatory and hemodynamic alterations that predispose to complications such as septic shock, gastrointestinal bleeding, encephalopathy, or renal failure.^{1–3,9–12} Despite successful treatment of infection, renal failure develops in one-third of SBP patients, and it is the most important predictor of in-hospital mortality.^{10,13}

A randomized study by Sort et al⁶ found that intravenous albumin infusion given together with antibiotic therapy in selected cirrhotic patients with SBP decreased the incidence of renal impairment from 33% to 10% and mortality from 29% to

10%. The same study also showed that in patients at low risk of mortality (with urea <11 mmol/L and bilirubin <68 μmol/L), there were no differences in mortality between those who were treated with albumin and those who were not. However, albumin might have side effects, and it is expensive.^{14,15} Alternative treatment with hydroxyethyl starch was investigated in one study, but the results were disappointing.¹⁶

Because another possibility might be to rationalize the use of albumin in SBP, it has been questioned whether all SBP patients would benefit from albumin treatment or whether it could be restricted to certain patient groups.^{2,17,18} Two recent studies aimed to identify a subgroup of cirrhotic patients with SBP who would benefit most from albumin administration. The findings suggested that patients with serum bilirubin <68 μmol/L and creatinine <88.4 μmol/L could be safely treated without albumin because they had a very low probability of renal failure or death.^{17,18} However, because both these studies and that of Sort et al⁶ were performed in selected series of patients with SBP, the findings do not necessarily reflect daily clinical practice.

We aimed to determine the incidence of renal failure and mortality in a nonselected series of SBP patients; those at low risk of mortality were not treated with albumin, whereas those at high risk of mortality were subdivided into those who were treated with albumin and those who were not.

Methods

Patient Population

We retrospectively reviewed all SBP episodes diagnosed in cirrhotic patients in all departments at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, from January 2001–January 2008. We identified SBP episodes by reviewing ascitic fluid neutrophil counts in the biochemistry laboratory database and later reviewing medical records.

Cirrhosis was diagnosed by biopsy or based on clinical, laboratory, and ultrasonographic findings. SBP diagnosis was established when ascitic fluid neutrophil microscopic count was $\geq 250/\text{mm}^3$ and there was no evidence of an intra-abdominal

Abbreviations used in this paper: BUN, blood urea nitrogen; HIV, human immunodeficiency virus; INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease score; ROC, receiver operating characteristics; SBP, spontaneous bacterial peritonitis.

© 2012 by the AGA Institute
1542-3565/\$36.00
doi:10.1016/j.cgh.2011.11.012

source of infection. We excluded patients with an alternative cause for increased ascitic fluid neutrophil count (ie, bloody ascites, pancreatitis, tuberculosis, or carcinomatosis). Pathogen isolation was not considered essential for SBP diagnosis.^{1,19}

The exclusion criteria were patients on hemodialysis, patients with terminal illness who were candidates for comfort care only, and patients transferred to another hospital. We also excluded low-risk SBP patients treated with albumin and low-risk SBP patients with renal failure (creatinine >133 $\mu\text{mol/L}$ or 1.5 mg/dL) at SBP diagnosis.²⁰ Low-risk SBP patients with renal failure were excluded because they were not candidates for renal failure prevention. Patients were considered at low risk of mortality when urea was <11 mmol/L (blood urea nitrogen [BUN] 30 mg/dL) and bilirubin <68 $\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) and at high risk of mortality when urea was ≥ 11 mmol/L and/or bilirubin ≥ 68 $\mu\text{mol/L}$.⁶ We used urea and bilirubin to classify patients at high or low risk of mortality because these variables were found to be independent predictive factors of mortality in the study by Sort et al.⁶ However, in their study serum creatinine was an independent predictive factor of renal dysfunction.⁶ Considering that renal dysfunction has been shown to be the strongest predictor of mortality in SBP patients,^{10,13} we further classified our SBP episodes according to serum creatinine.^{17,18}

Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis and Definitions

Microbiological study of ascitic fluid was performed by conventional culture and by bedside inoculation into blood culture bottles.^{21,22} Renal failure was diagnosed when serum creatinine values were >133 $\mu\text{mol/L}$.^{6,10,20} Presence of renal failure was investigated at SBP diagnosis, after SBP diagnosis but before SBP resolution, and at discharge. Septic shock was defined according to established criteria.²³

Most patients were empirically treated with intravenous cefotaxime $1\text{--}2$ g/6 h or with ceftriaxone 2 g daily for 7 days or until the infection resolved.^{1,3,19} If necessary, antibiotic therapy was changed according to the *in vitro* susceptibility of causative microorganisms or modified empirically when clinical and/or analytical evolution of the infection was unfavorable. SBP was considered resolved when signs and symptoms of infection disappeared, ascitic fluid neutrophil count was $<250/\text{mm}^3$, and ascitic fluid culture was negative.¹⁹

Because Sort et al.⁶ found no deaths among SBP patients with urea <11 mmol/L and bilirubin <68 $\mu\text{mol/L}$, whether they were treated with albumin or not, we decided at the beginning of the study period not to give albumin to this subgroup of patients. Patients at high risk of mortality (≥ 11 mmol/L and/or bilirubin ≥ 68 $\mu\text{mol/L}$) were or were not treated with albumin, depending on the criteria of the attending physician. When administered, albumin was given at a dose of 1.5 g/kg of body weight on the first day after diagnosis and 1 g/kg on the third day.⁶

The main end points of the study were in-hospital mortality, probability of survival at 3 months, and development of renal failure after SBP diagnosis.

Statistical Analysis

Groups were compared by using the χ^2 test or Fisher exact test for categorical variables and Student *t* test for quantitative variables. Probability of survival was calculated and compared by Kaplan–Meier with log-rank test. Variables that

reached statistical significance in univariate analyses were included in a multivariate analysis by logistic regression to identify the independent predictive factors of in-hospital mortality. A forward procedure with Wald test was used to determine the best model. Calibration was assessed by using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test. The predictive ability of the model was evaluated by using the area under the receiver operating characteristics (ROC) curve. Results are presented as means \pm standard deviation or frequencies. Calculations were performed with the SPSS Statistical Package (version 17.0, 2006; SPSS Inc, Chicago, IL). A *P* value $<.05$ was considered statistically significant.

Results

Patient Population

Two hundred thirty SBP episodes in 181 cirrhotic patients were diagnosed between January 2001 and January 2008. After excluding 3 patients on hemodialysis, 2 patients with terminal illness who were candidates for comfort care only (one human immunodeficiency virus [HIV] infection and one hepatocellular carcinoma) and one patient who was transferred to another hospital, the series included 224 SBP episodes in 175 patients. Seventy-two of these episodes were considered low risk, defined by urea <11 mmol/L and bilirubin <68 $\mu\text{mol/L}$, and from these we further excluded 8 episodes, 4 treated with albumin and 4 with serum creatinine >133 $\mu\text{mol/L}$ at SBP diagnosis. Final evaluation therefore included 216 SBP episodes in 167 patients. Of these, 64 episodes (29.6%) were considered at low risk of mortality and were not treated with albumin. In contrast, 152 (70.4%) were considered at high risk of mortality (urea ≥ 11 mmol/L and/or bilirubin ≥ 68 $\mu\text{mol/L}$); 73 (48%) were treated with albumin, and 79 (52%) were not.

Patients' Baseline Characteristics

When comparing clinical and laboratory characteristics (Table 1), patients with a low risk of mortality episodes showed lower Child–Pugh score and Model for End-Stage Liver Disease score (MELD) and lower urea, creatinine, bilirubin, international normalized ratio (INR), and blood leukocyte count than patients with high-risk episodes. Moreover, they had higher sodium levels and higher mean arterial pressure than the high risk of mortality group.

When comparing high-risk episodes treated with albumin and those that were not treated (Table 2), the former group showed a higher MELD score and higher serum bilirubin levels.

Spontaneous Bacterial Peritonitis Treatment and Evolution

After SBP diagnosis, antibiotic treatment was empirically started in all cases. A third-generation cephalosporin was initially given in 55 of 64 episodes (85.9%) in the low-risk group (ceftriaxone in 39 episodes and cefotaxime in 16) and in 122 of 152 episodes (80.3%) in the high-risk group (ceftriaxone in 82 and cefotaxime in 40) (*P* = .32). When considering only the high-risk group, a third-generation cephalosporin was initially given in 59 of 73 episodes (80.8%) treated with albumin (42 received ceftriaxone and 17 cefotaxime) and 63 of 79 episodes (79.7%) not treated with albumin (40 received ceftriaxone and 23 cefotaxime) (*P* = .87).

Table 1. Basal Characteristics of High Risk and Low Risk of Mortality SBP Episodes

	Low risk (n = 64)	High risk (n = 152)	P value
Age (y)	63.5 ± 13.8	63.0 ± 12.8	.80
Sex (male/female)	42 (65.6)/22 (34.4)	105 (69.1)/47 (30.9)	.62
Etiology			.03
Alcohol	17 (26.6)	67 (44.0)	
HCV	33 (51.6)	52 (34.2)	
Other	14 (21.9)	33 (21.7)	
Hepatocellular carcinoma	18 (28.1)	39 (25.6)	.84
Previous complications			
SBP	11 (17.2)	37 (24.3)	.25
Encephalopathy	16 (25.0)	44 (28.9)	.55
Ascites	45 (70.3)	115 (75.6)	.41
Variceal bleeding	17 (26.6)	39 (25.6)	.91
Child-Pugh score	8.8 ± 1.7	9.7 ± 1.6	<.001
MELD	13.2 ± 3.0	21.4 ± 6.5	<.001
HIV infection	6 (9.4)	11 (7.2)	.59
Previous norfloxacin	11 (17.2)	44 (28.9)	.07
Nosocomial SBP	23 (35.9)	50 (32.9)	.66
Fever	27 (42.2)	53 (34.9)	.31
Abdominal pain	26 (40.6)	59 (38.8)	.80
Ileus	0 (0)	3 (1.9)	.56
Shock	2 (3.1)	10 (6.6)	.52
Encephalopathy	14 (21.9)	52 (34.2)	.07
Gastrointestinal bleeding	3 (4.7)	18 (11.8)	.10
Sodium (mmol/L)	135.5 ± 4.4	131.9 ± 5.9	<.001
Potassium (mmol/L)	4.2 ± 0.6	4.6 ± 0.8	<.001
Urea (mmol/L)	6.6 ± 2.5	14.6 ± 7.1	<.001
Creatinine (μmol/L)	85.5 ± 18.5	139.3 ± 73.5	<.001
Bilirubin (μmol/L)	37.9 ± 18.0	119.1 ± 127.8	<.001
INR	1.4 ± 0.2	1.7 ± 0.6	<.001
Blood leukocyte count (×10 ⁹ /L)	7.9 ± 4.6	11.4 ± 9.2	<.001
Mean arterial pressure (mm Hg)	86.4 ± 14.2	75.9 ± 14.9	<.001
Ascitic fluid neutrophil count (/mm ³)	3494 ± 5821	4159 ± 8225	.56
Ascitic fluid total protein (g/L)	13.4 ± 8.1	13.3 ± 6.9	.98
Positive ascitic fluid culture	19 (29.7)	70 (46)	.03
Gram-negative bacilli	8/19 (42.1)	38/70 (54.3)	.35
Gram-positive cocci	9/19 (47.4)	26/70 (37.1)	.42

NOTE. Data are presented as mean ± standard deviation or frequencies (%).
HCV, hepatitis C virus.

The remaining episodes were initially treated with imipenem (15 episodes), amoxicillin-clavulanic acid (5 episodes), or other antibiotics (ciprofloxacin, levofloxacin, teicoplanin, piperacillin-tazobactam, metronidazole, cefepime, ceftazidime, or amphotericin B).

Empiric antibiotic treatment was modified in 61 SBP episodes (28.2%), 12 of 64 (18.8%) in low-risk and 49 of 152 (32.2%) in high-risk episodes ($P = .04$). In this high-risk group, treatment was modified in 25 of 73 episodes (34.2%) receiving albumin compared with 24 of 79 (30.4%) not receiving albumin ($P = .61$).

SBP resolved in 173 of 216 episodes (80%), 63 of 64 (98.4%) in low-risk and 110 of 152 (72.4%) in high-risk episodes ($P < .001$). Considering only the high-risk episodes, SBP resolved in 61 of 73 (83.6%) treated with albumin compared with 49 of 79 (62%) not treated with albumin ($P = .003$). In the remaining cases, patients died during admission before SBP resolution.

Incidence of Renal Failure

Data concerning renal failure are shown in Figure 1. Renal failure developing after SBP diagnosis but before SBP

resolution occurred less frequently in the low-risk group than in the high-risk group. The 3 patients from the low-risk group who developed renal failure before SBP resolution had a favorable outcome; renal failure resolved in all patients, and none needed terlipressin and/or albumin treatment. There was a trend to lower incidence of renal failure developed before SBP resolution in the high-risk group treated with albumin than in the high-risk nontreated group.

In 58 of 64 episodes (90.6%) in the low-risk group, patients were discharged with normal renal function. In the remaining 6 episodes, 2 patients died during hospitalization, and 4 were discharged with impaired renal function that developed after SBP resolution. In 77 of 152 episodes (50.7%) in the high-risk group, patients were discharged with normal renal function ($P < .001$ with respect to the low-risk group). This parameter was higher in high-risk episodes treated with albumin than in high-risk episodes that were not treated.

