



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES  
CIRRÓTICOS CON INFECCIONES BACTERIANAS  
INTERCURRENTES  
CASOS DEL HOSPITAL NAVAL DE LIMA, 2010-2013**

PRESENTADA POR  
**ANA SÁENZ LUZA**

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
GASTROENTEROLOGÍA**

LIMA – PERÚ

2014



**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/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTÍN DE PORRES

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN  
PACIENTES CIRRÓTICOS CON INFECCIONES  
BACTERIANAS INTERCURRENTES  
CASOS DEL HOSPITAL NAVAL DE LIMA, 2010-2013**

**TESIS**

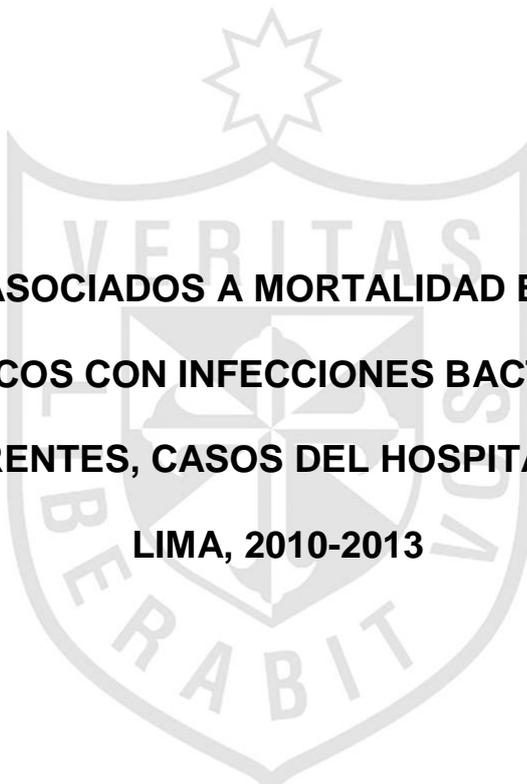
**PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADA POR**

**ANA SÁENZ LUZA**

**LIMA-PERÚ**

**2014**



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES  
CIRRÓTICOS CON INFECCIONES BACTERIANAS  
INTERCURRENTES, CASOS DEL HOSPITAL NAVAL DE  
LIMA, 2010-2013**

**Asesor:**

**Dr. Pablo Muñoz Garay, médico gastroenterólogo, jefe del Servicio de Gastroenterología del hospital Naval.**

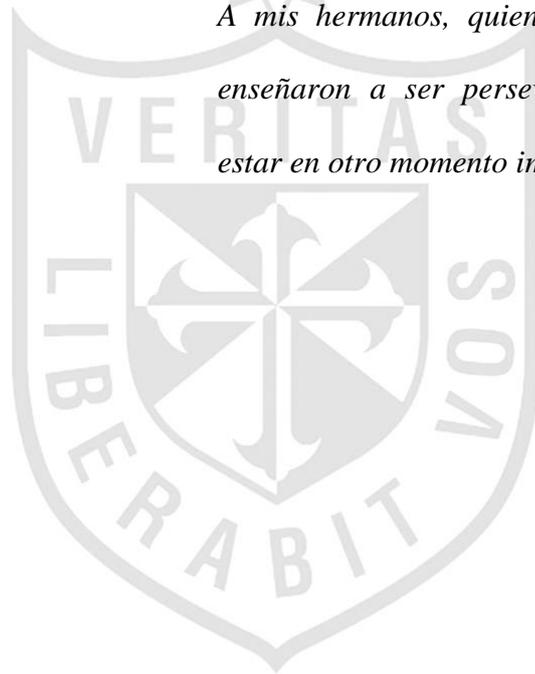
**Miembros del Jurado:**

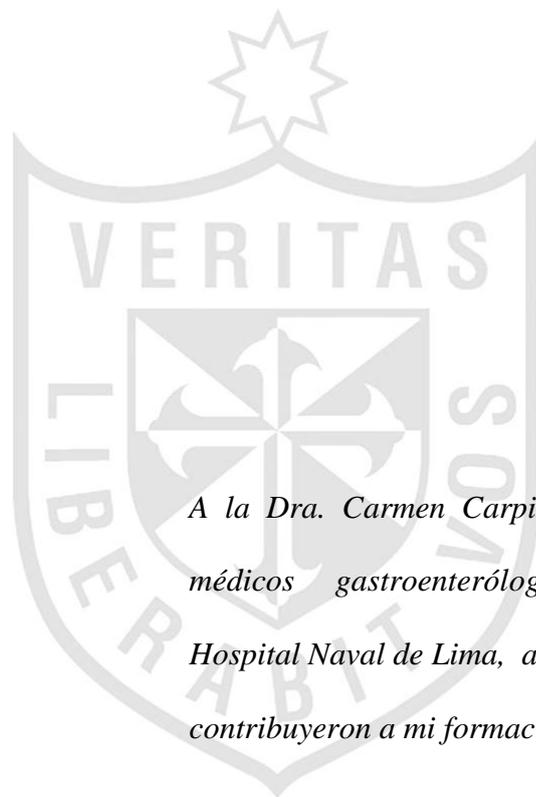
- **Dra. Milagros Dávalos Moscol, médico gastroenterólogo, jefe del Servicio de Aparato Digestivo del hospital Edgardo Rebagliati Martins.**
- **Dr. Julio Espinoza García, médico gastroenterólogo, jefe del Servicio de Gastroenterología del hospital de las Fuerzas Armadas del Perú.**
- **Dr. Pablo Muñoz Garay, médico gastroenterólogo, jefe del Servicio de Gastroenterología del hospital Naval.**

*A Dios, por darme las fuerzas y la vida*

*A mis padres, por inculcarme el deseo de superarme cada día y ser ellos los responsables de este logro; gracias por los consejos que han sido de gran ayuda para mi vida*

*A mis hermanos, quienes con su amor me enseñaron a ser perseverante, gracias por estar en otro momento importante de mi vida*





*A la Dra. Carmen Carpio Guzmán, y a los  
médicos gastroenterólogos asistentes del  
Hospital Naval de Lima, amigos y maestros que  
contribuyeron a mi formación como especialista*

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
Título	ii
Asesor y miembros del jurado	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimiento	v
Índice	vi
Índice de tablas y gráficos	vii-viii
Resumen	ix
Abstract	x
Introducción	1
Capítulo I. Marco teórico	
Antecedentes	4
Bases teóricas	9
Capítulo II. Metodología	
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión	23
Operacionalización de variables	24
Capítulo III. Resultados	27
Capítulo IV. Discusión, Conclusiones y Recomendaciones	
Discusión	44
Conclusiones	50
Recomendaciones	51
Referencias Bibliográficas	53
Anexos	59

## ÍNDICE DE CUADROS Y GRÁFICOS

	Pág.
Cuadro N° 01: Características epidemiológicas	28
Cuadro N° 02: Etiología de la cirrosis hepática	30
Cuadro N° 03: Causa de hospitalización	32
Cuadro N° 04: Infecciones bacterianas intercurrentes	33
Cuadro N° 05: Distribución de las infecciones bacterianas intercurrentes en la cirrosis hepática según sexo.	34
Cuadro N° 06: Agente etiológico de las infecciones bacterianas intercurrentes	36
Cuadro N° 07: Infecciones bacterianas intercurrentes en cirróticos y mortalidad asociada	38
Cuadro N° 08: Factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes	40
Cuadro N° 09: Número de episodios, tiempo de diagnóstico y de hospitalización en cirróticos con infección bacteriana intercurrente	42
Cuadro N°10: OR de factores asociados a mortalidad en cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes	43
Gráfico N° 01: Pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes distribución según sexo	27
Gráfico N° 02: Pacientes cirróticos con infección bacteriana intercurrente. Distribución según grupos etarios	29
Gráfico N° 03: Etiología de la cirrosis hepática en pacientes con infecciones bacterianas intercurrentes	30
Gráfico N° 04: Pacientes cirróticos con infecciones intercurrentes. Forma de ingreso	31
Gráfico N°05: Infecciones bacterianas intercurrentes según sexo	35
Gráfico N° 06: Distribución de las infecciones bacterianas intercurrentes en cirróticos. Agente etiológico	36
Gráfico N° 07: Infecciones bacterianas intercurrentes en cirróticos. Condición de egreso.	37

Gráfico N° 08: Mortalidad asociada a infecciones bacterianas	39
Gráfico N° 09: Factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes	41



## RESUMEN

**Objetivo:** identificar los factores asociados a mortalidad por infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Naval de Lima 2010-2013.

**Métodos:** estudio descriptivo y retrospectivo en 123 pacientes con cirrosis hepática e infecciones bacterianas intercurrentes, se obtuvieron los datos de las historias clínicas y fueron procesados en el programa SPSS.21 con nivel de significancia  $p < 0,05$ , prueba chi cuadrado y el Odds ratio.

**Resultados:** la edad media fue  $67,9 \pm 10,1$  años, 57,77 % de sexo masculino. Las infecciones bacterianas intercurrentes fueron: ITU (32,5 %), PBE (25,2 %), ITU + PBE (9,8 %) y NAC (9,8 %). La mortalidad fue 31,7 %. El 51,6 % de PBE, 50 % de NAC + ITU, 50 % de NIH, 33,3 % de ITU + PBE y 27,5 % de ITU fallecieron. Los factores asociados a mortalidad fueron: ascitis refractaria (88,5 %), insuficiencia renal (78,9 %), anemia crónica (60 %), Score Child Pugh C (59,1 %), hiponatremia (41,5 %), pacientes con encefalopatía hepática (42,4 %) y desnutrición crónica (40,3 %).

**Conclusión:** la mortalidad asociada a infecciones bacterianas intercurrentes en los cirróticos, fue menor a la reportada por otros estudios y la PBE se asoció a mayor mortalidad. Los factores asociados fueron ascitis refractaria, cirrosis avanzada, hiponatremia, anemia crónica, encefalopatía hepática y desnutrición crónica.

**Palabras claves:** cirrosis hepática, infecciones intercurrentes, peritonitis bacteriana espontánea, mortalidad

## ABSTRACT

**Objective:** To identify factors associated with mortality from intercurrent bacterial infections in cirrhotic patients treated at the Naval Hospital in Lima 2010-2013.

**Methods:** A descriptive, retrospective study in 123 patients with cirrhosis and intercurrent bacterial infections, data from medical records were obtained and were processed in the program SPSS.21 level of significance  $p < 0,05$  chi square test, and Odds ratio.

**Results:** The mean age was  $67,9 \pm 10.1$  years, 57,7% male. Intercurrent bacterial infections were UTI (32,5%), SBP (25,2%), UTI + SBP (9,8%) and ACP (9,8%). Mortality was 31,7%. 51,6% of SBP, 50% ACP + UTI, IHP 50%, 33,3% SBP+UTI and 27,5% died. Factors associated with mortality were refractory ascites (88,5%), renal failure (78,9%), chronic anemia (60%), Child Pugh Score C (59,1%), hyponatremia (41,5%), patients with hepatic encephalopathy (42,4%) and chronic (40,3%) malnutrition.

**Conclusion:** Mortality associated with intercurrent bacterial infections in cirrhotic patients was lower than that reported by other studies and SBP was associated with increased mortality. Associated factors were refractory ascites, advanced cirrhosis, hyponatremia, chronic anemia, hepatic encephalopathy and chronic malnutrition.

**Keywords:** liver cirrhosis, intercurrent infections, spontaneous bacterial peritonitis, mortality

## INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se estiman 800 000 muertes anuales a nivel mundial. (1) En Europa y EE. UU. tiene una prevalencia de alrededor de 250 casos anuales por cada 100 000 personas. (1,2,3) En los varones, la prevalencia es el doble que en las mujeres. (4) En España su frecuencia está entre 1 y 2% de la población, es más frecuente en varones a partir de los 50 años. (5)

La mortalidad en cirrosis se atribuye con mayor frecuencia a las complicaciones directas como la pérdida de la función hepática, incremento de la hipertensión portal con hemorragia variceal, así como por el desarrollo del carcinoma hepatocelular. (6-8) Sin embargo, algunas revisiones han identificado a las infecciones intercurrentes como la responsable de la muerte de estos pacientes con frecuencias variables (entre 7 y 40 %) según la serie y el lugar del estudio. (9,10,11)

En el Perú la cirrosis hepática alcanza una tasa de mortalidad de 9,48 por 100.000 habitantes (12,13) y es la segunda causa de mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares. (14,15) Según Bustíos (16) es la primera causa de internamiento en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati entre los años 2001-2004.

Las infecciones bacterianas intercurrentes (IBI) pueden ser la causa de hospitalización entre el 30% a 50% de los pacientes cirróticos o pueden desarrollarla durante su internamiento, representando una prevalencia muy superior a la observada en la población no cirrótica (5-7%). (16) Representa una causa frecuente de hospitalización e incrementa el riesgo de mortalidad por sepsis, shock séptico, insuficiencia renal aguda, entre otras patologías.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es reconocida como la principal infección bacteriana intercurrente en estos pacientes. Sin embargo, otras infecciones bacterianas (urinarias, respiratorias, cardiovasculares, dérmicas y de partes blandas, etc.) no han sido adecuadamente

estudiadas, desconociéndose su prevalencia actual y su relación con la mortalidad en los pacientes cirróticos. (17)

Algunos factores han sido identificados como asociados a la presencia de infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes cirróticos, como la severidad de la falla hepática, la hipoalbuminemia, la prolongación del tiempo de protrombina, la hemorragia digestiva alta, el uso de antibióticos profilácticos, la desnutrición crónica, la encefalopatía hepática, la constipación, el ser de sexo masculino, entre otros. Se carecen de estudios que establezcan una relación causal entre estos factores y la infección bacteriana intercurrente en el cirrótico. (18-22)

Por lo señalado, se cuenta con poca evidencia acerca del impacto de las infecciones bacterianas intercurrentes en la morbimortalidad de los pacientes cirróticos atendidos en nuestro centro médico, por lo que, se plantea realizar una investigación de diseño descriptivo, observacional y retrospectivo con la finalidad de complementar la información disponible e identificar los factores asociados a la presencia de infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes cirróticos. De esta forma se podrán hacer sugerencias basadas en evidencia científica para crear programas preventivos y de manejo de estos pacientes en nuestro medio.

Por lo que se hace necesario precisar las tasas de prevalencia de estas otras infecciones y su verdadero impacto en la mortalidad de estos pacientes, de tal forma que se puedan establecer guías de manejo y atención clínica preventivas. (17)

Se planteó responder la pregunta científica:

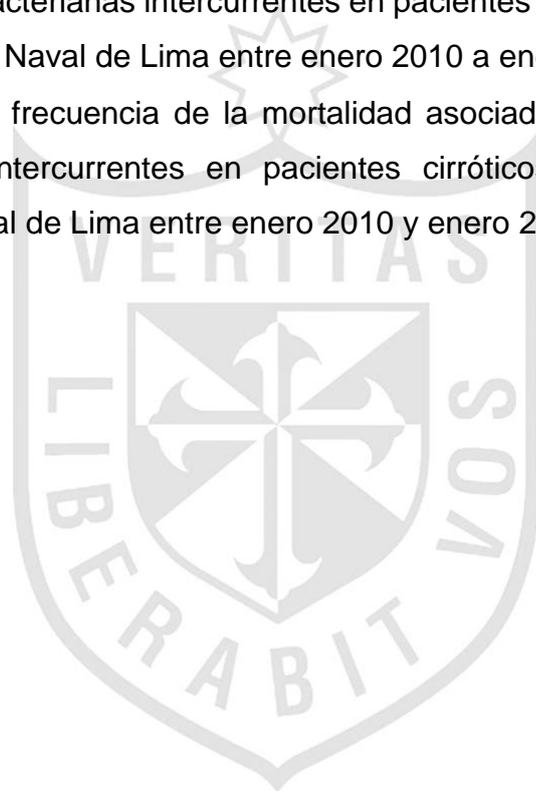
¿Cuáles son los factores asociados y su impacto en la mortalidad de los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes atendidos en el Hospital Naval de Lima, en el periodo de enero 2010 a enero 2013?

