



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD EN PACIENTES  
CIRRÓTICOS CON COMPLICACIONES INFECCIOSAS  
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2020**

PRESENTADA POR  
**ZULY SELENIA PLÁCIDO DAMIÁN**

ASESOR  
**DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

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

**LIMA – PERÚ  
2020**



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

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

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD EN PACIENTES  
CIRRÓTICOS CON COMPLICACIONES INFECCIOSAS  
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
ZULY SELENIA PLÁCIDO DAMIÁN**

**ASESOR  
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ  
2020**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>4</b>
1.1 Descripción del problema	4
1.2 Formulación del problema	6
1.3 Objetivos	6
1.4 Justificación	7
1.5 Viabilidad y factibilidad	7
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	9
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definiciones de términos básicos	19
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	21
3.2 Variables y su operacionalización	22
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	27
4.4 Procesamiento y análisis de datos	27
4.5 Aspectos éticos	28
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>29</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>30</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

La cirrosis hepática es un problema de salud pública y, una de las enfermedades gastrointestinales de mayor morbilidad y mortalidad en el mundo. El portal web *Global Burden of Disease* (GBD) reportó que un millón de personas murieron debido a cirrosis alrededor del mundo en 2010 (1). En algunos países de América Latina, como Chile y México, la cirrosis hepática se encuentra entre el 5° y 6° lugar de mortalidad general (2).

En el Perú, ocupa el 5° lugar, con una tasa de mortalidad de 21.3 por 100 mil habitantes según el Análisis de Situación de Salud (ASIS) del Ministerio de Salud del año 2015; el segundo lugar en mortalidad entre las enfermedades digestivas y hepatobiliares, y el segundo lugar entre las causas de fallecimientos en adultos de entre 25-64 años, es decir repercute en la población económicamente activa (3).

Las principales de causas de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática son el sangrado digestivo, infecciones, hepatocarcinoma, falla hepática aguda sobre crónica (en la literatura abreviada como ACLF), enfermedades cardiovasculares y de origen extrahepático (4). Se ha descrito que el principal desencadenante para ACLF son las complicaciones infecciosas, ya que, induce inflamación sistémica incontrolada que lleva a la falla multiorgánica y al fallecimiento del paciente cirrótico (4,5).

Las infecciones bacterianas son actualmente una de las mayores causas de descompensación en pacientes cirróticos (6). Los pacientes con cirrosis hepática tienen alto riesgo de infecciones bacterianas, siendo 2,6 veces más alto que de aquellos pacientes sin cirrosis y la prevalencia en cirróticos hospitalizados va de un 25 a 46% (7). Pero no solo es más frecuente sino también provocando un cuadro clínico más severo, siendo la mortalidad 4 veces mayor y llegando a ser del 38% al mes (8).

Se describen como las principales infecciones las de tipo bacteriana; según la frecuencia, de mayor a menor son la peritonitis bacteriana espontánea, infecciones del tracto urinario, neumonía, infecciones de la piel y/o partes blandas, y bacteriemia espontánea (9). Tanto en América Latina como el Perú, el orden varía ligeramente, siendo las infecciones urinarias las más frecuentes (10).

En 2018, las infecciones por gérmenes multidrogoresistentes (MDR) produjeron mayor mortalidad hospitalaria y a los 28 días en pacientes cirróticos. Otros factores fueron la edad avanzada, infecciones nosocomiales, tener ACLF, un qSOFA positivo, mayores recuentos de leucocitos y de niveles de Proteína C Reactiva (PCR) (11).

En Estados Unidos, en 2015, a diferencia de las otras complicaciones como el síndrome hepatorenal, sangrado digestivo y carcinoma hepatocelular que han disminuido su prevalencia respecto a 1990, la incidencia de complicaciones infecciosas ha aumentado (12). Además, los pacientes con cirrosis que presentaron complicaciones infecciosas aumentaron su mortalidad hasta 4 veces; 30% de ellos fallecieron dentro del primer mes de haber adquirido la infección, y otro 30% murió al año siguiente (8).

