

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

Utilidad del Índice Neutrófilo Linfocito como Predictor Diagnóstico de Peritonitis Bacteriana Espontánea en pacientes con Cirrosis Hepática del Hospital Belén de Trujillo

---

**Área de Investigación:**

Enfermedades infecciosas y tropicales

**Autor:**

Chicoma Gálvez, Geanmarco Fernando

**Asesor:**

Christian Alcántara Figueroa

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0003-2692-284X>

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** José Antonio Caballero Alvarado

**Secretario:** Milagros Ana Amparo Abad Licham De Astigueta

**Vocal:** Alex Napoleon Castañeda Sabogal

**Trujillo – Perú**

**2023**

**Fecha de Sustentación: 20/04/2023**

## **DEDICATORIA**

*A Dios por iluminarme y conducirme por el buen camino.*

*A mis padres y a mi hermano por ser ese soporte tan importante durante mi formación académica, por todas las palabras de aliento y amor que me dieron cuando más lo necesitaba, los amo.*

*A Yanicsa por ser esa persona especial que siempre me arranca una sonrisa y me apoya en todo momento.*

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, por siempre estar conmigo y nunca abandonarme.*

*A mis padres y a mi hermano por ser el regalo más grande que me pudo dar la vida, quienes día a día me acompañan y me enseñan a ser mejor persona.*

*Al Dr. Christian Alcántara Figueroa, por depositar su tiempo, paciencia y confianza en mí.*

*A mi mejor amigo José Luis Cerna Rebaza por ser como un hermano para mí, por haberme demostrado durante todos estos años su lealtad y apoyo.*

## CONTENIDO

RESUMEN .....	5
ABSTRACT .....	6
I. INTRODUCCIÓN .....	7
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	14
III. RESULTADOS.....	21
IV. DISCUSIÓN .....	25
V. CONCLUSIONES.....	28
VI. RECOMENDACIONES .....	28
VII. LIMITACIONES.....	29
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS.....	33

## **RESUMEN:**

**OBJETIVO:** Demostrar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** El presente estudio es de tipo analítico, observacional, transversal, de pruebas diagnósticas. La población estuvo conformada por 87 pacientes con el diagnóstico de cirrosis hepática descompensada quienes fueron hospitalizados en el servicio de gastroenterología del HBT por presentar ascitis y que a su vez hayan cumplido los criterios de inclusión. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, la razón de verosimilitud positiva y negativa, se determinó el punto de corte óptimo del índice neutrófilo/linfocito mediante la “curva ROC y la formula de Youden”.

**RESULTADOS:** Los resultados de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa del índice neutrófilo linfocito fueron de 88.89%, 50.98%, 56.14% y 86.67%, 1.82 y 0.22 respectivamente. El “punto de corte óptimo” para el índice neutrófilo/linfocito fue de 3.5. Los pacientes con una edad promedio menor y los que tuvieron una puntuación mayor en la escala de Meld-Na se asociaron a peritonitis bacteriana espontanea ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONES:** El índice neutrófilo/linfocito no es útil como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea.

**PALABRAS CLAVE:** índice neutrófilo/linfocito, peritonitis bacteriana espontánea, predictor diagnóstico.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** Demonstrate the usefulness of the neutrophil/lymphocyte ratio as a diagnostic predictor of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis at Hospital Belén of Trujillo.

**MATERIAL AND METHODS:** This study is of an analytical, observational, cross-sectional, diagnostic tests. The population consisted of 87 patients diagnosed with decompensated hepatic cirrhosis hospitalized for ascites in the gastroenterology service from Hospital Belen of Trujillo, who met the inclusion criteria. The “sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, positive and negative likelihood ratios” were calculated and the “optimal cut off point” of the neutrophil/lymphocyte ratio was determined using the ROC curve and Youden's formula.

**RESULTS:** The results of the “sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, positive and negative likelihood ratios of the neutrophil/lymphocyte ratio” were 88.89%, 50.98%, 56.14% and 86.67% 1.82 and 0.22, respectively. The “optimal cut off point” for the neutrophil/lymphocyte ratio was 3.5. Patients with a younger average age and those with a higher score on the Meld-Na scale were associated with spontaneous bacterial peritonitis ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The neutrophil/lymphocyte ratio is not useful as a diagnostic predictor of spontaneous bacterial peritonitis.

**KEY WORDS:** Neutrophil/lymphocyte ratio; spontaneous bacterial peritonitis; diagnostic predictor.

## **I. Introducción:**

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es reconocida globalmente como la complicación infecciosa más frecuente de la cirrosis hepática (CH) descompensada, además de representar una de las principales causas de hospitalización (1). Es producto de la infección del líquido ascítico, sin presentar un foco infeccioso dentro del abdomen que pueda ser removido quirúrgicamente (2).

Su incidencia varía de 2.5% a 3.5% en pacientes ambulatorios con CH descompensada (3), mientras que en los pacientes hospitalizados esta tasa se incrementa del 7 al 30% (4). Durante el primer año, existe un riesgo del 10% de presentar un primer episodio de PBE entre los pacientes cirróticos con ascitis, aumentando este riesgo a un 70% cuando se presenta con recurrencia (5). En Perú, la frecuencia es aproximadamente del 21% en los pacientes con CH, y se relaciona directamente al 12% de la mortalidad global (6); así mismo, estudios internacionales han indicado que la existencia de PBE se vincula a un pronóstico desfavorable y se considera directa e indirectamente como causa del 40% de fallecimientos (7).

El mecanismo exacto de cómo se produce esta infección sigue siendo incierto, sin embargo, mediante el estudio del líquido ascítico se ha encontrado una considerable prevalencia de bacterias gramnegativas entéricas, lo cual sugiere un posible mecanismo de translocación desde el intestino hacia la cavidad abdominal.