Se tuvo como objetivo principal el identificar los factores asociados a la mortalidad por infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes

cirróticos atendidos en el Hospital Naval de Lima en el periodo de enero 2010 a enero 2013.

Como objetivos secundarios tenemos:

- Describir las características de las infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Hospital Naval de Lima, en el periodo de enero 2010 a enero 2013.
- Identificar los factores clínico-epidemiológicos de interés asociados a infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Naval de Lima entre enero 2010 a enero 2013.
- Determinar la frecuencia de la mortalidad asociada a las infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Naval de Lima entre enero 2010 y enero 2013.



## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO**

### **Antecedentes**

Los estudios revisados respecto al tema de investigación fueron los siguientes:

Vasiliki et al, (7) en Italia, realizaron un metaanálisis con el objetivo de analizar los datos sobre las infecciones en pacientes con cirrosis y determinar si estos son factores pronósticos. Identificaron estudios realizados entre 1978-2009 por MEDLINE, EMBASE, Cochrane y la ISI Web of Science searches. Evaluaron 178 estudios con un total de 11 987 pacientes, la mortalidad mediana de infectados fue de 38%, 30,3 % al primer mes y 63 % a los 12 meses. El OR de muertes de los infectados sobre los no infectados fue 3.75 (IC95%: 2,12-4,23). En 101 estudios informaron PBE (7062), la mortalidad media fue 43,7%: 31,5% a 1 mes y 66,2% a los 12 meses. En 30 estudios que reportaron bacteriemia (1,437) la tasa de mortalidad promedio fue de 42,2%. La mortalidad antes del 2000 fue del 47,7% y después de 2000 fue del 32,3% (p:0,023). La mortalidad se redujo solo a los 30 días después de la PBE (49% frente a 31,5%; p:0,05). Concluyeron que las infecciones incrementan la mortalidad 4 veces; 30% mueren dentro del primer mes posinfección; y otro 30%, dentro del año. Recomiendan que estudios prospectivos de seguimiento y estrategias preventivas serían necesarias.

Muñoz (8), España, en un estudio descriptivo señala que las infecciones bacterianas constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática y una importante causa de descompensación, hospitalización y muerte. Reporta que un tercio la presenta al momento de su ingreso y que es superior a las infecciones en la población general que alcanza entre el 5-7%. Encontró que hasta el 45% de cirróticos ingresados con hemorragia digestiva tenían un cuadro infeccioso de fondo. Además indica que una semana después que la infección se desarrolla pueden sobrevenir otras complicaciones como insuficiencia renal, shock y encefalopatía que afectan negativamente la sobrevida. Estima que la infección sería responsable directa de 30-50% de las muertes en cirróticos. Señala que existen dos factores de riesgo claros para estas infecciones:

hepatopatía avanzada (Child-Pugh C) y presencia de hemorragia digestiva al ingreso. Señala como principales sitios de infección el líquido ascítico, tracto urinario y respiratorio así como el torrente sanguíneo. Y entre la PBE, infección del tracto urinario (ITU), neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y bacteriemias dan cuenta del 90% de los casos de infección en cirróticos. Encontró que la administración de albúmina humana en pacientes con cirrosis y PBE redujo la incidencia de falla renal y de mortalidad, por lo que recomiendan su uso en estos pacientes, pero señala que en otras formas de infección no ha reducido la incidencia de infección renal ni la mortalidad.

Pleguezuelo et al, (9) señalan que las infecciones bacterianas son una de las más frecuentes complicaciones en los cirróticos, que resultan en altos índices de mortalidad; la más común la peritonitis bacteriana espontánea, seguida de la urinaria, neumonía, endocarditis y de piel y partes blandas. Los pacientes con cirrosis hepática descompensada, tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis, falla multiorgánica y muerte. Concluyen que los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones son la falla hepática aguda, sangrado variceal, bajo nivel de proteínas en el líquido ascítico y el primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea.

El pronóstico está estrechamente relacionado con un diagnóstico rápido y preciso. Un tratamiento adecuado disminuye las tasas de mortalidad. Antibióticos empíricos se debe comenzar inmediatamente después del diagnóstico y el tratamiento con antibióticos de primera línea se realiza con cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, la eficacia del tratamiento antibiótico empírico recomendado en la actualidad es muy bajo en infecciones nosocomiales en comparación con episodios adquiridas en la comunidad. Esto puede estar asociado con la aparición de infecciones causadas por *Enterococcus faecium* y de espectro extendido  $\beta$ -lactamasas que producen las *Enterobacteriaceae*, que son resistentes a la primera línea de los agentes antimicrobianos utilizados para el tratamiento. La aparición de bacterias resistentes, subraya la necesidad de restringir el uso

de antibióticos profilácticos. Las infecciones nosocomiales se deben tratar con antibióticos de amplio espectro. Se necesitan más estudios sobre el diagnóstico precoz, la prevención y el tratamiento para mejorar los resultados en pacientes con cirrosis descompensada.

Du Plessis ,(10) en España, señala que Macrófagos intestinales activados en la cirrosis hepática producen óxido nítrico e interrumpen la función de barrera intestinal. Este estudio determina la importancia de las infecciones bacterianas, que se producen comúnmente en la cirrosis y que pueden alterar la historia natural de la enfermedad, posiblemente conduciendo a la pérdida de la función hepática y descompensación.

Fernández, (11) halló que las infecciones bacterianas son muy frecuentes en la cirrosis hepática avanzada y se convierten en la primera causa de muerte de sus pacientes. Concluye que el tratamiento antibiótico precoz en los casos sospechosos o confirmados como sepsis grave o shock séptico es esencial para disminuir la mortalidad asociada.

Bonnel et al (12), señalan que los pacientes cirróticos están inmunocomprometidos y susceptibles a infecciones, las cuales elevan la mortalidad 4 veces más. Las infecciones bacterianas ocurren en 32%-34% de los que son admitidos a un centro hospitalario y en 45% de aquellos con hemorragia gastrointestinal. La más común es la peritonitis bacteriana espontánea (25%), infección del tracto urinario (20%) y neumonía (15%). Concluyeron que el sobrecrecimiento bacteriano y la translocación desde el tracto gastrointestinal, son importantes pasos en la patogénesis de la peritonitis bacteriana espontánea y bacteriemia. Estos procesos elevan los niveles de citoquinas y endotoxinas que inducen la respuesta inflamatoria y pueden continuar hacia el shock séptico, la falla multiorgánica y la muerte.

Wu et al, (13) realizaron estudio cuyo objetivo fue comparar la cefazolina por vía intravenosa y ceftriaxona como antibióticos profilácticos en cirróticos en diferentes estadios clínicos e identificar los factores de riesgo asociados.

Revisaron 713 historias clínicas de casos con hemorragia aguda por várices que recibieron procedimientos endoscópicos. Un total de 102 fueron incluidos y se clasifica en 2 grupos según la gravedad de la cirrosis: grupo A (Child Pugh A) y grupo B ( B y C de Child Pugh). Los resultados fueron la prevención de la infección, el tiempo de nuevas hemorragias, y la muerte. Concluyendo que la cefazolina no es inferior a la ceftriaxona en la prevención de infecciones y recidiva hemorrágica de cirróticos con Child Pugh A y que la ceftriaxona profiláctica produce mejores resultados en aquellos B y C de Child Pugh.

Merli et al (14), realizaron una investigación con el objetivo de describir las características de deterioro cognitivo en pacientes hospitalizados, en comparación con los que no portan enfermedad hepática, infectados o no. Evaluaron 231 casos: 150 con hepatopatía crónica en estadio cirrótico y 81 sin enfermedad hepática (grupo control). Las infecciones bacterianas y sepsis se buscaron activamente en todos, independientemente de su evidencia clínica al ingreso. Se realizó la evaluación neurológica y psicométrica al ingreso y en caso de infección nosocomial. Así mismo fueron reevaluados después de la resolución del cuadro así como 3 meses después. El deterioro cognitivo (manifiesto o subclínico) se registró en el 42% de los individuos no infectados, en el 79% de los infectados sin SIRS y en el 90% de aquellos con sepsis. El deterioro era subclínico en los controles y se produjo en los que presentaron sepsis (42%). El análisis multivariado seleccionó al cuadro infeccioso como el único predictor independiente de deterioro cognitivo en la cirrosis. Concluyen que las alteraciones subclínicas detectadas por las pruebas psicométricas también estaban fuertemente relacionadas con el episodio infeccioso.

Fica, (15) en Chile infiere que las infecciones en pacientes cirróticos incluyen cuatro tipos: PBE (44%), urinaria (25%), neumonía (15%) y bacteriemias sin foco (5%). Estas explican más del 90% de los casos. Las medidas preventivas son importantes en el manejo, e incluyen quimioprofilaxis (por ejemplo para PBE) ; vacunación (antineumocócica,

antiinfluenza, contra hepatitis A y B). Concluye que las infecciones en pacientes con cirrosis hepática son frecuentes, recurrentes y están asociadas a un pronóstico desfavorable.

Bustíos et al, (16) realizaron un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de determinar las características epidemiológicas y clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. Estudiaron 475 pacientes. El 45,1% correspondió al sexo femenino, la edad promedio fue 63,4 años (r=26-93). Las causas más frecuentes de cirrosis fueron consumo de alcohol (28%), hepatitis B crónica (15,2%) y hepatitis C crónica (11,8%). Estuvieron en estadio B de Child-Pugh el 42,3%, y estadio C el 42,5%. El principal motivo de hospitalización fue el sangrado digestivo por hipertensión portal, seguido por ascitis y encefalopatía. Las infecciones más frecuentes fueron la urinaria (41%), la neumonía (15,5%) y la peritonitis bacteriana espontánea (13,1%) y en 8,4% no fue determinado el foco infeccioso. Concluyeron que la cirrosis afecta a varones en mayor proporción y son el consumo crónico de alcohol y la enfermedad viral crónica las principales causas. El sangrado digestivo es el principal motivo de hospitalización. Las infecciones más frecuentes son la urinaria, la neumonía y la PBE. Se requieren mayores estudios para confirmar los hallazgos de este trabajo.

Cebreros et al, (17) realizaron un estudio para determinar los factores pronósticos de sobrevida y su influencia dentro de la evolución de la enfermedad de 100 pacientes con cirrosis atendidos en el Hospital Arzobispo Loayza. Reportan que la principal causa de cirrosis hepática fue alcoholismo crónico (39%) seguida de la hepatitis viral (7%) y en 51% no se conocía la etiología. Las infecciones bacterianas se presentaron en el 50%, y al menos presentaron un episodio infeccioso con internamiento en el 86%. Las más frecuentes fueron urinaria (68,6%), peritonitis bacteriana espontánea (11,5%), neumonía (11,5%), tuberculosis (3,5%), celulitis (3,9%) y otras (1,8%). Tres de cada cuatro internamientos fueron por infecciones intercurrentes. Los pacientes Child-Pugh C y B presentaron

más infecciones que los pacientes Child-Pugh A. La mortalidad global por causa infecciosa fue 59%. La sobrevida fue 83,7% a los 2 años y 32,5% a los 5 años. Concluyeron que las infecciones bacterianas intercurrentes fueron una importante causa de hospitalización y que la sepsis de origen urinario y abdominal fueron la principal causa de muerte en estos pacientes; así mismo, señalan que la concurrencia de dos o más focos infecciosos guarda una relación directamente proporcional a la mortalidad, y, el Score Child-Pugh fue directamente proporcional a la frecuencia de infecciones e inversamente proporcional al tiempo de sobrevida.

## **Bases teóricas**

### **Cirrosis hepática**

La cirrosis hepática es el resultado final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas que se caracteriza por la alteración histopatológica difusa del hígado con pérdida del parénquima hepático, la formación de septos fibrosos y de nódulos de regeneración estructuralmente anormales, que finalmente originan una distorsión de la arquitectura hepática normal y conlleva a una alteración de la anatomía de la vascularización hepática y de la microcirculación con falla de los procesos metabólicos realizados por el hígado. (1,4,6,12,16)

Aproximadamente el 90% de las causas de cirrosis hepática en países occidentales son el abuso de alcohol, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA) y la hepatitis viral crónica siendo las más importantes la hepatitis viral B y C con más de 400 millones de casos. Se denomina cirrosis criptogénica cuando no se conoce la causa, la cual está en alrededor al 10% de los casos, actualmente se cree que el 70% de estos pacientes están en relación con la EHNA dentro del contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, mientras que el resto puede estar en relación con mecanismos autoinmunes. Otras etiologías son más raras tales como hemocromatosis, enfermedad de Wilson, porfiria cutánea tarda, inducidos por fármacos (arsénico, metrotexato, isoniazida, amiodarona,

alfa-metildopa, etc.), colangitis esclerosante primaria, síndrome de Budd-Chiari, etc.(1,4,7,12,16,18,19)

El diagnóstico de certeza se efectúa mediante el examen histológico del hígado. La realización de una punción biopsia hepática deberá ser planteada solo en aquellos casos en los cuales las pruebas indirectas no permitan asegurar razonablemente la existencia de una cirrosis establecida: (54)

- a. Cambios imagenológicos: La ecografía abdominal o tomografía abdominal pueden revelar cambios de valor diagnóstico que ahorren la práctica de una biopsia hepática, estos cambios son una estructura heterogénea del hígado, asociada a veces con un contorno nodular, junto con signos de hipertensión portal, como aumento del calibre de la vena porta (>12 mm de diámetro), ascitis, presencia de circulación colateral y esplenomegalia.
- b. Estigmas hepáticos: eritema palmar, telangiectasias, ascitis, ictericia, edemas, etc.
- c. Hallazgo de várices esofágicas en ausencia de trombosis portal.
- d. Criterios laboratoriales: hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, pancitopenia, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, Tiempo de Protrombina prolongado.

La identificación de factores pronósticos de mortalidad en la fase descompensada es de gran relevancia, ya que estos pacientes son los que tienen mayor riesgo de muerte. Los factores que se identifican con mayor frecuencia son aquéllos asociados a la disfunción circulatoria con deterioro de la función renal, la presencia de hepatocarcinoma y las variables asociadas a mayor deterioro de la función hepática.