En América Latina, la mortalidad por cirrosis tiende a ser variable entre los países, por ejemplo: En 2010, México permanece como el país con mayor mortalidad por cirrosis de la región con una tasa de 38.3 por 100 000 habitantes (4). En Colombia, se ha visto que la mortalidad hospitalaria fue del 23.5% siendo la causa más frecuente el fallecimiento por choque séptico, en un 63% (13).

En Perú, en 2010, la tasa de mortalidad fue de 19.1 por 100 000 habitantes, sin existir prácticamente diferencia respecto a la mortalidad en 1980 (2). Según estadística del Ministerio de Salud (MINSa), la cirrosis hepática ocupa el 5° lugar entre las defunciones generales con una tasa de mortalidad de 21.3 por 100 000 habitantes y el 2° lugar entre las defunciones registradas para el grupo etario de 20 a 64 años con una tasa de 21 por 100 000 habitantes (3).

En 2012, en un hospital público de Lima, la mortalidad en pacientes cirróticos internados fue del 39%. El 44% de la mortalidad se atribuye a complicaciones infecciosas. (14). En 2019, en un hospital regional de Trujillo, la frecuencia de infecciones en cirróticos fue del 37,8%; las principales causas de infección fueron la peritonitis bacteriana espontánea y la infección del tracto urinario; y la mortalidad intrahospitalaria asociada a infecciones fue del 33% (15).

En 2004, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el segundo motivo de hospitalización al Servicio de Hígado, fueron las infecciones con el 17,6%. Las principales, fueron la infección urinaria (41%), neumonía (15%) y peritonitis bacteriana espontánea (13%) (10).

Sin embargo, no existen estudios recientes de prevalencia de infecciones y, hasta el momento, no hay estudios sobre mortalidad asociada a infecciones en pacientes con cirrosis hepática ni estudios utilizando *scores* predictivos de mortalidad.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la relación entre los factores de riesgo y la mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas atendidos en el Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar la relación entre los factores de riesgo y mortalidad en las complicaciones infecciosas de pacientes cirróticos del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.

### **Objetivos específicos**

Determinar la prevalencia de complicaciones infecciosas en pacientes cirróticos del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.

Determinar la mortalidad a corto y mediano plazo en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.

Identificar los factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.

Determinar el tiempo de estancia hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos de los pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.

Comparar la utilización de los scores CLIF-C ACLF (*Chronic Liver Failure Consortium - Acute-on-Chronic Liver Failure*), CLIF-SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), quick CLIF-SOFA, MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) y Child-Pugh Lactato en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.

#### **1.4 Justificación**

Las complicaciones infecciosas son una de las principales indicaciones de hospitalización en el Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins; al ser de referencia nacional, posee una de las mayores coberturas del país en cuanto a volumen de pacientes y complejidad de enfermedades.

En dicho contexto, se hace imprescindible la realización del presente estudio que permita la identificación oportuna de factores asociados y predictores de mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas; de esta forma tomar decisiones en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes del Servicio de Hígado del Hospital Rebagliati.

#### **1.5 Viabilidad y factibilidad**



El presente estudio es viable, ya que, se realizará en un centro de referencia nacional que cuenta con un gran volumen de pacientes (sujetos de estudio); además, al realizarse en el Servicio de Hepatología del Hospital Rebagliati se contará con profesionales médicos de prestigio como colaboradores y asesores. Además, se contará con el apoyo para la realización y ejecución del estudio a médicos residentes que se encuentren rotando en el servicio durante el periodo de estudio.