Factores como el deterioro de la inmunidad del paciente, la disbiosis y proliferación excesiva del microbioma intestinal favorecerían este proceso (8).

Este sobrecrecimiento bacteriano sería consecuencia de una menor concentración de sales biliares en el lumen del intestino, acompañado de la alteración en la pared intestinal dónde la mayor amplitud de los espacios intercelulares, el edema y congestión vascular permiten que esta se permeabilice y facilite la traslocación. Así mismo, la CH predispone a hipoalbuminemia, deterioro de los sistemas reticuloendoteliales lo que incrementa la susceptibilidad a infecciones (9,10).

La aparición de PBE se sospecha cuando los pacientes manifiestan síntomas como fiebre, malestar general, dolor abdominal, aumento del líquido ascítico, entre otros (11). La progresión de la infección se agrava con la presencia de encefalopatía hepática, sangrado de várices o hemorragia gastrointestinal, incluso puede desarrollarse una insuficiencia hepática aguda caracterizada por la falla multiorgánica (12,13). En los pacientes asintomáticos, la infección ha sido encontrada como un hallazgo incidental en la paracentesis realizada al momento de la hospitalización (14).

Para su diagnóstico se realiza el estudio de líquido ascítico, el cual es extraído por paracentesis. El recuento de polimorfonucleares igual o superior a 250 células/mm<sup>3</sup> nos da un diagnóstico presuntivo, confirmándose por la presencia del crecimiento de bacterias en el cultivo del líquido ascítico (15). Las bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. son aisladas con mayor frecuencia; aunque ya se ha reportado aumento de Gram positivos como etiología del PBE, muchas veces resistentes a quinolonas y otros fármacos. Estos estudios informan que más del 50% de los organismos aislados en América del Sur fueron Gram positivos como *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. (16,17).

La paracentesis es un estudio que exhibe desventajas como la perforación visceral, peritonitis, hemoperitoneo, hematoma de la pared abdominal, infección del sitio de entrada y fuga de líquido por este (18). Conlleva además un mayor tiempo y experiencia para su realización exitosa, y muchas veces no se cuenta con los recursos que la permitan; es por ello que se ha buscado evaluar otros métodos diagnósticos con mayor índice de reproducibilidad, menor costo, mayor rapidez en su interpretación y de disponibilidad amplia en hospitales que permitan predecir la aparición de PBE (19. 20).

Debido a la descompensación orgánica que genera la sobreinfección y la elevada respuesta inflamatoria que causa, muchos biomarcadores se ven afectados y pueden ser interpretados como predictores indirectos de este proceso(21). Del mismo modo, se vuelven útiles al momento evaluar la intervención terapéutica, permitiendo una focalización de esta y la estadificación del riesgo de muerte (22).

Dentro de estos biomarcadores estudiados se encuentra el índice neutrófilo linfocito (INL), el cual analiza la respuesta inmunitaria celular ante la reacción sistémica a factores estresantes (23). Es considerado un predictor pronóstico en diversas patologías hepáticas como: el hígado graso donde se encontró una asociación con el grado de fibrosis evidenciado (24); hepatitis virales como la B o C, prediciendo la respuesta terapéutica y en el caso de CH, usado como un predictor de mortalidad (25). El INL se basa en la necroinflamación del hígado que se produce en la cirrosis, reflejando la gravedad del daño del hepatocito (26). Estudios previos han indicado que un INL por encima de 14 se asocia a un alto riesgo de infección, y que valores por debajo de 3.6 representaban un riesgo bajo o casi nulo de PBE (27).

Al respecto, Sousa R, et al (Portugal, 2021), realizaron un estudio de cohorte retrospectiva con el fin de evaluar si los niveles del INL se relacionan con un mayor riesgo de infección en cirróticos. En dicha investigación, seleccionaron a 139 pacientes con CH, donde el 10.1% tenía PBE. El INL mayor a 14 se asoció con alto riesgo de infección (ORa=1.29, IC95%: 1.09-1.53, p=0.003). Además de mostrar mayor asociación entre un INL elevado con los agentes patógenos comunitarios (ORa=1.44, IC95%: 1.18-1.75, p<0.001). Concluyen en que el INL es de gran utilidad para predecir el riesgo de infección en cirróticos (28).

Baweja A, et al (India, 2021) “realizaron un estudio de casos y controles con la finalidad de evaluar la utilidad clínica del INL como marcador diagnóstico de PBE. Participaron 100 pacientes con cirrosis y ascitis, divididos equitativamente según la presencia o no de PBE (50 casos y 50 controles). El valor del INL encontrado en los casos fue mayor de 6.75, en comparación con controles donde fue 2.81 (p<0.001); además, el incremento de una unidad en el INL incrementa en 2.75 veces el riesgo de infección. Así mismo, muestran que el INL óptimo es 3.38, con sensibilidad del 94% y especificidad del 80%. Concluyen que el INL es un marcador no invasivo útil en el diagnóstico de PBE” (29).

Propoiag R, et al (Rumania, 2021), “en su investigación transversal determinaron que el INL es predictor de PBE, luego de registrar los resultados de laboratorio de 216 pacientes con CH, cuya edad media era de 61.25 años. De manera global, la PBE representó el 33.3% de todos los pacientes, el INL encontrado en ellos fue de 3.67, superior al registrado en quienes no tuvieron la infección (INL igual a 1.87). Este es un factor de riesgo de PBE (OR: 138.2,

IC95%: 26.4-724.2,  $p < 0.001$ ). El corte óptimo es de 2.4 (AUC: 0.963, IC95%: 0.928-0.984,  $p < 0.001$ ), con sensibilidad del 98.6% y especificidad de 81.9%. Concluyen que el INL es útil en la predicción diagnóstica de PBE” (30).