Las complicaciones de la cirrosis son las mismas, independientemente de la causa. (2,5,6) La hipertensión portal es una de las complicaciones más importantes de la cirrosis descompensada e interviene en la aparición de ascitis y hemorragia por varices esofagogástricas. (4,8) La disfunción hepatocelular origina ictericia, trastornos de la coagulación e hipoalbuminemia y contribuye a la encefalopatía portosistémica. (10) A su vez, puede observarse infecciones bacterianas intercurrentes por disminución del

sistema inmunológico, así comparando el 5-7% de tasa de infección nosocomial descrita en la población general, los pacientes con cirrosis presentan una tasa del 30-40%. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de infecciones son la hemorragia gastrointestinal y el deterioro avanzado de la función hepática. (19-22) Las infecciones más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea (25%), del tracto urinario (20%), neumonía (15%) y bacteriemia espontánea (12%). La mortalidad en pacientes cirróticos que desarrollan infecciones bacterianas es alta, entre el 25-50%. En las fases más avanzadas puede sobrevenir el síndrome hepatorenal y falla multiorgánica que conlleva el deterioro de la función hepática. (23-24)

Aproximadamente un tercio de los pacientes cirróticos presenta una infección bacteriana al momento de su ingreso o la desarrollan durante su hospitalización; cifras que contrastan con el 5-7% observado en la población general de hospitalizados.(1,3,7,12,15,16) Esta tasa puede aumentar hasta 45% en cirróticos ingresados con hemorragia digestiva.(1,5,16,20) Estas infecciones incluyen microorganismos bacterianos o virales, ocasionalmente fúngicos y rara vez parasitarios.

Los microorganismos más habituales son *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *S. epidermidis*. (1,6,12,16,24) Si bien la mayor parte de estas continúa siendo de origen comunitario y son causadas por bacilos gram-negativos entéricos, la participación de cocáceas gram-positivas ha ido ganando terreno, probablemente en relación al ingreso cada vez más frecuente de cirróticos a unidades de paciente crítico y a la realización de procedimientos invasivos. (24) Los microorganismos más frecuentemente asociados a PBE son bacilos gramnegativos o cocáceas grampositivas; ocasionalmente *Listeria monocytogenes*, un bacilo grampositivo. (21,22) Series nacionales dan cuenta del predominio de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *S. pneumoniae* o *Streptococcus* del grupo viridans. (14,24) Estos microorganismos ingresan al peritoneo por translocación bacteriana. La translocación bacteriana (TB) corresponde al

proceso por el cual bacterias (o productos bacterianos) migran desde el lumen intestinal a través de la barrera mucosa, accediendo a los linfonodos mesentéricos y al torrente sanguíneo. (30)

Las bacteriemias en pacientes con cirrosis pueden presentarse sin un foco de origen o estar asociadas a neumonía, PBE, infecciones urinarias o catéteres vasculares. (1,34,45) Los agentes etiológicos reflejan esta lista de condiciones asociadas, predominando los bacilos gramnegativos y cocáceas grampositivas. *S. pneumoniae* es un importante agente de bacteriemia en pacientes alcohólicos y cirróticos. (25)

Una diversidad de otras infecciones puede ser observada en pacientes con cirrosis hepática. Estas incluyen tuberculosis, (28) meningitis causada por *S. pneumoniae* o *L.monocytogenes*; (21) fascitis necrosante y sepsis por *Vibrio vulnificus* o *V. parahaemolyticus* en personas que consumen moluscos crudos o están en contacto con estuarios marinos; (27-30) diarrea por *Salmonella enteritidis*; (28) difteria cutánea o respiratoria (29) y endocarditis por agentes inhabituales como *Bartonella quintana*. (38-44)

### **Fisiopatología de las infecciones bacterianas**

Los pacientes con cirrosis tienen alterado su sistema inmunológico, lo que favorece la translocación bacteriana. (12) Los episodios de infección ocurren con más frecuencia en aquellos cirróticos descompensados, comparado con aquellos en quienes se encuentra compensada la enfermedad hepática.

La evidencia disponible muestra dos claros factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en cirróticos: hepatopatía avanzada (Child-Pugh C) y presencia de hemorragia digestiva al ingreso. (2,22) La hipoalbuminemia (12) pareciera también asociarse a una mayor susceptibilidad a infecciones, así como también un bajo nivel de proteínas en el líquido ascítico (14) y el primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea. (23) Por otra parte, el uso profiláctico de quinolonas (1,16) ha

tenido implicancias en el patrón de sensibilidad microbiana, favoreciendo la aparición de bacilos gramnegativos resistentes a esta familia de antibióticos, con cifras reportadas de hasta 30%.

Una vez que la infección se desarrolla, pueden sobrevenir otras complicaciones como insuficiencia renal, shock y encefalopatía que afectan negativamente la sobrevida. (25,26) Pacientes con cirrosis hepática descompensada, tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis, falla multiorgánica y muerte. Se estima que la infección sería responsable directa de 30-50% de las muertes en cirróticos. (20,23)

A pesar de numerosos datos experimentales y avances importantes en la comprensión de la patogénesis de la sepsis en la cirrosis, el resultado sigue siendo pobre. Parámetros de diagnóstico clásicos como la proteína C-reactiva y criterios de SIRS tienen menos capacidad de diagnóstico en la población cirrótica, y a menudo retrasan el diagnóstico y el tratamiento de la infección bacteriana. (16,22,26)

La actividad bactericida del suero se encuentra reducida, aparentemente debido a hipocomplementemia y a déficit de anticuerpos específicos contra bacterias comunes, lo que impide la activación de la lisis por la vía clásica del complemento. (14,16) Esta alteración inmunológica favorece el desarrollo de bacteriemias por gérmenes susceptibles a este fenómeno. (1,20)

Alteraciones en la opsonización, (22) fenómeno que permite reducir la carga microbiana tras un inóculo bacteriano en fluidos como suero o líquido ascítico, están presentes en la mayoría de los pacientes con disfunción hepática. (17) Este fenómeno se debería a un déficit de componentes del complemento, (2,12,12,20,26) condicionando una menor capacidad de los polimorfonucleares para eliminar patógenos. Los defectos en la opsonización resultan especialmente relevantes en la patogenia de la PBE. (27)

La hipocomplementemia sería consecuencia de una síntesis disminuida y de consumo asociado a la endotoxemia. Estudios in vitro han mostrado defectos en la capacidad fagocítica y en el efecto bactericida de los neutrófilos en pacientes cirróticos. (1,3,29) Ello estaría relacionado con una disminución en la síntesis de superóxido por los polimorfonucleares (PMN), y una menor capacidad de degranulación y menor contenido intracelular de lisozima y mieloperoxidasa. (30) Este tipo de alteración inmune podría favorecer tanto infecciones locales como sistémicas en el cirrótico.

Esta problemática, que podría ser explicada por un déficit de opsoninas, shunt porto-sistémico o depresión de la función fagocítica del Sistema Retículo-Endotelial (SER), favorece el desarrollo de bacteriemias en este grupo de pacientes. (15-18)

La infección es capaz de activar distintos mecanismos causantes de daño tisular y disfunción de sistemas, incluyendo la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), IL-6 e IL-1, las cuales pueden iniciar y propagar una respuesta inflamatoria causante de cambios en la circulación y en la cascada de coagulación. (16)

En este escenario es factible también una sobreproducción de óxido nítrico (NO), mediador clave en el desarrollo de vasodilatación e hipotensión, así como de un estado de estrés oxidativo intenso. (16,24)

Estudios han mostrado que los cirróticos pueden presentar niveles elevados de endotoxinas bacterianas. De la misma manera, pueden tener niveles más altos de TNF  $\alpha$  e IL-6 frente a infecciones bacterianas iniciales, en comparación con pacientes no cirróticos y un marcado perfil proinflamatorio en su respuesta de citoquinas. (27,28)

Los niveles de proteína C activada, con efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos, se encuentran reducidos en la cirrosis, situación que se acentúa en la sepsis y puede contribuir a la gravedad de la respuesta inflamatoria y de los trastornos microcirculatorios. (2,29)

Los lipopolisacáridos(LPS) son capaces de inducir a la enzima óxido nítrico sintetasa, provocando una alta formación de NO que tendrá consecuencias sobre la hemodinamia (vasodilatación sistémica), coagulación (efecto antiagregante plaquetario de S-nitrosotioles, su forma circulante durante la endotoxemia), y producción de especies reactivas del oxígeno (daño mitocondrial y estrés oxidativo aumentado). (30)

En el caso de los pacientes cirróticos, los cambios hemodinámicos tienen consecuencias sobre la motilidad intestinal, permeabilidad y microflora. La hiperactividad del sistema nervioso simpático disminuye la motilidad intestinal, facilitando la ectasia y el sobrecrecimiento bacteriano. (21,30)

Por otra parte, la hipertensión portal condiciona edema de la pared intestinal y alteración de la integridad de su función de barrera. La traslocación bacteriana (25-27) sumada a las alteraciones inmunológicas descritas previamente son el sustrato fisiopatológico que explica gran parte de los cuadros infecciosos bacterianos del cirrótico, especialmente PBE y bacteriemias. (24)

El síndrome de disfunción inmunológica asociada a la cirrosis (CAIDS) es un estado multifactorial de disfunción inmune sistémica, que disminuye su capacidad de aclarar citoquinas, bacterias y endotoxinas de la circulación. El hígado contiene 90% de las células reticuloendoteliales (RE), tales como células de Kupffer, células endoteliales sinusoidales, que son fundamentales para el aclaramiento de bacterias. (30,31)

Los pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada han reducido la expresión de las presentadoras de antígeno, moléculas de HLA-DR sobre monocitos. Esto también puede resultar en disminución de la activación de monocitos y la secreción de citoquinas. (3,12,30,31)

Además de la disfunción del sistema retículo endotelial, los pacientes con cirrosis han disminuido la movilización de neutrófilos y la actividad

fagocítica, un fenómeno que se correlaciona con la gravedad de enfermedad hepática.

La disminución de la actividad fagocítica en la cirrosis se ha atribuido a la reducción de la actividad de la tuftsina, y fosfolipasa C. Además, se ha sugerido que la hiperamonemia e hiponatremia desarrollan función sinérgica al afectar el volumen de neutrófilos y la fagocitosis. (31,32)

La neutropenia es resultado del hiperesplenismo, que se agrava por una disrregulación de la apoptosis de neutrófilos Fas / Fas ligando.

La disminución de la actividad fagocítica de la respuesta inmune innata es confundida por el decremento de la capacidad bactericida y de opsonización. Los pacientes con cirrosis poseen niveles mucho más bajos de Inmunoglobulinas IgM, IgG, e IgA en el líquido ascítico. (23,32-35)

Más aún las concentraciones de C3, C4, y CH50 son significativamente más bajas en sangre y en líquido ascítico, lo cual conduce a disminución de la actividad bactericida. (33,36)

Adicionalmente al estado de inmunodeficiencia, se agregan factores como malnutrición, medicación inmunosupresora y la ingesta de alcohol. El consumo agudo y crónico de alcohol está asociado a una disminución en las células T, B, natural Killer, monocitos y un incremento de citoquinas proinflamatorias. (2,15,18,37,38)

La disfunción renal representa una severa complicación estrechamente relacionada con la infección bacteriana en este grupo de pacientes. Tiene una fuerte connotación pronóstica, debido a que la mortalidad es francamente mayor en los cirróticos infectados que desarrollan disfunción renal. (15) El estado de vasodilatación sistémica (y vasoconstricción renal) con volumen circulante efectivo reducido, propio del paciente cirrótico, puede verse acentuado por los efectos de mediadores inflamatorios y vasoactivos asociados a la infección, que produce la claudicación funcional del riñón. (16,39) Aproximadamente un tercio de los pacientes con PBE

desarrollan insuficiencia renal, habitualmente de carácter progresivo y frecuentemente fatal, pese al control de la infección original. En el caso de infecciones bacterianas distintas de la PBE, Terra et al, (40) reportaron una incidencia similar de insuficiencia renal, pero generalmente reversible cuando se lograba el control de la infección. A pesar de esta reversibilidad, el desarrollo de insuficiencia renal se asoció igualmente a una mayor mortalidad a corto plazo en el grupo de pacientes que la presentó (55% vs 13%). En este mismo estudio resultó también relevante el valor pronóstico del índice MELD, donde un valor >20 representa un factor predictor independiente de mortalidad. Es posible que el desarrollo de insuficiencia renal identifique un subgrupo con disfunción hepatocelular avanzada y más susceptible de presentar otras complicaciones. (22,26,30-33,41)

Desde hace una década se conoce que la administración de albúmina es capaz de disminuir la incidencia de insuficiencia renal a un 10% y mejorar la sobrevida en cirróticos con PBE. La albúmina actúa mejorando la función miocárdica y la vasodilatación sistémica como consecuencia de una efectiva expansión del volumen extracelular (que contrarreste la intensa actividad neurohumoral) y posiblemente la quelación de mediadores proinflamatorios.

Frente a esta situación resulta de interés conocer si estos beneficios son posibles en pacientes con otro tipo de infecciones. Desafortunadamente se observó que el uso de albúmina en cirróticos con infecciones distintas a la PBE no logró demostrar un aumento en la sobrevida ni reducir la incidencia de falla renal a pesar de mejorar la función circulatoria y renal. (20,42)

La relación entre infección y hemorragia digestiva es bastante estrecha en el paciente con hepatopatía crónica en estadio cirrótico. Por una parte, la evidencia muestra que la infección bacteriana y el tratamiento antibiótico son factores independientes predictores de control del sangrado. Por otro lado, la hemorragia puede favorecer el desarrollo de infección. Estudios iniciales reportaban que 30-65% de individuos sangrantes se infectaban

dentro de los primeros 4-5 días y que la mortalidad hospitalaria podía llegar a 39%. (31-35)

La infección puede favorecer el sangrado variceal debido al aumento de la presión sinusoidal inducida por endotelina (estimulada por la endotoxemia), mediador que activa la contracción de las células estrelladas sinusoidales. (13)

La sobreproducción de NO, también estimulada por endotoxinas, induce disfunción plaquetaria debido a la formación de S-nitrosotioles, que actúan como potentes inhibidores de la agregación plaquetaria. (23,34)

La traslocación bacteriana puede verse facilitada por una mayor permeabilidad intestinal vinculada a fenómenos isquémicos. Se ha propuesto también que el sobrecrecimiento bacteriano estimulado por la presencia de sangre endoluminal podría estar también involucrado. (1,4,23,36-38)

La infección constituye un conocido factor precipitante de encefalopatía hepática. La hiperamonemia, derivada principalmente de la actividad de la flora intestinal, tiene un rol patogénico central, induciendo acumulación de glutamina en los astrocitos y edema secundario. (39-40)

Evidencia que apunta a que factores como NO y citoquinas proinflamatorias que son producidos en relación a la infección tendrían un efecto modulador de la respuesta a la hiperamonemia. El mecanismo por el cual esto ocurre no se encuentra dilucidado, postulándose como alternativas: (41)

1) Inhibición de la neurotransmisión glutaminérgica mediante el bloqueo de la recaptación de glutamato en los astrocitos.

2) Aumento en la expresión de receptores para mediadores benzodiazepina símil.

3) Cambios en el flujo sanguíneo cerebral, que reflejan una menor actividad metabólica cerebral o una respuesta vasoconstrictora local a la vasodilatación sistémica.

4) Estrés oxidativo con formación de especies oxígeno reactivas capaces de modificar proteínas tisulares y disminución en la actividad de enzimas antioxidantes en los astrocitos.

