



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN CIRRÓTICOS
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2017-2022**

**PRESENTADO POR
JHONATAN ALEXIS CENTURION PAREDES
ASESOR
RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**LIMA- PERÚ
2022**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN CIRRÓTICOS
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2017-2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADO POR
JHONATAN ALEXIS CENTURION PAREDES**

**ASESOR
DR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	3
1.4.1 Importancia	3
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	3
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	15
3.1 Formulación de hipótesis	15
3.2 Variables y su definición operacional	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1 Diseño metodológico	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas de recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	19
4.5 Aspectos éticos	20
CRONOGRAMA	21
PRESUPUESTO	22
FUENTES DE INFORMACIÓN	23
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La cirrosis hepática es una causa importante de carga para el sistema sanitario. Es la decimocuarta causa de muerte más común en todo el mundo. Esta patología conduce a una disfunción hepática alterando las funciones sintéticas y metabólicas del hígado hasta producir la insuficiencia total de las células hepáticas (1).

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis hepática y a menudo es el primer signo de descompensación; ocurre dentro de los 10 años de diagnóstico en la mitad de los pacientes con una mortalidad a 5 años del 44% (2). Otras complicaciones incluyen hemorragia por várices, ascitis, mayor riesgo de infección bacteriana, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, hernia umbilical, hidrotórax hepático y peritonitis bacteriana espontánea.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la más común y potencialmente mortal infección en pacientes con cirrosis hepática avanzada. Su prevalencia es tan alta como el 12% en pacientes hospitalizados mientras que se desarrolla en hasta el 3.5% de los pacientes que son tratados ambulatoriamente (3).

La aparición de multidrogoresistencia reduce la eficacia de un tratamiento antibiótico empírico para la PBE, lo que resulta en una prolongada hospitalización, así como una mayor utilización de la atención médica, uso de recursos, morbilidad y mortalidad en pacientes con PBE (4).

La mortalidad hospitalaria en estos pacientes puede alcanzar el 20% con alta tasa de recurrencia, la supervivencia al año después de un episodio es del 30-40% y del 20% a los dos años. La PBE es reconocida como un importante marcador de progresión de la enfermedad hepática, que podría ser decisiva en la gestión de enfermedad hepática avanzada (5). En Lima, en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, referente del país en manejo de pacientes

con hepatopatía, condición que lleva a los enfermos al desarrollo de hipoalbuminemia producto de la evolución de la enfermedad por el estado hipercatabólico y el compromiso nutricional que estos presentan, la peritonitis bacteriana espontánea es la segunda causa más frecuente de hospitalización en el servicio después de la infección de vías urinarias, con un volumen entre 15 y 20 pacientes de los aproximadamente 70 hospitalizados al mes, así mismo esta es una de las causas más frecuentes de mortalidad.

1.2 Formulación del problema

¿Es la hipoalbuminemia un factor de riesgo para peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante 2017-2022?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar a la hipoalbuminemia como factor de riesgo para peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante 2017-2022.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de hipoalbuminemia en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.

Determinar la frecuencia de hipoalbuminemia en pacientes cirróticos sin peritonitis bacteriana espontánea.

Asociar la frecuencia de hipoalbuminemia entre pacientes cirróticos según desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea.

Comparar las variables intervinientes, edad, sexo e insuficiencia renal aguda entre pacientes cirróticos según desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Consideramos de utilidad verificar la relación de la aparición de hipoalbuminemia con el riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea, en vista de la ausencia de estudios similares en nuestra realidad es que proponemos realizar esta investigación.

Establecer si la hipoalbuminemia es factor de riesgo para desarrollar peritonitis bacteriana espontánea permitirá tomar distintas medidas en el manejo de estos pacientes que busquen mejorar los niveles séricos de albumina de tal forma que se pueda mejorar el impacto que esta patología produce en los pacientes.

Esta investigación se lleva a cabo tomando en cuenta que la peritonitis bacteriana espontánea es una de las causas más frecuentes de ingreso en nuestro lugar de estudio y que no sólo genera grandes costos a la institución, sino también tiene un gran impacto en la calidad de vida y morbimortalidad de los pacientes, motivación que impulsa el desarrollo del presente estudio en procura de generar beneficios tanto para el paciente como para la propia institución.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, ya que el servicio donde se recolectarán los datos para la muestra y ejecución del presente proyecto de investigación requeridos están consignados en las historias clínicas y se contará con la autorización del servicio de Hígado para acceder a las mismas. La información será recolectada mediante un instrumento el cual será llenado con los datos obtenidos de las historias clínicas comprendidas en el periodo del estudio, se contará con el debido permiso por parte del jefe de servicio.

Asimismo, el desarrollo de este estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos económicos además de los recursos humanos que garantizará un

desarrollo adecuado de la investigación sin complicaciones, además se tiene un número significativo de pacientes con esta patología debido a ser un centro de referencia a nivel nacional, para obtener un adecuado análisis estadístico y de logística.

