

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO
CIRUJANO

“RAZÓN PROTEÍNA C REACTIVA/ALBÚMINA VERSUS RAZÓN
NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CIRRÓTICOS CON PERITONITIS BACTERIANA
ESPONTÁNEA EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE
TRUJILLO”

AUTOR: Alvarado Rodríguez Sally Samy

ASESOR: Dr. Humberto Mariños Llajaruna

Trujillo – Perú

2020

MIEMBROS DEL JURADO

.....
PRESIDENTE

.....
SECRETARIO

.....
VOCAL

DEDICATORIA

A mis padres, Vicente Walter Alvarado Castro y Gladys René Rodríguez Valderrama, porque gracias a ellos soy la persona que ven ahora, porque con su confianza, sus valores, sus reglas, su cariño y amor eterno han hecho de mi una profesional con ganas de superación, de alcanzar nuevas metas y de luchar día a día por sus sueños. Los amo.

A mi hermana, Diana Joy Alvarado Rodríguez, por estar siempre a mi lado, por apoyarme en cada decisión, por confiar en mí y por su amor incondicional. Te amo hermanita.

En memoria: Carlos Alvarado García y Alfonsina Alvarado Castro, que sé y estoy segura que desde el cielo están orgullosos de mi, cuidándome y haciendo que los días sean cada vez mejores. Ustedes siempre me impulsaron a ser mejor y hoy con este gran paso, les doy las gracias infinitas. Son y serán la luz que me guiará.

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios porque sin él nada se podría lograr, por mostrarme el camino correcto y darme la entereza de seguir adelante por lo que realmente deseo con el alma y corazón, ser médico.

Agradezco a mi abuelito José Humberto porque sin sus buenos deseos y amor sincero, no hubiera sido llevadero estar lejos de casa. Te quiero mucho.

A mi asesor por su invaluable apoyo y comprensión, por sus enseñanzas, por compartir su conocimiento y apoyarme hasta el final de esta tesis. Gracias Dr. Humberto Mariños.

INDICE

CONTENIDO

I RESUMEN.....	6
II ABSTRACT.....	7
III INTRODUCCION.....	8
IV. MATERIAL Y METODO	15
V. RESULTADOS.....	25
VI DISCUSION.....	33
VII CONCLUSIONES.....	38
VIII RECOMENDACIONES	39
IX REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS.....	40
X ANEXOS	44

Pág.

I RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la razón proteína C reactiva/albúmina es mejor predictor de mortalidad que la razón neutrófilo/linfocito en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el período marzo 2013 - julio 2018.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo seccional de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 59 cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea según criterios de selección, los cuales se dividieron en 2 grupos: fallecidos o sobrevivientes; calculándose el área bajo la curva para la razón proteína C reactiva/albúmina y la razón neutrófilo/linfocito.

Resultados: El promedio de edad, el tiempo de enfermedad, la frecuencia de clase funcional Child Pugh C y la hiponatremia fueron significativamente mayores en el grupo de cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fallecidos que en los sobrevivientes. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la razón neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 81%; 88%; 72% y 93% respectivamente. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la razón PCR/ albúmina sérica como predictor de mortalidad en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 88%; 84%; 67% y 95% respectivamente. La exactitud pronóstica de la razón neutrófilo/linfocito en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 89%. La exactitud pronóstica de la razón PCR/albumina sérica en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 90.6%.

Conclusión: La razón proteína C reactiva/albúmina y la razón neutrófilo/linfocito por igual son predictores de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el período marzo 2013 - julio 2018.

Palabras clave: *Razón proteína C reactiva/albúmina, razón neutrófilo/linfocito, mortalidad, peritonitis bacteriana espontánea.*

II. ABSTRACT

Objective: Prove that the C-reactive protein / albumin ratio is a better predictor of mortality than the neutrophil / lymphocyte ratio in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis at the Trujillo Regional Teaching Hospital in the period March 2013- July 2018.

Material and methods: A retrospective sectional study of diagnostic tests was carried out in which 59 cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis were included, according to selection criteria which were divided into 2 groups: deceased or survivors; calculating the area under the curve for the C-reactive protein / albumin ratio and the neutrophil / lymphocyte ratio.

Results: The average age and time of illness and the frequency of the functional class Child Pugh C and of hyponatremia were significantly higher in the group of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis who died than in the survivors. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the neutrophil / lymphocyte ratio as a predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis was 81%; 88%; 72% and 93% respectively. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the PCR / serum albumin ratio as a predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis was 88%; 84%; 67% and 95% respectively. The prognostic accuracy of the neutrophil / lymphocyte ratio in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis was 89%. The prognostic accuracy of the CRP / serum albumin ratio in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis was 90.6%.

Conclusion: The C-reactive protein / albumin ratio and the neutrophil / lymphocyte ratio alike are predictors of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis at the Trujillo Regional Teaching Hospital in the period March 2013- July 2018.

Keywords: *C-reactive protein / albumin ratio, neutrophil / lymphocyte ratio, mortality, spontaneous bacterial peritonitis.*

III INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas son una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con cirrosis. En alrededor del 30% de los pacientes (entre 25 – 46%), las infecciones están presentes al ingreso o se desarrollan durante la hospitalización. Además, se sabe que las infecciones bacterianas son un factor desencadenante potencial para muchas complicaciones de la cirrosis, incluyendo sangrado variceal, encefalopatía hepática, fracaso renal y deterioro en la hemostasia¹. El 60% de las infecciones bacterianas son adquiridas en la comunidad, donde los organismos causales son los bacilos Gram negativos (BGN, 48-59%), especialmente *Escherichia coli* con 25-33%, *Klebsiella spp* con 8-13%, además Cocos Gram positivos (CGP) en aproximadamente 30-35%, sin embargo, en los últimos años se ha informado de un aumento de prevalencia de las bacterias gram positivas (BGP, 48-62%), resistente a las quinolonas, y las bacterias resistentes a múltiples fármacos (27-34%), dentro de ellas las que han sido aisladas del líquido ascítico en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea fueron *Enterococcus spp* (8-20%), *Streptococcus spp* (9-24%), y *Estafilococo spp* (13-19%). De las infecciones nosocomiales, aproximadamente el 40% es el resultado del uso de procedimientos terapéuticos, donde aparecen los organismos resistentes a múltiples fármacos. Las infecciones más frecuentes en este tipo de pacientes son: peritonitis bacteriana espontánea, infecciones del tracto urinario, neumonía, celulitis y bacteriemia². Aquí, un problema importante es que los métodos de cultivo “tradicionales” bajo diagnóstico de sepsis en estos pacientes, sólo son positivos en 50-70% de los casos, y los métodos de cultivo toman tiempo³.