Debido a su tamaño (15-20 kD), las citoquinas no pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y ejercer efecto directamente a nivel cerebral. Por esta razón se plantean tres posibles "vías de acceso": (42)

a) Señales desde el tejido periférico inflamado a través de su inervación por el sistema nervioso autónomo.

b) Transmisión de señales mediante segundos mensajeros (NO, prostaglandinas), cuyas enzimas sintetizadoras fueron inducidas por citoquinas unidas a receptores expresados en vasos sanguíneos cerebrales.

c) Acción directa de citoquinas sobre el parénquima cerebral después de cruzar la BHE mediante transporte activo o entrando por áreas carentes de BHE.

Las infecciones en el cirrótico pueden ser asintomáticas, requiriéndose de una búsqueda activa para su detección y manejo. (43)

### **Tratamiento**

El tratamiento de infecciones urinarias, neumonías y bacteriemias no difiere de lo recomendado para la población general. (44,45)

Se deben tener algunas precauciones respecto al uso de antibióticos: evitar el uso de aminoglucósidos debido a su mayor riesgo de nefrotoxicidad en cirróticos; cefoperazona o derivados, porque están asociados a riesgo de hipoprotrombinemia y sangrado en comparación a otras cefalosporinas de

uso común y su efecto no puede ser revertido o prevenido en pacientes con cirrosis; diversos compuestos antimicrobianos inducen cambios sobre el metabolismo de otros fármacos y estas interacciones deben ser consideradas en el tratamiento (por ejemplo, macrólidos y triazoles). (4,16,22,36) La profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal se encuentra fuertemente recomendada y es independiente de la presencia o ausencia de ascitis; debe ser iniciada al momento de ingreso del paciente sangrante. (4,47) La evidencia sugiere completar un curso de 7 días de antibióticos (quinolona o cefalosporina), es recomendable realizar pancultivo de estos pacientes (incluido líquido ascítico) con el fin de modificar el espectro microbiano y la duración de la terapia según los hallazgos observados. (48)

Respecto al uso de albúmina, de beneficio demostrado en cirróticos con PBE, no existe evidencia disponible en la actualidad que muestre clara utilidad en los afectados por otro tipo de infección. (49)

Otra estrategia preventiva es el uso de vacunas, recomendándose ampliamente la antineumocócica, debido a la frecuencia y potencial gravedad de la infección por *S. pneumoniae*; y la antiinfluenza, ya que esta infección es capaz de inducir descompensación y facilitar sobreinfecciones bacterianas. (50,51)

Los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática (Child-Pugh B o C) tienen una capacidad de respuesta serológica reducida con la vacuna para el VHA. Solo 50% son capaces de adquirir títulos protectores de anticuerpos ( $\geq 33$  mUI/mL) ante un esquema estándar de vacuna de dos dosis separadas por dos meses (1.440 U ELISA por dosis). (52) No obstante, la vacuna antihepatitis viral A (VHA) es bien tolerada y no genera descompensaciones clínicas o bioquímicas de la enfermedad. En países desarrollados, más del 50% de los adultos con cirrosis hepática son susceptibles para esta infección, una cifra superior a la observada en nuestro medio donde una baja fracción de la población (< 30%) permanece susceptible después de los 15 años de edad. (53) Aquellos con cirrosis

descompensada (Child-Pugh B o C) tienen una tasa de respuesta significativamente inferior en comparación a los no descompensados portadores de hepatitis crónica o cirrosis Child-Pugh A (65,7 vs 98%). (44) En un análisis multivariado se identificó al score de Child Pugh como el único factor predictor de respuesta serológica para la vacuna anti VHA (73% para enfermedad compensada, 20,8% para clase Child-Pugh B y 6,3% para clase C). (45)

Los antecedentes presentados dan cuenta de la importancia de comenzar en forma precoz con un programa de inmunización activa cada vez que se evalúa a un paciente con cirrosis hepática o hepatitis crónica. (51-52) Lamentablemente, la adherencia hacia estas recomendaciones es pobre, disminuyendo su ya reducida eficacia en algunos casos. Un estudio reciente indica que el 55% de los pacientes con cirrosis recibe oportunamente inmunización contra Influenza, 34% contra *S. pneumoniae* y 26% contra virus hepatitis B (VHB) o VHA. Debido a que la seroconversión con estas vacunas es deficiente, la inmunización activa debiera ser aplicada antes que se establezca un deterioro clínico. (53)

## **CAPÍTULO II. METODOLOGÍA**

El diseño del estudio fue observacional y analítico realizado en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Naval de Lima el cual está localizado en el distrito de Bellavista de la Provincia Constitucional del Callao entre enero 2010 y enero 2013.

Esta institución es un hospital de la Marina de Guerra del Perú, clasificado como nivel III según su complejidad, que brinda los servicios de salud a los miembros de la Marina de Guerra del Perú y sus familiares directos. Es

centro de referencia a nivel nacional de todas las sedes hospitalarias de las fuerzas armadas del Perú.

Considerando que en el periodo de estudio se presentaron 180 pacientes con diagnóstico de cirrosis, que fueron hospitalizados por esta patología y aplicando la fórmula de tamaño muestral para poblaciones finitas (anexo N° 01) se obtuvo que estaría conformado por 123 individuos que cumplían los siguientes criterios:

**Criterios de Inclusión:** pacientes

- Con cirrosis hepática diagnosticados por histopatología o por combinación de los parámetros clínicos, exámenes de laboratorio y radiológicos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Naval de Lima.
- Con diagnóstico previo confirmado de cirrosis hepática que fue hospitalizado por una infección bacteriana intercurrente en el periodo de estudio (enero 2010-enero 2013)
- De ambos géneros, mayor de 18 años al momento de ser hospitalizado y que contó con seguimiento de su condición durante el tiempo suficiente (mínimo de 6 meses) hasta el momento de realizar el estudio o hasta su fallecimiento.
- Que presentó documentación completa de los parámetros a estudiar en la historia clínica institucional.

**Criterios de Exclusión:** pacientes

- Con diagnóstico de cirrosis hepática que han sido transferidos o que se perdieron en el seguimiento.
- Con historia clínica incompleta o extraviada.
- Con patología hepática como infecciones virales, tumoraciones hepáticas o de la vía biliar.
- Cirróticos secundarios a diabetes mellitus que presentaron episodios de hiperglicemia y requirieron manejo con insulina.

La técnica para recolectar la información utilizada fue la revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados mediante sorteo aleatorio simple tomando como marco muestral la relación de pacientes consignados en los registros del servicio. Se utilizó como instrumento una hoja de recolección de datos que consignó la información epidemiológica (edad, sexo, nivel de instrucción y nivel socioeconómico del paciente), clínicas (sintomatología, tipo de infección intercurrente, score Child-Pugh, etc.) y analíticas (albúmina, urocultivos, hemocultivos, etc.). Este instrumento fue validado en su contenido y constructo por profesionales del Departamento, en el cual se registró la información obtenida de la revisión de historias clínicas (anexo 1), la misma que fue codificada agrupando las variables en categóricas y numéricas para así aplicar medidas descriptivas de cálculo y de dispersión. En el procesamiento de los datos se usaron los programas Microsoft EXCEL.2010 y el SPSS.21 para realizar el análisis estadístico descriptivo correspondiente (frecuencias, promedios, medias, desviación estándar, etc.). Se calcularon las pruebas de Chi cuadrado y en la T de Student con un nivel de significancia estadística con  $p < 0,05$ . Se realizó un análisis de regresión múltiple binario para determinar el impacto de las variables que resultaron positivos en el análisis univariado. Así mismo se calculó el Odds ratio de los factores asociados a mortalidad. Desde el punto de vista ético, al ser un estudio retrospectivo en el que no se manipularon las variables, no fue necesario obtener el consentimiento informado, pero se aseguró la anonimidad de las fuentes.

### Operacionalización de variables:

Nº	Variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo	Dimensión Categorías	Escala de medición	Indicadores	Fuente de información
1	Edad	Tiempo de vida de una persona al momento del diagnóstico de infección bacteriana intercurrente en pacientes cirróticos.	Tiempo de vida en años obtenido de la historia clínica	Cuantitativa	Edad en años	Discreta	18- 30 años 30- 40 años 40 - 50 años 50 - 60 años	Historia clínica
2	Sexo	Características gonadales externas del paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente	Sexo obtenido de la historia clínica	Cualitativo	Sexo del paciente	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
3	Instrucción	Nivel educativo logrado por el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Nivel de instrucción obtenido de la historia clínica	Cualitativo	Año de estudios del paciente	Ordinal	Analfabeto Primaria Secundaria Superior	Historia clínica
4	Infección urinaria	Colonización de microorganismos en la vía urinaria en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Presencia de urocultivo con >100,000 UFC	Cualitativo	Presencia de infección urinaria en el paciente	Dicotómica	ITU alta ITU baja	Historia clínica
5	Infección pulmonar	Cuadro clínico-radiológico compatible con infección del parénquima pulmonar en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Patología pulmonar diagnosticada con informe radiográfico y clínico-laboratorial compatible registrado en la historia clínica	Cualitativo	Infección pulmonar del paciente	Dicotómica	NAC NIH TBC pulmonar Otros	Historia clínica
6	Infección abdominal	Presencia de cuadro clínico y laboratorio compatible con infección del tracto gastrointestinal en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Diagnóstico de infección abdominal registrado en la historia clínica	Cualitativo	Infección abdominal del paciente	Dicotómica	Peritonitis bacteriana espontánea, colangitis aguda, absceso hepático, gastroenterocolitis aguda, otros	Historia clínica
7	Infección dérmica	Presencia de infección en piel o partes blandas en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Diagnóstico clínico o con biopsia-cultivo de secreciones de infecciones en piel y partes blandas registrados en la H.C.	Cualitativo	Infección dérmica del paciente	Dicotómica	Celulitis Abscesos subcutáneos Tuberculide Otros	Historia clínica

8	Tiempo de hospitalización	Días de hospitalización el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Intervalo de tiempo entre el ingreso y egreso del paciente que fue hospitalizado	Cuantitativo	Número de días hospitalizados del paciente	Discreta	Días de hospitalización	Historia clínica
9	Forma de ingreso	Modalidad de ingreso a hospitalización del paciente cirrótico	Vía de ingreso a hospitalización actual.	Cualitativo	Ingreso para hospitalización del paciente	Dicotómica	Emergencia Ambulatorio	Historia clínica
10	Ingreso a UCI	Ingreso a UCI paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Necesidad de ingreso a UCI del paciente consignado en la historia clínica	Cualitativo	Ingreso a UCI del paciente	Dicotómica	Sí No	Historia clínica
11	Tiempo de diagnóstico	Periodo entre el inicio del cuadro clínico y diagnóstico de infección bacteriana intercurrente en el paciente cirrótico.	Tiempo entre inicio de síntomas y diagnóstico de infección bacteriana intercurrente en cirróticos	Cuantitativo	Tiempo de diagnóstico del paciente	Discreta	Días de enfermedad	Historia clínica
12	Hospitalizaciones previas	Hospitalizaciones previas del paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Hospitalizaciones previas al evento actual del paciente	Cualitativo	Hospitalización previa del paciente	Dicotómica	Sí No	Historia clínica
13	Etiología de la cirrosis hepática	Causa de la cirrosis hepática del paciente con infección bacteriana intercurrente.	Causa de la cirrosis hepática consignada en la historia clínica	Cualitativo	Etiología de la cirrosis hepática del paciente	Nominal	Alcohol, virus hepatitis B, virus hepatitis C, NASH criptogénica,	Historia clínica
14	Score Child Pugh	Valoración clínico-laboratorial del paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Clasificación del Score Child Pugh realizado al ingreso paciente en la hospitalización actual.	Cualitativo	Score Child Pugh del paciente	Ordinal	A B C	Historia clínica
15	Número de episodios de infección	Número de infecciones en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Registro de las infecciones en el paciente cirrótico consignado en la historia clínica	Cuantitativo	Número de veces con infección bacteriana espontánea	N° de veces que tuvo la infección	Discreta	Historia clínica
16	Hiponatremia	Sodio sérico debajo de 130 mEq/L en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Sodio sérico < 130 mEq/L en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente	Cualitativo	Sodio sérico < 130 mEq/L	Dicotómica	Sí No	Historia clínica

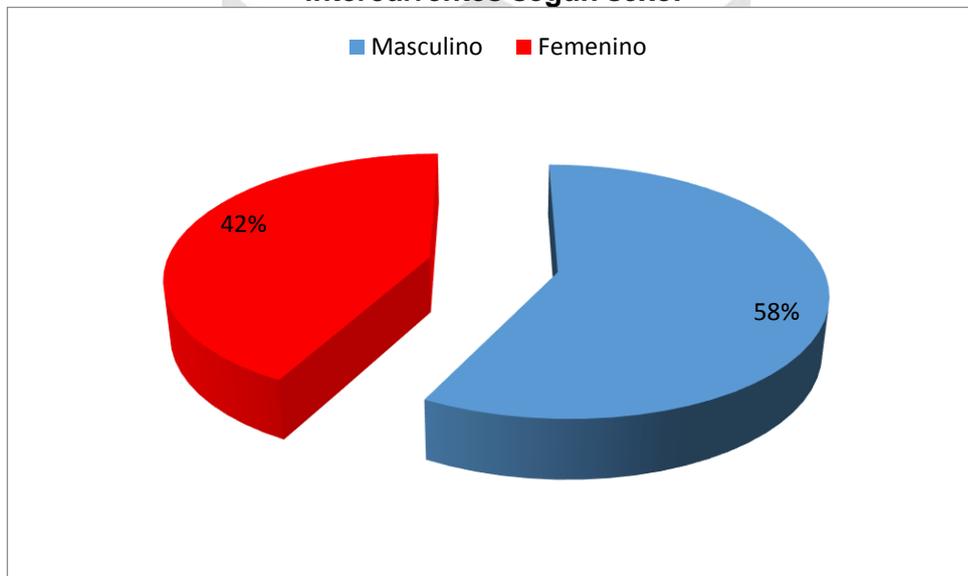
17	Hipoalbuminemia	Albúmina sérica menor de 3,5 g/dL en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Albúmina sérica menor de 3,5 g/dL consignado en la historia clínica	Cualitativo	Albúmina sérica < 3,5 g/dL	Dicotómica	Sí No	Historia clínica
18	Encefalopatía hepática	Trastorno de la conciencia secundario al amoniaco retenido en el paciente cirrótico.	Cuadro clínico con alteración de la conciencia en el paciente cirrótico.	Cualitativo	Encefalopatía hepática del paciente	Dicotómica	Sí No	Historia clínica
19	Ascitis refractaria	Reaparición de Ascitis grado 2 o 3 en un periodo de 4 semanas después de su desaparición o sin respuesta a diuréticos en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Ascitis a tensión que no cede a diuréticos o reaparece en menos de 4 semanas consignado en la historia clínica	Cualitativo	Ascitis refractaria en el paciente	Dicotómica	Sí No	Historia clínica
20	Insuficiencia renal	Daño renal secundario a la sepsis, uso excesivo de diuréticos o hipoperfusión renal en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Elevación de la urea y creatinina en el paciente consignado en la historia clínica	Cualitativo	Insuficiencia renal en el paciente con elevación de urea y creatinina séricas	Dicotómica	Sí No	Historia clínica
21	Desnutrición crónica	Cuadro inflamatorio sistémico caracterizado por el desbalance entre el aporte y los requerimientos proteico-calórico del paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Desproporción de los aportes frente a los requerimientos proteico-calóricos del paciente consignado en la historia clínica	Cualitativo	IMC <18,9 Hipoalbuminemia < 3,5 gr/dL pérdida de masa muscular	Dicotómica	Sí No	Historia clínica
22	Anemia	Hemoglobina < 13 gr/dL en el paciente cirrótico con infección bacteriana intercurrente.	Dosaje de Hb < 13 gr/dL en el paciente consignado en la historia clínica	Cualitativo	Hb<13 mg/dL	Dicotómica	Sí No	Historia clínica
23	Mortalidad	Muerte asociada a la infección bacteriana intercurrente del paciente cirrótico.	Muerte del paciente cirrótico asociada a la infección bacteriana espontánea	Cualitativo	(Nro. de muertes por causa infecciosa / Nro. muertes en total)x100	Dicotómica	Sí No	Historia clínica

### CAPÍTULO III. RESULTADOS

Se realizó un estudio en 123 pacientes con cirrosis hepática que cursaron con infecciones bacterianas intercurrentes y que fueron atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Naval de Lima entre los años 2010-2013. Predominó el sexo masculino sobre el femenino. No existe diferencia estadística respecto al sexo del paciente  $p > 0,05$  (Gráfico N° 01).