1.5 Limitaciones

Las limitaciones del estudio están en relación al correcto llenado que puedan tener las historias clínicas y la legibilidad de las mismas de donde serán obtenidos los datos para las fichas de recolección usadas para el análisis final y poder determinar si la hipoalbuminemia es o no un factor de riesgo de desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes con cirrosis hepática, con el volumen de historias clínicas que cuenta el servicio de estudio las limitaciones serán mínimas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Popoiag R et al., en Rumania, en 2021, determinaron los factores clínicos y biológicos que se asociaron con el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea y que predicen su aparición, por medio de un estudio retrospectivo donde se incluyó 216 pacientes con cirrosis hepática con una edad media de 61 años y siendo el 62% varones. Se recopilaron datos clínicos y de laboratorio de los pacientes quienes fueron divididos en un grupo de pacientes con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea y otro sin peritonitis bacteriana espontánea. El promedio de albumina sérica fue de 2.48 mg/dl en el grupo de pacientes con peritonitis bacteriana espontánea con una media de edad de 60 años y a predominio de género masculino, mientras que el promedio de albumina sérica fue de 2.69 mg/dl en el grupo de pacientes sin peritonitis bacteriana espontánea con una media de edad de 50 años a predominio de género masculino, asociando de manera estadísticamente significativa a la hipoalbuminemia con el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea (6).

Kumar R et al., en Arabia, en 2017, estudiaron la relación de la peritonitis bacteriana espontánea y el gradiente de albúmina de ascitis sérica, por medio de un estudio observacional prospectivo en 55 pacientes con enfermedad hepática crónica de edad promedio de 58 años siendo el 69% varones; los pacientes se dividieron en un grupo A: con ascitis cirrótica, y un grupo B: con peritonitis bacteriana espontánea. Los síntomas de presentación más comunes de los pacientes con PBE fueron un aumento de la ascitis refractaria al tratamiento 90%, seguido de edema periférico 80%. Los niveles de albúmina en suero y ascitis fueron más bajos en el Grupo B, 2.54 ± 0.33 y 0.43 ± 0.23 g/dl, respectivamente en comparación con Grupo A, 2.85 ± 0.36 y 0.91 ± 0.31 g/dl, respectivamente y la diferencia fue estadísticamente significativa (7).

Bushan R et al., en 2017, evaluaron la incidencia de PBE en pacientes con enfermedad hepática crónica y su correlación con el grado de albúmina sérica; se

seleccionaron un total de 60 pacientes, cuyo promedio de edad era de 42 años y el 53% de sexo masculino para el estudio quienes fueron divididos en dos grupos; con o sin peritonitis bacteriana espontánea. La incidencia máxima de la enfermedad se encontró entre 31 y 50 años de edad. El valor de albúmina sérica en PBE fue 2.50 ± 0.31 g/dl cuando se comparó con el grupo sin PBE de 2.85 ± 0.39 . La diferencia fue significativa con un valor de $p < 0.05$ asociando directamente el desarrollo de PBE con el nivel de albumina del paciente (8).

Sajjad A et al., en 2016, en un estudio transversal realizado en Medical Salas del hospital Mayo, desde 2010 hasta enero de 2011, tuvo un total de 110 pacientes cirróticos hospitalizados que tenían albúmina sérica $< 3,5$ g/dl en sus investigaciones iniciales. De 110 pacientes en estudio, 60 eran del sexo masculino (54,5%) y 50 eran mujeres (45,5%). Total 54 pacientes (49,1%) tenían PBE. Los pacientes con PBE eran mayores ($52,6 \pm 12,8$ años) en comparación con los demás. Entre los que tenían PBE, 38 (70%) pacientes tenían > 40 años de edad. El VHC fue la etiología más frecuente de cirrosis 59 (54 %) y no viral en 12 (11%). Concluyendo que la PBE es una complicación frecuente de la cirrosis y su frecuencia es mayor en aquellos pacientes cirróticos que también tienen hipoalbuminemia (< 3.5 g/dl) (9).

Yuan W et al., en 2018, en un estudio retrospectivo, analizaron los datos clínicos de 195 pacientes con cirrosis hepática complicada con PBE (grupo de estudio), desde marzo de 2014 hasta marzo de 2018 en el Hospital General de la Universidad Médica de Tianjin, China y 195 pacientes sin cirrosis hepática complicada con PBE (grupo de control). Se utilizaron análisis de regresión logística univariante y multivariante para factores de riesgo independientes para la ocurrencia de PBE. La clasificación de Child-Pugh, la proteína C reactiva, los leucocitos en líquido ascítico, la albúmina sérica, la hemorragia digestiva alta, la encefalopatía hepática y la hiponatremia están relacionados con la aparición de PBE (10).