Mortality

Mortality during hospitalization was significantly lower in the low-risk group than in the high-risk group (3.1% versus

Table 2. Basal Characteristics of High Risk of Mortality SBP Episodes Treated With Albumin and Nontreated With Albumin

	High risk nontreated with albumin (n = 79)	High risk treated with albumin (n = 73)	P value
Age (y)	63.6 ± 13.5	62.4 ± 12.2	.55
Sex (male/female)	59 (74.7)/20 (25.3)	46 (63.0)/27 (37.0)	.12
Etiology			.31
Alcohol	36 (45.6)	31 (42.5)	
HCV	23 (29.1)	29 (39.7)	
Other	20 (25.3)	13 (17.8)	
Hepatocellular carcinoma	19 (24.0)	20 (27.3)	.77
Previous complications			
SBP	19 (24.0)	18 (24.6)	.93
Encephalopathy	25 (31.6)	19 (26.0)	.44
Ascites	60 (75.9)	55 (75.3)	.93
Variceal bleeding	20 (25.3)	19 (26.0)	.88
Child-Pugh score	9.7 ± 1.5	9.8 ± 1.7	.55
MELD	20.3 ± 6.5	22.6 ± 6.4	.03
HIV infection	8 (10.1)	3 (4.1)	.15
Previous norfloxacin	22 (27.8)	22 (30.1)	.76
Nosocomial SBP	30 (37.9)	20 (27.4)	.17
Fever	32 (40.5)	21 (28.8)	.13
Abdominal pain	25 (31.6)	34 (46.6)	.06
Ileus	1 (1.3)	2 (2.7)	.51
Shock	7 (8.9)	3 (4.1)	.33
Encephalopathy	27 (34.2)	25 (34.2)	.99
Gastrointestinal bleeding	14 (17.7)	4 (5.5)	.02
Sodium (mmol/L)	132.1 ± 6.5	131.7 ± 5.3	.70
Potassium (mmol/L)	4.7 ± 0.8	4.6 ± 0.9	.41
Urea (mmol/L)	14.4 ± 6.3	14.8 ± 7.9	.77
Creatinine (μmol/L)	138.7 ± 68.4	139.9 ± 79.1	.91
Bilirubin (μmol/L)	96.6 ± 102.7	143.2 ± 147.0	.03
INR	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.5	.26
Blood leukocyte count (×10 ⁹ /L)	10.6 ± 7.9	12.3 ± 10.5	.24
Mean arterial pressure (mm Hg)	74.7 ± 15.8	77.3 ± 13.7	.29
Ascitic fluid neutrophil count (/mm ³)	3462 ± 4809	4904 ± 10,729	.28
Ascitic fluid total protein (g/L)	13.1 ± 7.1	13.6 ± 6.7	.65
Positive ascitic fluid culture	39 (49.4)	31 (42.5)	.31
Gram-negative bacilli	21/39 (53.8)	17/31 (54.8)	.93
Gram-positive cocci	15/39 (38.5)	11/31 (35.5)	.80

NOTE. Data are presented as mean ± standard deviation or frequencies (%).
HCV, hepatitis C virus.

38.2%, $P < .001$) (Figure 1). Cause of death in the 2 patients from the low-risk group was multiorgan failure and advanced HIV infection in one patient and advanced hepatocellular carcinoma in the other. Considering high-risk episodes, in-hospital mortality was lower in albumin-treated episodes than in those who did not receive this treatment. According to these data, the number needed to be treated with albumin to avoid one death during hospitalization in the high-risk group was 5.5.

The probability of survival at 3 months was statistically higher in the low-risk group than in the high-risk group (Figure 2A). Two patients from the low-risk group died within 3 months of discharge, one of advanced hepatocellular carcinoma and the other of myocardial infarction. The probability of survival at 3 months after a high-risk SBP episode treated with albumin was higher than after a high-risk episode not treated with albumin (Figure 2B).

Table 3 shows multivariate analyses of in-hospital mortality. Considering the whole series, the independent predictive factors of in-hospital mortality were urea, blood leukocyte count, mean arterial pressure, MELD score, and nosocomial SBP. Hosmer-Lemeshow test result was 0.281, and area under the ROC curve

was 0.875. Considering only the high-risk episodes, the independent predictive factors of mortality were urea, blood leukocyte count, mean arterial pressure, MELD score, and not being treated with albumin. Hosmer-Lemeshow test result was 0.480, and area under the ROC curve was 0.846.

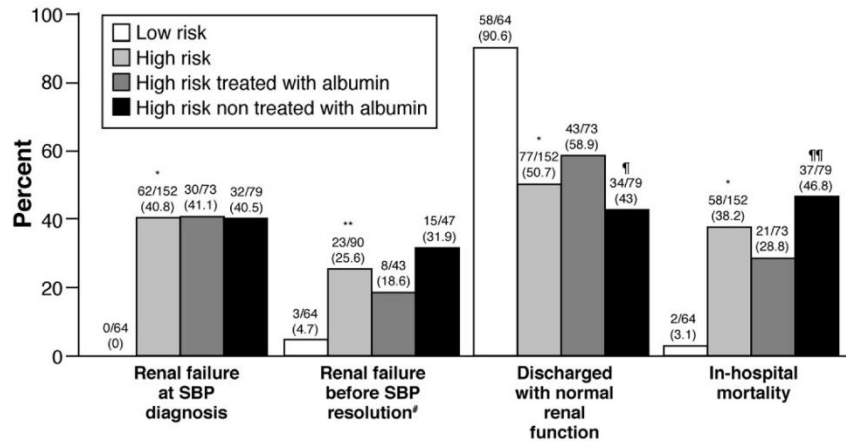
Patients Stratified According to Serum Creatinine

Table 4 shows the comparison between the 3 analyses. The 2 analyses including serum creatinine as risk factor identified fewer episodes as low risk than the analysis with urea and bilirubin, and in-hospital mortality in low-risk groups was slightly higher.

Discussion

The main finding in the present study was the low mortality rate and the low incidence of renal failure in SBP episodes at low risk (defined as urea <11 mmol/L and bilirubin <68 μmol/L) not treated with albumin. We also found that high-risk episodes treated with albumin showed a

Figure 1. Renal failure and in-hospital mortality in low-risk (urea <11 mmol/L and bilirubin <68 μmol/L) versus high-risk episodes (urea ≥11 mmol/L and/or bilirubin ≥68 μmol/L), treated with albumin versus non-treated. Data are presented as frequencies (%). *Excluding cases with renal failure (creatinine >133 μmol/L) at SBP diagnosis. †P < .001 and **P = .001 compared with low-risk group. ††P = .05 and †††P = .02 compared with high-risk treated with albumin.



better outcome than high-risk episodes not treated with albumin.

Terg et al¹⁷ and Sigal et al¹⁸ showed that patients with SBP and bilirubin <68 μmol/L and creatinine <88.4 μmol/L could be safely treated without albumin because they had very low likelihood of death or renal failure. These 2 studies suggested using bilirubin and creatinine levels to decide whether to treat patients with albumin, because these were the independent predictive factors of renal impairment in the study of Sort et al.⁶ In this study, urea and bilirubin levels were independent predictive factors of in-hospital mortality, whereas creatinine was a predictive factor of renal impairment but not of mortality.⁶ Because the main outcome in our study was patient survival, we classified SBP episodes as high or low risk of mortality according to urea and bilirubin. The incidences of renal failure (4.7%) and in-hospital mortality (3.1%) in the low-risk group not treated with albumin were similar to the figures observed in the 2 previous studies.^{17,18}

Renal impairment in these studies was 2.6% and 0%, and mortality was 6.5% and 0%, respectively.^{17,18}

We further evaluated our data including serum creatinine ≥88.4 μmol/L as one of the parameters to define high-risk SBP.^{17,18} We found that we classified fewer episodes as low risk: 15.2% using urea, creatinine, and bilirubin and 18.4% using bilirubin and creatinine in contrast to 29.6% when using urea and bilirubin. However, in-hospital mortality in low-risk episodes was slightly higher with the 2 approaches that included serum creatinine than with the approach using urea and bilirubin. Therefore, in our series urea and bilirubin seem to be more suitable criteria to stratify the risk of mortality.

It should be emphasized that previous studies excluded a high number of patients to analyze a group as homogeneous as possible, thus avoiding confounding factors in the evaluation of mortality and renal failure.^{6,17} However, we wanted to analyze a nonselected series to more accurately reflect

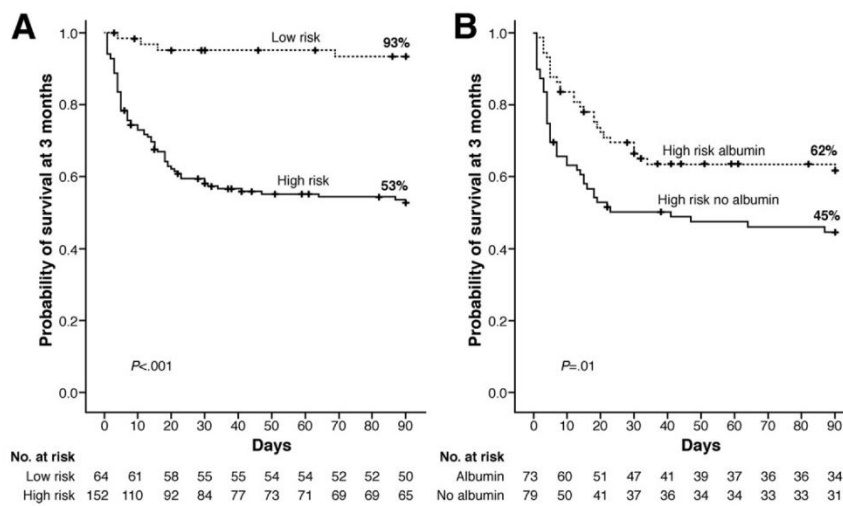


Figure 2. Probability of survival in (A) low risk versus high risk of mortality episodes; (B) high risk of mortality episodes treated and nontreated with albumin.

Table 3. Independent Predictive Factors of In-Hospital Mortality in the Whole Series and in the High Risk of Mortality SBP Episodes

	OR	95% Confidence interval	P value
Whole series			
Urea (mmol/L)	1.117	1.049–1.189	.001
Blood leukocyte count ($\times 10^9/L$)	1.054	1.006–1.104	.03
Mean arterial pressure (mm Hg)	0.965	0.936–0.994	.02
MELD	1.123	1.053–1.197	<.001
Nosocomial SBP	2.699	1.157–6.297	.02
High risk of mortality SBP episodes			
Urea (mmol/L)	1.117	1.046–1.192	.001
Blood leukocyte count ($\times 10^9/L$)	1.058	1.009–1.109	.02
Mean arterial pressure (mm Hg)	0.965	0.934–0.998	.04
MELD	1.132	1.052–1.217	.001
No treatment with albumin	4.829	1.873–12.450	.001

patients seen in daily clinical practice. A worse outcome could have been expected in such a nonselected series, but we found a low incidence of renal failure before SBP resolution (4.7%) in low-risk episodes (according to urea and bilirubin) not treated with albumin. Furthermore, patients who developed this complication presented a favorable outcome. Moreover, among low-risk episodes not treated with albumin, we observed a low in-hospital mortality (3.1%) and high probability of survival at 3 months (93%). These figures were significantly more favorable than those in high-risk cases. It should also be noted that most deaths in low-risk patients were not related to cirrhosis and SBP. Our results therefore confirm those of the study of Sort et al⁶ in which selected patients with SBP and urea <11 mmol/L and bilirubin <68 $\mu\text{mol/L}$ did not show in-hospital mortality, independently of receiving albumin or not at SBP diagnosis.

Multivariate analysis in the whole series showed that in-hospital mortality was associated with nosocomial SBP, worse liver and renal function (including MELD and urea), more severe sepsis, and hemodynamic impairment. This is consistent with previous studies^{13,24–28} and highlights the importance of urea in the prognosis of SBP.^{6,24}

Although liver function was worse in high-risk episodes treated with albumin than in those at high risk not treated with

albumin, the former showed a better outcome regarding renal failure and mortality. Moreover, absence of albumin treatment was a strong independent predictive factor of in-hospital mortality in the multivariate analysis that included only episodes at high risk of mortality. The number needed to be treated with albumin to avoid one death during hospitalization in high-risk SBP episodes was 5.5. These data further support the usefulness of albumin treatment in high-risk patients.

Several mechanisms might underlie the beneficial effects of albumin on renal function and survival in cirrhotic patients with SBP. Beyond the increase in plasma oncotic pressure leading to plasma expansion and increase in cardiac output, arterial vasodilatation decreases in patients with SBP treated with albumin.²⁹ Albumin binds to a great variety of molecules and behaves as a scavenger,³⁰ and a decrease in inflammatory response mediators such as nitric oxide and the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-6 has been observed after albumin administration in patients with SBP.³¹

Our study has 2 main limitations. First, although we prospectively decided not to administer albumin to low-risk patients, the data were analyzed retrospectively. Second, among high-risk patients, albumin administration was not decided by randomization. Despite these shortcomings, our results sup-

Table 4. Analysis Stratifying SBP Episodes According to Urea, Bilirubin, and Creatinine

Criteria for stratification as low risk	No. of SBP episodes ^a		Renal failure developing before SBP resolution		In-hospital mortality	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk ^b	Low risk	High risk
Urea <11 mmol/L and bilirubin <68 $\mu\text{mol/L}$	64/216 (29.6)	152/216 (70.4)	3/64 (4.7)	23/90 ^c (25.6)	2/64 (3.1)	58/152 ^c (38.2)
Bilirubin <68 $\mu\text{mol/L}$ and creatinine <88.4 $\mu\text{mol/L}$	41/222 (18.4)	181/222 (81.5)	0/41 (0)	26/114 ^c (22.8)	4/41 (9.8)	55/181 ^d (30.4)
Urea <11 mmol/L, bilirubin <68 $\mu\text{mol/L}$, and creatinine <88.4 $\mu\text{mol/L}$	34/223 (15.2)	189/223 (84.7)	0/34 (0)	27/122 ^c (22.1)	2/34 (5.9)	58/189 ^c (30.7)

NOTE. Data are presented as frequencies (%).

^aExcluding low-risk SBP episodes with serum creatinine >133 $\mu\text{mol/L}$ at diagnosis and low-risk episodes treated with albumin from the total series of 224 SBP episodes.

^bExcluding SBP episodes that already presented renal failure (serum creatinine >133 $\mu\text{mol/L}$) at SBP diagnosis.

^c $P \leq .001$ and ^d $P = .006$ with respect to low risk.

port previous findings and reflect daily clinical practice because the study was performed in a nonselected series of patients with SBP.