GRÁFICO N° 01

Distribución de los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes según sexo.



Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

$$\chi^2 = 2,935$$

$$p = 0,087$$

La edad media de nuestra serie fue 67,9 +- 10,1 años, se observa que las infecciones bacterianas intercurrentes aumentan de frecuencia a mayor edad del paciente, más frecuente en los mayores de 71 años. Existe diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) respecto a la edad según el sexo, así en el sexo masculino su frecuencia se incrementa al aumentar la edad, y, en el sexo femenino, no se comporta igual. (Cuadro N° 01 y Gráfico N° 02).

**CUADRO N° 01**  
**Características epidemiológicas**

	Sexo				Total	X <sup>2</sup>	P
	Masculino		Femenino				
	N°	%	N°	%			
<b>Grupos etarios (años)</b>						8,116	0,044
41-50	3	4,2	0	0,0	3	2,4	
51-60	13	18,3	20	38,5	33	26,8	
61-70	24	33,8	12	23,1	36	29,3	
>71	31	43,7	20	38,5	51	41,5	
Total	71	100	52	100	123	100	
		0		0		0	
<b>Nivel de Instrucción</b>							
Primaria	4	5,6	20	38,5	24	19,5	57,13
Secundaria	11	15,5	12	23,1	23	18,7	9
Superior	56	78,9	8	15,4	64	52,0	
Analfabeto	0	0,0	12	23,1	12	9,8	
Total	71	100.	52	100.	123	100.	
		0		0		0	

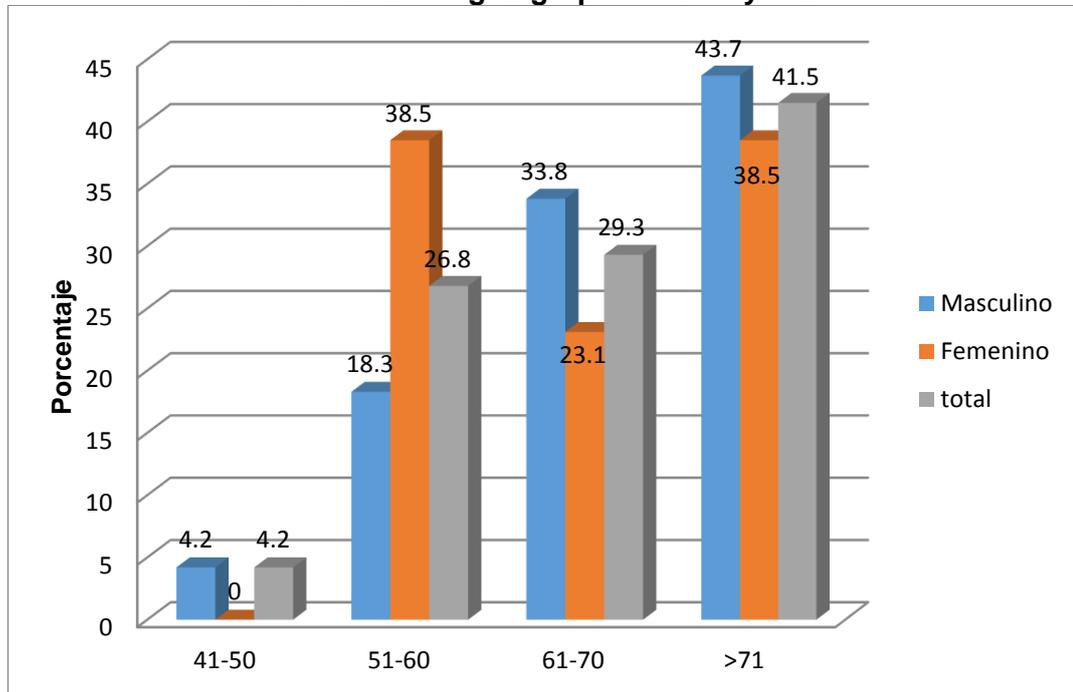
Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

Edad media: 67,9 +- 10,1 años

Rango: Edad mínima: 45 años y Edad máxima: 85 años

GRÁFICO N° 02

**Distribución de los pacientes cirróticos con infección bacteriana intercurrente según grupos etarios y sexo**



Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

Fueron las causas más frecuentes de la cirrosis hepática con infección bacteriana intercurrente: Esteatohepatitis no alcohólica, alcoholismo, virus hepatitis B, estadísticamente muy significativo  $p < 0,001$  (Cuadro N° 02 y Gráfico N° 03).

**CUADRO N° 02**

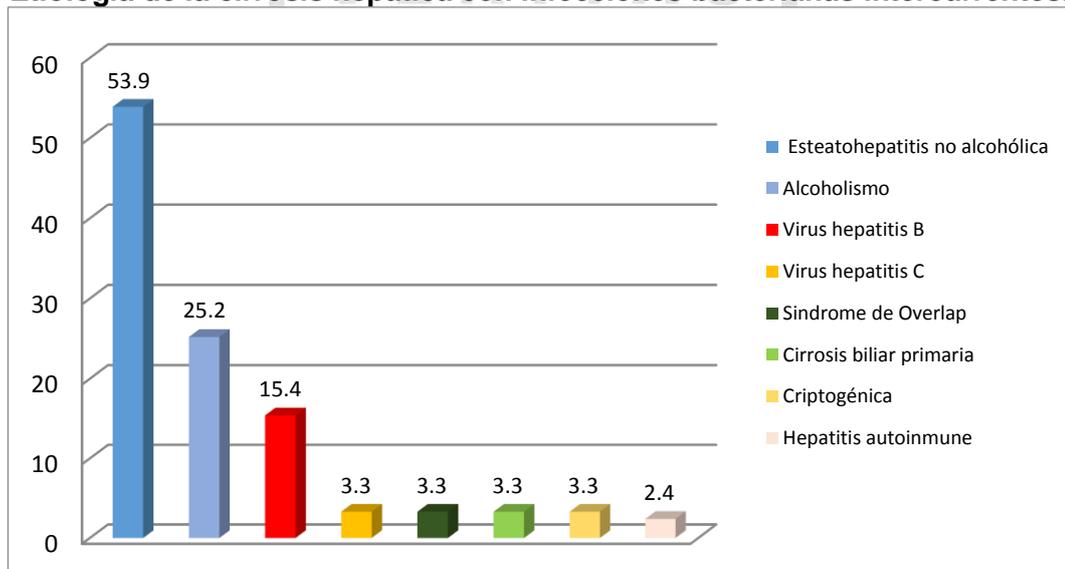
**Etiología de la cirrosis hepática con infecciones bacterianas intercurrentes.**

ETIOLOGÍA	N°	%	X <sup>2</sup>	P
Esteatohepatitis no alcohólica	54	43,9	97,610	0,000
Alcoholismo	31	25,2		
Virus hepatitis B	19	15,4		
Virus hepatitis C	4	3,3		
Síndrome de Overlap	4	3,3		
Cirrosis biliar primaria	4	3,3		
Criptogénica	4	3,3		
Hepatitis autoinmune	3	2,4		
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100,0</b>		

Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

**GRÁFICO N° 03**

**Etiología de la cirrosis hepática con infecciones bacterianas intercurrentes.**

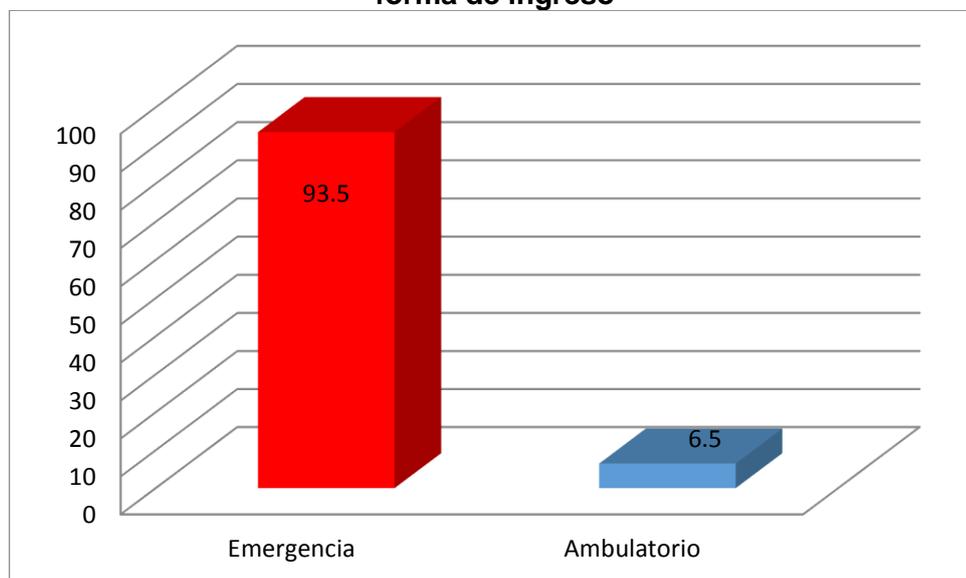


Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

La mayoría de los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes ingresaron por emergencia. Resultado estadísticamente muy significativo  $p < 0.001$  (Gráfico N° 04)

GRÁFICO N° 04

**Pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes según forma de ingreso**



Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

$$\chi^2 = 93,081 \quad p = 0,000$$

Las principales causas de hospitalización de los pacientes cirróticos con infecciones intercurrentes de nuestra serie fueron hemorragia digestiva alta variceal, infección urinaria complicada, peritonitis bacteriana espontánea asociada a hemorragia digestiva alta variceal y peritonitis bacteriana espontánea. Resultados estadísticamente muy significativos con  $p < 0,001$  (Cuadro N° 03)

**CUADRO N° 03**

**Causa de hospitalización de los cirróticos con infecciones bacterianas  
intercurrentes.**

<b>Causa de hospitalización</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
Hemorragia digestiva alta variceal	24	19,5	101,829	0,000
Infección urinaria complicada	23	18,7		
Peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia digestiva alta variceal	16	13,0		
Peritonitis bacteriana espontánea	12	9,8		
Colangitis aguda	8	6,5		
Sd. ascítico edematoso	7	5,7		
Sepsis punto de partida respiratorio	4	3,3		
Cólico vesicular	4	3,3		
Encefalopatía hepática	4	3,3		
Sepsis punto de partida respiratorio + Hemorragia digestiva alta variceal	4	3,3		
Shock séptico punto de partida urinario + hemorragia digestiva alta variceal	4	3,3		
Neumonía adquirida en la comunidad	4	3,3		
Infección urinaria complicada + hemorragia digestiva alta variceal	3	2,4		
Bronquiectasias infectadas	3	2,4		
Infección vías respiratorias bajas	3	2,4		
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100,0</b>		

Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

Las principales infecciones bacterianas intercurrentes observadas en los pacientes cirróticos de nuestra serie fueron la infección urinaria, peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria más peritonitis bacteriana espontánea y neumonía adquirida en la comunidad. Resultados estadísticamente muy significativos con  $p < 0,001$  (Cuadro N° 04)

**CUADRO N° 04**

**Infecciones bacterianas intercurrentes en la cirrosis hepática.**

<b>Infecciones bacterianas intercurrentes</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
Infección urinaria	40	32,5	100,244	0,000
Peritonitis bacteriana espontánea	31	25,2		
Infección urinaria + Peritonitis bacteriana espontánea	12	9,8		
Neumonía adquirida en la comunidad	12	9,8		
Neumonía adquirida en la comunidad + Infección urinaria	8	6,5		
Colangitis	8	6,5		
Neumonía intrahospitalaria	8	6,5		
Bronquitis crónica	3	2,4		
Bronquiectasias infectadas	1	0,8		
Total	123	100,0		

Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

Las infecciones bacterianas intercurrentes de origen urinario fueron mayormente las ITU alta y estas afectaron mayormente a varones (Cuadro N° 05 y Gráfico N° 05).

Las infecciones bacterianas de origen abdominal fueron las peritonitis bacterianas espontáneas (PBE), con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) según el sexo, así, la PBE se presentó mayormente en el sexo femenino. (Cuadro N° 05 y Gráfico N° 05)

Las infecciones bacterianas intercurrentes de origen pulmonar fueron mayormente las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC). Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) según el sexo, así, la NAC se presentó con mayor frecuencia en el femenino. (Cuadro N° 05 y Gráfico N° 05).