Muhammad S et al., en 2021, en un estudio transversal en el Hospital Rawalakot Azad Cachemira de 112 pacientes, 59 (52.7%) eran hombres y 53 (47.3%) mujeres. La edad media general de los pacientes fue de 43 años, mientras que los pacientes

masculinos y femeninos tenían 47 y 39 años, respectivamente. El número de pacientes clasificados en clase B y Child Pugh clase C fue de 50 (44,6 %) y 62 (55,4 %), respectivamente. La prevalencia de peritonitis bacteriana espontánea fue de 48 (42,9%). De 48 pacientes con PBE, 29 (60,4%) eran hombres y 19 (39,6%) mujeres. La prevalencia de PBE se observó en 13 (27,1%) casos de Clase B y 35 (72,9%) de Clase C (Child-Pugh) respectivamente. En el presente estudio, la prevalencia de PBE fue de 42,9%. este estudio reveló una mayor prevalencia de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Además, se encontró una asociación significativa entre la peritonitis bacteriana espontánea y la clase C de la escala Child Pugh (11).

Farha S et al., en 2017, estudió a 200 pacientes, de los cuales 114 eran hombres y 94 mujeres con edad media de 49,19 años. 110 casos clasificados en Child Pugh clase C y 90 en clase B. Entre las comorbilidades HTA y DM, se observó en el 9%. Además, PBE se vio en 60 casos (30%). PBE se vio en 36 hombres (31,58%) y 24 mujeres (16,44%). cuando la PBE se comparó con respecto a los grupos de edad no revelan ninguna diferencia significativa ($p= 0.68$). Sin embargo, se observó una diferencia significativa cuando se observó PBE en diferentes clases de Child pugh; donde del total de 60, hubo 44 (40%) en Clase C y 16 (17,78%) en la clase B con un valor de p de 0,02, esto en relación al nivel de albumina más bajo de los pacientes con Child pugh C (12).

Zhaohui B et al., en 2019, en el Hospital del Comando de Teatro del Norte Registro pacientes cirróticos ingresados entre enero de 2010 y febrero de 2019. Completando 2376 pacientes incluidos con cirrosis, pero sin EH al ingreso, 113 (4.8%) desarrollaron EH manifiesta durante las hospitalizaciones. El nivel de albumina fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EH manifiesta. El AUC del nivel de ALB para predecir el desarrollo de EH manifiesta fue 0.770 (95 % IC = 0,752–0,787, $p < 0,0001$). De los 183 pacientes incluidos con cirrosis y EH manifiesta al ingreso, 20 (10,9%) fallecieron durante la hospitalización.

El nivel de albumina fue un factor de riesgo independiente para+ PBE. El área bajo

la curva del nivel de albumina para predecir la muerte fue de 0,737 (IC del 95% = 0.667–0.799, $p = 0.0001$) (13).

Roxana P et al., en 2021, en su estudio retrospectivo, incluyeron 216 pacientes con cirrosis hepática en el Emergency County Clinical Hospital of St. Apóstol Andrés en Constanta, Rumania. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Un grupo de pacientes con PBE y otro sin PBE. La edad media de los pacientes fue de 61.25 ± 10.67 años, El análisis de regresión logística univariante mostró que había una asociación entre parámetros biológicos, como leucocitos séricos, recuento de plaquetas, bilirrubina total y nivel sérico de albúmina (14).

Amoako D et al., realizaron un estudio transversal con 103 pacientes ingresados en el bloque médico del Hospital Universitario Korle-Bu, la edad media fue de 43.5 ± 12.2 años. Hubo cincuenta y ocho pacientes masculinos. La prevalencia de PBE fue de 25.24%. Se encontró que la ascitis severa, el INR prolongado y la hipoalbuminemia son predictores independientes de PBE (15).

2.2 Bases teóricas

Ascitis

La ascitis es el primer evento de descompensación de los pacientes con cirrosis hepática, entre 5% a 10% de pacientes con cirrosis hepática compensada desarrollan ascitis por año. El desarrollo de ascitis en los pacientes se asocia con una reducción en la supervivencia a 5 años del 80 % al 30 %, se debe en parte a que los pacientes con ascitis son más propensos al desarrollo de complicaciones adicionales, infecciones bacterianas, alteraciones electrolíticas, síndrome hepato renal, alteraciones nutricionales y en consecuencia estos tienen un mayor declive clínico. Los pacientes con cirrosis hepática que desarrollen ascitis clínicamente significativa y complicaciones relacionadas a esta deben ser considerados para derivación a un centro con manejo especializado. los eventos patogénicos implicados en el desarrollo y que son de importancia para su adecuado manejo son la retención de sodio a nivel renal, el llenado arterial y venoso insuficiente y la

hipertensión portal producida por la enfermedad (16).

La ascitis se desarrolla como complicación en la enfermedad hepática avanzada producida por algunos mecanismos fisiopatológicos como, aumento de la presión en el hígado debido a la fibrosis (hipertensión portal) y además el deterioro de la función hepática, lo que hace que los niveles de ciertas proteínas siendo la albumina la más importante sean más bajos a nivel sérico, mecanismos que contribuyen al acumulo progresivo de líquido dentro de la cavidad peritoneal denominado ascitis (17).