El presente estudio es factible, ya que, se cuenta con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación sin dificultades.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Lim L et al., en 2011, publicaron un estudio cuyo objetivo fue determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos hospitalizados con complicaciones infecciosas, para lo cual utilizaron una base electrónica de pacientes a nivel nacional; realizaron análisis multivariados y de concordancia. Hallaron una tasa de mortalidad del 24.4%. Se encontró 4 factores asociados a mortalidad intrahospitalaria: presencia de más de un sitio de infección, neumonía, Child C y MELD mayor a 17; con la presencia de 3 de estos factores la mortalidad llegó a alcanzar el 87% y con 4 factores, hasta el 100%. La predicción de mortalidad para el Score Child Pugh con área bajo la curva AUROC de 0.934 fue con un punto de corte de 10 puntos a más, para el score MELD fue de 0.751 con un punto de corte óptimo de 17 a más. Concluyeron que los pacientes cirróticos con sepsis por neumonía, mayor de un sitio de infección, cirrosis Child C y puntaje MELD alto tuvieron mayor riesgo de mortalidad (16).

Piano S et al., en 2019, realizaron un estudio para determinar la prevalencia y desenlace de pacientes cirróticos con infecciones, recolectando data de 46 centros hospitalarios de diferentes continentes incluido Sudamérica. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y microbiológicos; se realizó seguimiento de los pacientes hasta la muerte, trasplante o alta hospitalaria. Determinaron una mortalidad intrahospitalaria del 23%. Los predictores independientes asociados a mortalidad intrahospitalaria y a los 28 días eran las infecciones por gérmenes multidrogoresistentes (MDR) e infecciones nosocomiales, edad avanzada, mayor score MELD-Na, presentar ACLF, un qSOFA positivo, mayor recuento de leucocitos y de niveles de PCR. Además, el tratamiento antibiótico empírico sin eficacia microbiológica fue un factor predictor fuerte de mortalidad. En conclusión, las infecciones MDR son altamente prevalentes en pacientes cirróticos y es de suma importancia la adecuada elección del tratamiento antibiótico empírico (11).

Ensaroğlu F et al., en 2015, en un hospital universitario de Turquía, con el objetivo de hallar los factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos hospitalizados

con peritonitis bacteriana espontánea (PBE), realizaron un estudio descriptivo y evaluaron las características demográficas, clínicas y laboratoriales. El diagnóstico de PBE por cultivo positivo fue solo en el 17%, mientras que el diagnóstico por conteo de neutrófilos mayor a 250 células/ $\mu$ L fue del 83%. El principal hallazgo fue la mortalidad del 81% en los pacientes con clase funcional CHILD C. En conclusión, la PBE presenta dificultades en el diagnóstico etiológico preciso y conlleva alta mortalidad (17).

Fernández J et al., en 2016, quisieron evaluar el curso clínico y los factores de mortalidad en pacientes cirróticos con otro tipo de infecciones (no peritonitis bacteriana espontánea). Mediante un estudio retrospectivo, siguieron una cohorte de pacientes 400 pacientes; encontraron que la infección más frecuente es del tracto urinario (26%), seguido de la celulitis (15%). El 37% de los casos se asociaron a falla de la función renal. La mortalidad intrahospitalaria general fue del 11% siendo la endocarditis la de mayor mortalidad (mayor al 60%), seguida de las infecciones como peritonitis bacteriana secundaria (31%), bacteriemia espontánea (23%) y muy baja en el resto de las infecciones como la urinaria con 7%. Los factores de riesgo de mortalidad independiente eran la edad, presencia de ascitis y encefalopatía hepática, niveles de sodio, bilirrubina sérica, valor de INR, aislamiento de bacterias MDR e infecciones nosocomiales. Concluyeron que las infecciones no PBE constituyen un grupo heterogéneo en cuanto a mortalidad y curso clínico; así mismo, la combinación de datos sobre función hepática y renal permite la identificación de pacientes con mal pronóstico (18).

Bartoletti M et al., en 2016, buscaban conocer la epidemiología de la bacteriemia en pacientes cirróticos y analizar los predictores de mortalidad y factores de riesgo de resistencia antibiótica. Realizaron un estudio multicéntrico prospectivo, utilizando el área bajo la curva (AUROC) y, modelos de regresión de Cox y logística respectivamente. Aislaron en un 30% bacterias MDR, determinaron una mortalidad intrahospitalaria del 25% y los scores con mejor predicción fueron *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* y *Chronic Liver Failure SOFA (CLIF-SOFA)*. Además, identificaron que el inicio retardado mayor a 24 horas del tratamiento antibiótico, una inadecuada terapia empírica y un CLIF-SOFA score elevado estaban asociados de forma independiente a la mortalidad a los 30 días. Por lo tanto,

concluyeron que es necesario mejorar la prevención y estrategias de tratamiento para infecciones MDR en los pacientes con cirrosis (19).