Awad S, et al (Egipto, 2020) “realizaron una investigación transversal con el objetivo de evaluar la utilidad del INL como marcador de diagnóstico de PBE. Revisaron las historias de 140 pacientes cirróticos, 70 de ellos con PBE. Observaron que, en el grupo de PBE, el 100% eran varones que tenían una edad media de 58.6 años. Por otro lado, el INL sin peritonitis tuvo un punto de corte de 5.65 (IC95%:1.76-17.75) y cuando mostró asociación con peritonitis fue de 26.34 (IC95%: 3.52-319). En la curva ROC el punto óptimo del INL fue de 3.5, con sensibilidad del 100%, especificidad del 42.86%, valor predictivo positivo de 63.6% y negativo del 100%. Se concluye que el INL es de gran utilidad como predictor de PBE” (31)

Mousa N, et al (Egipto, 2018) “realizaron un estudio de casos y controles con el fin de evaluar la utilidad del índice de neutrófilo/linfocito como pruebas no invasivas en el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea. Incluyeron a 180 cirróticos con ascitis, donde 126 presentaban PBE. Se encontró que el INL tuvo un punto de corte óptimo mayor de 2.89, con una sensibilidad del 80.3% y especificidad del 88.9%, Concluyen que el INL puede ser usado como predictor de peritonitis bacteriana espontánea” (32).

Alonzo C, et al (México,2019) “realizaron un estudio transversal con el objeto de determinar la capacidad del INL para predecir infección en pacientes cirróticos. Incluyó a 194 pacientes, de los cuales se observó que el 18% presentó peritonitis bacteriana espontánea; así mismo, el INL actuaba como predictor de PBE con tres puntos de corte diferente; INL mayor a 1.9 (OR: 0.79,

IC95%:0.20-3.14), INL mayor a 4 (OR: 1.60, IC95%:0.80-3.15) y el INL mayor a 6.8 (OR: 0.79, IC95%:0.34-1.82). Se concluye que el INL puede actuar como predictor de PBE” (33).

Por lo expuesto, se observa que el índice neutrófilo/linfocito puede actuar como biomarcador para predecir PBE en pacientes cirróticos, representando un estudio de fácil obtención ya que los valores de neutrófilos y linfocitos pueden ser obtenidos del hemograma, así mismo servir de herramienta adicional para iniciar tratamiento antibiótico profilaxis en aquellos pacientes con el diagnóstico de cirrosis hepática y ascitis con la finalidad de reducir la morbi-mortalidad de la misma.

Por otra parte, se observa que no existe un punto de corte estandarizado para el INL, por lo que para la realización de este estudio se usará un valor de  $\geq 3.5$  para definir un INL elevado y  $< 3.5$  para un INL bajo, basados en un estudio previo (31).

## **1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál es la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo en el periodo Enero 2018 – Enero 2022?

## **1.2 HIPÓTESIS:**

- **Hipótesis Nula:** El índice neutrófilo/linfocito no es útil como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo, 2018-2022.
- **Hipótesis Alternativa:** El índice neutrófilo/linfocito es útil como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo, 2018-2022.

### 1.3 OBJETIVOS:

#### **Objetivo general:**

- Demostrar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo.

#### **Objetivos específicos:**

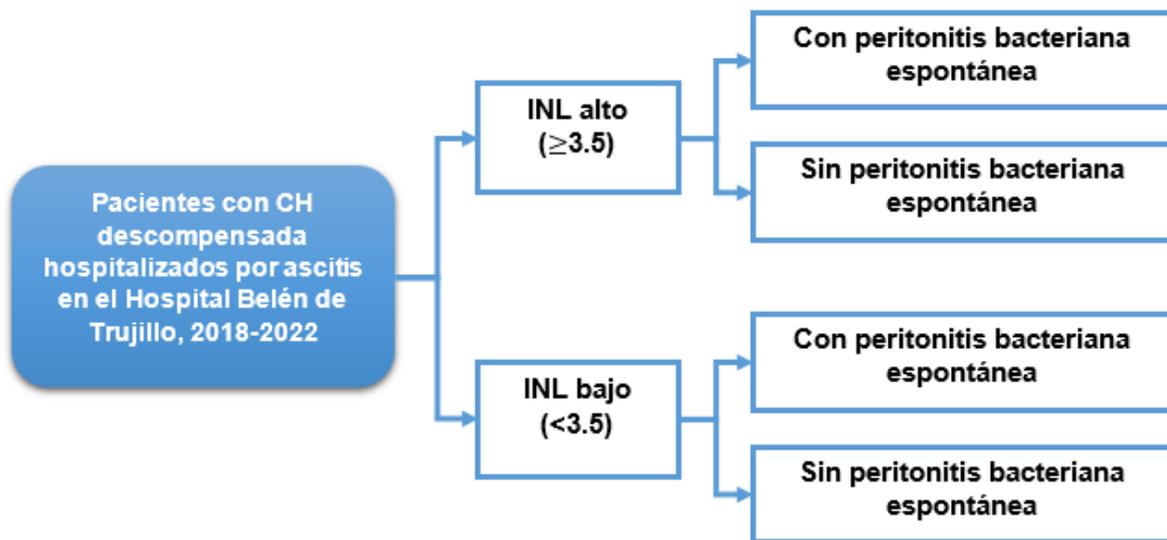
- Calcular punto de corte óptimo del índice/neutrófilo linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo.
- Calcular la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo.
- Calcular el valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo.

- Calcular la razón de verosimilitud positiva y negativa del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Belén de Trujillo.

## II. MATERIAL Y MÉTODO:

### 2.1 Diseño de estudio:

**Tipo de estudio:** Observacional, analítico, transversal, de pruebas diagnósticas.



**INL:** índice neutrófilo linfocito.

Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE)			
INL	SI	NO	TOTAL
INL $\geq 3.5$	a	B	a+b
INL $< 3.5$	c	D	c+d
TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d

## 2.2 Población:

**Objetivo:** Pacientes con cirrosis hepática.

**Accesible:** Pacientes con cirrosis hepática descompensada hospitalizados por ascitis en el servicio de Gastroenterología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo Enero 2018- Enero 2022.