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la complicación más común entre pacientes con cirrosis hepática descompensada. La PBE puede conducir a un riesgo cuatro veces mayor de padecer a corto plazo mortalidad, readmisión temprana hospitalaria y aumento de la carga sanitaria a las distintas instituciones de salud. A pesar del reconocimiento y tratamiento temprano de acuerdo con las

directrices establecidas por las distintas sociedades internacionales de Hígado, la tasa de mortalidad de los pacientes a los 90 días se ha mantenido alta; este mal resultado se atribuye en gran medida a ciertos factores como la aparición de organismos multirresistentes como agentes causales, uso indiscriminado de antibióticos y organismos grampositivos como agentes causales en pacientes con PBE (18).

La peritonitis bacteriana espontánea como una de las infecciones bacterianas más frecuentes en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Tiene una incidencia reportada que varía entre un 7% a 30% en pacientes hospitalizados con cirrosis y que cursan complicados con ascitis, representando una de sus principales complicaciones. Los tratamientos en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea de acuerdo a los reportes sanitarios aún son deficientes, ya que la insuficiencia renal aguda, la insuficiencia hepática aguda sobre crónica y la muerte ocurren hasta en 54%, 60% y 40% de los pacientes, respectivamente, a mediano y

corto plazo (19).

La teoría del intestino permeable sugiere que la peritonitis bacteriana espontánea es una complicación producida por la translocación de bacterias entéricas a través del sistema circulatorio hacia el líquido ascítico. Los tres principales mecanismos que apoyan esta teoría entre pacientes con cirrosis avanzada son el aumento de la permeabilidad intestinal, disbiosis intestinal y concentración reducida de inmunoglobulinas en la cavidad peritoneal propio de los pacientes con cirrosis descompensa (20).

El aumento de la permeabilidad intestinal se produce como resultado de la hipertensión portal, que conduce a edema intestinal y posterior debilitamiento de las uniones estrechas, particularmente entre pacientes con ascitis. Junto con el aumento de la permeabilidad intestinal y la disbiosis, en algunos pacientes con cirrosis avanzada se ha demostrado que tienen inmunoglobulinas peritoneales reducidas y alteración de la opsonización de organismos entéricos translocados, lo que conduce a un mayor riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana en estos pacientes (21).

El diagnóstico de PBE requiere la presencia de >250 leucocitos polimorfonucleares/mm³ en el estudio del líquido ascítico después de paracentesis diagnóstica o evaotoria. Si se diagnostica al paciente con PBE, se debe iniciar de manera inmediata la terapia antibiótica empírica. Esta terapia a pesar de ser empírica debe distinguir entre infecciones adquiridas en la comunidad e infecciones nosocomiales para la elección correcta de antibiótico. Aquellos pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal deben considerarse la prevención primaria por el aumento de riesgo para desarrollo de PBE y aquellos que se recuperan de la PBE deben considerar la prevención secundaria individualizando cada paciente (22).

El riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea aumenta con el deterioro de la enfermedad hepática expresada como bilirrubina $> 3,2$ mg/dl, Plaquetas < 95 000/mm³, Así mismo cada punto adicional en la escala MELD aumenta el riesgo

de su desarrollo en un 11%. Además, se ha demostrado que el riesgo es mayor en pacientes con concentración de proteínas en líquido ascítico $< 1,5$ mg/ml y en casos de hemorragia por várices esofágicas. La aparición de PBE se asocia frecuentemente con una respuesta inmune alterada en pacientes con cirrosis, manifiesta por la actividad reducida de los leucocitos mononucleares y la deficiencia de los componentes del complemento en el torrente sanguíneo, especialmente en el líquido ascítico. También existen factores iatrogénicos como la técnica de paracentesis tanto diagnóstica como evacuatoria, el riesgo de desarrollar PBE con el uso de los inhibidores de la bomba de protones aun es controversial (23).

Existen predictores reportados de mal pronóstico entre pacientes con cirrosis descompensada por PBE incluyen shock séptico, mala reserva hepática y PBE en cuyo manejo para la prevención de insuficiencia renal aguda a la terapia antibiótica se asocia la administración endovenosa de albumina a dosis establecida por las distintas guías (24).

Albumina

La albúmina sérica humana es una proteína que, en el plasma sanguíneo, puede alcanzar concentraciones en torno a 35-50 gr por litro en condiciones de una persona saludable. Esta proteína tiene un peso de 65 kDa se sintetiza por los hepatocitos en el hígado y cumple múltiples funciones dentro del organismo. La albúmina aporta hasta el 75% de la presión oncótica plasmática que mantiene la homeostasis del cuerpo y ha demostrado ser una proteína multifuncional en los distintos sistemas (25).

La albúmina es la proteína más abundante en la sangre humana y los estudios de investigación ha identificado una amplia gama de los roles y mecanismos de esta proteína en la modificación de un cuadro inflamatorio, manteniendo la integridad del endotelio vascular de venas y arterias tanto de la macro como micro circulación y el equilibrio ácido-base que se debe mantener para el correcto funcionamiento de órganos e sistemas, y ligando compuestos endógenos y exógenos para su metabolismo y excreción. La albúmina puede ofrecer protección contra los procesos

inflamatorios y el daño asociado a microcirculación y los distintos tejidos afectados. La albúmina participa también como la molécula transportadora en la distribución y eliminación de fármacos. La cinética de la albúmina implica la fuga transcapilar y degradación, que conduce a hipoalbuminemia, que se asocia con peores resultados en un amplio espectro de condiciones (26).

Hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia se asocia con complicaciones cardiovasculares y todas las demás causas de mortalidad que esta implica además de deterioro de las condiciones clínicas generales de los pacientes. Se recomienda mantener el nivel de albúmina sérica $\geq 3,8$ g/dl. La albúmina tiene una serie de importantes funciones fisiológicas como la regulación de la osmótica presión y transporte de lípidos, ácidos biliares y metales iones, Por lo tanto, en el caso de hipoalbuminemia, estas funciones son deficientes provocando múltiples complicaciones. Se sugiere que la albúmina sérica baja sea uno de los criterios clave para el diagnóstico clínico de peritonitis bacteriana espontanea. Existen factores independientes que pueden afectar los niveles de albúmina tales, como la edad, el sexo, índice de masa corporal (IMC), anemia y enfermedades crónicas como la presencia de diabetes mellitus, que es un importante contribuyente a la hipoalbuminemia y este a su vez con enfermedades relacionadas (27).

Históricamente desde hace muchos años a través de múltiples estudios se ha demostrado que el papel de la albúmina en el tratamiento de diversos estados patológicos es beneficioso, uno de los más estudiados es su empleo en pacientes cirróticos descompensados. La albúmina sérica baja es un predictor de mortalidad y malos resultados en los cirróticos (28).

Impacto de la hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia de los pacientes cirróticos de acuerdo a los estudios de las sociedades internacionales para el estudio del hígado se debe al estado inflamatorio en el que se encuentran estos pacientes. También, puede ser causada por el daño producido en los hepatocitos produciendo disminución de la síntesis de

albúmina, insuficiencia de aminoácidos necesarios para su producción y aumento de la excreción de esta muchas veces producida por el daño renal que acompaña a estos pacientes. La hipoalbuminemia se ha estudiado durante décadas siendo hasta el momento discutido su manejo por la complejidad de sus funciones (29).

Las infecciones son el desencadenante más común de la hipoalbuminemia de fase aguda. Distinguir entre el desarrollo apropiado de hipoalbuminemia para controlar la infección y la fuga capilar excesiva es un desafío, por lo que el tratamiento a menudo se enfoca sobre abordar la causa subyacente sin reemplazar la albúmina. Los efectos de la albúmina en enfermedades infecciosas son predominantemente indirectas y la hipoalbuminemia puede reflejar la mala salud del paciente. Del mismo modo, es probable que los pacientes críticamente enfermos tengan algunos defectos inmunomediados que no son secundarios a la hipoalbuminemia y, en general, parece que la hipoalbuminemia es un reflejo de una enfermedad o una inflamación relacionada con la noxa (30).

Existe la plausibilidad biomecánica de un vínculo entre la hipoalbuminemia y el aumento de los riesgos de infecciones primarias y secundarias, aunque no se dispone de pruebas directas para establecer relaciones causales. La mayor parte de la evidencia *in vitro* de un efecto inmunomodulador directo de albúmina es antigua, Sin embargo, la fisiología de la albumina juega un papel fundamental tanto en una respuesta inmune efectiva del huésped a los patógenos como en el efecto devastador de la desregulación inmune caracterizada por la tormenta de citocinas (31, 32).

2.3 Definición de términos básicos

Cirrosis hepática: Etapa tardía de cicatrización del hígado producto de enfermedades hepáticas, como la hepatitis y el alcoholismo crónico, caracterizada por fibrosis y nódulos de regeneración (5, 38, 39).

Hipoalbuminemia: Valores de albumina sérica en niveles inferiores a 3.5 g/dl (7,

40).

Peritonitis bacteriana espontánea: Infección de líquido ascítico en ausencia de algún foco abdominal caracterizado por recuento de polimorfonucleares en líquido ascítico $> 250/\text{mm}$ o más, independientemente del resultado del cultivo (8, 36, 37).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general

La hipoalbuminemia es factor de riesgo para desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos del Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2017-2022.

Hipótesis específicas

La hipoalbuminemia es una condición frecuente en pacientes cirróticos.

La peritonitis bacteriana espontánea es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes cirróticos.

3.2 Variables y su definición operacional

Variables	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Dependiente	Infección del líquido ascítico	Cualitativa	Líquido ascítico	Nominal	Sí (PMN>250) No (PMN<=250)	Historia clínica
Peritonitis bacteriana espontánea						
Independiente	Disminución de valores de albumina	Cualitativa	Nivel sérico	Nominal	-Sí (Albumina < 3.5) -No (Albumina=> 3.5)	Historia clínica
Hipoalbuminemia						
Intervinientes	Deterioro agudo de función renal	Cualitativa	Sangre periférica	Nominal	Sí (delta creatinina > 0.5) No (delta creatinina <= 0.5)	Historia clínica
Insuficiencia renal aguda						
Sexo	Determinado por los genes	Cualitativa	Caracteres sexuales secundarios	Nominal	Masculino femenino	Documento nacional de identidad
Edad avanzada	Edad mayor a 65 años	Cualitativa	Años	Nominal	Sí (>65 años) No (<=65 años)	Documento nacional de identidad