Piano S et al., en 2018, tuvieron como objetivo medir la habilidad de SEPSIS-3 y qSOFA para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas y fúngicas. El estudio incluyó 259 pacientes, de forma prospectiva, se incluyeron datos demográficos, laboratoriales y microbiológicos al momento del diagnóstico de la infección; fueron seguidos hasta la muerte, trasplante o alta médica. Encontraron que ambos scores tenían significativamente mayor precisión para predecir mortalidad al tener mayor área bajo la curva (AUROC)=0.784 y 0.732, respectivamente) que los criterios de SIRS (AUROC=0.606). Además, los pacientes que cumplían con los criterios de SEPSIS-3 tenían mayor incidencia de ACLF, choque séptico y transferencia a la UCI. Los criterios de SEPSIS-3 son más acertados que los criterios de SIRS en predecir severidad de infecciones en cirróticos (20).

Zubieta R et al., en 2017, buscaron determinar la mortalidad hospitalaria y evaluar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con cirrosis hepática. El estudio de tipo observacional en pacientes admitidos en un centro de referencia nacional de Colombia, encontró que la mortalidad era de alrededor del 23 %, la causa más frecuente de fallecimiento fue el shock séptico (68.4%) y el tipo de infección más prevalente fue la urinaria. Los factores independientes vinculados a mortalidad hospitalaria fueron un puntaje MELD  $\geq 18$ , leucocitos  $> 12.000/\mu\text{l}$  y albúmina  $< 2.5 \text{ g/dl}$ . La mortalidad es elevada en pacientes cirróticos siendo la sepsis una de las más importantes (13).

Ruiz S et al., en 2019, con el objetivo de determinar los predictores de infección y mortalidad en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática, realizaron un estudio descriptivo en un Hospital Regional del Perú, siendo la muestra de 66 pacientes. El 37% de los pacientes presentó alguna complicación infecciosa, siendo la más frecuente la PBE (peritonitis bacteriana espontánea). La mortalidad en pacientes infectados fue del 12%. Se obtuvieron como predictores de mortalidad, el valor de MELD  $>13,5$ , TP  $>18$ , y el estadio Child Pugh C. En conclusión, las infecciones son

prevalentes entre los pacientes cirróticos, y valores altos de MELD son predictores de mortalidad (15).

## **2.2 Bases teóricas**

### **La cirrosis hepática**

La cirrosis hepática constituye una de las principales patologías del aparato digestivo en el mundo, debido a su alta morbilidad y mortalidad. En algunos países de América Latina, como Chile y México, la cirrosis hepática se encuentra entre el 5° y 6° lugar de mortalidad general (2). La cirrosis está aumentando su importancia como problema de salud pública: el número de muertes por cirrosis hepática se ha duplicado de 5 por 100 mil en 1980 a 9.9 por 100 mil en 2005 (21,22).

En el Perú, ocupa el 5° lugar, con una tasa de mortalidad de 21.3 por 100 mil habitantes según el Análisis de Situación de Salud (ASIS) del Ministerio de Salud del año 2015; el segundo lugar en mortalidad entre las enfermedades digestivas y hepatobiliares, y el segundo lugar entre las causas de fallecimientos en adultos de entre 25-64 años, es decir repercute en la población económicamente activa (3).

Se define como el desarrollo histológico de nódulos regenerativos rodeado de bandas fibrosas en respuesta a una enfermedad hepática crónica, que conlleva a hipertensión portal y hacia enfermedad hepática terminal. Recientes avances en el entendimiento de la historia natural y fisiopatología de la cirrosis, y en el manejo de sus complicaciones, dando como resultado mejoría en el manejo, calidad de vida y expectativa de vida de los pacientes con cirrosis hepática (23).