Los pacientes con cirrosis tienen un mayor riesgo de desarrollar infección bacteriana, sepsis, disfunción orgánica inducida por sepsis y muerte relacionada por sepsis. Aumentando las infecciones bacterianas cuatro veces la probabilidad de fallecer en pacientes con cirrosis descompensada, logrando una tasa de mortalidad del 30% después del primer mes y el 63% después del primer año de seguimiento. Por otro lado, la probabilidad de fallecer por sepsis en pacientes cirróticos es el doble si comparamos con aquellos pacientes sin la enfermedad, obteniendo unan

una mortalidad hospitalaria con el shock séptico superior al 70%, debido al desarrollo de fallo multiorgánico. En los pacientes cirróticos con PBE, el síndrome hepatorenal se presenta en el 33% ⁴.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección bacteriana frecuente y potencialmente mortal que se presenta en pacientes con cirrosis, seguido por infección del tracto urinario, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, y bacteriemia espontánea. Presenta una incidencia que varía entre 7% y 30% de los pacientes hospitalizados, representando por ende una de las principales complicaciones, en donde el tratamiento antibiótico precoz es crucial. Durante o después de un episodio de PBE, frecuentemente los pacientes presentan signos de descompensación como el desarrollo o la progresión de ascitis o encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal o insuficiencia renal; por ello la PBE se asocia con un mal pronóstico. Además, es importante recalcar que la PBE puede ser recurrente en un 70 % de los casos si no recibe ninguna profilaxis antibiótica, en cambio con ella reduciría la recurrencia en un 20%, mejorando la supervivencia⁵.

La peritonitis bacteriana espontánea se produce por alteración en la interacción entre los cambios en la microbiota intestinal tanto cuantitativos (sobrecrecimiento bacteriano intestinal) como cualitativos (disbiosis), alteración de la permeabilidad intestinal, traslocación bacteriana, y la disfunción inmune sistémica, logrando que las bacterias se propaguen a través de la pared intestinal a ganglios linfáticos mesentéricos, luego a la circulación portal y sistémica, desde donde el líquido ascítico será colonizado, y finalmente en condiciones adecuadas desarrollar una infección⁶. Probablemente está relacionado con mecanismos defensivos deteriorados, como el sistema reticuloendotelial deprimido y la actividad fagocítica, disfunción de leucocitos, reducción del complemento sérico y propiedades bactericidas débiles⁷.

La PBE se diagnostica con o sin síntomas: fiebre, dolor abdominal, íleo, diarrea, hemorragia variceal y el desarrollo o empeoramiento de la encefalopatía o ascitis podría darse en la presentación o durante el seguimiento; y con apoyo del laboratorio mediante la prueba de líquido ascítico obtenido por paracentesis abdominal idealmente dentro de las 6 horas de la admisión, antes del deterioro del paciente y antes de iniciar los antibióticos. Un recuento leucocítico polimorfonuclear (PMN) ≥ 250 cells / mm³ en el fluido ascítico, con o sin cultivo ascítico positivo, en ausencia de otra causa de peritonitis ha sido considerado el estándar de oro en el diagnóstico, ya que es un marcador de diagnóstico altamente sensible⁸.

El crecimiento de bacterias en el cultivo no establece el diagnóstico, porque las bacterias se detectan sólo en el 35-65% de los casos de PBE, con aislamiento de un solo microorganismo. Por su lado, la Bacteriascitis, se define como el recuento polimorfonuclear (PMN) menor a 250 células/mm³ con cultivo positivo, que representa la colonización transitoria del líquido ascítico y potencialmente reversible, por ende estos pacientes resolverán espontáneamente la infección y si son asintomáticos no es obligatorio el tratamiento, sometiéndose a una paracentesis de seguimiento a las 48 horas, y si los recuentos de PMN son menores o iguales a 250 células/mm³ y el cultivo es negativo, el suceso se considerará resuelto. Si el recuento de PMN es ≥ 250 células/mm³ y/o el cultivo persiste en su positividad, el tratamiento debe ser iniciado⁹.

La hemorragia digestiva alta (HDA), la baja concentración de proteínas en el líquido ascítico (menor de 1.5 g/dl) y una historia de episodios previos de peritonitis bacteriana espontánea son algunos de los factores de riesgo conocidos para PBE en pacientes con cirrosis y ascitis. La HDA aumenta el riesgo de PBE y otras infecciones durante o después del episodio de sangrado, produciéndose hasta en el 50% de los pacientes. Por ello, el uso de antibióticos tan pronto como sea posible, disminuye la tasa de infecciones bacterianas, el riesgo de resangrado temprano y aumenta la supervivencia. El uso durante un máximo de 7 días, 1 gr de

ceftriaxona intravenosa como profilaxis antibiótica es el preferido en pacientes con cirrosis avanzada¹⁰ Otro factor reconocido es la baja concentración de proteínas en el líquido ascítico (menor de 1.5 g/dl) cuando se combina con una puntuación de Child-Pugh mayor igual a 9 puntos, un nivel de bilirrubina mayor igual a 3 mg/dl, deterioro de la función renal (creatinina mayor igual a 1.2 mg/dl o de urea en sangre mayor igual a 25 mg/dl) o hiponatremia (menor igual a 130 mEq/l); y en aquellos pacientes con una baja concentración de proteínas en el líquido ascítico sin otros factores de riesgo, la incidencia de la PBE sería relativamente baja, por lo tanto no se recomendaría profilaxis antibiótica¹¹.

El nivel de proteína C reactiva (PCR) aumenta notablemente en respuesta a la infección, y la magnitud del aumento puede correlacionarse con la gravedad de la infección, siendo el valor pronóstico de los niveles de PCR investigado en muchas enfermedades¹². La albúmina es también un potente marcador pronóstico de resultados en enfermedades relacionadas con la infección, ya que sus niveles disminuyen durante la respuesta a infecciones de fase aguda. Basados en estas propiedades, especulamos que la relación entre la PCR y la albúmina podría utilizarse como un marcador predictivo de mortalidad^{13,14}.

En general, se cree que el empeoramiento de una enfermedad crónica con una infección en curso representa un determinante importante de un resultado adverso a largo plazo. Por lo tanto, en lugar de un análisis de cada factor por sí solo, la combinación de estos marcadores permite a los factores inflamatorios y nutricionales fusionarse, los cuales influyen en el pronóstico. Además, la relación PCR / albúmina puede ser un indicador de una respuesta inflamatoria más intensa, lo cual ha sido puesto en evidencia en los hallazgos de Pieri, G et al y de Makhoul N. et al^{15,16}.

Por su lado, la razón de neutrófilos a linfocitos (RNL) se ha sugerido como un marcador de inflamación sistémica y muestra la relación entre dos vías inmunes diferentes. El recuento de neutrófilos refleja una inflamación continua, mientras que el recuento de linfocitos representa la vía de regulación inmunitaria. La RNL

se ha utilizado para predecir resultados en pacientes con cáncer y enfermedad cardíaca. Recientemente se informó que predecía los resultados en pacientes con cirrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico y trasplante de hígado, aunque los factores de riesgo clínicos de infección bacteriana, como las enfermedades hepáticas avanzadas o el sangrado gastrointestinal, están bien caracterizados, los datos sobre la PCR y la RNL como marcadores serológicos son escasos en pacientes con enfermedades avanzadas^{17,18}.