**CUADRO N° 05**

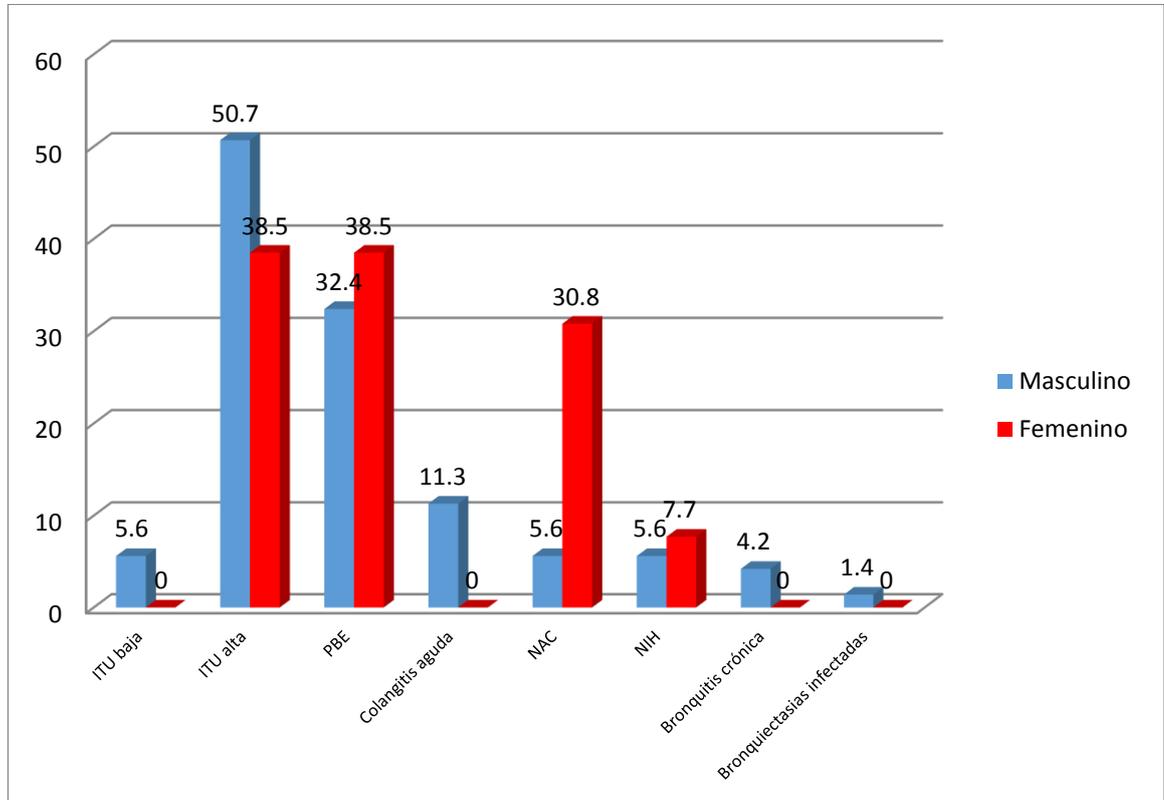
**Distribución de las infecciones bacterianas intercurrentes en la cirrosis hepática según sexo.**

	Sexo				Total		X <sup>2</sup>	p
	Masculino		Femenino		N°	%		
	N°	%	N°	%				
<b>Infección urinaria</b>							5,791	0,05
ITU baja	4	5,6	0	0,0	4	3,3		5
ITU alta	36	50,7	20	38,5	56	45,5		
No	31	43,7	32	61,5	63	51,2		
Total	71	100,0	52	100,0	123	100,0		
<b>Infección abdominal</b>								
Peritonitis bacteriana espontánea	23	32,4	20	38,5	43	35,0	6,314	0,043
Colangitis aguda	8	11,3	0	0,0	8	6,5		
No	40	56,3	32	61,5	72	58,5		
Total	71	100,0	52	100,0	123	100,0		
<b>Infección pulmonar</b>								
Neumonía adquirida en la comunidad	4	5,6	16	30,8	20	16,3	16,674	0,002
Neumonía intrahospitalaria	4	5,6	4	7,7	8	6,5		
Bronquitis crónica	3	4,2	0	0,0	3	2,4		
Bronquiectasias infectadas	1	1,4	0	0,0	1	0,8		
No	59	83,1	32	61,5	91	74,0		
Total	71	100,0	52	100,0	123	100,0		

Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

## GRÁFICO N° 05

### Distribución de las infecciones bacterianas intercurrentes según sexo.



Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

El agente etiológico fue aislado en el 60 % de las ITUs, 46,5 % de las PBE y 40 % de las NAC, en las otras infecciones intercurrentes no se aisló ningún germen. Resultados estadísticamente muy significativos para las ITUs y NAC ( $p < 0,001$ ). No fue significativo para PBE ( $p > 0,05$ ) (Cuadro N° 06 y Gráfico N° 06).

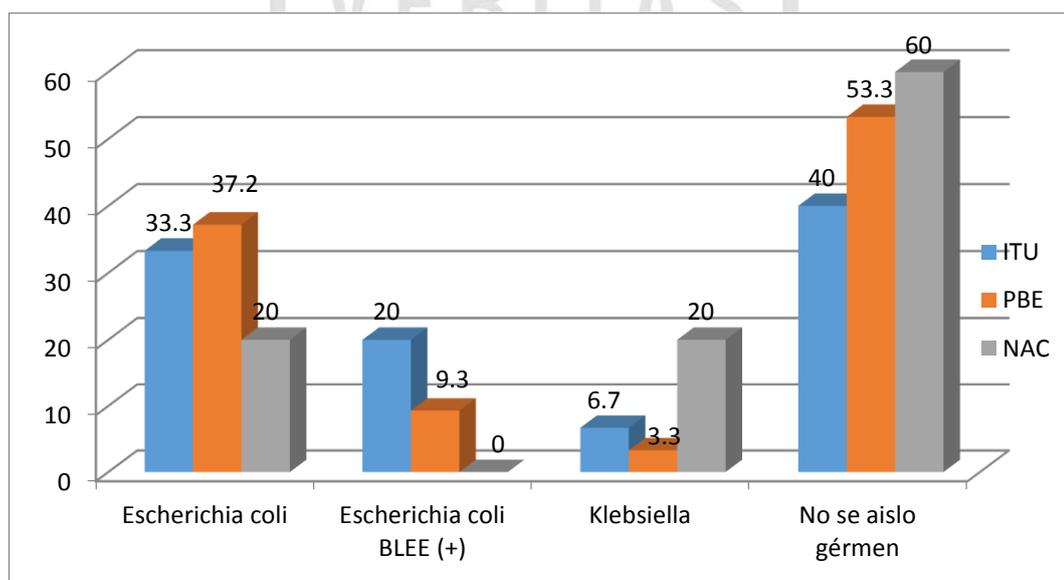
**CUADRO N° 06**

**Agente etiológico de las infecciones bacterianas intercurrentes.**

AGENTE ETIOLÓGICO	INFECCIÓN BACTERIANA INTERCURRENTENTE					
	ITU		PBE		NAC	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Escherichia coli	20	33,3	16	37,2	4	20,0
Escherichia coli BLEE (+)	12	20,0	4	9,3	0	0,0
Klebsiella	4	6,7	0	0,0	4	20,0
No se aisló germen	24	40,0	23	53,5	12	60,0
Total	60	100,0	43	100,0	20	100,0
X <sup>2</sup>	38,452		10,702		32,373	
p	0,000		0,098		0,001	

**GRÁFICO N° 06**

**Agente etiológico de las infecciones bacterianas intercurrentes.**

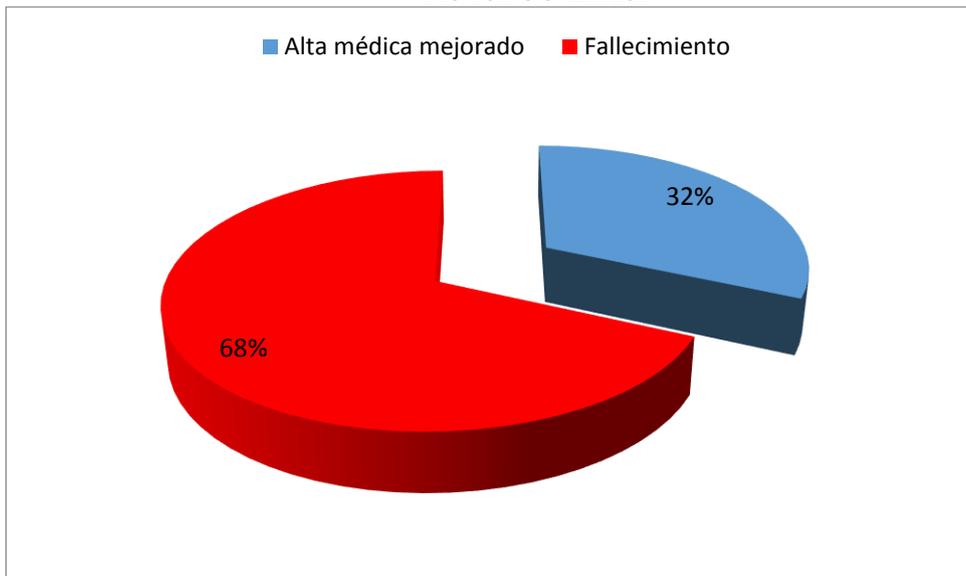


**Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013**

La condición de egreso al alta médica fue mayormente mejorado. La mortalidad se observó en alrededor la tercera parte de la serie. Resultado estadísticamente muy significativo  $p < 0,001$  (Gráfico N° 07).

### GRÁFICO N° 07

#### Condición de egreso del Servicio de Gastroenterología del Hospital Naval de Lima.



Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

$$X^2 = 16,463 \quad p = 0,000$$

La mortalidad se asoció mayormente a PBE, NAC + ITU y NIH. Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (Cuadro N° 07 y Gráfico N° 08)

**CUADRO N° 07**

**Infecciones bacterianas intercurrentes en cirróticos y mortalidad asociada.**

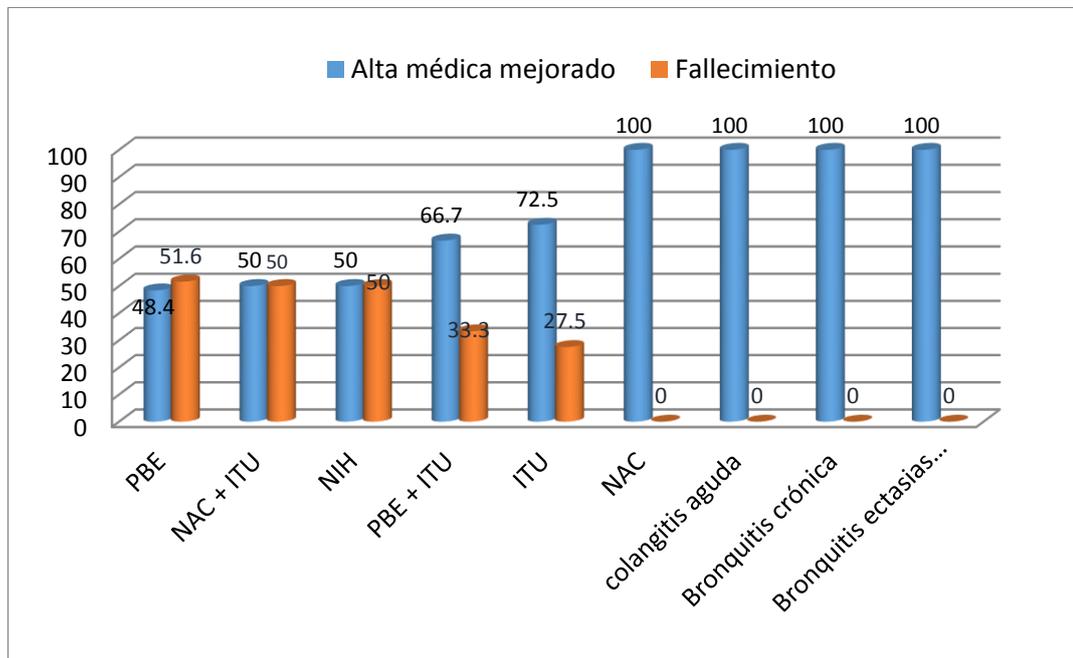
Infecciones bacterianas intercurrentes	Condición de egreso				Total	
	Alta médica (aliviado)		Fallecimiento		N°	%
	N°	%	N°	%		
Peritonitis bacteriana espontánea	15	48,4	16	51,6	31	100,0
Neumonía adquirida en la comunidad + infección urinaria	4	50,0	4	50,0	8	100,0
Neumonía intrahospitalaria	4	50,0	4	50,0	8	100,0
Infección urinaria + peritonitis bacteriana espontánea	8	66,7	4	33,3	12	100,0
Infección urinaria	29	72,5	11	27,5	40	100,0
Neumonía adquirida en la comunidad	12	100,0	0	0,0	12	100,0
Colangitis aguda	8	100,0	0	0,0	8	100,0
Bronquitis crónica	3	100,0	0	0,0	3	100,0
Bronquiectasias infectadas	1	100,0	0	0,0	1	100,0

Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

$$X^2 = 19,630 \quad p = 0,012$$

**GRÁFICO N° 08**

## Mortalidad asociada las infecciones bacterianas intercurrentes.



Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013



La mortalidad en las infecciones bacterianas intercurrentes se asoció a ascitis refractaria, insuficiencia renal, anemia crónica, Score Child Pugh C,

hiponatremia, encefalopatía hepática, desnutrición crónica, hipoalbuminemia e ingreso a UCI. Resultados estadísticamente muy significativos ( $p < 0,001$ ) con excepción para hipoalbuminemia e ingreso a UCI ( $p > 0,05$ ) (Cuadro N° 08 y Gráfico N° 09)

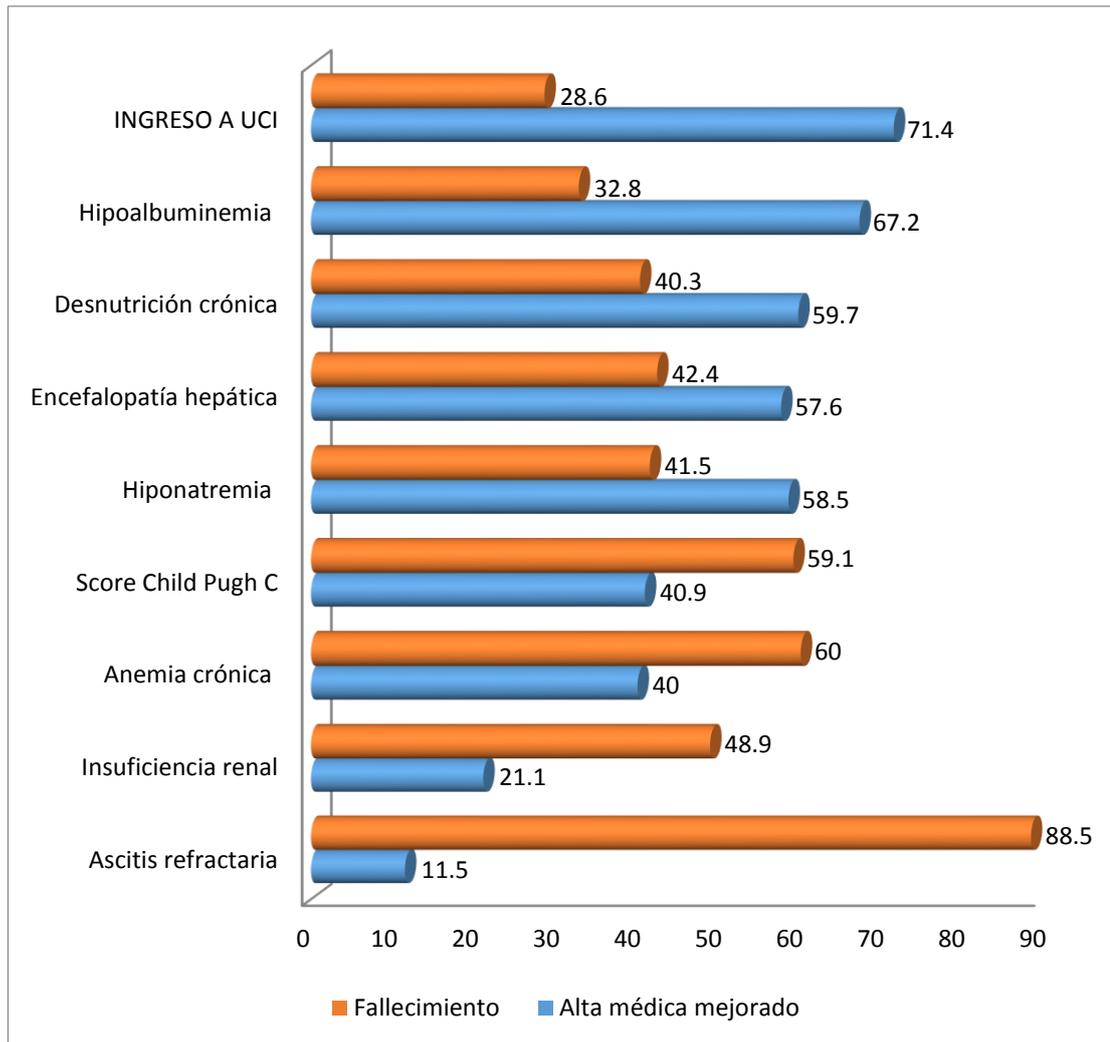
#### CUADRO N° 08

**Factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes.**

	Condición de egreso				Total		X <sup>2</sup>	p
	Alta médica (aliviado)		Fallecimiento		N°	%		
	N°	%	N°	%				
<b>Ascitis refractaria</b>	3	11,5	23	88,5	26	100,0	49,042	0,000
<b>Insuficiencia renal</b>	4	21,1	15	78,9	19	100,0	23,159	0,000
<b>Anemia crónica</b>	8	40,0	12	60,0	20	100,0	8,829	0,003
<b>Score Child Pugh C</b>	27	40,9	39	59,1	66	100,0	49,320	0,000
<b>Hiponatremia</b>	55	58,5	39	41,5	94	100,0	17,618	0,000
<b>Encefalopatía hepática</b>	53	57,6	39	42,4	92	100,0	19,243	0,000
<b>Desnutrición crónica</b>	46	59,7	31	40,3	77	100,0	6,955	0,008
<b>Hipoalbuminemia</b>	80	67,2	39	32,8	119	100,0	1,920	0,166
<b>Ingreso a UCI</b>	20	71,4	8	28,6	28	100,0	0,165	0,685

Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013.