## 2.3 Criterios de selección:

### Criterio de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de cirrosis hepática confirmado por ecografía y hospitalizado por ascitis.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con hepatocarcinoma
- Pacientes sometidos a cirugía de abdomen 4 semanas antes de su ingreso.
- Pacientes con ascitis de tipo hemorrágico.
- Pacientes con antibioticoterapia profiláctica previa.
- Ascitis de origen diferente a la cirrosis: como carcinomatosis, insuficiencia cardíaca, tuberculosis peritoneal, nefrogénica, pancreática o linfática (34).

## 2.4 Muestra:

- **Unidad de análisis**
  - ✓ Hoja de recolección de datos.

- **Unidad de muestreo**

- ✓ Paciente con cirrosis hepática descompensada hospitalizados por ascitis en el servicio de Gastroenterología del HBT, en el periodo Enero 2018 – Enero 2022.

- **Tamaño muestral**

- ✓ Considerando un estudio previo (29) se determinó el tamaño muestral mediante la siguiente formula:

$$n = \frac{n_{NE}}{1-P}, \text{ si no se conoce a priori la condición de enfermo}$$

$$n_{NE} = \left( \frac{Z_{1-\alpha/2}}{e} \right)^2 \theta_E(1-\theta_E) \text{ (Fórmula para una proporción, población infinita)}$$

Donde:

- $\theta_E$  es la especificidad esperada,
- $e$  es la precisión absoluta de un intervalo de confianza para  $\theta_E$ .
  
- $P$  es la prevalencia de la enfermedad
- $Z_{1-\alpha/2}$  es el coeficiente de confiabilidad de  $1-\alpha$  %
- $n$  es el tamaño de la muestra final

Cálculo: Uso del programa Epidat 4.2

- $\theta_E = 80\%$
- $e = 9.4\%$
- $P = 20\%$

## Tamaños de muestra. Pruebas diagnósticas:

### Datos:

Especificidad esperada:	80,000%
Prevalencia de la enfermedad:	20,000%
Nivel de confianza:	95,0%

### Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
9,400	87

Se necesitará una muestra de 87 pacientes con CH.

## 2.5 Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO Y ESCALA	REGISTRO
<b>VARIABLE RESULTADO</b>			
<b>Peritonitis bacteriana espontánea</b>	Recuento de polimorfonucleares superior a 250 células/mm <sup>3</sup> obtenido del líquido ascítico y contar con cultivo positivo(15).	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
<b>VARIABLE EXPOSICIÓN</b>			
<b>Índice Neutrófilo/linfocito</b>	Cociente de la “división entre el valor total de los neutrófilos y el número de linfocitos, obtenidos del hemograma de ingreso hospitalario”, considerando punto de referencia a 3.5 (31).	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥3.5</li> <li>• &lt;3.5</li> </ul>
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>			
<b>Edad</b>	Edad cronológica del paciente al momento de la admisión hospitalaria.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Género del paciente, según datos de filiación de historia clínica.	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
<b>Etiología de la cirrosis</b>	Causal de la cirrosis, registrada en historia clínica y confirmada por estudios de histopatología o laboratoriales.	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohólica</li> <li>• Hepatitis viral</li> <li>• NASH</li> </ul>

<b>Escala Child Pugh</b>	Puntuación obtenida luego de aplicar la escala de Child-Pugh al momento de la admisión hospitalaria, clasificando según puntuación de 5 a 6 como grado A, de 7 a 9 como grado B y de 10 a más como grado C (35)	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A</li> <li>• B</li> <li>• C</li> </ul>
<b>Escala MELD-Na</b>	Cálculo resultado de la aplicación de la fórmula siguiente, considerando datos de la historia clínica de admisión hospitalaria (36): <b>MELD=</b> 9,6 x [LnCreatinina(mg/dl)] + 3,8 [LnBilirrubina(mg/dl)]+11,2 [Ln INR] + 6.4 <b>MELD-Na=</b> MELD+1.32x(137–Sodio) – [0.033xMELDx(137–Sodio)]”	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score</li> </ul>
<b>Enfermedad renal crónica (ERC)</b>	Diagnóstico registrado en historia clínica de ERC mayor a la categoría 3b (con una TFG que oscila de 30 hasta menos de 45ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) (37).	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>

## 2.6 Procedimientos y Técnicas:

- Solicitados y obtenidos los permisos de ejecución del estudio de la UPAO, Facultad de Medicina y del Hospital Belén de Trujillo, se procedió a la búsqueda y selección de los pacientes en mención, los que contaron con diagnóstico de CH, además de haber ingresado por ascitis en el periodo Enero 2018 – Enero 2022.
- Se identificó las historias y se llevó a cabo la toma de los datos, los cuales fueron registrados en la hoja de recolección de datos (ANEXO 01).
- El índice neutrófilo/linfocito se obtuvo del hemograma de ingreso realizado al paciente en el área emergencia dentro de las primeras 24 horas y anterior a la realización de la paracentesis diagnóstica.

- Se verificó que la paracentesis diagnóstica haya sido realizada durante las primeras 24 horas del ingreso del paciente al hospital, ya sea en el área de emergencia o en la hospitalización del servicio de gastroenterología.
- Con los resultados del cultivo del líquido ascítico, se clasificó a los pacientes según la presencia de la peritonitis bacteriana espontánea.
- Posteriormente, la información obtenida fue agregada a una base de datos en Excel para su procesamiento.

## **2.7 Plan de análisis de datos:**

- **Estadística descriptiva:** se analizaron frecuencias y porcentajes absolutos y relativos de las variables, los que fueron representados por gráficos y tablas.
- **Estadística analítica:** mediante el uso del programa para Windows SPSS 25 se analizaron los datos obtenidos.