In conclusion, our data confirm the benefit of albumin treatment in patients with SBP and a high risk of mortality but indicate that such therapy is unnecessary in patients with a low risk of mortality.

References

- Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087–2107.
- Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multi-organ failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203–217.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
- Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis: in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1232–1236.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
- Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
- Saab S, Hernández JC, Chi AC, et al. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:994–1001.
- Soriano G, Castellote J, Álvarez C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010;52:39–44.
- 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;20:1495–1501.
- 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;27:1227–1232.
- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–1218.
- Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:260–265.
- Pulimood TB, Park GR. Debate: albumin administration should be avoided in critically ill. *Crit Care* 2000;4:151–155.
- Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care* 2005;9:R745–R754.
- Fernández J, Monteagudo J, Bargalló X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627–634.
- Terg R, Gadano A, Cartier M, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009;29:415–419.
- Sigal SH, Stanca CM, Fernández J, et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597–599.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142–153.
- Ginés P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
- Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351–1355.
- Ortiz J, Soriano G, Coll P, et al. Early microbiologic diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with Bact/ALERT. *J Hepatol* 1997;26:839–844.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–874.
- Toledo C, Salmerón JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993;17:251–257.
- Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, et al. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1176–1181.
- Merino Rodríguez B, Núñez Martínez O, Díaz Sánchez A, et al. Prognostic value of spontaneous bacterial peritonitis episode in cirrhotic patients in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:560–565.
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
- 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;48:1230–1236.
- Fernández J, Navasa M, García-Pagan JC, 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;41:384–390.
- Wong F. Volume expanders for spontaneous bacterial peritonitis: are we comparing oranges with oranges? *Hepatology* 2005;42:533–535.
- Chen TA, Tsao YC, Chen A, et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:619–625.

Reprint requests

Address requests for reprints to: German Soriano, MD, PhD, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas, 90, 08041 Barcelona, Spain. e-mail: gsoriano@santpau.cat; fax: +34 93 556 5608.

Acknowledgments

The authors thank Carolyn Newey for English language revision.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Estudi 2

Model predictiu de mortalitat de pacients amb peritonitis bacteriana espontània.

Poca M, Alvarado-Tapias E, Concepción M, Pérez-Cameo C, Cañete N, Gich I, Romero C, Casas M, Román E, Castells L, Vargas V, Carrión JA, Guarner C, Soriano G. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 629-37.

Material i Mètodes

Es van analitzar tots els pacients cirròtics amb PBE d'alt risc de mortalitat diagnosticats al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre 2001 i 2011. Es va considerar alt risc de mortalitat quan la urea era ≥ 11 mmol/l i/o la bilirubina ≥ 68 $\mu\text{mol/l}$. Es va desenvolupar un model predictiu de mortalitat hospitalària i es va validar el model en una cohort diferent formada per pacients amb PBE provinents del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau d'un altre període (2012-2015) i pacients amb PBE provinents de 2 centres terciaris de la mateixa zona [Hospital Vall d'Hebron (2008-2011) i Hospital del Mar (2009-2013)].

Resultats

En la cohort original de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, es van incloure 118 episodis de PBE d'alt risc tractats amb antibiòtics i albúmina. La mortalitat hospitalària va ser 33/118 (28%). Els factors predictius de mortalitat hospitalària al diagnòstic de la PBE van ser la urea sèrica, el recompte plasmàtic de leucòcits, el Child-Pugh i la pressió arterial mitjana. Es va establir un model predictiu incloent els quatre factors predictius amb una capacitat diagnòstica (AUC) de 0.850, IC 95% 0.777–0.922. El punt de tall de 0.245 presentava una sensibilitat de 0.85 i una especificitat de 0.75. La mortalitat hospitalària va ser de 28/49 (57.1%) en els pacients amb un model ≥ 0.245 , i 5/69 (7.2%) en els pacients amb un model < 0.245 ($p < 0.001$). La cohort de validació va incloure 161 pacients amb

una mortalitat hospitalària de 40/161 (24.8%). El grup de pacients amb un valor del model ≥ 0.245 va presentar una major mortalitat hospitalària comparat amb el grup amb un valor del model < 0.245 (30/77, 39% versus 10/84, 11.9%; $p < 0.001$).

Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis

M. Poca^{***}, E. Alvarado-Tapias^{*}, M. Concepción^{*}, C. Pérez-Cameo[†], N. Cañete[‡], I. Gich^{§¶}, C. Romero^{*}, M. Casas^{*}, E. Román^{***††}, L. Castells^{†,***}, V. Vargas^{†,***}, J. A. Carrión[‡], C. Guarner^{***} & G. Soriano^{***}

^{*}Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

[†]Department of Internal Medicine-Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

[‡]Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain.

[§]Department of Clinical Epidemiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

[¶]CIBERSam, Barcelona, Spain.

^{**}CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain.

^{††}Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Barcelona, Spain.

Correspondence to:

Dr M. Poca, Mas Casanovas, 90, Barcelona 08041, Spain.
E-mail: MPoca@santpau.cat

Publication data

Submitted 21 March 2016
First decision 27 April 2016
Resubmitted 7 July 2016
Accepted 7 July 2016
EV Pub Online 28 July 2016

The Handling Editor for this article was Professor Roy Pounder, and it was accepted for publication after full peer-review.

SUMMARY

Background

Hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is high despite albumin treatment, particularly in those with worse liver and/or renal function.

Aim

To determine the independent predictive factors of in-hospital mortality and to create and validate a predictive model of mortality in patients with SBP.

Methods

We analysed all cirrhotic patients with high-risk SBP (serum urea ≥ 11 mmol/L and/or serum bilirubin ≥ 68 $\mu\text{mol/L}$) between 2001 and 2011. We developed a predictive model of in-hospital mortality and validated this in a different cohort.

Results

We included 118 high-risk SBP episodes treated with antibiotics and albumin. In-hospital mortality was 33/118 (28%). The independent predictive factors of in-hospital mortality at SBP diagnosis were serum urea, blood leucocyte count, Child–Pugh score and mean arterial pressure. A predictive model including these four variables showed a discrimination accuracy (AUC) of 0.850, 95% CI 0.777–0.922. A cut-off point of 0.245 showed a sensitivity of 0.85 and specificity of 0.75. The in-hospital mortality was 28/49 (57.1%) in patients with a model value ≥ 0.245 , and 5/69 (7.2%) in patients with a model value < 0.245 ($P < 0.001$). The validation series included 161 patients with an in-hospital mortality of 40/161 (24.8%), 30/77 (39.0%) in patients with a model value ≥ 0.245 , and 10/84 (11.9%) in those with a model value < 0.245 ($P < 0.001$).

Conclusions

We developed and validated a predictive model of mortality that includes serum urea, blood leucocyte count, Child–Pugh score and mean arterial pressure in high-risk patients with spontaneous bacterial peritonitis. These findings may help to identify patients who would benefit from additional therapeutic strategies.

Aliment Pharmacol Ther 2016; **44**: 629–637

M. Poca *et al.*

INTRODUCTION

Bacterial infections are a frequent complication that worsen prognosis in patients with cirrhosis.^{1–3} It has been proposed that infection triggers a cascade of events that impairs the function of several organs in these patients.^{4, 5} Indeed, infection frequently causes acute kidney injury (AKI)⁶ and acute-on-chronic liver failure (ACLF),⁷ increasing mortality fourfold.⁸

The most characteristic severe infection in cirrhosis, and one of the most frequent, is spontaneous bacterial peritonitis (SBP).^{9, 10} In cirrhotic patients with SBP, Sort *et al.* showed that intravenous albumin infusion given together with antibiotic therapy decreased the incidence of renal impairment from 33% to 10% and mortality from 29% to 10%.¹¹ Later studies have confirmed the beneficial effects of albumin,¹² and showed that albumin infusion could be safely restricted to a subgroup of high-risk SBP patients, defined by urea ≥ 11 mmol/L and/or bilirubin ≥ 68 $\mu\text{mol/L}$ and/or creatinine ≥ 88.4 $\mu\text{mol/L}$. Patients not fulfilling these criteria show a low mortality rate even treated with antibiotics only (0–6.5%).^{13–15}

Despite the use of albumin in high-risk SBP patients, mortality in this group is still 20–30% in daily clinical practice.^{13, 16} It would therefore be interesting to identify patients with SBP who are likely to present a poor outcome. This would aid in designing new strategies to improve prognosis in selected high-risk patients.

We aimed to determine the independent predictive factors of in-hospital mortality at SBP diagnosis and to create and validate a predictive model of mortality in these patients.

MATERIAL AND METHODS

Patient population

The training cohort retrospectively included all high-risk SBP episodes treated with albumin in cirrhotic patients diagnosed at any department of a tertiary university centre, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, in Barcelona, Spain, between January 2001 and December 2011. Cirrhosis was diagnosed by clinical, laboratory and ultrasonographic findings or by liver biopsy. We identified SBP episodes by reviewing the ascitic fluid neutrophil counts in the biochemistry laboratory database and later reviewing medical data. SBP diagnosis was established according to the current guidelines: ascitic fluid neutrophil microscopic count $\geq 250/\text{mm}^3$ and no evidence of an intra-abdominal, surgically treatable source of infection, or an alternative cause for increased ascitic fluid neutrophil count (i.e. bloody ascites, pancreatitis, tuberculosis or peritoneal

carcinomatosis).^{9, 10, 16–20} Microbiological study of ascitic fluid was performed by conventional culture and bedside inoculation into two blood culture bottles.^{21, 22} Pathogen isolation was not considered essential for SBP diagnosis.^{9, 10, 20} We considered high-risk SBP when patients had serum urea ≥ 11 mmol/L [blood urea nitrogen (BUN) 30 mg/dL] and/or bilirubin ≥ 68 $\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL), and low-risk SBP when patients had urea < 11 mmol/L and bilirubin < 68 $\mu\text{mol/L}$.^{11, 13}

The exclusion criteria were patients on haemodialysis, patients with terminal illness who were candidates for palliative measures only, patients transferred to another hospital and patients not treated with albumin.

The validation cohort included SBP episodes from a later period in the same hospital as the training cohort (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) and from two other tertiary university hospitals in the same area (Hospital Vall d'Hebron and Hospital del Mar, Barcelona, Spain). All patients had a high-risk SBP episode and fulfilled the inclusion and exclusion criteria specified for the training cohort.

Liver transplantation is performed at only one of the three hospitals included in the study, Hospital Vall d'Hebron.

Management of spontaneous bacterial peritonitis

Patients were managed according to the clinical guidelines in force at the time of SBP diagnosis.^{9, 10, 19, 20} Most patients in the two cohorts were empirically treated with third generation cephalosporins or carbapenems, depending on the severity, the site of infection acquisition and the local epidemiological data about antibiotic resistance.^{1, 2, 23, 24} Patients were treated for 7 days or until the infection was resolved.^{9, 10, 19, 20} If necessary, antibiotic therapy was changed according to the *in vitro* susceptibility of isolated microorganisms, or modified empirically when there was an unfavourable clinical and/or analytical evolution of the infection.

All patients included in the study were also treated with albumin infusion. This treatment was given at a dose of 1.5 g/kg of body weight at diagnosis and 1 g/kg on the third day.^{10, 11, 25} Septic shock was defined according to previously established criteria.²⁶ Renal failure at diagnosis was considered when creatinine was greater than 133 $\mu\text{mol/L}$,²⁷ and mortality was assessed during hospitalisation and at 90 days after SBP diagnosis.

Statistical analysis

Comparisons between patients that died and those who survived were performed with the Fisher's exact test for

Prognosis in spontaneous bacterial peritonitis

categorical variables and Student's *t*-test or Mann–Whitney test for quantitative variables. We used the Student's *t*-test when data presented a normal distribution and the Mann–Whitney test when data did not present normal distribution. Normality was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test.

Variables at SBP diagnosis that reached statistical significance ($P < 0.05$) in univariate analysis were included in a multivariate analysis by logistic regression to identify the independent predictive factors of in-hospital mortality. A forward procedure with Wald test was used to determine the best model. The final model was assessed using the Hosmer–Lemeshow (goodness-of-fit test) and area under receiver operating characteristic (ROC) curve (calibration test).

We determined the best cut-off (maximising sensitivity and specificity) from this formula of the predictive model of mortality capable of identifying patients at high risk of death. Finally, we analysed in-hospital mortality in the training cohort and in the validation cohort stratifying patients according to the best formula cut-off.

Results are presented as mean \pm s.d., frequencies and percentages, and odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI). Calculations were performed using the IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; IBM Corp, Armonk, NY, USA. A $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Patient population

We reviewed 333 SBP episodes in 261 cirrhotic patients diagnosed over an 11-year period (2001–2011) at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Seven patients were excluded: three patients on haemodialysis, three patients with terminal illness and candidates to palliative measures only, and one patient who was transferred to another hospital. Of the 326 SBP episodes in 254 cirrhotic patients, 221 (67.8%) were considered high-risk SBP and 105 (32.2%) were considered low-risk SBP. One hundred and three high-risk SBP episodes were treated with antibiotics without albumin. Therefore, the training cohort included the remaining 118 high-risk SBP episodes in 100 patients treated with antibiotics and albumin and managed according to the clinical guidelines in force at the time of SBP diagnosis.^{9, 10, 19, 20}

The validation cohort included 161 high-risk SBP episodes treated with antibiotics and albumin in 140 patients: 66 episodes in 58 patients from Hospital Vall d'Hebron (from 2008 to 2011), 57 episodes in 48

patients from Hospital del Mar (from 2009 to 2013) and 38 episodes in 34 patients from Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (from 2012 to 2015).

Table 1 shows baseline characteristics of the training and validation cohorts. Patients in the validation cohort showed worse liver function assessed by Child–Pugh score and serum albumin and lower serum urea than patients in the training cohort. Ten patients from the validation cohort had previously undergone a liver transplantation.