Iliaz Raim, et al (Turquía - Estados Unidos, 2018); intentaron precisar la mortalidad a los 30 días de pacientes cirróticos y su utilidad en el pronóstico precoz de pacientes con cirrosis hepática descompensada, utilizando la razón proteína C reactiva/albúmina y la razón neutrófilo/linfocito mediante un estudio de pruebas diagnósticas, reuniendo un total de 550 pacientes con cirrosis hepática, y de ellos se incluyeron 70 pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y 55 con cirrosis con ascitis sin PBE, excluyéndose los demás bajo criterios de exclusión. En el grupo de pacientes cirróticos con PBE, la tasa de mortalidad a los 30 días fue del 26,1%, S: 77.1%, E:70%; mientras que la tasa de mortalidad del segundo grupo de estudio fue de 4%, S: 74.9% y E: 73.4% (odds ratio: 1,74; 95% con intervalo de confianza: 1.37 - 2,22; p= 0,001) Como resultado, las tasas de mortalidad a los 30 días fueron más altos en los pacientes cirróticos con PBE en comparación con el grupo sin PBE¹⁹.

Moreau N, et al (Bélgica, 2018); los investigadores trataron de comprobar la utilidad de la razón neutrófilo/linfocito en pacientes cirróticos descompensados donde se incluyeron a 108 pacientes cirróticos con PBE y mediante un estudio retrospectivo de pruebas diagnóstica se encontró una mortalidad de 53%; y una exactitud pronóstica de la razón neutrófilo/linfocito de 71% en la predicción de mortalidad intrahospitalaria ($p < 0.05$)²⁰.

Kim M, et al (China, 2015); quisieron precisar la contribución de la razón proteína C reactiva/albúmina sérica respecto al riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes admitidos en emergencia y con diagnóstico de shock séptico; donde los investigadores utilizaron un estudio retrospectivo de casos y controles, con un total

de 670 pacientes encontrando una mortalidad de 28% y concluyendo que la razón proteína C reactiva/albúmina sérica elevada es un factor pronóstico de mortalidad, con un OR 1.06, IC 95% 1.03-1.10, $p < 0.001$ y con una exactitud pronóstica de 62%. El estudio concluyó que la razón proteína C reactiva/albúmina sérica fue significativamente elevada en el grupo de pacientes con diagnóstico de shock séptico que fallecieron ($p < 0.05$)²¹

Kwon J, et al (China, 2015); mediante un estudio de cohortes retrospectivo observacional quisieron comprobar la utilidad de la proteína C reactiva y la razón neutrófilo/linfocito como predictores de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada, en el que se incluyeron a 184 pacientes con la enfermedad, en quienes la mortalidad fue de 17%; encontrando que la proteína C reactiva ofreció utilidad para caracterizar el riesgo de sepsis, observando que la proteína C reactiva fue significativamente mayor en el grupo de fallecidos respecto de los sobrevivientes (34.1 vs. 11.9. mg/L; $p < 0.0001$); encontrando asociación significativa entre su elevación y el riesgo de mortalidad intrahospitalaria; en tanto que la razón neutrófilo/linfocito fue útil en el pronóstico de mortalidad en estos pacientes ($p < 0.05$)²²

La peritonitis bacteriana espontánea, es uno de los obstáculos infecciosos que compromete frecuentemente a pacientes con cirrosis hepática y es una de las causas principales de ingreso hospitalario por descompensación funcional; siendo responsable de una alta tasa de morbimortalidad, así como de un importante costo sanitario y social; por lo que resulta indispensable reconocer aquellas variables de fácil acceso, simples, de bajo costo, y además, que puedan predecir de manera precoz el pronóstico de sobrevida de este grupo, con miras a reconocer prontamente a aquellos pacientes cirróticos con mayores probabilidades de desarrollar compromiso multiorgánico determinando una buena estrategia de tratamiento y para establecer el plan de seguimiento, así como, para realizar una óptima administración de recursos sanitarios aumentando el interés del estudio de casos en nuestro medio como predictores precoces de mortalidad; habiéndose documentado la utilidad de la proteína C reactiva, los niveles de albúmina y la

razón neutrófilo/ linfocito como predictores de desenlaces adversos en múltiples contextos patológicos, así como en pacientes cirróticos en otras poblaciones, resulta de interés verificar si esta tendencia descrita en otras circunstancias se replica en nuestra población.

3.1 Enunciado del Problema:

¿Es la razón proteína C reactiva/albúmina mejor predictor de mortalidad que la razón neutrófilo/linfocito en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el período marzo 2013- julio 2018?

3.2 Objetivos:

Objetivos generales:

Definir que la razón proteína C reactiva/albúmina es mejor predictor de mortalidad si la comparamos con la razón neutrófilo/linfocito en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el período marzo 2013- julio 2018

Objetivos específicos:

- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la razón proteína C reactiva/albúmina como predictor de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la razón neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.

- Determinar la exactitud pronóstica de la razón proteína C reactiva/albúmina como predictor de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.

- Determinar la exactitud pronóstica de la razón neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.

- Comparar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la razón proteína C reactiva/albúmina con la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la razón neutrófilo/linfocito como predictores de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.

3.3 Hipótesis:

Nula: La razón proteína C reactiva/albúmina no es mejor predictor de mortalidad que la razón neutrófilo/linfocito en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el período marzo 2013-julio 2018.

Alternativa: La razón proteína C reactiva/albúmina es mejor predictor de mortalidad que la razón neutrófilo/linfocito en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el período marzo 2013-julio 2018.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 **Diseño del Estudio:** El estudio será observacional, seccional transversal, de pruebas diagnósticas.

Población, muestra y muestreo:

Población Universo:

Pacientes con cirrosis hepática complicada con peritonitis bacteriana espontánea atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período marzo 2013 – julio 2018.

Poblaciones de Estudio:

Pacientes con cirrosis hepática complicada con peritonitis bacteriana espontánea atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período marzo 2013 – julio 2018 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes hospitalizados con cirrosis hepática y ascitis complicada con peritonitis bacteriana espontánea.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes de ambos sexos.
4. Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes con antecedente de peritonitis bacteriana espontánea.
2. Pacientes con mortalidad menor a 15 días contando desde su admisión al hospital.
3. Pacientes con exposición previa a: quimioterapia, corticoides a dosis elevadas, ciclofosfamida, azatrioprina.
4. Pacientes con enfermedades autoinmunes de cualquier tipo.

4.2 Muestra y muestreo:

Unidad de Análisis:

Estuvo constituido por pacientes con cirrosis hepática complicada con peritonitis bacteriana espontánea atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo, en el período marzo 2013 – julio 2018 y quienes cumplieron con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo:

Estuvo conformada por la historia clínica de cada paciente con cirrosis hepática complicada con peritonitis bacteriana espontánea, atendido en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante los años 2013 – 2018 y que cumplieron con los criterios de selección.

Tamaño muestra para comparar dos pruebas diagnósticas:

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{P_d} + z_{1-\beta} \sqrt{P_d - (P_1 - P_2)^2} \right)^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en el grupo i , $i=1, 2$,
- $P_d = P_1(1 - P_2) + P_2(1 - P_1)$ es la proporción de pares discordantes.