Los datos de tipo cuantitativo fueron cotejados entre ambos grupos usando la “prueba de t Student” para grupos independientes, con un valor de significancia  $p < 0.05$ . En el análisis bivariado se realizó la “prueba de Chi cuadrado”, donde la  $p < 0.05$  sugirió significancia estadística. El “punto de corte óptimo del índice neutrófilo/linfocito” fue determinado usando la “curva ROC y la fórmula de Youden”; asimismo se determinó los valores predictivos positivo y negativo, así como especificidad y sensibilidad para la peritonitis bacteriana específica.

- **Estadística inferencial:** para la validación de la prueba diagnóstica se usará la “razón de verosimilitud positiva y la razón de verosimilitud negativa” con un nivel de confianza del 95%.

<b>CIRROSIS HEPÁTICA</b>				
		<b>PBE</b>	<b>NO PBE</b>	<b>TOTAL</b>
<b>INL</b>	<b>INL ≥3.5</b>	a	b	a+b
	<b>INL &lt; 3.5</b>	c	d	c+d
	<b>TOTAL</b>	a+c	b+d	a+b+c+d

INL: índice neutrófilo linfocito; PBE: peritonitis bacteriana espontánea

$$\text{Sensibilidad (Se)} = a / (a + c)$$

$$\text{Especificidad (Es)} = d / (b + d)$$

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = a / (a + b)$$

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = d / (c + d)$$

## 2.8 Aspectos éticos

El presente estudio tomó las bases y parámetros de investigación señalados en la “Declaración de Helsinki” (38), la “Ley General de Salud del Perú” (39) y el “Código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú” (40), dónde establece que la información obtenida es confidencial y propiamente para el desarrollo del estudio, además de las penalidades de incumplirse estos señalamientos al momento de la publicación o exposición de los resultados. Así mismo, se solicitó la aprobación del comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego para la ejecución.

### III. RESULTADOS:

El presente estudio incluyó un total de 87 pacientes quienes fueron hospitalizados por ascitis en el servicio de Gastroenterología del HBT de los cuales 36 pacientes presentaron diagnóstico de PBE y 51 pacientes no presentaron dicho diagnóstico, para ambos grupos se evaluó el índice neutrófilo/linfocito (INL). Tabla 1.

Se realizó el análisis de curva ROC para determinar la capacidad discriminativa del índice neutrófilo linfocito calculándose que el valor del área bajo la curva ROC fue de 0.765. Figura 1.

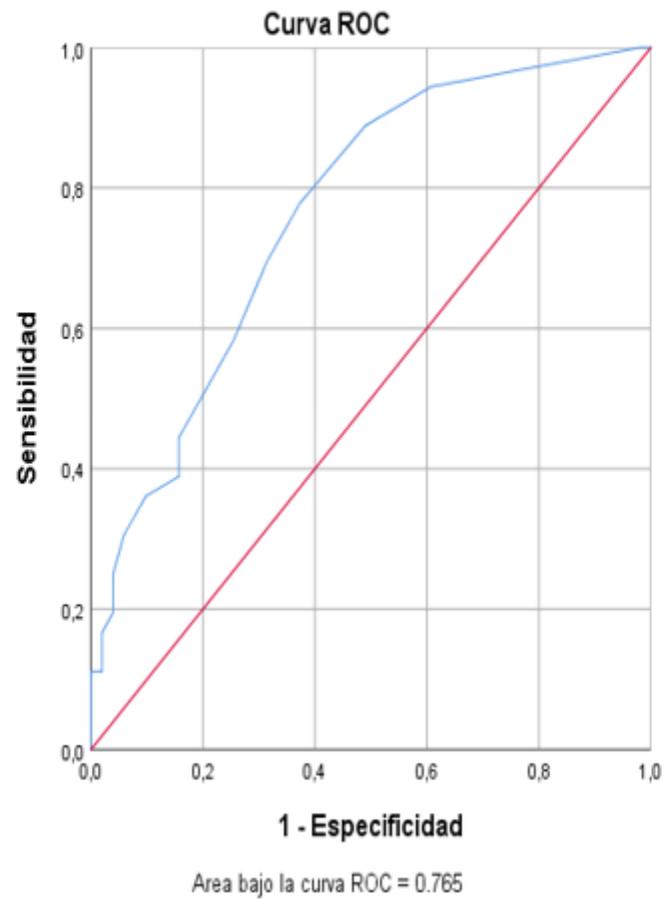
Así mismo se estableció el “punto de corte óptimo” para el INL, el cual fue 3.5 con una sensibilidad de 88.89% y una especificidad de 50.98%. Además de “calcularse el valor predictivo positivo de 56.14%, valor predictivo negativo de 86.67%, la razón de verosimilitud positiva y negativa las cuales fueron 1.82 y 0.22 respectivamente”. Tablas 2, 3 y 4

En el análisis de las variables intervinientes a peritonitis bacteriana espontánea se determina que los pacientes con una edad promedio menor y los que tienen una puntuación mayor en la escala de Meld-Na se asocian a PBE ( $p < 0.05$ ). Tabla 5

**Tabla 1. Tabla cruzada del índice neutrófilo/linfocito con Peritonitis Bacteriana Espontanea**

Índice Neutrófilo/linfocito (INL)	Peritonitis Bacteriana Espontanea (PBE)		
	Si	No	Total
≥ 3.5	32	25	57
< 3.5	4	26	30
Total	36	51	87

Figura 1. Área bajo la curva ROC que permite obtener el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito



**Tabla 2. Coordenadas de la curva ROC en función de la sensibilidad y 1-especificidad**

Variables de resultado de prueba:	Índice Neutrófilo/linfocito (INL)	
Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
0.00	1.000	1.000
1.50	1.000	0.980
2.50	0.944	0.608
3.50	0.889	0.490
4.50	0.778	0.373
5.50	0.694	0.314
6.50	0.583	0.255
7.50	0.444	0.157
8.50	0.389	0.157
10.00	0.361	0.098
11.50	0.306	0.059
12.50	0.250	0.039
13.50	0.222	0.039
14.50	0.194	0.039
15.50	0.167	0.020
17.00	0.139	0.020
18.50	0.111	0.020
20.50	0.111	0.000
22.50	0.083	0.000
35.00	0.028	0.000
48.00	0.000	0.000

**Tabla 3. Indicadores del índice neutrófilo/linfocito con Peritonitis Bacteriana Espontánea**

Indicadores	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	88.89	77.23	100
Especificidad (%)	50.98	36.28	65.68
Valor predictivo + (%)	56.14	42.38	69.9
Valor predictivo - (%)	86.67	72.84	100

**Tabla 4. Razón de Verosimilitud del Índice Neutrófilo/Linfocito**

	Formula	Resultado
Razón de Verosimilitud Positiva	(Sensibilidad/1-Especificidad)	1.82
Razón de Verosimilitud Negativa	(1-Sensibilidad/Especificidad)	0.22

**Tabla 5. Variables intervinientes a Peritonitis Bacteriana Espontánea**

Variables intervinientes		Peritonitis Bacteriana Espontanea (PBE)				p
		Si		No		
Edad (en años)		58.6 ± 12.1		64.9 ± 13.2		0.027
Escala MELD-Na		22.3 ± 5.8		18.1 ± 6.9		0.004
Sexo	Hombre	23	63.9%	27	52.9%	0.309
	Mujer	13	36.1%	24	47.1%	
Etiología de la cirrosis	Alcohólica	20	55.6%	20	39.2%	0.432
	Hepatitis viral	2	5.6%	3	5.9%	
	Esteatohepatitis no alcohólica	7	19.4%	17	33.3%	
	Otros	7	19.4%	11	21.6%	
Escala Child Pugh	A	0	0.0%	0	0.0%	0.056
	B	9	25.0%	23	45.1%	
	C	27	75.0%	28	54.9%	
Comorbilidades	No	30	83.3%	41	80.4%	0.485
	Enfermedad Renal Crónica	0	0.0%	2	3.9%	
	Diabetes Mellitus 2	6	16.7%	8	15.7%	
Total		36	100.0%	51	100.0%	

media ± d.e., T-Student, p < 0.05 significativo

n, %, X<sup>2</sup> de Pearson, p < 0.05 significativo

#### IV. DISCUSIÓN:

En los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática la PBE se encuentra dentro de las principales complicaciones más habituales, llegando a tener una tasa de incidencia del 10 al 30% y de mortalidad hospitalaria estimada del 20%. Es por ello que un diagnóstico oportuno se convierte en un reto, ya que estos pacientes suelen tener pocas manifestaciones clínicas durante las primeras etapas de infección, por lo que dar con un diagnóstico acertado en la menor brevedad de tiempo sumado a un tratamiento adecuado puede ayudar a reducir la tasa de resultados desfavorables en estos pacientes (28,30).

Los resultados estadísticos del presente estudio determinaron que el área bajo la curva ROC para el Índice Neutrófilo/Linfocito fue de 0.765 (Figura 1) con el cual se procedió a calcular el punto de corte óptimo del INL el cual fue de 3.50 el que mostró valores más uniformes tanto para la sensibilidad como para la especificidad los cuales fueron 88.89% y 50.98% respectivamente (Tabla 2). Además, se calculó el valor predictivo positivo (VPP) el cual fue de 56.14% y un valor predictivo negativo (VPN) de 86.67% (Tabla 3), si bien se alcanzaron valores altos para la sensibilidad como para el VPN no son suficientes para asegurar que el INL sea útil como predictor diagnóstico de PBE y esto queda demostrado mediante el cálculo de la razón de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN) de la prueba, la cual nos permite determinar la utilidad clínica de una prueba diagnóstica, obteniéndose para nuestro estudio una RVP de 1.82 la cual clasifica a nuestra prueba con una utilidad mala para confirmar con certeza la enfermedad y una RVN de 0.22 que la clasifica con una utilidad regular para descartar la enfermedad (Tabla 4).

Dichos resultados difieren de los reportados por Propoiag R, et al “quienes en su estudio buscaban determinar si el INL es predictor de peritonitis bacteriana espontánea, encontrando que el punto de corte óptimo para este fue de 2.4 con una sensibilidad del 98.6%, especificidad del 81.9%, si bien los autores no describen la RVP y RVN estas pueden ser fácilmente calculadas dando como resultado 5.4 y 0.02 respectivamente, clasificando así a la prueba con una utilidad clínica buena confirmar la enfermedad y excelente para descartarla, finalmente concluyen que INL es útil en la predicción diagnóstica de PBE” (30).

A su vez nuestro estudio encuentra diferencias con el de Baweja A, et al “quienes evaluaron la utilidad clínica del INL como marcador diagnóstico de PBE y reportaron que el INL óptimo de su estudio fue de 3.38 con una sensibilidad del 94% y especificidad del 80%, siendo además la RVP de 4.7 y RVN de 0.15 la cual permite clasificar la utilidad clínica de la prueba como regular para confirmar la enfermedad y buena para descartarla, además de encontrar que el incremento de una unidad en el INL aumenta en 2.75 veces el riesgo de infección, concluyendo así que INL es un marcador no invasivo útil en el diagnóstico de PBE” (29).