In both cohorts, most episodes were first empirically treated with third generation cephalosporins (75.4% in the training cohort and 63.4% in the validation cohort, $P = 0.03$). Only 15.3% of episodes from the training cohort and 23.6% from the validation cohort were first empirically treated with carbapenems ($P = 0.09$). In the training cohort, 1.7% were treated with piperacillin–tazobactam, 0.85% with ciprofloxacin, 3.4% with amoxicillin–clavulanic acid and 3.4% with other antibiotics. In the validation cohort, 2.5% were treated with piperacillin–tazobactam, 3.1% with ciprofloxacin, 6.8% with amoxicillin–clavulanic acid and 0.6% with other antibiotics.

In the training cohort, ascitic fluid culture was positive in 53 SBP episodes (44.9%). Seven of these cultures grew multiresistant bacteria (13.2%): one *Pseudomonas aeruginosa*, three extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae*, one ESBL-producing *Escherichia coli* and two *Enterococcus faecium*. Analysing only the multiresistant bacteria, 5/7 (71.4%) were isolated in nosocomial infections and 3/7 (42.9%) patients were previously treated with norfloxacin. The percentage of multiresistant bacteria was higher among patients who died than among patients who survived (5/12, 41.7%, vs. 2/41, 4.9%, $P = 0.04$). In the validation cohort, ascitic fluid culture was positive in 71 SBP episodes (44.1%) and 12 of these cultures grew multiresistant bacteria (16.9%) ($P = 0.62$ with respect to the training cohort).

The variation in the percentage of multiresistant bacteria over time was: 14.2% in the 2001–2005 period and 12.5% in the 2006–2011 period in the training cohort ($P = 1.00$); and 6.8% in the 2008–2011 period and 33.3% in the 2012–2015 period in the validation cohort ($P = 0.007$ with respect to the 2008–2011 period).

In-hospital mortality

The time elapsed between SBP diagnosis and hospital discharge or death was 17.9 ± 18.6 days in the training cohort and 14.5 ± 11.8 days in the validation cohort ($P = 0.08$).

In the training cohort, mortality during hospitalisation was 33/118 (28%). Twenty of 33 patients (60.6%) died

M. Poca et al.

Table 1 | Characteristics at SBP diagnosis of the training and validation cohorts

	Training cohort (n = 118)	Validation cohort (n = 161)	P
Age (years)	64.0 ± 12.0	61.4 ± 14.7	0.19
Sex (male/female)	71 (60.2)/47 (39.8)	98 (60.9)/63 (39.1)	1.00
Aetiology			
Alcohol	55 (46.6)	58 (36)	0.17
HCV	46 (39)	65 (40.4)	
HCV/HBV and alcohol	8 (6.8)	20 (12.4)	
Other	9 (7.6)	18 (11.2)	
HIV infection	5 (4.2)	15 (9.3)	0.16
Hepatocellular carcinoma	27 (22.9)	32 (19.9)	0.56
Previous complications			
SBP	38 (32.2)	39 (24.2)	0.17
Variceal bleeding	39 (33.3)	45 (28.0)	0.36
Encephalopathy	42 (35.6)	60 (37.3)	0.80
Ascites	97 (82.2)	124 (77)	0.30
Child–Pugh score	9.4 ± 1.6	10.3 ± 1.8	<0.001
MELD	21.9 ± 6.8	22.6 ± 7.3	0.58
Previous norfloxacin	42 (35.6)	40 (24.8)	0.06
Nosocomial SBP	33 (28)	37 (23)	0.40
Encephalopathy	37 (31.4)	57 (35.4)	0.52
Variceal bleeding	6 (5.1)	11 (6.8)	0.62
Shock	8 (6.8)	16 (9.9)	0.39
Renal failure at diagnosis	51 (43.2)	64 (39.8)	0.62
Serum sodium (mmol/L)	132.0 ± 5.5	132.2 ± 6.1	0.62
Serum urea (mmol/L)	15.4 ± 7.6	13.8 ± 8.6	0.02
Serum creatinine (μmol/L)	148.6 ± 88.0	135.4 ± 84.8	0.07
Serum bilirubin (μmol/L)	114.3 ± 130.7	105.0 ± 108.6	0.97
Serum albumin (g/L)	29.2 ± 5.7	27.2 ± 5.8	0.01
INR	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.6	0.20
Blood leucocyte count (x10 ⁹ /L)	11.2 ± 9.7	10.5 ± 6.5	0.72
Mean arterial pressure (mmHg)	77.7 ± 13.7	77.2 ± 14.9	0.76
Ascitic fluid neutrophil count (/mm ³)	4295.5 ± 8869.7	3935.1 ± 7256.5	0.27

HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; MELD, model for end-stage liver disease; INR, international normalised ratio.

Data are presented as mean ± s.d. or frequencies (%).

due to liver insufficiency or ACLF; most of these patients developed hepatorenal syndrome and needed specific treatment with albumin and terlipressin (12/20, 60%). Six of the 33 patients (18.2%) died due to uncontrolled infection and septic shock. Another six patients (18.2%) died from other causes that were unrelated to the liver disease or infection: three acute respiratory insufficiency (two after broncoaspiration and one patient with previous advanced chronic obstructive pulmonary disease), two advanced neoplasia (hepatocellular carcinoma and primary lung neoplasm) and one anaphylactic shock post-platelet transfusion. One patient (3%) died due to upper gastrointestinal bleeding.

The validation cohort showed a similar in-hospital mortality, 40/161 (24.8%). Sixteen of 40 (40%) died due to liver insufficiency or ACLF, 16 of 40 (40%) died due

to uncontrolled infection and septic shock, and 6 of 40 (15%) died from causes that were unrelated to the liver disease or infection: five cardiac events (one cardioembolic cerebral infarction in a patient with atrial fibrillation, two acute coronary syndrome, two congestive heart failure) and one acute respiratory insufficiency after bronchospasm. Two patients (5%) died due to upper gastrointestinal bleeding.

Independent predictive factors of in-hospital mortality. Predictive model of mortality

Table 2 shows univariate and multivariate analyses of in-hospital mortality. The independent predictive factors of in-hospital mortality at SBP diagnosis were serum urea, blood leucocyte count, Child–Pugh score and mean arterial pressure. The Hosmer–Lemeshow test result was

Prognosis in spontaneous bacterial peritonitis

Table 2 | Univariate and multivariate analysis of factors of in-hospital mortality available at SBP diagnosis in the training cohort

	Unadjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Age (years)	1.03 (0.99–1.06)	0.17		
Sex (male/female)	0.43 (0.19–0.98)	0.04	0.34 (0.12–1.01)	0.05
HIV infection	0.63 (0.07–5.88)	0.69		
Hepatocellular carcinoma	0.68 (0.25–1.86)	0.45		
Previous complications				
SBP	0.37 (0.14–0.99)	0.05	0.44 (0.15–1.33)	0.15
Variceal bleeding	0.82 (0.35–1.96)	0.66		
Encephalopathy	0.72 (0.30–1.71)	0.46		
Ascites	0.96 (0.34–2.74)	0.95		
Child–Pugh score	1.43 (1.10–1.86)	0.01	1.55 (1.11–2.17)	0.01
MELD	1.11 (1.04–1.19)	0.002	1.08 (0.98–1.19)	0.10
Previous norfloxacin	0.72 (0.30–1.71)	0.46		
Nosocomial SBP	2.11 (0.89–4.99)	0.09		
Encephalopathy	3.45 (1.48–8.05)	0.004	2.48 (0.92–6.67)	0.07
Variceal bleeding	1.31 (0.23–7.49)	0.76		
Shock	4.88 (1.09–21.75)	0.04	4.13 (0.60–28.24)	0.15
Renal failure at diagnosis	3.21 (1.39–7.41)	0.01	1.58 (0.44–5.62)	0.48
Serum sodium (mmol/L)	0.93 (0.86–0.99)	0.04	0.96 (0.87–1.05)	0.33
Serum urea (mmol/L)	1.13 (1.06–1.21)	<0.01	1.13 (1.05–1.22)	0.001
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	1.01 (1.00–1.01)	0.01	1.00 (0.99–1.01)	0.84
Serum bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	1.00 (0.99–1.005)	0.13		
Serum albumin (g/L)	0.93 (0.86–1.002)	0.05		
INR	1.89 (0.92–3.88)	0.08		
Blood leucocyte count ($\times 10^9/\text{L}$)	1.09 (1.03–1.15)	0.003	1.06 (1.01–1.12)	0.02
Mean arterial pressure (mmHg)	0.96 (0.92–0.98)	0.01	0.95 (0.91–0.99)	0.01
Ascitic fluid neutrophil count ($/\text{mm}^3$)	1.00 (1.00–1.00)	0.62		

HIV, human immunodeficiency virus; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; MELD, model for end-stage liver disease; INR, international normalised ratio.

0.579, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.850 (0.777–0.922).

When analysing the individual predictive values of each predictive factor (Figure 1), serum urea showed the best value (AUC 0.753, 95% CI 0.655–0.851), followed by blood leucocyte count, Child–Pugh score and mean arterial pressure.

Combining the four independent predictive factors of in-hospital mortality, we established a formula for a predictive model of mortality:

$$1/[1 + \text{EXP} - (-3.86 + (\text{urea} \times 0.12) + (\text{Blood leucocyte} \times 61) - (\text{mean arterial pressure} \times 0.05) + (\text{Child-Pugh score} \times 0.44))]$$

Urea is expressed in mmol/L, blood leucocyte in $10^9/\text{L}$ and mean arterial pressure in mmHg.

The discrimination accuracy (AUC) of the formula was of 0.850, 95% CI 0.777–0.922 (Figure 2). Applying the model to the validation series, we found the formula

of the predictive model of mortality had a discrimination accuracy of 0.773, 95% CI 0.666–0.880.

The MELD score was not an independent predictive factor of mortality in our cohort. However, this parameter has previously been described as a relevant predictive factor of mortality in various clinical settings of cirrhosis, including SBP.^{28–33} We therefore designed another hypothetical model, including the MELD score instead of the Child–Pugh score, and the discrimination accuracy was slightly lower than in the model including Child–Pugh score (Figure S1).

Mortality assessed by stratifying patients according to the predictive model

Using the ROC curve shown in Figure 2, we determined the optimal cut-off point to predict in-hospital mortality in the training cohort. The cut-off value of 0.245 in the formula of the predictive model of mortality had a sensitivity of 85% and a specificity of 75%. The negative

M. Poca et al.

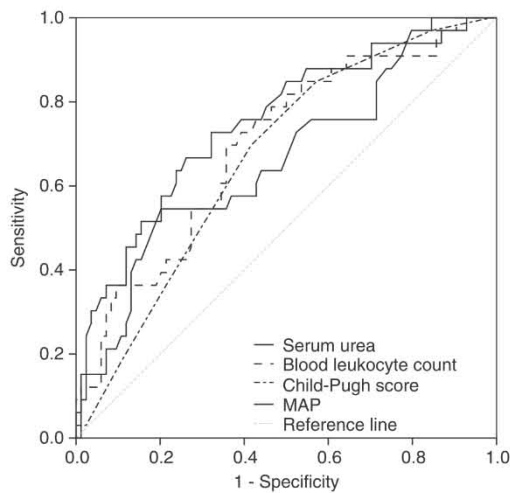


Figure 1 | Predictive value of each independent predictive factor of in-hospital mortality in the training cohort. Discrimination accuracy (AUC): urea 0.753, 95% CI 0.655–0.851; blood leukocyte count 0.697, 95% CI 0.592–0.801; Child–Pugh score 0.667, 95% CI 0.564–0.770; mean arterial pressure (MAP) 0.659, 95% CI 0.545–0.772.

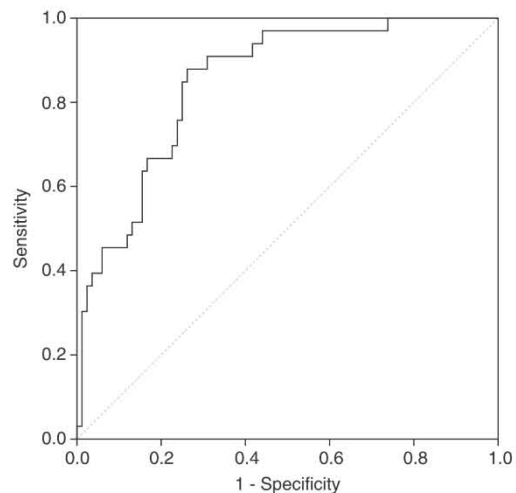


Figure 2 | Predictive model of mortality in the training cohort including: serum urea, blood leukocyte count, Child–Pugh score and mean arterial pressure. Discrimination accuracy (AUC) of 0.850, 95% CI 0.777–0.922.

predictive value was 93%, the positive predictive value was 57% and positive likelihood ratio was 3.4.

In the validation cohort, the cut-off value of 0.245 in the formula of the predictive model of mortality had a sensitivity of 73% and a specificity of 61%. The negative predictive value was 87%, the positive predictive value was 39% and the positive likelihood ratio was 1.9.

Figure 3 shows in-hospital mortality of patients stratified according to the formula value. A formula value ≥ 0.245 identified 49/118 episodes in the training cohort (41.5%) that had a statistically significant higher in-hospital mortality than the 69 patients with a formula value < 0.245 (57.1% vs 7.2%, $P < 0.001$). Similar results were obtained when analysing patients of the validation cohort. Table S1 shows in-hospital mortality in the validation cohort separated into three groups according to the hospital of admission.

We also used the model to predict in-hospital mortality related only to SBP (ACLF/liver insufficiency or sepsis) and in the training cohort we found that patients with a formula value ≥ 0.245 had a 42.9% (21/49) mortality related to SBP against 7.2% (5/69) in patients with a

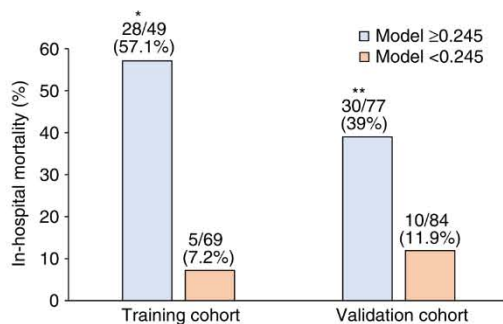


Figure 3 | In-hospital mortality in the training cohort and in the validation cohort, stratifying patients according to the mortality predictive model value. * $P < 0.001$ and ** $P < 0.001$ between Model ≥ 0.245 and Model < 0.245 .

formula value < 0.245 ($P < 0.001$). In the validation cohort, the figures were 33.8% (26/77) and 7.1% (6/84), respectively ($P < 0.001$).