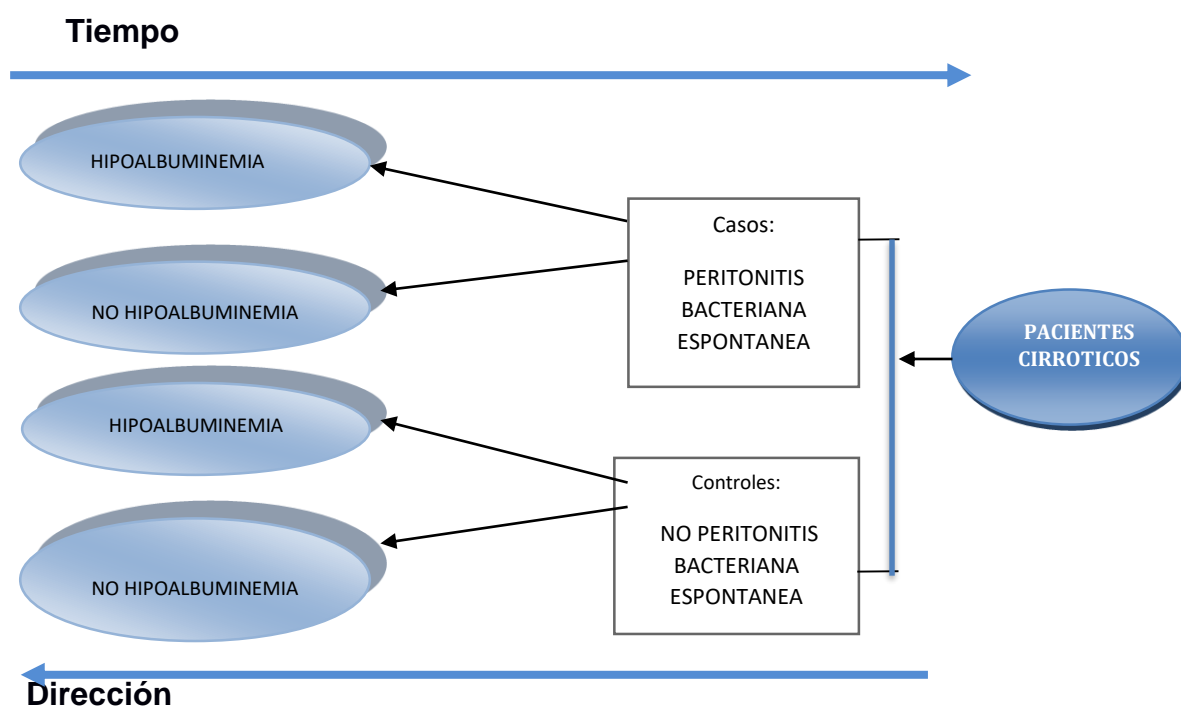
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Estudio

Observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

Diseño específico: Casos y controles



4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Población de estudio

Pacientes con cirrosis hepática descompensada en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins periodo 2017 – 2022.

Criterios de inclusión (casos)

Pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.

Los que tienen cirrosis hepática y ascitis.

Pacientes con edad entre 18 y 59 años.

De ambos sexos.

Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de inclusión (controles)

Pacientes sin peritonitis bacteriana espontánea.

Los que tienen cirrosis hepática y ascitis.

Pacientes con edad entre 18 y 59 años.

De ambos sexos.

Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de exclusión

Pacientes con falla renal.

Los que tienen diabetes *mellitus*.

Pacientes con hipertensión arterial.

Con infección por VIH.

Pacientes con carcinoma hepatocelular.

Tamaño de la muestra

Se utilizará la siguiente formula ⁽²²⁾:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$p_2 + r p_1$$

$$P = \frac{p_1 + r p_2}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$$d = p_1 - p_2$$

$$Z_{\alpha/2} = 1,96 \text{ para } \alpha = 0.05$$

$$Z_{\beta} = 0,84 \text{ para } \beta = 0.20$$

$$P_1 = 0.90 \text{ (Ref. 8)}$$

$$P_2 = 0.58 \text{ (Ref. 8)}$$

$$R: 1$$

$$n = 32$$

Casos (PBE): 32 pacientes.

Controles (No PBE): 32 pacientes.

Muestreo: Probabilístico.

4.3 Técnicas de recolección de datos

La técnica de recolección de datos será por revisión de historias clínicas. Se presentará una solicitud de permiso dirigida al director del Hospital y jefe del servicio de Hígado para la ejecución del proyecto de investigación luego se incluirán en el estudio a los pacientes con diagnóstico cirrosis hepática complicada de acuerdo al diagnóstico consignado en la historia clínica en el servicio de hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins periodo 2017 – 2022 la revisión se llevara a cabo en el área de archivo por el investigador en el turno tarde, para luego proceder a seleccionar a los pacientes según los hallazgos del estudio de líquido ascítico compatible con peritonitis bacteriana espontánea para distribuirlos en el grupo de casos aquellos pacientes que tengan >250 pmn/ml³ en estudio de líquido ascítico y formaran el grupo de controles aquellos que no esto se realizara por medio de muestreo aleatorio simple.