De igual manera Mousa N, et al “en su investigación con el fin de evaluar el INL y su utilidad como una prueba diagnóstica no invasiva para el diagnóstico de PBE encontraron que el punto de corte óptimo del INL fue  $>2.89$  con una sensibilidad de 80.3%, especificidad de 88.9%, VPP de 94.4% y VPN de 65.8%, es importante destacar que los resultados de este estudio son discordantes con los de nuestra investigación y podría atribuirse al hecho de que ellos trabajaron con mayor tamaño de muestra llegando a tener 180 pacientes cirróticos con ascitis de los cuales 126 presentaron PBE, a su vez obtuvieron una RVP de

6.82 y RVN de 0.246 clasificando así a la prueba como buena confirmar la certeza de la enfermedad y regular para descartarla, de igual manera concluyen que el INL puede ser empleado como predictor de peritonitis bacteriana espontánea” (32).

En el análisis de las variables intervinientes (Tabla 5) a PBE las cuales fueron sexo, etiología de la cirrosis, escala Child Pugh, y la presencia de comorbilidades, las cuales no mostraron significancia estadística a excepción de la edad en la que se determinó que una edad promedio menor se asocia a PBE ( $p < 0.05$ ) esta afirmación contrasta con la de Awad S, et al “quienes en su estudio el grupo de pacientes con PBE presentó una edad promedio menor al del grupo sin PBE mostrando una significancia estadística ( $p < 0.009$ )” (31).

Además de la edad la otra variable que presentó significancia estadística fue la Escala de Meld-Na, en la que los pacientes con mayor puntuación en esta escala se asociaron a PBE, dicho resultado concuerda con lo encontrado por Sousa R, et al “quienes en su estudio los pacientes con PBE mostraron un mayor puntaje (18 puntos) en la escala Meld-Na en relación a aquellos que no presentaban PBE (15.5 puntos) con un  $p = 0.006$ ” (28).

Si bien en nuestra investigación no se encontró evidencia de que el índice neutrófilo/linfocito sea útil como predictor de peritonitis bacteriana espontánea, nuestros resultados podrían estar influenciados por el mayor tamaño muestral de otros estudios previos y la falta de uso del medio de cultivo adecuado, por lo que podría haberse subestimado el número de pacientes con PBE, teniendo en cuenta nuestras limitaciones resalta la necesidad de futuras investigaciones

que aborden estos problemas y que permitan obtener información más precisa sobre la utilidad del Índice neutrófilo/linfocito como predictor de PBE.

## **V. CONCLUSIONES:**

- El índice neutrófilo/linfocito no es útil como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea.
- El punto de corte óptimo del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea para el presente estudio fue de 3.5.
- La sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea fue de 88.89% y 50.98% respectivamente.
- El valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea fue de 56.14% y 86.67% respectivamente.
- La razón de verosimilitud positiva y negativa del índice neutrófilo/linfocito como predictor diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea fue de 1.82 y 0.22 respectivamente.

## **VI. RECOMENDACIONES:**

- Para evaluar la utilidad del índice neutrófilo-linfocito como herramienta diagnóstica en la práctica clínica diaria, es necesario realizar estudios prospectivos, multicéntricos, con un mayor tamaño muestral y empleando el medio de cultivo adecuado para constatar su asociación con la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática.

- A pesar de que el índice neutrófilo-linfocito es un parámetro de fácil acceso que se obtiene del hemograma de ingreso de los pacientes en los hospitales, su adopción como herramienta diagnóstica debe estar respaldada por estudios rigurosos que prueben su eficacia y validez.

## **VII. LIMITACIONES:**

- En el Hospital Belén de Trujillo, se ha observado que los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática a los que se les realiza paracentesis diagnóstica no se emplea el medio de cultivo más adecuado, es decir, el hemocultivo, cuya sensibilidad se estima en un 85%. En su lugar, se emplean métodos tradicionales como la placa con agar, que tienen una sensibilidad del 50% (41). Debido a esta situación, existe la posibilidad de que la cantidad de pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) esté siendo subestimada.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. European Association for the Study of the Liver. "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018; 69(2):406-60.
2. Zhang G, Jazwinski Faust A. "Spontaneous Bacterial Peritonitis". *JAMA*. 2021;325(11):1118.
3. Ilogna L, Wilson P, Freeman S, Sutton A, Cooper N, Roccarina D, et al. "Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis". *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD013120.
4. Tsochatzis E, Gerbes A. "Diagnosis and treatment of ascites". *Journal of Hepatology* 2017;67(1):184-5
5. Ruiz A, Castillo L, Malca J, Valderrama J, Aguilar G. "Predictors of infection and mortality in patients with liver cirrhosis in the high complexity hospital Virgen de la Puerta from Trujillo, Peru". *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(1):55-63.
6. Bejarano J, Valencia S, Garzón M, Castellanos J, Beltrán O, Ponce E, et al. "Usefulness of test strips for early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Rev Gastroenterol Peru*". 2019;39(4):348-54.
7. Komolafe O, Roberts D, Freeman S, Wilson P, Sutton A, Cooper N, et al. "Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis". *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD013125.
8. Ghamdi H, Harbi N, Mokhtar H, Daffallah M, Memon Y, Aljumah A, et al. "Changes in the patterns and microbiology of spontaneous bacterial peritonitis: analysis of 200 cirrhotic patients". *Acta Gastroenterol Belg*. 2019; 82:261–6.
9. MacIntosh T. "Emergency management of spontaneous bacterial peritonitis - a clinical review". *Cureus*. 2018; 10: e2253.
10. Alvarez C, Schierwagen R, Pohlmann A, Magdaleno F, Uschner F, Ryan P, et al. "Compartmentalization of immune response and microbial translocation in decompensated cirrhosis". *Front Immunol*. 2019; 10:69.
11. Mattos A, Wiltgen D, Jotz R, et al. "Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis". *Ann Hepatol* 2020; 19:451.
12. Marciano S, Diaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. "Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies". *Hepat Med*. 2019; 11:13–22.
13. Alotaibi A, Almaghrabi M, Ahmed O, Rodrigues D, Iansavichene A, Puka K, et al. "Incidence of spontaneous bacterial peritonitis among asymptomatic cirrhosis patients undergoing outpatient paracentesis: a systematic review and meta-analysis". *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 ;33(1): e851-e857.