We also analysed separately only patients with their first episode of SBP. In the training cohort, in-hospital mortality was 62.2% (28/45) and 7.3% (4/55) in

Prognosis in spontaneous bacterial peritonitis

patients with a formula value ≥ 0.245 and < 0.245 respectively ($P < 0.001$). In the validation cohort, the figures were 39.1% (25/64) and 11.8% (9/76) respectively ($P < 0.001$).

When analysing 90-day mortality according to the formula value, patients from the training cohort with a formula value ≥ 0.245 showed a statistically significant higher mortality than patients with a formula value < 0.245 (30/49, 61.2% vs. 15/69, 21.7%, $P < 0.001$). In the validation cohort, the figures were 50.6% (39/77) and 31% (26/84) respectively, $P = 0.02$.

DISCUSSION

The main finding in the present study was the development and validation of a predictive model of mortality for high-risk SBP patients treated with antibiotics and albumin.

We focused only on high-risk SBP patients because low-risk SBP patients have a low mortality rate (from 0% to 6.5%), independently of being treated with albumin or not.^{11, 13} However, mortality as high as 29% has been reported in a nonselected cohort of high-risk SBP patients treated with antibiotics and albumin,¹³ a figure similar to the mortality rates reported in the present study (28% in the training cohort and 24.8% in the validation cohort).

In the present study, we aimed to identify the predictive factors of mortality in these high-risk SBP patients. The multivariate analysis showed that serum urea, blood leucocyte count, Child–Pugh score and mean arterial pressure were independent predictive factors of mortality. These findings are consistent with previous studies^{28, 34–37} and highlight the importance of liver and renal function, sepsis severity, and haemodynamic impairment in the prognosis of SBP.

It should be pointed out, however, that previous studies that have evaluated predictive factors of mortality in SBP included all SBP patients. A main contribution of our study is that we focused only on high-risk SBP patients, as low-risk patients were not included in the analysis. We consider this approach more suitable if we aim to identify the subgroup of patients with a poor prognosis that could benefit from other therapeutic measures, in addition to antibiotics and albumin.

We found that the Child–Pugh score was an independent factor of mortality. In contrast, the MELD score reached statistical significance in the univariate analysis but not in the multivariate analysis. However, the MELD score has previously been described as a powerful

predictive factor of mortality in many clinical settings of cirrhosis, including SBP.^{28–33} This apparent contradiction could be due to our inclusion of patients with high-risk SBP only, and to the fact that the Child–Pugh score includes clinical variables that are not evaluated in the MELD score. Other authors have reported that the MELD score does not evaluate prognosis accurately in some situations, such as refractory ascites or hyponatremia.^{38, 39}

Combining the four variables described previously – serum urea, blood leucocyte count, Child–Pugh score and mean arterial pressure – we developed a predictive model of mortality. A cut-off formula value of 0.245, with a sensitivity of 0.85 and specificity of 0.75, accurately identified a subgroup that represented 41.5% of all patients. This subgroup had a high in-hospital mortality despite treatment with antibiotics and albumin (57.1% vs. 7.2% in patients with a formula value ≥ 0.245 and < 0.245 , respectively, $P < 0.001$). We validated this predictive model in an external/internal cohort of patients from two other hospitals and our own hospital and the results were similar to those observed in the training cohort. The formula was also useful to predict in-hospital mortality when analysing only deaths related to SBP, in-hospital mortality after the first SBP episode, and 90-day mortality. These findings further support the robustness and validity of the model.

As expected, the main reported causes of mortality were ACLF and sepsis. Therefore, better management of ACLF including the use of extracorporeal liver support systems and immunomodulatory agents^{40, 41} could be helpful to improve the outcome in these patients. With respect to sepsis, uncontrolled sepsis and septic shock were reportedly the cause of death in 30.1% of patients. This finding stresses the importance of early diagnosis and treatment of SBP, and associated septic shock when present.^{42, 43} Other measures that can contribute to improving prognosis in these patients are the surveillance of bacterial resistance, the adjustment of the empiric antibiotic treatment to the local resistance profile and patients' characteristics, and the development of new, more efficacious antibiotics.^{1–3, 23, 44}

In recent years, the isolation of multiresistant bacteria has been seen as a relevant predictive factor of mortality in cirrhotic patients with SBP.^{3, 23} We therefore evaluated this factor in the present study. Although the incidence of multiresistant bacteria in our patients was low, it increased during the most recent study period (2012–2015), and mortality was higher in patients in

M. Poca *et al.*

whom these bacteria were isolated, in agreement with findings by other authors.^{3, 23} However, we did not include this parameter in the multivariate analysis because of its low incidence and because it was not available at SBP diagnosis.

This study has several limitations. First, the analysis was retrospective. Second, the validation cohort had some differences with the training cohort, such as the degree of liver insufficiency according to Child–Pugh score, serum albumin, serum urea, the availability of liver transplant and the study period. All these factors could have influenced the mortality rate. The different study period (2001–2011 in the training cohort and 2008–2015 in the validation cohort) could not only imply better management in the critically ill cirrhotic patient, but also an increase in the incidence of SBP caused by multiresistant bacteria in the most recent cohort, two factors that can influence in-hospital mortality.^{1–3, 23} Overall, we found a trend to a lower in-hospital mortality in the validation cohort than in the training cohort (24.8% vs. 28%). In agreement with other authors,^{1–3, 23} we observed an increase in the incidence of multiresistant bacteria over time. Nevertheless, the difference in this parameter between the more recent validation cohort and the training cohort (16.9% vs. 13.2%) did not reach statistical significance. In spite of these limitations, our results include a significant number of SBP episodes and support the usefulness of the predictive model among different populations and over different periods of time.

In conclusion, we established a predictive model of mortality in SBP patients, including serum urea, blood leucocyte count, Child–Pugh score and mean arterial pressure at diagnosis. These findings may contribute to identify patients that would benefit from new therapeutic strategies in addition to the current standard of care.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. Comparison between the predictive model of mortality including serum urea, blood leucocyte count, mean arterial pressure and Child–Pugh score (model with CHILD–PUGH) and the hypothetical predictive model of mortality including serum urea, blood leucocyte count, mean arterial pressure and MELD (model with MELD). The model with CHILD–PUGH is slightly better than the model with MELD. AUC model with CHILD–PUGH 0.850 (0.777–0.922); AUC model with MELD 0.836 (0.760–0.912).

Table S1. In-hospital mortality stratifying patients according to the predictive model. The validation cohort was separated into three groups according to the hospital of admission. Patients with a formula value ≥ 0.245 showed a higher in-hospital mortality than patients with a formula value < 0.245 in the three groups from the validation cohort. In the group from Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, the difference did not reach statistical significance, probably due to the low number of patients. Data are presented as frequencies (%).

AUTHORSHIP

Guarantor of the article: German Soriano.

Author contributions: MP, CG and GS contributed towards study concept and design; MP, EA, MC, CPC, NC, CR, MC and ER acquired the data; MP, GS and IG were involved in the analysis and interpretation of data; MP and GS drafted the manuscript; LC, VV, JAC and CG critically revised the manuscript for important intellectual content; MP and IG conducted statistical analysis; GS was involved in study supervision.

All authors have approved the final version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Carolyn Newey for English language revision.

Declaration of personal and funding interests: None.

REFERENCES

1. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; **56**(Suppl. 1): S1–12.
2. 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.
3. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; **60**: 1310–24.
4. Gustot T, Durand F, Lebrec D, *et al.* Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; **50**: 2022–33.
5. Wong F, Bernardi M, Balk R, *et al.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; **54**: 718–25.
6. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, *et al.* A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; **59**: 474–81.
7. Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; **144**: 1426–37.
8. Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should

Prognosis in spontaneous bacterial peritonitis

- be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; **139**: 1246–56.
9. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; **49**: 2087–107.
 10. 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* 2010; **53**: 397–417.
 11. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; **341**: 403–9.
 12. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 123–30.
 13. Poca M, Concepción M, Casas M, et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 309–15.
 14. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007; **56**: 597–9.
 15. Terg R, Gadano A, Cartier M, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009; **29**: 415–9.
 16. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010; **52**: 39–44.
 17. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; **61**: 297–310.
 18. Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 1802–29.
 19. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; **39**: 841–56.
 20. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; **32**: 142–53.
 21. Ortiz J, Soriano G, Coll P, et al. Early microbiologic diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with BacT/ALERT. *J Hepatol* 1997; **26**: 839–44.
 22. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988; **95**: 1351–5.
 23. 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.
 24. Acevedo J, Prado V, Fernández J. Changing options for prevention and treatment of infections in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; **12**: 256–67.
 25. Garcia-Martínez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; **58**: 1836–46.
 26. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; **39**: 165–228.
 27. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; **56**: 1310–8.
 28. Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, et al. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**: 1176–81.
 29. Kremers WK, Van IJperen M, Kim WR, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004; **39**: 764–9.
 30. Alessandria C, Gaia S, Marzano A, et al. Application of the model for end-stage liver disease score for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with refractory ascites and renal impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; **16**: 607–12.
 31. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; **133**: 481–8.
 32. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; **41**: 353–8.
 33. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, et al. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008; **57**: 814–20.
 34. Tandon P, Kumar D, Seo YS, et al. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 1473–9.
 35. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 260–5.
 36. Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol* 2013; **19**: 131–9.
 37. Cho Y, Park SY, Lee JH, et al. High-sensitivity C-reactive protein level is an independent predictor of poor prognosis in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; **48**: 444–9.
 38. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; **28**: 110–22.
 39. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; **54**: 1297–306.
 40. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015; **62**(Suppl. 1): S131–43.
 41. Bernsmeier C, Singanayagam A, Patel VC, et al. Immunotherapy in the treatment and prevention of infection in acute-on-chronic liver failure. *Immunotherapy* 2015; **7**: 641–54.
 42. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**: 1436–42.
 43. Karvellas CJ, Abraldes JG, Arabi YM, et al. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **41**: 747–57.
 44. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **41**: 1116–31.

VI. DISCUSSIÓ

Els dos estudis inclosos en aquesta tesi pretenen explorar en unes sèries àmplies de pacients, recollides durant uns períodes que abarquen 15 anys i en tres hospitals diferents, noves mesures que permetin optimitzar el maneig i millorar el pronòstic dels pacients cirròtics amb PBE.

El primer estudi confirma que els pacients considerats de baix risc de mortalitat, definit com urea < 11 mmol/L i bilirubina < 68 μ mol/L segons les dades d'estudis previs, efectivament presenten una baixa mortalitat i una baixa incidència d'insuficiència renal tot i no rebre tractament amb albúmina. D'altra banda, tot i que no es tracta d'un estudi aleatoritzat, s'ha objectivat que els pacients d'alt risc (urea ≥ 11 mmol/L i/o bilirubina ≥ 68 μ mol/L) tractats amb albúmina tenien un millor pronòstic que els pacients d'alt risc no tractats amb albúmina, confirmant també les troballes d'estudis previs (211). Finalment, s'ha desenvolupat i validat un model predictiu de mortalitat específic pel subgrup de pacients d'alt risc de mortalitat tractats amb antibiòtics i albúmina, per intentar identificar els pacients amb mal pronòstic, tot i rebre el tractament estàndard segons les guies clíniques actuals. Aquest model permetria avaluar nous tractaments dirigits a millorar el pronòstic d'aquests pacients.

Terg et al (189) i Sigal et al (215) van descriure que pacients amb PBE i bilirubina < 68 μ mol/L i creatinina < 88.4 μ mol/L es podien tractar de forma segura només amb antibiòtics, sense albúmina, perquè tenien una baixa mortalitat i una baixa incidència d'insuficiència renal. En l'estudi de Sort et al (211) que va demostrar que l'albúmina millora la supervivència en els pacients amb PBE, es va objectivar que la bilirubina i la creatinina eren predictors independents de disfunció renal, mentre que la urea i la bilirubina eren predictors independents de mortalitat hospitalària. Aleshores, com que l'objectiu principal del nostre treball era avaluar la supervivència, es van definir els grups de baix i alt risc de mortalitat segons els predictors de mortalitat de l'estudi de Sort, és a dir la urea i la bilirubina. Tanmateix, la incidència d'insuficiència renal (4.7%) i la mortalitat hospitalària (3.1%) del grup de baix risc no tractat amb albúmina en el primer estudi d'aquesta tesi van ser similars a les observades en els dos estudis previs de Terg i Sigal (189,215). La insuficiència renal d'aquests dos estudis previs va ser de 2.6% i 0%, i la mortalitat va ser de 6.5% i 0%, respectivament (189,215).

Tot i això, també es va realitzar l'anàlisi utilitzant la creatinina (88.4 µmol/L) per definir els grups de baix risc. Definint els grups en funció de la creatinina, es va observar que en el grup de baix risc es classificaven menys episodis de PBE, 15.2% utilitzant la urea, la creatinina i la bilirubina, 18.4% utilitzant la creatinina i la bilirubina, comparats amb 29.6% utilitzant la urea i la bilirubina. D'altra banda, la mortalitat hospitalària del grup de baix risc va ser lleument major quan els grups es definien segons urea, creatinina i bilirubina o segons creatinina i bilirubina, comparat amb quan es definia segons urea i bilirubina, 5.9%, 9.8% i 3.1% respectivament. Per això considerem que, en la nostra sèrie, la urea i la bilirubina són més útils que quan s'utilitza la creatinina per separar ambdós grups, és a dir, per identificar aquells pacients en els que no cal administrar albúmina.