**GRÁFICO Nº 09**



**Factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes.**

Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

La mayoría de los pacientes cirróticos evaluados tenían un único episodio de infección bacteriana intercurrente y habían sido recientemente diagnosticados como cirróticos y el tiempo de hospitalización hasta el egreso del Servicio de Gastroenterología fue de 1-7 días. Resultados estadísticamente muy significativos ( $p < 0,001$ ) (Cuadro N° 09)

**CUADRO N° 09**

**Número de episodios, tiempo de diagnóstico y tiempo de hospitalización en cirróticos con infección bacteriana intercurrente.**

	N°	%	$\chi^2$	p
<b>Número de episodios de infecciones bacterianas intercurrentes</b>				
1	63	51,2	74,236	0,000
2	44	35,8		
3	4	3,3		
4	12	9,8		
Total	123	100,0		
<b>Tiempo de diagnóstico (meses)</b>				
1mes	67	54,5	280,984	0,000
2-6 meses	12	9,8		
7-12 meses	12	9,8		
13-24 meses	12	9,8		
24-36 meses	20	16,1		
Total	123	100,0		
<b>Tiempo de hospitalización</b>				
1-7 días	47	38,2	56,813	0,000
8-14 días	38	30,9		
15-21 días	26	21,1		
22-32 días	12	9,8		
Total	123	100,0		

Fuente: Archivo del Hospital Naval de Lima, 2010-2013

Los factores de riesgo hemorragia digestiva alta (HDA), hiponatremia y encefalopatía hepática presentaron  $OR < 1$ . A nivel de las infecciones bacterianas intercurrentes, se encontró el  $OR < 1$  solo para la infección urinaria, en tanto que la peritonitis bacteriana espontánea, la neumonía intrahospitalaria y las combinaciones infecciosas presentaron  $OR > 1$ , pero solo la peritonitis bacteriana espontánea presentó  $IC95\% > 1$ . (Cuadro N° 10)

#### CUADRO N° 10

##### OR de los factores asociados a mortalidad en cirróticos con infección bacteriana intercurrente.

Factor de riesgo	Mortalidad		Total	OR	IC95%
	Sí	No			
HDA					
Sí	16	35	51	0.974	0.450-2.107
No	23	49	72		
Hiponatremia					
Sí	29	65	94	0.848	0.351-2.048
No	10	19	29		
Encefalopatía hepática					
Sí	28	64	92	0.795	0.337-1.879
No	11	20	31		
Infecciones bacterianas intercurrentes					
Infección urinaria					
Sí	11	29	40	0.745	0.325-1.709
No	28	55	83		
Peritonitis bacteriana espontánea					
Sí	16	15	31	3.200	1.371-7.471
No	23	69	92		
Infección urinaria + peritonitis bacteriana espontánea					
Sí	4	8	12	1.086	0.306-3.848
No	35	76	111		
Neumonía adquirida en la comunidad + infección urinaria					
Sí	4	4	8	2.286	0.541-9.664
No	35	80	115		
Neumonía intrahospitalaria					
Sí	4	4	8	2.286	0.541-9.664
No	35	80	115		

## **CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **Discusión**

La cirrosis hepática es una entidad muy frecuentemente observada en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Naval de Lima, la cual se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad.

La mortalidad en estos pacientes ha sido atribuida a las complicaciones directas por pérdida de la función hepática, hipertensión portal asociada a hemorragia variceal, así como al carcinoma hepatocelular. (6-8) Sin embargo, algunas revisiones han identificado a las infecciones intercurrentes como la responsable de muerte de estos pacientes con frecuencias variables (entre 7 a 40%) según la serie y el lugar del estudio. (9,10,11) La PBE es reconocida como la principal infección bacteriana intercurrente en estos pacientes por muchos investigadores, sin embargo, otras (urinarias, respiratorias, cardiovasculares, dérmicas y partes blandas, etc.) no han sido adecuadamente estudiadas, desconociéndose su prevalencia y relación con la mortalidad de los pacientes cirróticos. (17)

Ante el desconocimiento de las tasas de prevalencia de las infecciones bacterianas intercurrentes en nuestra población; así como, el impacto en la mortalidad, se realizó un estudio en 123 individuos con cirrosis hepática que cursaron con infecciones bacterianas atendidos entre los años 2010-2013.

Las principales causas de cirrosis hepática con infección bacteriana intercurrente en nuestra serie fueron esteatohepatitis no alcohólica, alcoholismo, virus hepatitis B. Nuestros hallazgos son distintos a los reportados por Bustíos et al. (16) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) que reporta como principales causas de cirrosis al consumo crónico de alcohol y la enfermedad viral crónica. La etiología de la cirrosis hepática para Cebberos et al.(17) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) fue el alcoholismo crónico, hepatitis viral y en 51% no se conocía la etiología.

Los cirróticos de nuestra serie fueron admitidos mayormente en el servicio de emergencia (93,5%) por complicaciones agudas y severas de la cirrosis como son: HDA variceal, infección urinaria complicada, PBE asociada a HDA variceal y PBE. Según Bustíos et al (16) es la primera causa de hospitalización en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, entre los años 2001-2004 y el sangrado digestivo variceal fue el principal motivo de hospitalización, seguido de la ascitis y encefalopatía.

Aunque la literatura señala que la cirrosis hepática tiene una mayor frecuencia en el sexo masculino que en el femenino en razón de 2 a 1, esto no se observa en nuestra serie, dado que los pacientes cirróticos con infección bacteriana intercurrente no tienen una marcada diferencia en cuanto al sexo, dado que se encontró que el 57,7% eran del sexo masculino y 42,3% del femenino. Bustíos et al (16) reportan hallazgos muy similares al nuestro, ya que en su serie el 45,1% eran mujeres.

Los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes de nuestra serie tuvieron una edad media de  $67,9 \pm 10,1$  años, y con la tendencia general de aumentar su frecuencia cuando aumenta la edad del paciente. Bustíos et al. (16) señalan una media menor (63,4 años) pero encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad y sexo, así, en los varones se incrementa el riesgo de infección bacteriana intercurrente con la edad, pero, en mujeres existe una importante frecuencia en edades más tempranas (el 38,5% tenían entre los 51-60 años).

Las principales infecciones bacterianas intercurrentes observadas en los pacientes cirróticos de nuestra serie fueron la urinaria (ITU) (32,5%), PBE (25,2%), ITU más PBE (9,8%) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (9,8%). La literatura señala a la PBE como la principal forma de infección intercurrente en cirróticos como Fica (15) que encontró 4 tipos, PBE (44%), urinaria (25%), neumonía (15%) y bacteriemias sin foco (5%). De igual forma, Muñoz (8) reporta como principal a la PBE, y señala que la administración de albúmina humana en pacientes con cirrosis y PBE redujo

la incidencia de falla renal y de mortalidad pero al parecer no es útil en otros cuadros. Este mismo autor señala que entre la PBE, ITU y NAC dan cuenta del 90% de los casos. Pleguezuelo et al (9) también reporta a la PBE como la más frecuente seguida de la urinaria, neumonía, endocarditis y las de piel y partes blandas. Du Plessis (10) estudió la posible causa de la PBE y reporta que los macrófagos intestinales activados en la cirrosis hepática producen óxido nítrico e interrumpen la función de barrera intestinal lo que favorece la translocación bacteriana. Nuestros resultados difieren de los de Bustíos et al (6) que en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins reportan como más frecuentes a la ITU (41%), la neumonía (15,5%) y la PBE (13,1%) y en 8,4% no fue determinado el foco. Pero Cebreros et al (17) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza reporta ITU en una mayor frecuencia que nuestro estudio (68,6%), pero PBE en una frecuencia muy inferior al de nuestra serie (11,5%) y neumonía levemente superior al de nuestra serie (11,5%).

En nuestra serie prácticamente las ITUs altas fueron las más importantes que presentaron diferencias estadísticamente significativas según el sexo, ya que las ITU alta afectaron con mayor frecuencia al masculino que al femenino (50,7% vs. 38,5% respectivamente). Esta mayor frecuencia en el género masculino podría tener relación con la edad de presentación (mayores de 71 años), pues se asociaría a mayores problemas obstructivos prostáticos.

Las infecciones bacterianas de origen abdominal en nuestra serie fueron la PBE y colangitis agudas, con diferencias estadísticamente significativas según el sexo, sobre todo en las colangitis agudas que solo se presentaron en el femenino.

Las principales infecciones bacterianas intercurrentes de origen pulmonar fueron las NAC, las NIH y las bronquitis crónicas. Se presentaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al género, así, la NAC se presentó mayormente en el femenino (30,8% vs. 5,6%) en tanto que las bronquitis crónicas y bronquiectasias infectadas afectaron al masculino.

El agente etiológico se pudo identificar en el 60% de las ITUs, 46,5% de las PBE y 40% de las NAC, y no se identificó a ningún germen en las otras infecciones. El germen más frecuentemente aislado fue la E. coli (33,3% de ITUs, 37,2% de PBE). También se aislaron sus formas resistentes como E. coli BLEE (+) (20% de ITUs y 9,3% de PBE). Con menor frecuencia se aisló a la Klesiella (6,7% de ITUs y 20% de NAC).

La literatura ha identificado algunos factores asociados a la presencia de infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes cirróticos, por ejemplo, la severidad de la falla hepática, la hipoalbuminemia, la prolongación del tiempo de protrombina, la hemorragia digestiva alta, el uso de antibióticos profilácticos, la desnutrición crónica, la encefalopatía hepática, la constipación, el ser de sexo masculino, entre otros. En nuestro país no se han realizado estudios que establezcan una relación causal entre estos factores y la infección bacteriana intercurrente en el cirrótico. (18-22).

Al realizar el análisis bivariado de estos factores en nuestra serie, se encontró a la peritonitis bacteriana espontánea aislada como el único factor de riesgo para mortalidad en nuestra población dado que el OR e intervalo de confianza al 95% (IC95%) fueron superiores a la unidad. A pesar de que la neumonía intrahospitalaria y la presencia de infecciones en dos sistemas presentaron  $OR > 1$ , su IC95% contenían a la unidad, por lo que, el comportamiento ambiguo de estos factores no permite afirmar que constituyan factores de riesgo para nuestros pacientes. De esta forma, la infección bacteriana intercurrente con peor pronóstico para nuestra población es la peritonitis bacteriana espontánea.

En el Perú la cirrosis hepática alcanza una tasa de mortalidad de 9,48 por 100.000 habitantes (12,13) y es la segunda causa de mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares. (14,15) No se tienen estudios nacionales que evalúen la relación entre cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes y mortalidad en estos pacientes.

La investigación realizada determinó que la mortalidad en los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes se presentó en el 31,7% de toda la serie que fueron menores a la reportadas por otros estudios como el de Vasiliki et al (7) que reporta una mortalidad mediana en el 38% o significativamente menor a lo encontrado por Cebreros et al (17) que infiere una mortalidad asociada en el 59% de los pacientes de su serie en el HNAL.

En nuestra serie la mortalidad en los cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes se observaron en orden de frecuencia en el 51,6% de PBE, el 50% de NAC más ITU, el 50% de NIH, el 33,3% de ITU más PBE y el 27,5% de ITU. En tanto que las colangitis agudas, las NAC sin otra infección asociada, bronquitis crónicas y bronquiectasias infectadas no presentaron casos fatales. De esta forma, nuestra investigación confirma las conclusiones de Vasiliki et al (7) que en el metaanálisis que identificaron 178 estudios realizados entre 1978-2009 en los cuales las infecciones bacterianas intercurrentes elevan 4 veces el riesgo de mortalidad frente a los cirróticos no infectados y en 101 estudios la primera causa de muerte se asoció a PBE con una mortalidad de 31,5% al mes y 66,2% a los 12 meses. Bonnel et al (12) también coincide que los pacientes cirróticos inmunocomprometidos incrementan la mortalidad 4 veces más entre los pacientes cirróticos aunque con frecuencias menores al de nuestro estudio como PBE (25%), ITU (20%) y neumonía (15%).

Al evaluar los factores asociados a mortalidad en cirróticos de nuestra serie, encontramos que el 88,5% cursaban con ascitis refractaria, el 78,9% con insuficiencia renal, el 60% con anemia crónica, el 59,1% con Score Child Pugh C, 41,5% con hiponatremia, 42,4% con encefalopatía hepática, el 40,3% con desnutrición crónica, el 32,8% con hipoalbuminemia y el 28,6% de los que ingresaron a UCI fallecieron durante su hospitalización. Resultados estadísticamente muy significativos ( $p < 0,001$ ) con excepción para hipoalbuminemia e ingreso a UCI ( $p > 0,05$ )

La mayoría de los pacientes evaluados tenían un único episodio de infección bacteriana intercurrente (51,2%) o un segundo (35,8%). El 54,5% habían sido recientemente diagnosticados con hepatopatía crónica en estadio cirrótico y el tiempo de hospitalización hasta el egreso del Servicio de Gastroenterología fue de 1-7 días en el 38.2% y de 8-14 días en el 30.9%, periodos en los que se presentaron todos los casos mortales.

El pronóstico está estrechamente relacionado con un diagnóstico rápido y preciso. Un tratamiento adecuado disminuye las tasas de mortalidad. Las estrategias preventivas son importantes, así, el uso de antibioterapia empírica se debe comenzar inmediatamente después del diagnóstico y el tratamiento con antibióticos de primera línea es con cefalosporinas de tercera generación, aunque se debe tener en cuenta la posibilidad de aparición de infecciones por bacterias de espectro *extendido β-lactamasa* (BLEE +) que son resistentes a la primera línea de los agentes antimicrobianos utilizados para el tratamiento. La aparición de bacterias resistentes, subraya la necesidad de restringir el uso de antibióticos profilácticos a los pacientes con el mayor riesgo de infecciones. Las infecciones nosocomiales se deben tratar con antibióticos de amplio espectro. Fernández (11) concluye que el tratamiento antibiótico precoz en los casos sospechosos o confirmados como sepsis grave o shock séptico es esencial para disminuir la mortalidad asociada.