- P_1 es la sensibilidad esperada para la prueba 1,
- P_2 es la sensibilidad esperada para la prueba 2.

Si se conoce a priori la condición de enfermo se calculan los tamaños de enfermos y no enfermos:

$$n_E \text{ y } n_{NE} = \phi n_E$$

Si no se conoce a priori la condición de enfermo, se calcula el tamaño total de muestra:

$$n = \frac{n_E}{P}$$

Cálculo en EPIDAT:

P : 26,1% (referencia: Iliaz Raim, Ozpolat T, Baran B, Demir K, Kaymakoglu S, Besisik F, Akyuz F, Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers. 2018)

Prueba 1: Neutrófilo/linfocito: 85%

Prueba 2: PCR/albúmina: 70%

N=59 pacientes

		MORTALIDAD EN PBE	
		SI	NO
Razón Albúmina	>6.2	a	b
	<=6.2	c	d

		MORTALIDAD EN PBE	
		SI	NO
Razón neutrófilo linfocito	>5	a	b
	<=5	c	d

Sensibilidad: $a / a+c$
Especificidad: $d / b+d$
VPP: $a / a+b$
VPN: $d / c+d$

4.3 Definición operacional de variables:

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
DEPENDIENTE:				
Mortalidad en peritonitis bacteriana espontánea	Cualitativa	Nominal	Valoración clínica	Si - No

INDEPENDIENTE:				
Valor de razón proteínica reactiva/albúmina	Cualitativa	Nominal	Valoración analítica	Elevada(>5)– no elevada (<5)
Valor de índice neutrófilo/ linfocito	Cualitativa	Nominal	Valoración analítica	Elevada(>6.2)– no elevada (<6.2)
INTERMEDIAS				
Sexo	Cualitativa	Nominal	Fenotipo	Masculino – Femenino
Edad	Cuantitativa	Discreta	Fecha de nacimiento	Años
Clase funcional Child Pugh	Cualitativa	Ordinal	Ascitis, bilirrubina, albumina, tiempo de protrombina, encefalopatía	Clase A Clase B Clase C
Hiponatremia	Cualitativa	Nominal	Electrolitos séricos	Si - No
Ascitis	Cualitativa	Nominal	Ecografía	Si – No
Lactato	Cuantitativa	Discreta	Análisis de gases arteriales	mmol/dl
Tiempo de enfermedad	Cuantitativa	Discreta	Anamnesis	años
Plaquetopenia	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si - No

Definiciones operacionales:

Mortalidad: Corresponde al cese de las funciones vitales evidenciado por electrocardiograma en pacientes diagnosticados con cirrosis hepática complicada con peritonitis bacteriana espontánea durante su estancia hospitalaria en emergencia y/o piso de Gastroenterología, en un período desde las 24 horas hasta los 30 días, correspondiente a cada variable de estudio¹⁸.

Peritonitis Bacteriana Espontánea: presencia de una cantidad de polimorfonucleares (PMN) ≥ 250 cells / mm³ con o sin cultivo positivo en una muestra de líquido ascítico de un paciente con Cirrosis Hepática complicada con ascitis sin ningún tipo de infecciones intraabdominales o tumores malignos²⁶.

Razón proteína C reactiva/albúmina sérica: Es considerado como el cociente entre los datos analíticos de cada una de ellas, considerándose la primera en el numerador y la segunda en el denominador; y para este proyecto tomado como el primer valor registrado en la historia clínica, desde el ingreso hasta las 72 horas de hospitalización en piso de Gastroenterología; reconociendo la razón como elevada cuando se encuentran valores superiores a 5²¹.

Razón neutrófilo/linfocito elevado: Marcador leucocitario que incluye los elementos celulares de la línea blanca y que manifiesta la intensidad de la respuesta inflamatoria a nivel sistémico. Obteniéndose de los valores que constan en la historia clínica al ingreso del paciente a emergencia, registrando los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos, así como el cálculo de la NLR, obtenido como el cociente entre el valor absoluto de los neutrófilos y el valor absoluto de los linfocitos del hemograma inicial; y considerándose elevado aquel valor por encima de 6.2²⁰.

Ascitis: Evidencia de líquido libre en el espacio peritoneal, documentada por ecografía abdominal²¹.

Lactato: Producto del metabolismo celular anaeróbico reflejo de hipoperfusión de tejidos²¹.

Tiempo de enfermedad: Tiempo en años desde que el paciente recibió el diagnóstico de cirrosis hepática hasta que llega al hospital²¹.

Hiponatremia dilucional: Concentración sérica de sodio < 130 mEq/l en pacientes cirróticos complicada con ascitis y que no estén deshidratados²¹.

Plaquetopenia: Recuento plaquetario inferior a 150 000 por milímetro cúbico²².

Clase funcional Child Pugh: clasificación de severidad de la enfermedad hepática, utilizando el grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el nivel de encefalopatía que presenta el paciente. Una puntuación total de 5-6 se denominará grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 será grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 será grado C (enfermedad descompensada)²².

4.4 Procedimientos y técnicas:

Ingresaron al estudio los pacientes con cirrosis hepática complicada con ascitis y peritonitis bacteriana espontánea atendidas en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período marzo 2013 – julio 2018 y que cumplieron los criterios de selección.

Se solicitó la autorización en el departamento académico del hospital correspondiente, desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas para luego proceder a:

1. Realizar la captación de las historias clínicas de los pacientes según su dominio a uno u otro grupo de estudio por muestreo aleatorio simple.
2. Agrupar los datos oportunos que corresponden a las variables en estudio necesarias para calcular el valor de la razón neutrófilo linfocito y la razón proteína

C reactiva/albúmina; las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

3. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el tamaño muestral.

4. Recolectar la información de todas las hojas de recolección de datos para construir la base de datos respectiva y finalizar con el análisis respectivo.

4.5 Plan de análisis de datos:

El registro de datos que fue asignado en las correspondientes hojas de recolección fueron almacenados en una matriz de datos en la hoja de cálculo del programa Excel e importados al paquete estadístico IBM SPSS Statistics 24 para su procesamiento.

Los resultados se presentaron en tablas 2 x 2 con indicadores de sensibilidad, especificidad, VP + y VN-, para validar las escalas se calcularon las razones de verosimilitud.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas; las medidas de centralización y dispersión para las variables cuantitativas.

Estadística Analítica

Se usó la prueba estadística de chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con las variables en estudio y se consideró significativa si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para los distintos valores de la razón neutrófilo/linfocito y de la razón proteína C reactiva/albúmina para encontrar el de mayor validez para

predecir mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea. Se realizó el análisis de curva ROC para determinar el mejor punto de corte de los marcadores en estudio.

4.6 Aspectos éticos:

La siguiente investigación contó con la aprobación del comité de Investigación y Ética del Hospital Regional Docente de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego; y por ser un estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo, solamente se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes y se consideró la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12,)²⁴ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁵.

V. RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de los cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo marzo 2013 – julio 2018

Variables intermedias	Fallecidos (n=16)	Sobrevivientes (n=43)	OR (IC 95%)	Valor p
Edad:	62.8 +/-14.3	53.5 ± 15.8	NA	0.038
Tiempo de enfermedad:	11.3 +/-5.8	8.4 +/-6.3	NA	0.043
Lactato:	4.9 +/-1.4	4.2 +/-1.2	NA	0.062
• Género:				
Masculino	11(68%)	27 (63%)	OR: 1.3	0.081
Femenino	5(32%)	16 (37%)	(IC 95% 0.8 – 1.9)	
• Child pugh:				
C	13 (81%)	21 (49%)	OR: 4.53	0.025
B	3 (19%)	22 (51%)	(IC 95% 2.6 – 11.1)	
• Hiponatremia:				
Si	14 (87%)	25 (58%)	OR: 5.04	0.023
No	2 (13%)	18 (42%)	(IC 95% 1.9 – 7.7)	
• Ascitis				
SI	10(66%)	25 (61%)	OR: 1.26	0.078
No	6(34%)	18 (39%)	(IC 95% 1.9 – 7.7)	
• Plaquetopenia:				
Si	12 (75%)	33 (77%)	OR: 0.9	0.084
No	4 (25%)	10 (23%)	(IC 95% 0.6 – 1.6)	

**FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo –Fichas de recolección:
marzo 2013 - julio 2018**

Tabla N° 2: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de razón neutrófilo/linfocito en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea Hospital Regional Docente Trujillo periodo marzo 2013 – julio 2018:

Razón neutrófilo/linfocito	Mortalidad		Total
	Si	No	
Elevado	13 (81%)	5 (12%)	18
No elevado	3 (19%)	38 (88%)	41
Total	16 (100%)	43 (100%)	59

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo –Fichas de recolección: periodo marzo 2013 – julio 2018.

- Sensibilidad: 81% (IC 95% 79% - 87%)
- Especificidad: 88% (IC 95% 83% - 92%)
- Valor predictivo positivo: 72% (IC 95% 66% - 78%)
- Valor predictivo negativo: 93% (IC 95% 88% - 97%)
- Chi cuadrado: 34.5
- $p < 0.05$ ($p = 0.001$)

Gráfico N° 1: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de razón neutrófilo/linfocito en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea Hospital Regional Docente Trujillo periodo marzo 2013 – julio 2018:

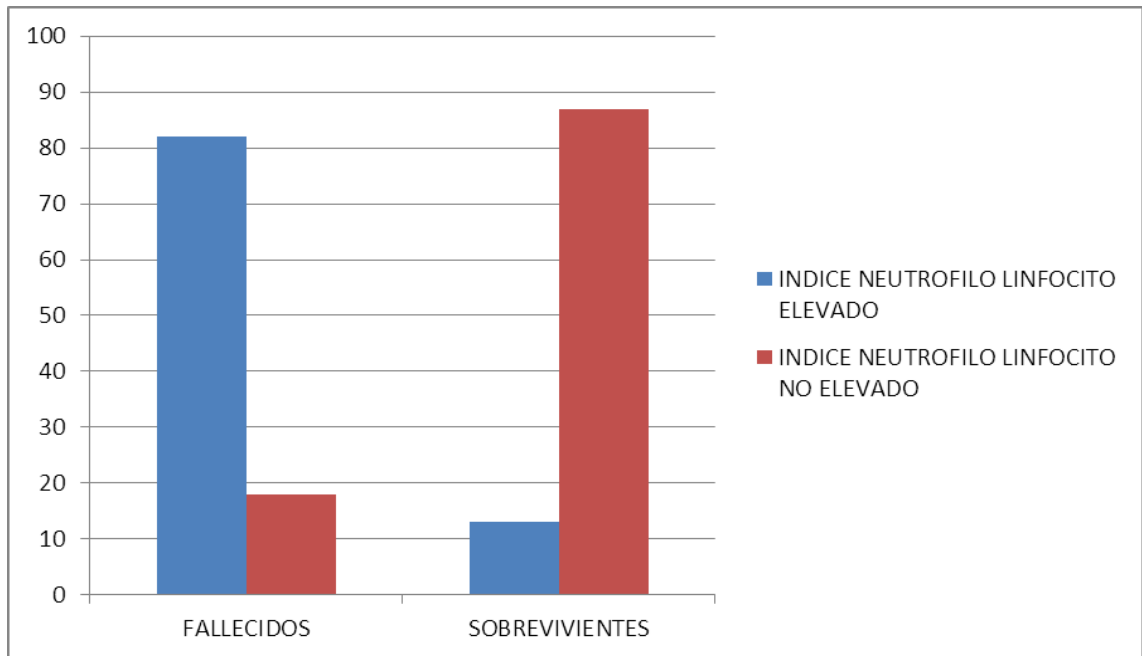


Tabla N° 3: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la razón PCR/ albúmina sérica en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea Hospital Regional Docente Trujillo periodo marzo 2013 – julio 2018:

Razón PCR/ albúmina sérica	Mortalidad		Total
	Si	No	
Elevado	14 (88%)	7 (16%)	21
No elevado	2 (12%)	36 (84%)	38
Total	16 (100%)	43 (100%)	59

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo –Fichas de recolección: marzo 2013 – julio 2018.

- Sensibilidad: 88% (IC 95% 79% - 93%)
- Especificidad: 84% (IC 95% 80% - 92%)
- Valor predictivo positivo: 67% (IC 95% 63% - 73%)
- Valor predictivo negativo: 95% (IC 95% 89% - 99%)
- Chi cuadrado: 43.4
- $p < 0.05$ ($p = 0.001$)

Gráfico N° 2: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la razón PCR/ albúmina sérica en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea Hospital Regional Docente Trujillo periodo marzo 2013 – julio 2018:

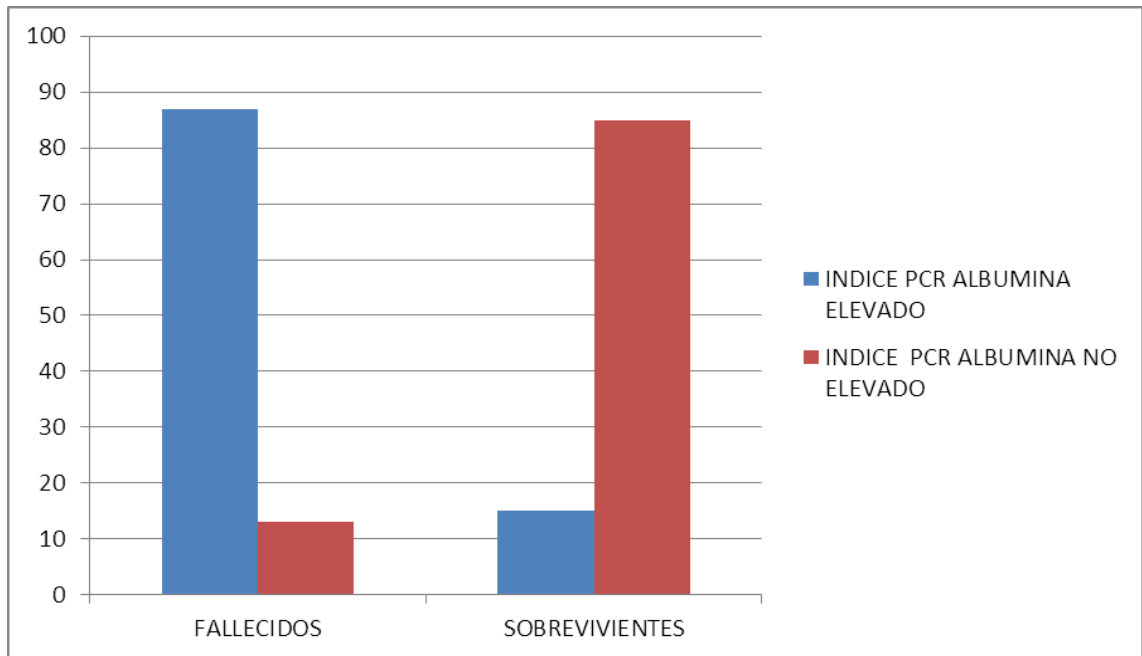
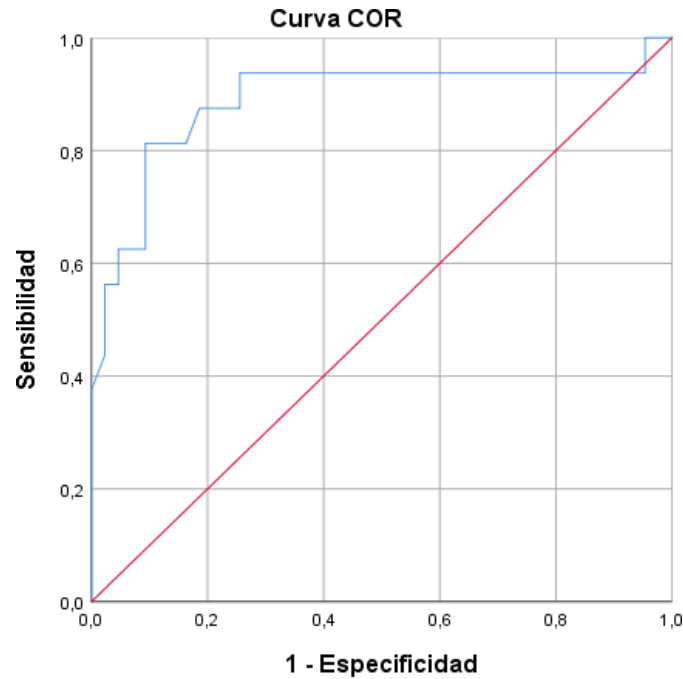


Gráfico N° 3: Exactitud pronóstica de la razón neutrófilo/linfocito en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea Hospital Regional Docente Trujillo periodo marzo 2013 – julio 2018.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo – Fichas de recolección: marzo 2013 – julio 2018.

Área bajo la curva				
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,890	,060	,000	,771	1,000

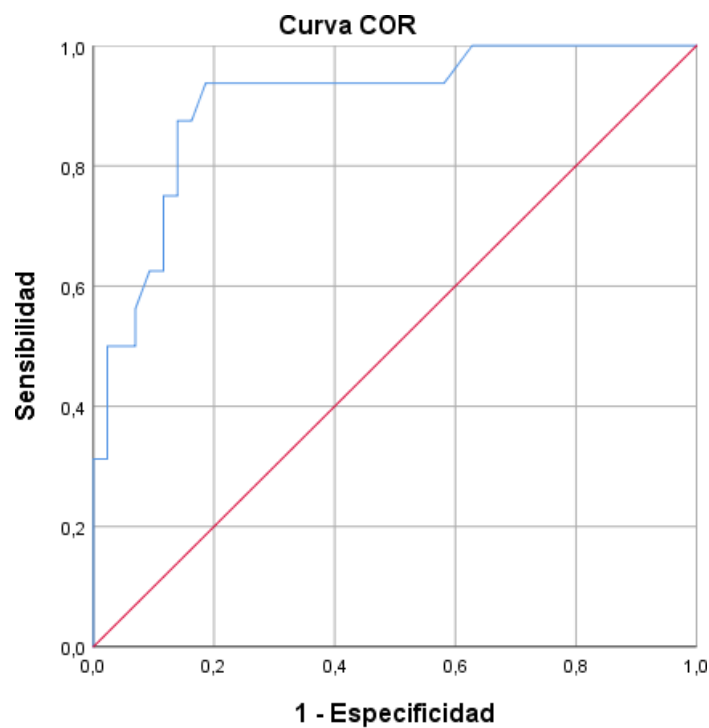
Las variables de resultado de prueba: V2 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

El área bajo la curva de la razón neutrófilo / linfocito en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en la predicción de mortalidad corresponde a una exactitud pronóstica de 89%; cifra que representa una exactitud de grado intermedio-alto; que resulta muy aceptable para una escala pronóstica.

Gráfico N° 4: Exactitud pronóstica de la razón PCR/ albúmina en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente Trujillo periodo marzo 2013 – julio 2018:



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo –Fichas de recolección: marzo 2013 – julio 2018.

Área bajo la curva				
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,906	,044	,000	,820	,992

Las variables de resultado de prueba: V5 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

El área bajo la curva de la razón PCR/ albúmina en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en la predicción de mortalidad corresponde a una exactitud pronóstica de 90.6%; cifra que representa una exactitud de grado alto; que resulta bastante aceptable para una escala pronóstica.

VI DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos encontrado:

En la Tabla N° 1 se compara la distribución de los promedios y frecuencias de las variables intermedias entre los dos grupos de estudio, los fallecidos y los sobrevivientes, donde se incluyeron a las variables edad, tiempo de enfermedad, lactato, género, clase funcional según Child Pugh, hiponatremia, ascitis y plaquetopenia; observando diferencias estadísticamente significativas con un $p < 0.05$ entre los dos grupos de pacientes, únicamente para edad, tiempo de enfermedad, Child Pugh e hiponatremia; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Kim M²¹, et al en China en el 2015 y Kwon J²², et al en China en el 2015; quienes también registran diferencia respecto a las variables: clase funcional según Child Pugh e hiponatremia, entre pacientes cirróticos con PBE y comparando los resultados en dos grupos.

En este caso, se resalta que este estudio fue realizado en un grupo de pacientes más grande si se compara con el de nuestro estudio donde se tomaron solamente a 59 pacientes, una cifra mucho menor, además en un grupo de diferente etnia, así como el estado de los pacientes, ya que en los estudios previos toma a pacientes cirróticos con PBE descompensados que llegaron a sepsis, separándolos en dos grupos al igual que nuestro estudio; donde los resultados al final fueron parecidos y se consideraron dos de nuestras variables que tomamos. Cabe mencionar que la edad para los estudios fue igual al nuestro ya que se tomaron pacientes mayores de 18 años con historias clínicas completas, minimizando así los sesgos.