14. Duah A, Nkrumah KN. "Prevalence and predictors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites admitted at medical block in Korle-Bu teaching hospital, Ghana". *Pan Afr Med J*. 2019; 33:35.
15. Runyon B. "Spontaneous bacterial peritonitis in adults: Clinical manifestation". *UpToDate*. 2022.
16. Fiore M, Maraolo A, Gentile I, et al. "Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging gram-positive spontaneous bacterial peritonitis". *World J Hepatol*. 2017;9(30):1166–1175
17. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. "Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant (MDR) bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the Global study Dig Liver Dis". 2018;50(1):2–3
18. Bejar S, Del Pozo P, Fernandez- M, Benlloch S. "Multidrug-resistant bacterial infections in patients with liver cirrhosis in a tertiary referral hospital. *Gastroenterol Hepatol*". 2019; 42:228–38.
19. Ding X, Yu Y, Chen M, Wang C, Kang Y, Lou J. "Causative agents and outcome of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: community-acquired versus nosocomial infections". *BMC Infect Dis*. 2019; 19:463.
20. Ameer MA, Foris LA, Mandiga P, Haseeb M. "Spontaneous bacterial peritonitis". In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. 2020.
21. Díaz H, Vázquez G, Miranda G, Castro G. "The impact of different infectious complications on mortality of hospitalized patients with liver cirrhosis". *Ann Hepatol*. 2020; 19:427–36.
22. Bystrianska N, Skladany L, Adamcova S, Vnencakova J, Jancekova D, Koller T. "Infection in patients hospitalised with advanced chronic liver disease (cirrhosis) - single-centre experience". *Gastroenterol Hepatol*. (2020) 74:111–5.
23. Westerdijk K, Simons K, Zegers M, Wever P, Pickkers P, de Jager C. "The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study". *PLoS One*. 2019; 14(2): e0212861.
24. Khoury T, Mari A, Nseir W, Kadah A, Sbeit W, Mahamid M. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with inflammatory activity and fibrosis grade in nonalcoholic fatty liver disease". *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31: 1110-5.
25. Marallag M, Patel A, Choi M, Wong MN, Seetharam AB. "Profiling Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Changes in Response to Nucleoside Analog Therapy for Chronic Hepatitis B Infection. *In Vivo*". 2017; 31: 1175-7.
26. Kalra A, Wedd J, Bambha K, Gralla J, Golden L, Collins C, Rosen H, Biggins S. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis". *Liver Transpl* 2017; 23 2:155–165.
27. Lunkov V, Maevskaya M, Tsvetaeva E, Mendez A, Zharkova M, Tkachenko P, et al. "Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome

- in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology*. 2019; 29(1): 47-61.
28. Sousa R, Magalhães J, Sousa B, Cúrdia T, Rosa B, Cotter J. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an accurate method for diagnosing infection in cirrhosis". *Postgraduate Medicine*. 2021; 1:1-6.
  29. Baweja A, Jhamb R, Kumar R, Garg S, Gogoi P. "Clinical utility of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) as a marker of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in patients with cirrhosis-An exploratory study. *International Journal of Science and Research Archive*", 2021, 03(02), 031–042
  30. Popoiag R, Suceveanu A, Suceveanu A, Micu S, Voinea F, Mazilu L, et al. "Predictors of spontaneous bacterial peritonitis in Romanian adults with liver cirrhosis: Focus on the neutrophil-to-lymphocyte ratio". *Exp Ther Med*. 2021; 22(3): 983.
  31. Awad S, Ahmed E. "Role of Combined Blood Neutrophil- Lymphocyte Ratio and C-reactive Protein in Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis". *Benha Journal of Applied Sciences (BJAS)*. 2020; 5(6):43-49.
  32. Mousa N, Besheer T, Abdel A, Hamed M, Deiab A. "Can combined blood neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein be used for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis?" *Br J Biomed Sci*. 2018;75(2):71-75
  33. García A, García E, Martínez E, Flores J, Zaragoza F, Briones D, et al. "Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito como predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados". *Revista Médica MD*. 2019; 10(2): 84-8.
  34. Victorovich D, Olegovich N. "Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites". *World J Gastroenterol*. 2019; 25(28): 3738–3752.
  35. Durand F, Valla D. "Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD". *J Hepatol*. 2005;42(Suppl (1): S100–7.
  36. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. "Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone". *Liver Transpl* 2005; 11:336-343.
  37. Kidney Disease: "Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease". *Kidney Int*. 2021;99(3S): S1-S87.
  38. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Hong Kong, 2013".
  39. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 2013.
  40. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
  41. Pérez Carreras M, Castellano G. Paracentesis. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(10):567-574.

**IX. ANEXOS:**

**ANEXO 01**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR  
DIAGNÓSTICO DE PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN PACIENTES  
CON CIRROSIS HEPÁTICA DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO EN EL  
PERIODO ENERO 2018 - ENERO 2022**

<b>Peritonitis bacteriana espontánea</b>	SI ( )      NO ( )
<b>Índice Neutrófilo/linfocito</b>	$\geq 3.5$ (....) $< 3.5$ (....) -----
<b>Edad</b>	• _____ años
<b>Sexo</b>	• Hombre ( )      Mujer ( )
<b>Etiología de la cirrosis</b>	• Alcohólica ( ) • Hepatitis viral ( ) • Esteatohepatitis no alcohólica ( ) • Otros ( )
<b>Escala Child Pugh</b>	A ( )    B ( )    C ( )
<b>Escala MELD-Na</b>	—
<b>COMORBILIDADES</b>	ERC ( )    DM-2 ( )