La vigilancia y control de los factores asociados a las infecciones bacterianas intercurrentes en cirróticos permitirá reducir las tasas de estas infecciones y a su vez disminuir la morbimortalidad de estas complicaciones.

Nuestro estudio demostró diferencias respecto a las infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes con cirrosis reportados por estudios internacionales que por el diseño de la investigación no se pueden explicar en primera instancia y ameritan realizar estudios prospectivos que permitan controlar o diferenciar la prevalencia de estos factores en nuestra población.

## Conclusiones

1. La mortalidad asociada a las infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Naval de Lima entre los años 2010 a 2013 fue de 31,7%, la cual fue menor a la reportada en otros centros hospitalarios nacionales e internacionales.
2. Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con cirrosis hepática que cursaban con infecciones bacterianas intercurrentes fueron que predomina en el sexo masculino, ingresaron por emergencia, el motivo de hospitalización más importante fue la hemorragia digestiva alta variceal, estado avanzado de la cirrosis hepática (Child C) y más de la mitad diagnóstico de cirrosis hepática reciente.
3. Las infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes con cirrosis hepáticas de nuestra serie más frecuentes fueron en orden de importancia las urinarias, abdominales y respiratorias.
4. Las infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes con cirrosis hepática que se asociaron a mayor mortalidad fueron peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria, peritonitis bacteriana espontánea más infección urinaria y neumonía adquirida en la comunidad similar a la reportada en otros hospitales nacionales.
5. La PBE fue el único factor de riesgo comprobado para mortalidad.

6. La mortalidad en las infecciones bacterianas intercurrentes se asoció a ascitis refractaria, insuficiencia renal, anemia crónica, Score Child Pugh C, hiponatremia, encefalopatía hepática, desnutrición crónica de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) aunque sin llegar a tener OR  $> 1$ .

### **Recomendaciones**

1. Se deberían de establecer medidas preventivas que permitan identificar y corregir los factores asociados a infecciones bacterianas intercurrentes para lograr disminuir la morbimortalidad de los pacientes con cirrosis hepática, mediante:
  - a. Programa erradicador de vórices esofágicas de pacientes cirróticos.
  - b. Profilaxis antibiótica para pacientes cirróticos con ascitis con episodio de PBE previo.
  - c. Implementar programa nutricional con alimentación complementaria especializada para pacientes hepatópatas, ambulatorios y hospitalizados.
  - d. Programa de vacunación de Influenza, Hepatitis viral B, antineumocócica de todos los pacientes cirróticos.
  - e. Implementar consultorio especializado en área de Hígado, donde el paciente cirrótico tenga mayor opción de tratamiento y seguimiento.

- f. Detección temprana de ascitis refractaria y tratamiento respectivo.
2. Realizar estudios comparativos prospectivos y/o analíticos que confirmen nuestros hallazgos así como para identificar y determinar el impacto de los factores asociados a mortalidad por infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes con cirrosis hepática.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sunil K. Taneja and Radha K. Dhiman. Prevention and Management of Bacterial Infections in Cirrhosis. *International Journal of Hepatology*, Volume 2011, Article ID 784540
2. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality 4-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;1256:1246–1256
3. Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52:1017–1022
4. Campollo O, Valencia-Salina J, Berumenarellano A. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud Pública Mexicana* 2007, 39: 195-200.
5. Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1510–1517
6. Avances en el tratamiento de la cirrosis hepática: aplicaciones a la práctica clínica. En: L. Crespo Pérez, A. Albillos Martínez; 2009; *Medicine*.
7. Vasiliki A. GD, Giuseppe F. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139:1246-1256.
8. Muñoz T.C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico, *Gastroenterol. Latinoam* 2010; Vol 21, N° 2: 271-275.
9. Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5(1): 16-25.
10. Du Plessis J. Activated intestinal macrophages in liver cirrhosis produce nitric oxide and disrupt intestinal barrier function. Barcelona, Spain, Thursday 19 April 2012
11. Fernández J. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology* Volume 56, Supplement 1; 2012: 5-9

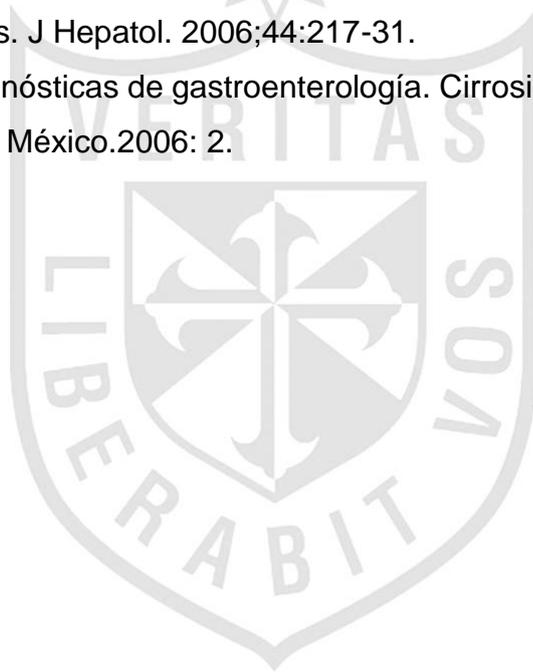
12. Bonnel AR, Chalermrat B y Rajender R.R. Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011;9:727–738
13. Wu CK, Wang JH, Lee CH, Wu KL, Tai WC, Lu SN, Hu TH y Chuah SK. The outcome of prophylactic intravenous cefazolin and ceftriaxone in cirrhotic patients at different clinical stages of disease after endoscopic interventions for acute variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2010;43:673–681
14. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Gregorio VD, Pasquale C, Nardelli S, Lattanzi B, Venditti M, Riggio O. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol*. 2013 Mar 21. pii: S0168-8278(13)00190-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.012
15. Fica C. A. Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. (en línea) *Rev Chil Infect* 2005; 22 (1): 63-74. (citada febrero 2014). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22n1/art09.pdf>
16. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. (en línea) *Rev. gastroenterol. Perú*. 2007, vol.27, n° 3: 238-245 (citado febrero 2014). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292007000300003&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292007000300003&lng=es&nrm=iso). ISSN 1022-5129.
17. Cebberos O, Lozano MA, Vargas CB. Infecciones intercurrentes en pacientes cirróticos en el hospital arzobispo Loayza. (en línea) *Rev Gastr Perú*. 2000 (citado enero 2014) Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/gastro/vol\\_2002/infecirrosiss.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/gastro/vol_2002/infecirrosiss.htm)
18. García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51:1445-9.

19. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307-28.
20. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049–1056
21. Cadranel JF, Noursbaum JB, Bessaguet C y et al. Low incidence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic cirrhotic outpatients. *World J Hepatol* 2013 March 27; 5(3): 104-108.
22. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:26–42
23. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35:140–148
24. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis*. 2001;33:41–48
25. Albillos M.A. Terapéutica de las complicaciones de la cirrosis hepática: hemorragias por varices, ascitis y encefalopatía hepática; 2003; Elsevier.
26. Jun CH, Park CH, Lee WS, et al. Antibiotic prophylaxis using third generation cephalosporins can reduce the risk of early rebleeding in the first acute gastroesophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *J Korean Med Sci*. 2006;21:883–890
27. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39:746–753
28. Chávez-Tapia NC, Barrientos-Gutiérrez T, Tellez-Avila FI, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010

29. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 2008;21:792–796
30. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:353–372
31. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:77–93
32. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42:195–201
33. Trevisani F, Castelli E, Foschi FG, et al. Impaired tuftsin activity in cirrhosis: relationship with splenic function and clinical outcome. *Gut.* 2002;50:707–712
34. Garfia C, García-Ruiz I, Solís-Herruzo JA. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:749
35. Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48:1202–1212
36. Ono Y, Watanabe T, Matsumoto K, et al. Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood. *J Infect Chemother.* 2004;10:200–207
37. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis.* 2007;39
38. Romeo J, Warnberg J, Marcos A. Drinking pattern and socio-cultural aspects on immune response: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2010;69:341–346

39. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:422–433
40. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology*. 2005;129:1944–1953
41. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45:223–229
42. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54:718–725
43. Gustot T, Durand F, Lebrech D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022–2033
44. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol*. 2009;51:475–482
45. Chan CC, Hwang SJ, Lee FY, et al. Prognostic value of plasma endotoxin levels in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:942–946
46. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology*. 1993;104:1492–1497
47. Wang SS, Lee FY, Chan CC, et al. Sequential changes in plasma cytokine and endotoxin levels in cirrhotic patients with bacterial infection. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98:419–425
48. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int*. 2003;23:440–448
49. Lee KC, Yang YY, Wang YW, et al. Increased plasma malondialdehyde in patients with viral cirrhosis and its relationships to plasma nitric oxide, endotoxin, and portal pressure. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2077–2085

50. Wong F, Salerno F. Beta-blockers in cirrhosis. *Hepatology*. 2010;52:811–813
51. Sandhu BS, Gupta R, Sharma J, et al. Norfloxacin and cisapride combination decreases the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:599–605
52. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:1441–1449
53. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-31.
54. Guías diagnósticas de gastroenterología. Cirrosis hepática. Hospital general de México. 2006: 2.





## Anexo N° 01

### Cálculo de tamaño de muestra.

No se han determinado las tasas de prevalencia para esta patología en el Hospital Naval de Lima, por lo que, para obtener el tamaño de la muestra se aplicará la siguiente fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N.p.q.Z^2}{(N-1).e^2 + p.q.Z^2}$$

Donde:

$$\begin{aligned} Z &= 1.96 \\ p &= 0.5 \\ q &= 0.5 \\ e &= 0.05 \\ N &= 180 \end{aligned}$$

Reemplazando valores:

$$n = \frac{180 \times 0.5 \times 0.5 \times 3.8416}{(180-1) \times (0.05)^2 + 0.5 \times 0.5 \times 3.8416}$$

$$n = 172.872 / (0.4475 + 0.9604) = 172.872 / 1.4079$$

$$n = 122.78$$

$$n = 123 \text{ pacientes.}$$

## Anexo N° 02:

### MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
¿Cuáles serían los factores asociados y su impacto en la mortalidad de los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes atendidos en el Hospital Naval de Lima de enero 2010 a enero 2013?	<b>General:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar los factores asociados a la mortalidad por infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Naval de Lima, en el periodo de enero 2010 a enero 2013.</li> </ul>	“Existe asociación entre las infecciones bacterianas intercurrentes y la mortalidad de los pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Naval de Lima en el periodo de enero 2010 a enero 2013.”	<b>V. independientes:</b> <b>Factores clínicos asociados:</b> Edad, sexo, instrucción	<b>Diseño:</b> Descriptivo observacional retrospectivo
	<b>Específicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Describir las características de las infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Hospital Naval de Lima en el periodo de enero 2010 a enero 2013.</li> <li>Identificar los factores clínico-epidemiológicos asociados a infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Naval de Lima de enero 2010 a enero 2013.</li> <li>Determinar la mortalidad asociada a infecciones bacterianas intercurrentes en pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Naval de Lima de enero 2010 a enero 2013.</li> </ul>		<b>Factores clínicos asociados:</b> Etiología de la cirrosis hepática, Score Child Pugh, N° episodios, hiponatremia, hipoalbuminemia, encefalopatía hepática, ascitis refractaria, insuficiencia renal, desnutrición crónica, anemia severa	<b>Muestra:</b> 123 casos <b>Instrumento:</b> Ficha de recolección de datos validado por opinión de expertos. <b>Técnicas para recolección de datos:</b> Revisión de historias clínicas <b>Análisis estadístico:</b> Estadística descriptiva

## ANEXO N° 03

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Tesis: FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CORRÓTICOS  
CON INFECCIONES BACTERIANAS INTERCURRENTES. CASOS DEL HOSPITAL  
NAVAL DE LIMA, 2010-2013**

**Código:** \_\_\_\_\_ **N° Historia clínica:** \_\_\_\_\_

#### VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

**Edad:** \_\_\_\_ años

**Sexo:** 1. Masculino ( ) 2. Femenino ( )

**Instrucción:** 1. Primaria ( ) 2. Secundaria ( )  
3. Superior ( ) 4. Analfabeto ( )

#### INFECCIONES BACTERIANAS INTERCURRENTES:

<b>Infección</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Bacteria aislada en cultivo</b>
Urinaria	1. ITU baja ( ) 2. ITU alta ( )	1. SÍ ( ) Cuál _____ 2. NO ( )
Pulmonar	1. Neumonía adquirida en la comunidad ( ) 2. Neumonía intrahospitalaria ( ) 3. Tuberculosis pulmonar ( ) Otros:.....	1. SÍ ( ) Cuál _____ 2. NO ( )
Abdominal	1. Peritonitis bacteriana espontánea ( ) 2. Colangitis aguda ( ) 3. Absceso hepático ( ) 4. Gastroenterocolitis aguda ( ) Otros:.....	1. SÍ ( ) Cuál _____ 2. NO ( )
Dérmico	1. Celulitis ( ) 2. Abscesos subcutáneos ( ) 3. Tuberculide ( ) Otros:.....	1. SÍ ( ) Cuál _____ 2. NO ( )
Otros órganos		1. SÍ ( ) Cuál _____ 2. NO ( )

#### FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS:

Tiempo de hospitalización: \_\_\_\_\_ días

Forma de ingreso: 1. Emergencia ( ) 2. Ambulatorio ( )

Ingreso a UCI: 1. Sí ( ) 2.No ( )

Tiempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_ días

Hospitalizaciones previas: 1. Sí ( ) 2. No ( )

Fecha: \_\_\_\_\_

Causa de hospitalización: \_\_\_\_\_

**Etiología de la cirrosis hepática:**

1. Alcohol ( )
2. Virus hepatitis B ( )
3. Virus hepatitis C ( )
4. NASH ( )
5. Criptogénica ( )
6. Diabetes mellitus ( )
7. Otros: \_\_\_\_\_

**Score Child Pugh:**

1. A ( )
2. B ( )
3. C ( )

**N° de Episodios de infección:** \_\_\_\_\_

**Cuadro clínico:**

- |                         |           |           |
|-------------------------|-----------|-----------|
| Hiponatremia:           | 1. Sí ( ) | 2. No ( ) |
| Hipoalbuminemia:        | 1. Sí ( ) | 2. No ( ) |
| Encefalopatía hepática: | 1. Sí ( ) | 2. No ( ) |
| Ascitis refractaria:    | 1. Sí ( ) | 2. No ( ) |
| Insuficiencia renal:    | 1. Sí ( ) | 2. No ( ) |
| Desnutrición crónica    | 1. Sí ( ) | 2. No ( ) |
| Anemia severa:          | 1. Sí ( ) | 2. No ( ) |

**Condición de egreso:**

1. Alta médica curado ( )
2. Alta médica mejorado ( )
3. Fallecimiento ( )