En la Tabla 2 se examina el perfil de valores alcanzados por la razón neutrófilo/linfocito en relación al desenlace de interés correspondiente al de mortalidad intrahospitalaria en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea; encontrando que para el punto de corte de 6.5, los valores más elevados correspondieron a la especificidad y valor predictivo negativo con cifras de 88% y 93% respectivamente; con los cuales se puede considerar que la razón en estudio ostenta relevancia clínica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria

en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea, tanto como en las investigaciones revisadas.

En la Tabla 3 se verifica el perfil de valores alcanzados, donde la razón PCR/ albúmina sérica en relación al desenlace de interés tomando en cuenta el mejor punto de corte correspondiente a un valor de 5; encontrando que las cifras más elevadas correspondieron a la sensibilidad y valor predictivo negativo con cifras de 88% y 95% respectivamente; con los cuales se puede considerar que la razón en estudio tiene efectividad en la predicción de elevación de mortalidad intrahospitalaria en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.

En cuanto a los trabajos previos observados, podemos encontrar hallazgos similares a lo descrito por Iliaz Raim, et al en Turquía - Estados Unidos en el 2018 quienes precisaron el pronóstico precoz de pacientes con cirrosis hepática descompensada, utilizando la razón proteína C reactiva/ albúmina y la razón neutrófilo/linfocito en 550 pacientes con cirrosis donde se incluyeron 70 pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y 55 pacientes sin PBE encontrándose una sensibilidad para el primer grupo de 77.1% y especificidad de 70%, con un punto de corte de 5, y para el segundo grupo, una sensibilidad de 74.9% y una especificidad de 73.4%, punto de corte de 6; y una tasa de mortalidad a los 30 días de 26,1%, (odds ratio: 1,74; 95% con intervalo de confianza: 1.37 - 2,22; p= 0,001)¹⁹.

En este caso se verifica una concordancia importante entre los objetivos de este estudio y el de nuestra investigación, ya que si comparamos la sensibilidad y especificidad de una y otra razón los resultados son estadísticamente parecidos; si bien es cierto, se evidencia que en el estudio base se consideró mayor cantidad de pacientes pero el resultado fue el mismo, ya que tomaron también pacientes con las mismas características de exclusión que nuestro estudio y con una edad media de 57.5+/-15.6 años, muy parecida a la de nuestro estudio en el grupo de pacientes sobrevivientes. Los resultados se encargan de valorar concomitantemente las dos razones incluidas en nuestro estudio y la utilidad que se reconoce para ambos

tendría que ver con el empeoramiento de una enfermedad crónica con una infección en curso, representando un determinante importante de un resultado adverso a largo plazo; por lo que la combinación de estos marcadores permite a los factores inflamatorios y nutricionales fusionarse, los cuales influyeron en el pronóstico de estos pacientes.

En el gráfico 3 y 4 se complementa el análisis respecto al desempeño de la razón neutrófilo/linfocito y de la razón PCR/albúmina sérica en la predicción de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea, observando que el área bajo la curva calculada en ambos casos describe una exactitud pronóstica que denota un grado de exactitud pronóstica alta, por ser mayor a 70% para ambas escalas, encontrando para la razón neutrófilo/ linfocito una exactitud pronóstica de 89% y para el análisis de la razón PCR/albúmina sérica una exactitud pronóstica de 90.6%.

Al respecto podemos reconocer cifras compatibles con los hallazgos descritos por Moreau N, et al en Bélgica en el 2018 quienes verificaron la utilidad de la razón neutrófilo/linfocito en cirróticos con PBE en un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas en 108 pacientes, encontrándose una mortalidad de 53% y una exactitud pronóstica de la razón neutrófilo/linfocito de 71% en la predicción de mortalidad intrahospitalaria ($p < 0.05$)²⁰; estos hallazgos sustentan la utilidad de este marcador hematológico en este contexto específico y resulta concordantes con los observado en nuestro estudio durante el análisis de la razón neutrófilo/ linfocito con una exactitud pronóstica de 89%; la utilidad de esta razón en este contexto patológico en particular tendría que ver con el hecho que el recuento de neutrófilos refleja una inflamación continua, mientras que el recuento de linfocitos representa la vía de regulación inmunitaria; habiéndose reconocido ya su utilidad para predecir resultados en pacientes con cáncer y enfermedad cardíaca.

Además, podemos observar semejanza con los resultados de Kim M, et al en China en el 2015 quienes precisaron la contribución de la razón proteína C reactiva/albumina sérica respecto al riesgo de mortalidad intrahospitalaria en un

estudio retrospectivo de casos y controles en 670 pacientes, concluyendo que la razón proteína C reactiva/albúmina sérica elevada es un factor pronóstico de mortalidad, con un: OR 1.06, IC 95% 1.03-1.10, $p < 0.001$ ²¹ y una exactitud pronóstica de 62%, a pesar de que en este estudio las características poblacionales son muy diferentes a la muestra analizada en nuestra investigación y por tratarse de una población oriental con evidentes diferencias étnicas, sociodemográficas y sanitarias; es posible reconocer al igual que en nuestro estudio la utilidad de este marcador bioquímico y en este sentido evidenciar coincidencia con nuestros hallazgos; y ello podría deberse a que la relación PCR / albúmina puede ser un indicador de una respuesta inflamatoria más intensa, particularmente en pacientes con hepatopatía crónica descompensada.

Así mismo, existe concordancia con lo observado por Kwon J, et al en China en el 2015 quienes precisaron la utilidad de la proteína C reactiva y de la razón neutrófilo/linfocito, como predictores de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada, observando que el promedio de proteína C reactiva fue significativamente mayor en el grupo de fallecidos respecto de los sobrevivientes (34.1 vs. 11.9. mg/L; $p < 0.0001$); además, la razón neutrófilo/linfocito fue útil en el pronóstico de mortalidad en estos pacientes ($p < 0.05$)²²; en este caso aún cuando existen algunas diferencias poblacionales importantes entre la muestra estudiada y la utilizada por nosotros; es posible identificar la utilidad particularmente para la razón neutrófilo linfocito, y reconocer que este antecedente exhibe coincidencia con nuestros hallazgos.

En todos los estudios previos tomados no concluyen explícitamente la utilidad como prioridad de una u otra razón estudiada, tomándolas ambas con la misma utilidad en la predicción de mortalidad en pacientes cirróticos con PBE, coincidentemente semejante a los resultados obtenidos en nuestro estudio si comparamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la razón proteína C reactiva/albúmina con la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la razón

neutrófilo/linfocito como predictores de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea incluso si se compara la exactitud pronóstica.

VII. CONCLUSIONES

- 1.-El promedio de edad, de tiempo de enfermedad, la frecuencia de clase funcional Child Pugh C y de hiponatremia fueron significativamente mayores en el grupo de cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fallecidos que en los sobrevivientes, por ende factores que predicen mortalidad.
- 2.-La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la razón neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 81%; 88%; 72% y 93% respectivamente.
- 3.-La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la razón PCR/ albúmina sérica como predictor de mortalidad en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 88%; 84%; 67% y 95% respectivamente.
- 4.-La exactitud pronóstica de la razón neutrófilo/linfocito en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 89%.
- 5.-La exactitud pronóstica de la razón PCR/albúmina sérica en cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 90.6%.