Se analizarán los expedientes clínicos de interés identificados por el diagnóstico de egreso del paciente para recabar los datos de los valores de la albumina sérica a fin de caracterizar la variable hipoalbuminemia, estos datos serán recolectados por el investigador en el turno tarde durante tres meses.

Se recolectarán los datos correspondientes a las variables intervinientes y esta información será registrada en la ficha de recolección de datos (Anexo2) en un tiempo aproximado de 20 minutos cada una, también serán registradas en esta los datos de las variables dependiente e independiente; para luego realizar el análisis de los mismos. Esta ficha de recolección de datos contiene la información correspondiente a la variable dependiente, independiente y de las variables intervinientes a través de preguntas cerradas.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos de las variables en estudio serán sometidos a un análisis estadístico; el cual se realizará mediante el programa estadístico SPSS 26 año 2020.

Una vez extraídos los valores que corresponden a las variables de nuestro estudio, procederemos al análisis descriptivo de los mismos. Para variables categóricas se expresará el porcentaje que representan del total, y se expresará en una tabla de frecuencias.

Para las variables numéricas se optará por un método de análisis en base a:

- a). Medidas de tendencia central: media, mediana.
- b). Medidas de dispersión: desviación estándar, varianza.

Se aplicará la prueba estadística de chi cuadrado; además se realizará el cálculo del Odds ratio el cual se obtendrá dividiendo el número de pacientes con PBE e hipoalbuminemia sobre los pacientes con PBE sin hipoalbuminemia con lo que se podrá determinar si la hipoalbuminemia es factor de riesgo de peritonitis bacteriana

espontanea si el valor obtenido del Odds ratio es >1 , con una significancia estadística del 95% ($p < 0.05$).

4.5 Aspectos éticos

El desarrollo de la investigación no tiene algún conflicto de interés, se cuenta con autorización del servicio de hígado, así como el de la institución para poder recolectar los datos de las historias clínicas.

La investigación no requiere consentimiento informado sin embargo se mantendrá la confidencialidad de los datos obtenidos en las fichas de recolección de datos tomando en cuenta la Declaración de Helsinki (33) y la Ley General de Salud del Perú (34).

CRONOGRAMA

Fases	2021-2022											
	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Redacción final del plan de investigación	X	X	X									
Aprobación del plan de investigación				X	X							
Recolección de datos						X						
Procesamiento y análisis de datos							X					
Elaboración del informe								X				
Correcciones del trabajo de investigación									X			
Aprobación del trabajo de investigación										X	X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

PERSONAL	COSTOS	COSTO TOTAL
Corrector	700	1700
Analista estadístico	1000	
SERVICIOS		
Impresiones	300	
Internet	200	700
Fotocopias	100	
Movilidad	200	
INSUMOS		
Papel	200	
Folder	100	1350
Lapicero	50	
PC	1000	
OTROS		
	150	150
Total		3900

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Perez A. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatic cirrhosis in the military central hospital. *Annals of Hepatology* 2020; 19: 1–28.
2. Zain M. Prevalence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients with Ascites and Its Pattern in Aswan University Hospital. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 81 (2); 2020: 1444-1448.
3. Shi L, Wu D, Wei L et al. Nosocomial and Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with liver cirrhosis in China: Comparative Microbiology and Therapeutic Implications. *In Sci Rep* 2017; 7: 46025-28.
4. Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatol Int* 2018; 12(1):24-33.
5. Iyyanna G, Manjunath F, Ng T. Prospective study of bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid versus delayed inoculation for the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2017; 6(2):15-20.
6. Popoiag R. Predictors of spontaneous bacterial peritonitis in Romanian adults with liver cirrhosis: Focus on the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Experimental and therapeutic medicine* 2021; 22: 983.
7. Kumar R. To study the relation between spontaneous bacterial peritonitis and serum ascitis albumin gradient in chronic liver disease patients. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(8):3654-3658.
8. Bushan R. Spontaneous bacterial peritonitis: risk factors and relationship to serum-ascites albumin gradient in chronic liver disease patient *International Journal*

of Medical Research and Review 2017; 9(4):13-17.

9. Ahmad S. Frequency of spontaneous bacterial peritonitis in hospitalized patients with cirrhosis and hypoalbuminemia. JSZMC 2016;7(1):919-921.

10. Wang Y. Analysis of Risk Factors for Patients with Liver Cirrhosis Complicated with Spontaneous Bacterial Peritonitis. Iran J Public Health. 2018 Dec; 47(12): 1883–1890.

11. Saeed F. Frequency of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients with Hypoalbuminemia. Proceeding S.Z.P.G.M.I. Vol: 31(1): pp. 23-27, 2017.

12. Siddique M. Prevalence of Spontaneous Bacteria Peritonitis in Patients with Hypoalbuminemia and Cirrhosis. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences 15(9):2943-2947.