A diferència dels estudis publicats anteriorment, aquí es va utilitzar una sèrie no seleccionada de pacients, per tal de reproduir la pràctica clínica diària. Els estudis previs van excloure un gran número de pacients per tal d'analitzar grups homogenis i evitar els factors de confusió al realitzar l'anàlisi de variables com la mortalitat i la insuficiència renal (189,211). Al contrari del esperable, tot i tractar-se d'una sèrie no seleccionada de pacients, no es van observar pitjors resultats. En el primer estudi, es va observar una baixa incidència d'insuficiència renal abans de la resolució de la PBE (4.7%) en els pacients del grup de baix risc no tractats amb albúmina. Alhora, els pacients que van desenvolupar aquesta complicació van evolucionar favorablement. A més a més, en el grup de pacients de baix risc no tractats amb albúmina, es va observar una baixa mortalitat hospitalària (3.1%) i una alta probabilitat de supervivència als 3 mesos (93%) en comparació amb el grup d'alt risc. D'altra banda, cal remarcar que la majoria de morts del grup de baix risc no estaven relacionades amb la cirrosi ni amb la PBE. Aquests resultats confirmen els de l'estudi de Sort et al (211), en el que el grup de pacients amb PBE i urea < 11 mmol/L i bilirubina < 68 µmol/L no van presentar mortalitat hospitalària, independentment de si van rebre albúmina o no.

Tot i que la funció hepàtica era pitjor en el grup de pacients d'alt risc tractats amb albúmina que en el grup de pacients d'alt risc no tractats amb albúmina, els pacients tractats amb albúmina van presentar una millor evolució en termes de funció renal i mortalitat. Es va observar una tendència no significativa a una

menor insuficiència renal abans de la resolució de la PBE en els pacients tractats amb albúmina comparat amb els pacients no tractats amb albúmina (18.6% vs 31.9%), una menor mortalitat hospitalària (28.8% vs 46.8%; $p=0.02$) i una major probabilitat de supervivència als 3 mesos (62% vs 45%; $p=0.01$) respectivament. Tanmateix, en l'anàlisi multivariat incloent només els episodis d'alt risc, el no tractament amb albúmina va ser un potent predictor independent de mortalitat hospitalària. El número necessari de pacients a tractar amb albúmina per evitar una mort durant l'hospitalització del grup de PBE d'alt risc va ser de 5.5. Aquestes dades donen suport a la utilitat de l'albúmina en el grup de pacients d'alt risc

Per tant, amb el primer estudi confirmem que l'albúmina té un efecte beneficiós en els pacients amb PBE i alt risc de mortalitat, però en canvi, aquesta no és necessària en els pacients amb PBE i baix risc de mortalitat.

Varis mecanismes podrien explicar els beneficis de l'albúmina sobre la funció renal i la supervivència dels pacients amb cirrosi i PBE amb alt risc de mortalitat. El tractament amb albúmina en els pacients amb PBE, augmenta la pressió oncòtica produint expansió plasmàtica i augment del cabal cardíac, així com disminució de la vasodilatació arterial (238). D'altra banda, l'albúmina s'uneix a una gran varietat de molècules i actua com a neutralitzadora de les mateixes, i disminueix les substàncies pro-inflamatòries com l'òxid nítric i les citoquines pro-inflamatòries TNF- α i IL-6 (207). Tenint en compte la importància de la inflamació sistèmica en el pronòstic dels pacients cirròtics (239,240), aquest podria ser un dels mecanismes importants per explicar els beneficis de l'albúmina sobre l'evolució d'aquests pacients.

Els predictors independents de mortalitat hospitalària objectivats en el primer estudi, que avaluava tota la sèrie (pacients de baix i d'alt risc, tractats o no amb albúmina), coincideixen amb els observats en el segon estudi, que només avaluava el subgrup de pacients d'alt risc tractats amb albúmina. Aquests van ser la urea, el recompte de leucòcits, la pressió arterial mitjana i paràmetres de funció hepàtica (el MELD en el primer estudi, i el Child-Pugh en el segon estudi). Aquests resultats coincideixen amb estudis previs (182,191,192,241,242) i remarquen la importància de la funció renal i hepàtica, la gravetat de la sepsis i el deteriorament hemodinàmic en el pronòstic de la PBE.

En el segon estudi es va observar el Child-Pugh com a factor predictor de mortalitat hospitalària i no el MELD. Tanmateix, el MELD s'ha descrit prèviament com un potent factor predictiu de mortalitat en diferents escenaris de la cirrosi, inclosa la PBE (182,243). Aquesta diferència podria ser deguda a que el segon estudi només va avaluar el subgrup de pacients amb PBE i alt risc de mortalitat tractats amb albúmina, i a que el Child-Pugh inclou algunes variables clíniques que no s'avaluen en el MELD. Alguns autors han remarcat que el MELD no estima el pronòstic de forma acurada en algunes situacions com són l'ascites refractària o la hiponatrèmia (244,245). Avaluant els quatre factors predictors de mortalitat del segon estudi, el que té una major capacitat predictiva és la urea. Aquesta troballa subratlla la importància de la urea en el pronòstic de la PBE (184,211).

Com s'ha comentat, en el segon estudi només es van incloure a l'anàlisi els pacients amb PBE i alt risc de mortalitat tractats amb albúmina i no els pacients de baix risc, a diferència dels estudis previs que analitzen tots els pacients alhora. Vam considerar que aquesta aproximació era més idònia perquè l'objectiu era identificar els subgrup de pacients amb pitjor pronòstic que es podrien beneficiar d'altres mesures terapèutiques, a més a més dels antibiòtics i l'albúmina.

Combinant els 4 factors predictors de mortalitat (urea, Child-Pugh, leucòcits i pressió arterial mitjana) es va desenvolupar un model predictiu de mortalitat. El punt de tall de la fórmula de 0.245, amb una sensibilitat de 0.85 i especificitat de 0.75, selecciona un subgrup que representa el 41.5% de tots els pacients d'alt risc tractats amb albúmina. En aquest subgrup es va observar una mortalitat hospitalària major tot i el tractament amb antibiòtics i albúmina (57.1% vs 7.2% en els pacients amb un valor de la fórmula ≥ 0.245 i < 0.245 respectivament, $p < 0.001$). Aquestes dades suggereixen que en els pacients amb un valor de la fórmula < 0.245 , que representen el 58.5% dels pacients d'alt risc, el tractament amb antibiòtics i albúmina seria suficient, donat que tenen una baixa mortalitat. Pel contrari, en el 41.5% dels pacients d'alt risc que tenen un valor de fórmula ≥ 0.245 , el tractament estàndar amb antibiòtics associats a l'albúmina aconsegueix una pobra supervivència hospitalària, sent necessari dissenyar noves estratègies terapèutiques per millorar aquest mal pronòstic. Aquest model predictiu es va validar en una cohort externa/interna de pacients de dos altres hospitals i

pacients del mateix centre però d'un període posterior i els resultats van ser similars als obtinguts a la cohort inicial. La fórmula va ser útil per predir la mortalitat hospitalària quan es van analitzar només les morts relacionades amb la PBE, la mortalitat hospitalària després del primer episodi i la mortalitat als 90 dies. Aquests resultats encara reforcen més el model obtingut i li donen major validesa.

Com era esperable, la majoria de causes de mortalitat van ser en relació a ACLF i sepsis. Per tant, un millor maneig del ACLF incloent sistemes de suport hepàtic extracorpori i fàrmacs immunomoduladors (246,247) podrien ser útils per millorar el pronòstic d'aquests pacients. Respecte la sepsis, el xoc sèptic i sepsis no controlada van ser la causa de mort en el 30.1% dels pacients. Aquesta troballa subratlla la importància d'un diagnòstic i tractament precoç de la PBE i el xoc sèptic quan aquest estigui present (133,134). Altres mesures que podrien contribuir a millorar el pronòstic d'aquests pacients serien la vigilància de les resistències bacterianes, ajustar el tractament antibiòtic empíric al patró local de resistències bacterianes i a les característiques del pacient, i el desenvolupament de nous antibiòtics més eficaços (13,14,17,25,248).

En els últims anys, l'aïllament de bacteris multiresistents és un fenomen creixent i s'ha descrit com a factor predictiu independent de mortalitat en pacients amb PBE (13,25). Per això també es va avaluar aquest factor en les diferents cohorts del segon estudi. Tot i que la incidència de bacteris multiresistents va ser baixa, es va observar que augmentava al llarg del temps, sent major en el període més recent del estudi (2012-2015) comparat amb el període previ (2001-2011) 33.3% i 10.3% respectivament. De forma similar a estudis previs d'altres autors, la mortalitat va ser major quan es van aïllar bacteris multiresistents, 36.8% vs 28.6% respectivament (13,25). Tot i els resultats, no vam incloure aquest paràmetre al estudi multivariat donada la seva baixa incidència i que es tracta d'un factor que no està disponible en el moment del diagnòstic de la PBE. L'objectiu de l'estudi era dissenyar un model predictiu amb paràmetres que estiguessin a l'abast dels clínics quan es fa el diagnòstic.

Aquests estudis tenen varies limitacions. En primer lloc, encara que la decisió de no tractar amb albúmina els pacients de baix risc va ser prospectiva, l'anàlisi de les dades dels dos estudis que s'inclouen a la tesi va ser retrospectiu. D'altra

banda, al primer estudi, la decisió d'administrar albúmina en el grup d'alt risc no va ser randomitzada ni aleatoritzada. Respecte el segon estudi, la cohort de validació tenia algunes diferències en comparació amb la cohort inicial, com el grau d'insuficiència hepàtica segons el Child-Pugh, la urea, l'albúmina, la disponibilitat de transplantament hepàtic del centre i el període d'estudi. Tots aquests factors haurien pogut influir en la mortalitat. El fet que el Child-Pugh, la urea i la albúmina fossin pitjors en la cohort de validació podria implicar una pitjor supervivència en aquests pacients. Al contrari, el diferent període d'estudi (2001-2011 a la cohort inicial i 2008-2015 a la cohort de validació) hauria pogut implicar un millor maneig del pacient cirròtic crític i per tant, un millor pronòstic en la cohort de validació. Finalment, l'augment en la incidència de PBE causades per bacteries multiresistents en la cohort més recent podria haver estat un factor que empitjorés la supervivència a la cohort de validació. Igual que en publicacions prèvies (13,14,17,25), s'ha observat un augment de la incidència de bacteries multiresistents al llarg del temps. Tot i això, les diferències en aquest paràmetre entre les dues cohorts no van assolir significació estadística (16.9% vs 13.2%). Amb tot s'ha observat una tendència a una menor mortalitat hospitalària en la cohort de validació que en la cohort inicial (24.8% vs 28%).

Tot i aquestes limitacions, aquests dos estudis inclouen sèries no seleccionades de pacients que reflexen la pràctica clínica diària amb un número significatiu d'episodis de PBE, recolzen la utilitat de l'albúmina en un subgrup específic de pacients i mostren la utilitat del model predictiu dissenyat, en diferents poblacions de diferents hospitals i al llarg del temps.

VII. CONCLUSIONS

Tenint en compte els objectius d'aquesta tesi, les conclusions dels dos estudis realitzats són les següents:

1. La bilirubina i la urea sèriques són paràmetres útils per identificar els pacients amb cirrosi i PBE d'alt i baix risc de mortalitat.
2. L'administració d'albumina millora la supervivència i la funció renal en els pacients cirròtics amb PBE i alt risc de mortalitat.
3. La baixa mortalitat i la bona evolució de la funció renal observades en els pacients cirròtics amb PBE i baix risc de mortalitat no tractats amb albumina, suggereixen que en aquests pacients no caldria administrar albumina.
4. S'ha realitzat i validat un model predictiu de mortalitat per a pacients cirròtics amb PBE i alt risc de mortalitat tractats amb antibiòtics i albumina que inclou la urea sèrica, el recompte plasmàtic de leucòcits, l'índex de Child-Pugh i la pressió arterial mitjana.
5. Avaluant totes les variables del model predictiu de forma individual, la urea és la que té una major capacitat predictiva.
6. Aquestes troballes podrien contribuir a identificar els pacients amb alta probabilitat de mortalitat tot i el tractament estàndard, que es podrien beneficiar de noves estratègies terapèutiques.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749–61.
2. Murray CJL, GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
4. García-Alvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Castell C, Foz M, Uauy R, et al. Obesity and overweight trends in Catalonia, Spain (1992-2003): gender and socio-economic determinants. *Public Health Nutr*. 2007 Nov;10(11A):1368–78.
5. Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):184–91.
6. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593–608.
7. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1445–9.
8. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217–31.
9. Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. Elsevier Inc.; 2010 Oct;139(4):1246–56, 1256-5.

10. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):26–42.
11. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33(1):41–8.
12. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999 Jun;29(6):1655–61.
13. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* 2014 Jun;60(6):1310–24.
14. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012 Jan;56 Suppl 1:S1-12.
15. Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1999 Aug;94(8):2193–7.
16. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002 Jan;35(1):140–8.
17. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 2012 May;55(5):1551–61.
18. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268–81.

19. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011 Sep;35(5):736–55.
20. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Nov;8(11):979–85.
21. Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver.* 2009 Sep;3(3):197–204.
22. Piroth L, Pechinot A, Minello A, Jaulhac B, Patry I, Hadou T, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(11–12):847–51.
23. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection.* 2009 Feb;37(1):2–8.
24. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Nov;10(11):1291–8.
25. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* 2012 Apr;56(4):825–32.
26. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):43–8.
27. Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol.* 1997 Jun;26(6):1372–8.

28. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun*. 1979 Feb;23(2):403–11.
29. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59–65.
30. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512–9.
31. Hooper L V, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336(6086):1268–73.
32. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*. 2011;10(4):311–23.
33. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1998 Nov;28(5):1187–90.
34. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Oct;96(10):2962–7.
35. Morencos FC, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1995 Jun;40(6):1252–6.
36. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(12):1273-81.
37. Casafont Morencos F, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996 Mar;41(3):552–6.
38. Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, et al.

- Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):858–63.
39. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 7;103(10):3920–5.
 40. Shindo M, Ken A, Okuno T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy. *Cancer*. 1999 May 1;85(9):1943–50.
 41. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1154–63.
 42. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):96–105.
 43. Cuenca S, Sanchez E, Santiago A, El Khader I, Panda S, Vidal S, et al. Microbiome composition by pyrosequencing in mesenteric lymph nodes of rats with CCl₄-induced cirrhosis. *J Innate Immun*. 2014;6(3):263–71.
 44. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Sep 15;303(6):G675-85.
 45. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. European Association for the Study of the Liver; 2014;60(5):940–7.
 46. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):562–72.
 47. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, et

- al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 May 1;302(9):G966-78.
48. Du Plessis J, Vanheel H, Janssen CEI, Roos L, Slavik T, Stivaktas PI, et al. Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function. *J Hepatol*. 2013 Jun;58(6):1125–32.
49. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013 Jul 4;499(7456):97–101.
50. Aguirre Valadez JM, Rivera-Espinosa L, Méndez-Guerrero O, Chávez-Pacheco JL, García Juárez I, Torre A. Intestinal permeability in a patient with liver cirrhosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016;18(12):1729-1748.
51. Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, Gregory GG, Casner NA, Crane RS, et al. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci*. 2004;49(4):621-6.
52. Kim BI, Kim HJ, Park JH, Park D II, Cho YK, Sohn C II, et al. Increased intestinal permeability as a predictor of bacterial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;26(3):550–7.
53. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):742–7.
54. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, Lauritano EC, Perotti G, Merra G, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):323–7.
55. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal

- hyperpermeability. *Eur J Clin Invest*. 2012 Apr;42(4):439–46.
56. Assimakopoulos SF, Charonis AS. Uncovering the molecular events associated with increased intestinal permeability in liver cirrhosis: the pivotal role of enterocyte tight junctions and future perspectives. *J Hepatol*. 2013 Nov;59(5):1144–6.
57. Genescà J, Martí R, Rojo F, Campos F, Peribáñez V, González A, et al. Increased tumour necrosis factor alpha production in mesenteric lymph nodes of cirrhotic patients with ascites. *Gut*. 2003 Jul;52(7):1054–9.
58. Muñoz L, Albillos A, Nieto M, Reyes E, Lledó L, Monserrat J, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 2005 Aug;42(2):411–9.
59. Saitoh O, Sugi K, Lojima K, Matsumoto H, Nakagawa K, Kayazawa M, et al. Increased prevalence of intestinal inflammation in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 1999 Oct;5(5):391–6.
60. Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2003 Mar;37(3):551–7.
61. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int*. 2013 Jan;33(1):31–9.
62. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med*. 1992;23(3–4):217–44.
63. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005 Mar;41(3):422–33.
64. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. European Association for the Study of the Liver; 2014;60(1):197–209.
65. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1279–90.

66. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Sep;55(3):574–81.
67. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol*. 2005 Feb;42(2):195–201.
68. Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol*. 2009 Sep;51(3):426–9.
69. Albillos A, Hera Ad A de la, Reyes E, Monserrat J, Muñoz L, Nieto M, et al. Tumour necrosis factor-alpha expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J Hepatol*. 2004 Apr;40(4):624–31.
70. Muñoz L, José Borrero M, Ubeda M, Lario M, Díaz D, Francés R, et al. Interaction between intestinal dendritic cells and bacteria translocated from the gut in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Nov;56(5):1861–9.
71. Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang K-M, Vonderheide RH, et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):709–19.
72. Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1654–62.
73. Lario M, Muñoz L, Ubeda M, Borrero M-J, Martínez J, Monserrat J, et al. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4):723–30.
74. Laso FJ, Madruga JI, Girón JA, López A, Ciudad J, San Miguel JF, et al. Decreased natural killer cytotoxic activity in chronic alcoholism is associated with alcohol liver disease but not active ethanol consumption. *Hepatology*. 1997 May;25(5):1096–100.
75. Gao B, Jeong W-I, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate

- immunity. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):729–36.
76. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep;9(9):727–38.
 77. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6):1336–48.
 78. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon*. 1985 Sep;31(9):1–48.
 79. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1998 Oct;27(4):669-74-6.
 80. Caroli J, Platteborse R. Portocaval septicemia; liver cirrhosis & septicemia caused by colibacillus. *Sem Hop*. 1958 Feb 18;34(8/2):472–87/SP.
 81. Kerr DN, Pearson DT, Read AE. Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis. *Gut*. 1963 Dec;4:394–8.
 82. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med*. 1964 Apr;60:568–80.
 83. Thomas FB, Fromkes JJ. Spontaneous bacterial peritonitis associated with acute viral hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 1982 Jun;4(3):259–62.
 84. Kato A, Ohtake T, Furuya R, Nakajima T, Ohura M, Kumagai H, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in an adult patient with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 1993 Sep;32(9):719–21.
 85. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis associated with cardiac ascites. *Am J Gastroenterol*. 1984 Oct;79(10):796.
 86. Kurtz RC, Bronzo RL. Does spontaneous bacterial peritonitis occur in malignant ascites? *Am J Gastroenterol*. 1982 Mar;77(3):146–8.
 87. Makharia GK, Sharma BC, Bhasin DK, Singh K. Spontaneous bacterial peritonitis in a patient with gastric carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 1998 Oct;27(3):269–70.

88. Murray L, Lee YT. Primary peritonitis. An unusual operative diagnosis. *Am Surg.* 1989 Dec;55(12):710–3.
89. Lipsky PE, Hardin JA, Schour L, Plotz PH. Spontaneous peritonitis and systemic lupus erythematosus. Importance of accurate diagnosis of gram-positive bacterial infections. *JAMA.* 1975 Jun 2;232(9):929–31.
90. Skau T, Tegner Y. Spontaneous peritonitis and rheumatoid arthritis--a case report. *Acta Chir Scand.* 1986 Apr;152:317–8.
91. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* 2010;52(1):39–44.
92. Runyon BA, Hoefs JC. Spontaneous vs secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. *Arch Intern Med.* 1986 Aug;146(8):1563–5.
93. Runyon B a. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):2087–107.
94. EASL. Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites , spontaneous bacterial peritonitis , and hepatorenal syndrome in cirrhosis Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol.* 2010;53(May):397–417.
95. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut.* 2012;61(2):297–310.
96. Hurwich DB, Lindor KD, Hay JE, Gross JB, Kaese D, Rakela J. Prevalence of peritonitis and the ascitic fluid protein concentration among chronic liver disease patients. *Am J Gastroenterol.* 1993 Aug;88(8):1254–7.
97. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology.* 2003 Apr;37(4):897–901.
98. Castellote J, Girbau A, Maisterra S, Charhi N, Ballester R, Xiol X. Spontaneous bacterial peritonitis and bacterascites prevalence in

- asymptomatic cirrhotic outpatients undergoing large-volume paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;23(2):256–9.
99. Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Oct;94(10):2972–6.
100. Rimola A, Garcia-tsoo G, Navasa M, Piddock LJ V, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*. 2000;32(1):142–53.
101. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):411–26.
102. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):478–91.
103. Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):322–35.
104. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:147–63.
105. Pradere J-P, Troeger JS, Dapito DH, Mencin AA, Schwabe RF. Toll-like receptor 4 and hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2010 Aug;30(3):232–44.
106. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. 1994 Nov;20(5):1359–63.
107. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet*. 1991 Mar 30;337(8744):776–8.
108. Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grünhage F, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver

- cirrhosis. *J Hepatol.* 2011 Nov;55(5):1010–6.
109. Such J, Guardiola J V, de Juan J, Casellas JA, Pascual S, Aparicio JR, et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Apr;14(4):371–6.
 110. Guarner C, González-Navajas JM, Sánchez E, Soriando G, Francés R, Chiva M, et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl₄-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology.* 2006 Sep;44(3):633–9.
 111. Llovet JM, Bartolí R, March F, Planas R, Viñado B, Cabré E, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol.* 1998 Feb;28(2):307–13.
 112. Chiva M, Guarner C, Peralta C, Llovet T, Gómez G, Soriano G, et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Feb;15(2):145–50.
 113. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology.* 1993 Nov;18(5):1139–43.
 114. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya J-L, Calleja J-L, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology.* 2003 Jan;37(1):208–17.
 115. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1986 Dec;91(6):1343–6.
 116. Park YH, Lee HC, Song HG, Jung S, Ryu SH, Shin JW, et al. Recent increase in antibiotic-resistant microorganisms in patients with spontaneous bacterial peritonitis adversely affects the clinical outcome in Korea. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Aug;18(8):927–33.
 117. Bhuvra M, Ganger D, Jensen D. Spontaneous bacterial peritonitis: an

- update on evaluation, management, and prevention. *Am J Med.* 1994 Aug;97(2):169–75.
118. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992 Mar;21(1):257–75.
119. Piroth L, Pechinot A, Di Martino V, Hansmann Y, Putot A, Patry I, et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infect Dis.* 2014 May 23;14:287.
120. 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 May;35(10):1199–208.
121. Dupeyron C, Campillo SB, Mangeney N, Richardet JP, Leluan G. Carriage of *Staphylococcus aureus* and of gram-negative bacilli resistant to third-generation cephalosporins in cirrhotic patients: a prospective assessment of hospital-acquired infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001 Jul;22(7):427–32.
122. Campillo B, Richardet J-P, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis.* 2002 Jul 1;35(1):1–10.
123. Choi J-P, Lee S-O, Kwon H-H, Kwak YG, Choi S-H, Lim SK, et al. Clinical significance of spontaneous *Aeromonas* bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 1;47(1):66–72.
124. Jayasinghe S, Connor M, Donaldson S, Austin H, Foster A. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Listeria monocytogenes*: importance of enrichment culture. *J Clin Pathol.* 2010 Sep;63(9):835–6.
125. Hörner R, Salla A, Oliveira LO de, Forno NLFD, Righi RA, Domingues VO, et al. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Streptococcus bovis*: case report and review of the literature. *Braz J Infect Dis.* 14(3):294–6.

126. Dlamini NR, Bhamjee A, Levick P, Uniacke E, Ismail H, Smith A. Spontaneous bacterial peritonitis and pneumonia caused by *Bordetella bronchiseptica*. *J Infect Dev Ctries*. 2012 Jul 23;6(7):588–91.
127. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Changing epidemiology and predictors of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis at a liver transplant unit. *Clin Microbiol Infect*. 2003 Jun;9(6):531–7.
128. Hey P, Gow P, Torresi J, Testro A. Cirrhosis, cellulitis and cats: a “purrfect” combination for life-threatening spontaneous bacterial peritonitis from *Pasteurella multocida*. *BMJ Case Rep*. 2012 Nov 11;2012.
129. Kim HM, Chon CY, Ahn SH, Jung SJ, Han KH, Moon BS, et al. Fatal spontaneous bacterial peritonitis by *Leclercia adecarboxylata* in a patient with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Pract*. 2008 Aug;62(8):1296–8.
130. Adhikary R, Joshi S, Venugopa RV, Ganjoo N. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *S. paratyphi A*. *J Assoc Physicians India*. 2013 Dec;61(12):930–1.
131. Chinnock B, Afarian H, Minnigan H, Butler J, Hendey GW. Physician clinical impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis. *Ann Emerg Med*. 2008 Sep;52(3):268–73.
132. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2305–15.
133. Karvellas CJ, Abraldes JG, Arabi YM, Kumar A. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(8):747–57.
134. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Sep;109(9):1436–42.

135. Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2003 Aug;98(8):1844–8.
136. Riggio O, Angeloni S, Parente A, Leboffe C, Pinto G, Aronne T, et al. Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 7;14(37):5689–94.
137. Cereto F, Genescà J, Segura R. Validation of automated blood cell counters for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jul;99(7):1400.
138. van de Geijn G-JM, van Gent M, van Pul-Bom N, Beunis MH, van Tilburg AJP, Njo TL. A new flow cytometric method for differential cell counting in ascitic fluid. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016 Nov;90(6):506–11.
139. Koulaouzidis A. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: an update on leucocyte esterase reagent strips. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 7;17(9):1091–4.
140. Mendler MH, Agarwal A, Trimzi M, Madrigal E, Tsushima M, Joo E, et al. A new highly sensitive point of care screen for spontaneous bacterial peritonitis using the leukocyte esterase method. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):477–83.
141. Francés R, Benlloch S, Zapater P, González JM, Lozano B, Muñoz C, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology.* 2004 Feb;39(2):484–91.
142. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Caño R, Moreu R, et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2008 Mar;47(3):978–85.
143. Zapater P, Francés R, González-Navajas JM, de la Hoz MA, Moreu R, Pascual S, et al. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2008

- Dec;48(6):1924–31.
144. Soriano G, Esparcia O, Montemayor M, Guarner-Argente C, Pericas R, Torras X, et al. Bacterial DNA in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jan;33(2):275–84.
 145. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology.* 1988 Nov;95(5):1351–5.
 146. Ortiz J, Soriano G, Coll P, Novella MT, Pericas R, Miriam S, et al. Early microbiologic diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with BacT/ALERT. *J Hepatol.* 1997;26(4):839–44.
 147. Siersema PD, de Marie S, van Zeijl JH, Bac DJ, Wilson JH. Blood culture bottles are superior to lysis-centrifugation tubes for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol.* 1992 Mar;30(3):667–9.
 148. Castellote J, Xiol X, Verdaguer R, Ribes J, Guardiola J, Gimenez A, et al. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 1990 Dec;85(12):1605–8.
 149. Klaerner HG, Eschenbach U, Kamereck K, Lehn N, Wagner H, Miethke T. Failure of an automated blood culture system to detect nonfermentative gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol.* 2000 Mar;38(3):1036–41.
 150. Cho JH, Park KH, Kim SH, Bang JH, Park WB, Kim H-B, et al. Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(8):697–702.
 151. Garcia-Tsao G, Conn HO, Lerner E. The diagnosis of bacterial peritonitis: comparison of pH, lactate concentration and leukocyte count. *Hepatology.* 5(1):91–6.
 152. Stassen WN, McCullough AJ, Bacon BR, Gutnik SH, Wadiwala IM, McLaren C, et al. Immediate diagnostic criteria for bacterial infection of ascitic fluid. Evaluation of ascitic fluid polymorphonuclear leukocyte count, pH, and lactate concentration, alone and in combination. *Gastroenterology.*

- 1986 May;90(5 Pt 1):1247–54.
153. Wang SS, Lu CW, Chao Y, Lee MY, Lin HC, Lee SD, et al. Malignancy-related ascites: a diagnostic pitfall of spontaneous bacterial peritonitis by ascitic fluid polymorphonuclear cell count. *J Hepatol.* 1994 Jan;20(1):79–84.
 154. Casafont F, Rivero M, Fernandez MD, Crespo J, Fabrega E, Sánchez E, et al. Granulocyte elastase in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci.* 1999 Oct;44(10):1985–9.
 155. Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, Davis GL, Lopez R, Boone J, et al. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2008 Sep;135(3):803–7.
 156. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology.* 4(3):447–50.
 157. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol.* 2001 Feb;34(2):215–21.
 158. Wiest R, Schoelmerich J. Secondary peritonitis in cirrhosis: “oil in fire”. *J Hepatol.* 2010 Jan;52(1):7–9.
 159. Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology.* 1995 Jun;108(6):1828–34.
 160. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology.* 1998 May;27(5):1207–12.
 161. Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology.* 5(3):463–7.

162. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Lévy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology*. 1996 Oct;24(4):802–6.
163. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology*. 1992 Sep;16(3):724–7.
164. Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology*. 1997 Mar;25(3):532–6.
165. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*. 1993 Apr;104(4):1133–8.
166. Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology*. 1999 Aug;117(2):414–9.
167. Obstein KL, Campbell MS, Reddy KR, Yang Y-X. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2732–6.
168. Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, Scharnagl H, Pieber TR, Trauner M, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int*. 2012 May;32(5):845–51.
169. Anty R, Tonohouan M, Ferrari-Panaia P, Piche T, Pariente A, Anstee QM, et al. Low Levels of 25-Hydroxy Vitamin D are Independently Associated with the Risk of Bacterial Infection in Cirrhotic Patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014 May 29;5:e56.
170. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010 Aug;10(4):482–96.
171. Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of

- spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology*. 8(1):27–31.
172. Huang C-H, Lin C-Y, Sheen I-S, Chen W-T, Lin T-N, Ho Y-P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients non-prophylactically treated with norfloxacin: serum albumin as an easy but reliable predictive factor. *Liver Int*. 2011 Feb;31(2):184–91.
173. Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1327–33.
174. Bruns T, Peter J, Reuken PA, Grabe DH, Schuldes SR, Brenmoehl J, et al. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int*. 2012 Feb;32(2):223–30.
175. Lutz P, Berger C, Langhans B, Grünhage F, Appenrodt B, Nattermann J, et al. A farnesoid X receptor polymorphism predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Liver Dis*. 2014 Nov;46(11):1047–50.
176. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2009 May;104(5):1130–4.
177. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O’Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2011 Jun;65(6):674–8.
178. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int*. 2009 Sep;29(8):1189–93.
179. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012

- Jul;61(7):967–9.
180. Sanders VM, Straub RH. Norepinephrine, the beta-adrenergic receptor, and immunity. *Brain Behav Immun*. 2002 Aug;16(4):290–332.
 181. Worlicek M, Knebel K, Linde HJ, Moleda L, Schölmerich J, Straub RH, et al. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of *E coli* but not *S aureus* in liver cirrhosis. *Gut*. 2010 Aug;59(8):1127–34.
 182. Nobre SR, Cabral JEP, Gomes JJF, Leitão MC. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;20(12):1176–81.
 183. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis--in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1232–6.
 184. Toledo C, Salmerón JM, Rimola A, Navasa M, Arroyo V, Llach J, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology*. 1993 Feb;17(2):251–7.
 185. Silvain C, Besson I, Ingrand P, Mannant PR, Fort E, Beauchant M. Prognosis and long-term recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *J Hepatol*. 1993 Aug;19(1):188–9.
 186. Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci*. 1992 Oct;37(10):1499–504.
 187. Altman C, Grangé JD, Amiot X, Pelletier G, Lacaine F, Bodin F, et al. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 10(1):47–50.
 188. Almdal TP, Skinhøj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis, and prognosis. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Apr;22(3):295–300.

189. Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int.* 2009 Mar;29(3):415–9.
190. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology.* 1994 Dec;20(6):1495–501.
191. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;9(3):260–5.
192. Tandon P, Kumar D, Seo YS, Chang H-J, Chaulk J, Carbonneau M, 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.* Nature Publishing Group; 2013 Sep;108(9):1473–9.
193. Cheong HS, Kang C-I, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2009 May 1;48(9):1230–6.
194. França A V, De Souza JB, Silva CM, Soares EC. Long-term prognosis of cirrhosis after spontaneous bacterial peritonitis treated with ceftriaxone. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Oct;33(4):295–8.
195. Kamani L, Mumtaz K, Ahmed US, Ali AW, Jafri W. Outcomes in culture positive and culture negative ascitic fluid infection in patients with viral cirrhosis: cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2008 Dec 18;8:59.
196. Song K-H, Jeon JH, Park WB, Park S-W, Kim H Bin, Oh M, 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.* 2009 Apr 12;9:41.
197. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, et al.

- Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2008 May 7;14(17):2757–62.
198. Salerno F, Borzio M, Pedicino C, Simonetti R, Rossini A, Boccia S, et al. The impact of infection by multidrug-resistant agents in patients with cirrhosis. A multicenter prospective study. *Liver Int*. 2017 Jan;37(1):71–9.
199. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1996 Oct;111(4):1011–7.
200. 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 Apr;32(4):596–602.
201. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. 1991 Jun;100(6):1737–42.
202. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):159–66.
203. Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3564–8.
204. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016 Apr;63(4):1299–309.
205. Capp R, Chang Y, Brown DFM. Effective antibiotic treatment prescribed by emergency physicians in patients admitted to the intensive care unit with severe sepsis or septic shock: where is the gap? *J Emerg Med*. 2011

- Dec;41(6):573–80.
206. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2014 Aug;61(2):396–407.
 207. Garcia-Martínez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1836–46.
 208. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):555–64.
 209. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Jun;94(6):1493–502.
 210. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):941–8.
 211. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403–9.
 212. Pulimood TB, Park GR. Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care*. 2000;4(3):151–5.
 213. Vincent J-L, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM, et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care*. 2005;9(6):R745-54.
 214. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2005

- Sep;42(3):627–34.
215. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut*. 2007 Apr;56(4):597–9.
 216. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1994 Jul;20(1 Pt 1):34–8.
 217. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD002907.
 218. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1992 Oct;103(4):1267–72.
 219. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):1049–56.
 220. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
 221. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):774–9.
 222. Fernández J, Navasa M, 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 Sep;133(3):818–24.
 223. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):767–77.

224. Terg R, Llano K, Cobas SM, Brotto C, Barrios A, Levi D, et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. *J Hepatol.* 1998 Sep;29(3):437–42.
225. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1995 Apr 15;122(8):595–8.
226. Nunnari G, Celesia BM, Bellissimo F, Tosto S, La Rocca M, Giarratana F, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated severe hypoglycaemia: a sulfonylurea-like effect. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Dec;14(12):1015–8.
227. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Sep;46(8):709–15.
228. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Tsianos E V. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 14;18(14):1700–2.
229. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013 May;58(5):911–21.
230. Zhang S-C, Wang W, Ren W-Y, He B-M, Zhou K, Zhu W-N. Effect of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2003 Mar;9(3):534–8.
231. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut.* 2009 Mar;58(3):357–65.
232. Lorenzo-Zúñiga V, Rodríguez-Ortigosa CM, Bartolí R, Martínez-Chantar M-L, Martínez-Peralta L, Pardo A, et al. Insulin-like growth factor I improves intestinal barrier function in cirrhotic rats. *Gut.* 2006 Sep;55(9):1306–12.

233. Francés R, Chiva M, Sánchez E, González-Navajas JM, Llovet T, Zapater P, et al. Bacterial translocation is downregulated by anti-TNF-alpha monoclonal antibody administration in rats with cirrhosis and ascites. *J Hepatol.* 2007 May;46(5):797–803.
234. Moratalla A, Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Moya Á, Peiró G, Zapater P, et al. Protective effect of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT7765 against induced bacterial antigen translocation in experimental cirrhosis. *Liver Int.* 2014 Jul;34(6):850–8.
235. Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, Vidal S, Sancho FJ, Rossi G, et al. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):735–45.
236. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul;24(7):831–9.
237. 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 Oct;12(4 Pt 1):716–24.
238. Fernández J, Navasa M, Garcia-Pagan JC, G-Abraldes J, Jiménez 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 Sep;41(3):384–90.
239. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2016 Oct;64(4):1249–64.
240. Cervoni J-P, Amorós À, Bañares R, Luis Montero J, Soriano G, Weil D, et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;28(9):1028–34.

241. Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, Cho HW, Kim JN, Kim YS, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatology*. 2013;19(2):131–9.
242. Cho Y, Park SY, Lee J-H, Lee DH, Lee M, Yoo J-J, et al. High-sensitivity C-reactive protein level is an independent predictor of poor prognosis in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Gastroenterol*. Jan;48(5):444–9.
243. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut*. 2008 Jun;57(6):814–20.
244. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):110–22.
245. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011;54(6):1297–306.
246. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S131-43.
247. Bernsmeier C, Singanayagam A, Patel VC, Wendon J, Antoniadou CG. Immunotherapy in the treatment and prevention of infection in acute-on-chronic liver failure. *Immunotherapy*. 2015 Jan;7(6):641–54.
248. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(11):1116–31.

IX. ACTIVITATS CIENTÍFIQUES DERIVADES

Publicacions

- Poca M, Concepción M, Casas M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Hernández-Gea V, Román E, Guarner-Argente C, Gich I, Soriano G, Guarner C. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (3): 309-15.
- Poca M, Soriano G, Guarner C. Questions About Calculating the Effects of Albumin Therapy for Spontaneous Bacterial Peritonitis Reply. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (8): 950.
- Poca M, Alvarado-Tapias E, Concepción M, Pérez-Cameo C, Cañete N, Gich I, Romero C, Casas M, Román E, Castells L, Vargas V, Carrión JA, Guarner C, Soriano G. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(6): 629-37.

Comunicacions a congressos

- Renal failure and mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and low risk of mortality non-treated with albumin. M. Poca, M. Concepción, M. Casas, C. Alvarez, J. Gordillo, C. Guarner-Argente, P. Gonçalves, V Hernández, G Soriano, C. Guarner. Copenhagen, 25 abril 2009. 44th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Comunicació oral.
- Insuficiència renal i mortalitat dels pacients cirròtics amb peritonitis bacteriana espontània i baix risc de mortalitat no tractats amb albúmina. M.Poca, M.Concepción, M.Casas, C.Álvarez, J.Gordillo, V.Hernández-Gea, E. Román, C.Guarner-Argente, I.Gich, G.Soriano, C.Guarner. XIX Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Montbrió del Camp. 28-30 Gener 2010. Comunicació pòster.

- Anàlisis del bacteris responsables i sensibilitat als antibiòtics a la peritonitis bacteriana espontània. M Concepción, M Poca, J Gordillo, C Álvarez-Urturi, C Guarner-Argente, M Casas, V Hernández-Gea, E Román, B Mirelis, R Pericas, G Soriano, C Guarner. XX Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Lleida, 27-29 Gener 2011. Comunicació pòster.
- Evolution of antibiotic susceptibility of bacteria causing spontaneous bacterial peritonitis: A 9-year study. M.Concepción, M.Poca, J.Gordillo, C.Álvarez, C.Guarner-Argente, M.Casas, V.Hernández-Gea, E.Román, B.Mirelis, R.Pericas, G.Soriano, C.Guarner-Aguilar. 46th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Berlin, 30 març – 3 abril 2011. Comunicació pòster.
- Factors predictius de mortalitat en pacients amb peritonitis bacteriana espontània i alt risc de mortalitat tractats amb antibiòtics i albúmina. MPoca, MConcepción, MCasas, CÁlvarez-Urturi, JGordillo, V Hernández-Gea, E Román, C Guarner-Argente, G Soriano, C Guarner. XXI Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Girona, 26-28 Gener 2012. Comunicació pòster.
- Model predictiu de mortalitat en pacients amb peritonitis bacteriana espontània i alt risc de mortalitat. M. Poca, C. Romero, M. Concepción, E. Alvarado, I. Gich, M. Casas, E. Román, C. Guarner-Argente, G. Soriano, C. Guarner. Tarragona, 31 gener-2 febrer 2013. XXII Congrés de la societat catalana de digestologia. Comunicació oral.
- Predictive model of mortality in cirrhotic patients with high risk spontaneous bacterial peritonitis. M Poca, M Concepción, E Alvarado, C Romero, I Gich, M Casas, E Román, C Guarner-Argente, G Soriano, C Guarner. EASL Monothematic Conference: Bacterial Infections in cirrhosis. Barcelona, 24-25 maig 2013. Comunicació pòster.
- Modelo predictivo de mortalidad en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea. M Poca, E Alvarado, M Concepción, C Pérez-Cameo, N Cañete, I Gich, C Romero, M Casas, E Román, L Castells, V Vargas, JA

Carrión, C Guarner, G Soriano. 40 Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, 24-27 febrer 2015. Comunicació pòster.

- Predictive model of mortality in cirrhotic patients with high risk spontaneous bacterial peritonitis. M Poca, E Alvarado, M Concepción, C Pérez-Cameo, N Cañete, IJ Gich, C Romero, M Casas, E Román, L Castells, V Vargas, JA Carrión, C Guarner, G Soriano. 50th International Liver Congress EASL, Viena, abril 2015. Comunicació pòster.

Beques

- Beca de l'EASL per a joves investigadors en l'àmbit del 44th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Copenhagen - abril 2009.
- Beca de l'EASL (European Association for Study of Liver diseases) per a joves investigadors en l'àmbit del 46th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Berlin – març i abril 2011.
- Beca de l'EASL (European Association for Study of Liver diseases) per a joves investigadors en l'àmbit del 50th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Viena – abril 2015.