VIII RECOMENDACIONES

- 1.- Los hallazgos observados no muestran diferencia significativa para incluir uno u otro como prioridad, es decir, para incluir la razón neutrófilo linfocito o la razón PCR/albúmina sérica en la valoración rutinaria del riesgo de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.
- 2.- Ya no sería imprescindible llevar a cabo nuevas investigaciones en este tipo de pacientes, es decir, en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea, ya que actualmente existen marcadores establecidos para predecir mortalidad, tales como el Child Pugh y el MELD, siendo mucho superiores en la valoración de estos pacientes, logrando con ello obtener mayor validez de los resultados.
- 3.- Es necesario reconocer nuevos predictores clínicos y analíticos respecto al riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea a fin de mejorar la calidad de vida de esta población en particular.
- 4.- Las variables de estudio deben ser tomadas en cuenta para desarrollar estrategias de vigilancia y monitoreo estricto en pacientes cirróticos con PBE, a fin de mejorar el pronóstico.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Deutsch M. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein. *Annals of gastroenterology* 2018; 31(1): 77.
- 2.-Pieri G. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 2014; 27(2): 113.
- 3.-El Motasem E. Value of Different Diagnostic Markers in Spontaneous Bacterial Peritonitis in HCV Egyptian Cirrhotic Patients. *Open Journal of Gastroenterology* 2015; 5(09): 119.
- 4.-Kadam N. Ascitic fluid high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). A prognostic marker in cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016; 10(4): OC20.
- 5.-Hung T. The long-term mortality of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A 3-year nationwide cohort study. *Turk J Gastroenterol.* 2015; 26(2): 159-162.
- 6.- Holguín A. Update on spontaneous bacterial peritonitis. *Revista Colombiana de Gastroenterologia* 2015; 30(3): 315-324
- 7.- Poca M. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012; 10(3): 309-315.
- 8.- Aminiahidashti H. Do the clinical symptoms in cirrhotic patients with ascites indicate spontaneous bacterial peritonitis. *European Journal of Experimental Biology* 2014; 4(6): 81-85.
- 9.- Musskopf M. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Annals of hepatology* 2012; 11(6): 915-920.

- 10.-Acharya S. Difficult to treat spontaneous bacterial peritonitis. *Tropical Gastroenterology* 2013; 34(1): 7-13.
- 11.-Melcarne L. Factores pronósticos de mortalidad en la cirrosis hepática tras un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea. Estudio multicéntrico. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2018; 110(2): 94-101.
- 12.-Vladimirova S, Tarasova L, Sokol'skaia O, Cherepanova V. [C-reactive protein as a marker of the severity of an infectious process in acute myeloid leukemia patients with neutropenia]. *Terapevticheskii arkhiv.* 2013; 85(11):34–40. PMID: 24432597.
- 13.-Ranzani O, Zampieri F, Forte D, Azevedo L, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PloS one.* 2013; 8(3):e59321. doi: 10.1371/journal.pone.0059321 PMID: 23555017; PubMed Central PMCID: PMC3595283.
- 14.-Pieri G, Agarwal B, Burroughs A. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 2014; 27(2): 113.
- 15.-Makhlouf N, Morsy K, Mahmoud A, Hassaballa A. Diagnostic Value of Ascitic Fluid Lactoferrin, Calprotectin, and Calprotectin to Albumin Ratio in Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci* 2018; 7(2): 2618-2631.
- 16.-Lazzarotto C, Ronsoni M, Fayad L, Nogueira C, Bazzo M. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Annals of hepatology* 2013; 12(4): 431-439.
- 17.-Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32(2):297302.doi:10.1111/j.14783231.2011.02639.x.[PubMed][CrossRef]

- 18.-Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Ferguson JW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Liver Int.* 2015;35(2):502–9. doi: 10.1111/liv.12688.
- 19.- Iliaz Raim, Ozpolat T, Baran B, Demir K, Kaymakoglu S, Besisik F, Akyuz F, Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers. 2018;0 (0):2-6.
- 20.-Moreau N, Wittebole X, Fleury Y. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Death in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. *Shock.* 2018;49 (4):385-392.
- 21.-Kim M, Ahn J, Song J, The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One.* 2015;10 (7):4-9.
- 22.-Kwon J, Jang J, Kim Y. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterology* (2015) 15:146-151.
- 23.-Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
- 24.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2012.
- 25.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011. enero 2013 – marzo 2018.

26.-Marciano, S, Diaz, J, Dirchwolf M, Gadano, A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies 2019:11.

X ANEXO

ANEXO 1

“Razón proteína c reactiva/albúmina versus razón neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo.”

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____

1.3. Sexo: _____

1.4. Procedencia: _____

1.5 Ascitis: _____

1.6. Lactato: _____

1.7 Tiempo de enfermedad: _____

1.8 Plaquetopenia: _____

1.9 Clasificación Child-Pugh: _____

II DATOS DE VARIABLE DEPENDIENTE:

Peritonitis bacteriana espontánea:

Mortalidad Si () No ()

III DATOS DE VARIABLE INDEPENDIENTE:

Valor de la razón proteína C reactiva / albúmina:

Valor de la razón neutrófilo/linfocito:

PCR: _____ Albúmina: _____

Neutrófilo: _____ Linfocito: _____

SOLICITUD DE APROBACIÓN E INSCRIPCIÓN DE PROYECTO DE TESIS Y ASESOR

Señor Magister.

JOSE ANTONIO CABALLERO ALVARADO

Presidente del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina

Alvarado Rodríguez Sally Samy, identificada con ID: 000069682, alumna de la Escuela de Medicina Humana, con el debido respeto me presento y expongo:

Que siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, la sustentación de tesis, recurro a su despacho a fin de que se apruebe e inscriba mi proyecto de Tesis titulado:

“Razón proteína c reactiva/albúmina versus razón neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo”.

Asimismo informo que el docente Dr. Humberto Mariños Llajaruna (CMP: 49564, RNE: 21805), será mi asesor, por lo que solicito se sirva tomar conocimiento para los fines pertinentes.

Por lo expuesto, ruego a usted acceder a mi petición por ser de justicia.

Trujillo, 01 de febrero del 2019

.....

ID: 000069682

CONSTANCIA DE ASESORIA

Yo, Dr. Humberto Mariños Llajaruna, docente de la Escuela Profesional de Medicina Humana, de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, hago CONSTAR que brindé el asesoramiento correspondiente y he sido partícipe en el levantamiento de observaciones correspondiente en la tesis titulada: “Razón proteína C reactiva/albúmina versus razón neutrófilo/linfocito como predictor de mortalidad en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Regional Docente de Trujillo”, de la bachiller: Alvarado Rodríguez Sally Samy, de la Escuela Profesional de Medicina Humana, identificada con DNI: 47662376

Trujillo, 28 de mayo del 2020

.....
Dr. Humberto Mariños Llajaruna

CMP: 49564, RNE: 21805