13. Bai Z. Association of serum albumin level with incidence and mortality of overt hepatic encephalopathy in cirrhosis during hospitalization. Ther Adv Gastroenterol 2019, Vol. 12: 1–14.

14. Popoiag R. Predictors of spontaneous bacterial peritonitis in Romanian adults with liver cirrhosis: Focus on the neutrophil – to - lymphocyte ratio, Experimental and Terapeutic Medicine; 2021.

15. Duah A. Prevalence and predictors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites admitted at medical block in Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana; Pan African Medical Journal Volume 33, Article 35, 2019.

16. Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. J Hepatol 2019; 70:398-411.

17. Grace Z, Spontaneous Bacterial Peritonitis, JAMA. 2021;325(11):1118.
18. Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. J Hepatol 2019; 70:398-411.
19. Sebastian M. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies; Hepatic Medicine. 2019; 11: 13–22.
20. Niu B, Kim B, Limketkai BN, et al. Mortality from spontaneous bacterial peritonitis among hospitalized patients in the USA. Dig Dis Sci 2018; 63:1327-33.
21. Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized controlled clinical trial. Hepatology 2017; 63:1299-309.
22. Do S, Recent Update in the Management for the Complications of Portal Hypertension in Liver Cirrhosis, The Korean Journal of Gastroenterology 2018; 72(2): 56-63.
23. Karolina A, Spontaneous bacterial peritonitis – therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria, Clin Exp HEPATOL 2018; 4, 4: 224–231.
24. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis antibiotic treatment in the era of multi-drug resistance pathogens: a systematic review. World J Gastroenterol 2017; 23:4654-60.
25. Kurt G, Albumin Substitution in Decompensated Liver Cirrhosis: Don't Forget Zinc, Nutrients 2021, 13, 4011.
26. Melia D. Post, B. Human albumin solutions in intensive care: A review. J. Intensiv. Care Soc. 2020, 1751143720961245.

27. Halil B, Hypoalbuminemia and Related Factors in Hemodialyzed Patients: A Study of Six Centers in Turkey, *Med Bull Haseki* 2019;57:421-428.
28. Saqib W. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective, *Journal Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017 Jan; 7(1): 8–14.
29. Zaccherini G. Albumin Administration is Efficacious in the Management of Patients with Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Hepatic Med. Évid. Res*. 2020; 12: 153–172.
30. Fernández J. Efficacy of Albumin Treatment for Patients with Cirrhosis and Infections Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 18: 963–973.e14.
31. China L. Albumin Counteracts Immune-Suppressive Effects of Lipid Mediators in Patients with Advanced Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 16: 738–747.
32. García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.
33. Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2015; 6(1): 125-145.
34. Soberón G. Ministerio de Salud del Perú. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S. N° 007-98-SA. Perú: 2012.
35. Lwanga SK, Lemeshow S. Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios. Manual práctico. Ginebra: OMS.;1991.
36. Ruiz García S, Malca Atoche J, Valderrama Ascoy J, Aguilar Saldaña G, Castillo Núñez L. Predictores de infección y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática

en el hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo, Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019.

37. Prieto JE, Sánchez S, Prieto RG, Rojas EL, González L, Mendivelso F. Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología en la ciudad de Bogotá D.C. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2016.

38. Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018.

39. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol*. 2020.

40. Benmassaoud A, Freeman SC, Roccarina D, Plaz Torres MC, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Tratamiento para la ascitis en pacientes adultos con cirrosis hepática descompensada: un metaanálisis en red. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>¿Es la hipoalbuminemia factor de riesgo para desarrollar peritonitis bacteriana espontánea en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2017 - 2022?</p>	<p>General: Determinar si la hipoalbuminemia es factor de riesgo para peritonitis bacteriana espontánea en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2017 – 2021.</p>	<p>(H1) La hipoalbuminemia es factor de riesgo para desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos del Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2017 – 2022.</p>	<p>Tipo: Cualitativo Observacional, analítico, transversal, retrospectivo. Casos y controles</p>	<p>Todos los pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2017 – 2022.</p>	
	<p>Específicos: Determinar la frecuencia de hipoalbuminemia en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea. Determinar la frecuencia de hipoalbuminemia en pacientes cirróticos sin peritonitis bacteriana espontánea. Asociar la frecuencia de hipoalbuminemia entre pacientes cirróticos según desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. Comparar las variables intervinientes, edad, sexo y falla renal aguda entre pacientes cirróticos según el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea.</p>	<p>La hipoalbuminemia es una condición frecuente en pacientes cirróticos del Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. La peritonitis bacteriana espontánea es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes cirróticos del Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.</p>			

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha N.º

o VARIABLES INTERVINIENTES:

Edad avanzada: Sí () No ()

Sexo: Masculino () Femenino ()

Insuficiencia renal aguda: Sí () No ()

II.- VARIABLE INDEPENDIENTE:

Albumina sérica: _____

Hipoalbuminemia: Sí () No ()

III.- VARIABLE DEPENDIENTE:

Estudio de líquido ascítico: _____

Peritonitis bacteriana espontánea: Sí () No ()