La cirrosis hepática puede aparecer como consecuencia de diferentes noxas exógenas como el alcohol e infecciones virales, como el virus de la hepatitis B o C: autoinmune, como en la Colangitis Biliar Primaria, Colangitis Esclerosante Primaria y Hepatitis Autoinmune; de causa metabólica, como es la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o debido a algún error del metabolismo desde el nacimiento, como la hemocromatosis o la Enfermedad de Wilson (21).

Entre estas etiologías, la más común es la enfermedad por hígado graso no alcohólico que ha causado 8619 muertes en el país (8.9 muertes por 100 mil habitantes) en 2009 y por ello se encuentra entre las primeras 20 causas de muerte (21).

### **Complicaciones en pacientes cirróticos**

Las principales complicaciones de la cirrosis incluyen várices, ascitis encefalopatía hepática, hipertensión hepatopulmonar, carcinoma hepatocelular, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea y trastorno de coagulación. Estas complicaciones se suscitan como consecuencia de la hipertensión portal, función hepática de síntesis alterada o la combinación de ambas. La hipertensión portal puede llevar a la formación de colaterales venosas, producción de vasoconstrictores endógenos, factor de crecimiento endotelial vascular, óxido nítrico y otros vasodilatadores espláncnicos) y anormalidades funcionales (expansión volumen plasmático y aumento del gasto cardiaco), todo ello contribuye a la patogénesis de muchas de las complicaciones de la cirrosis (23).

La cirrosis hepática puede permanecer compensada por muchos años antes de desarrollar eventos descompensantes como ictericia, ascitis, encefalopatía y sangrado variceal. La supervivencia media de los pacientes compensados es mucho mayor comparado a los pacientes que han desarrollado descompensación de la cirrosis, hasta casi 9 años de diferencia (23).

Una de las más importantes causas de descompensación que se presentan en los pacientes con cirrosis hepática son las infecciones bacterianas, no solo son más frecuentes en estos pacientes sino más severas; pudiendo llevar a la sepsis y a la muerte. Se ha visto que el riesgo de mortalidad aumenta a 4 veces, alcanzando el 38% al mes (8).

### **Infecciones en pacientes cirróticos**

Las infecciones bacterianas son actualmente una de las mayores causas de descompensación en pacientes cirróticos (6). Los pacientes con cirrosis hepática tienen alto riesgo de infecciones bacterianas, siendo 2,6 veces más alto que de aquellos pacientes sin cirrosis y la prevalencia en cirróticos hospitalizados va de un

25 a 46% (7). Pero no solo es más frecuente sino también provocando un cuadro clínico más severo, siendo la mortalidad 4 veces mayor y llegando a ser del 38% al mes (8).

Las infecciones pueden acentuar la disfunción circulatoria llevando al desarrollo de síndrome hepatorenal y puede también inducir a una respuesta inflamatoria excesiva lo que al final desencadenaría a sepsis, falla multiorgánica (falla hepática aguda sobre crónica) y choque séptico (9). Por lo tanto, resulta importante identificar los determinantes de pobre pronóstico en pacientes con infecciones bacterianas y cirrosis, con el fin de estar alertas con el grupo de pacientes con alto riesgo de mortalidad y si es posible modificar los efectos deletéreos de estos determinantes modificando las prácticas clínicas habituales en la mayoría de los casos (9).

La prevalencia de infecciones al ingreso hospitalario o durante la hospitalización es del 25-40%, casi 5 veces superior a la de la población general. Asimismo, las complicaciones y la mortalidad son más elevadas que en no cirróticos, con mayor tendencia al desarrollo de sepsis y choque séptico (24). Todo esto se fundamenta en la existencia de diversas alteraciones en el sistema inmunitario, actualmente conocido como «disfunción inmune asociada a la cirrosis», que altera la respuesta inmune innata y adaptativa (25).

El tipo de infección se define como adquirida en la comunidad, si es diagnosticada dentro de las 48 horas de admisión, sin hospitalización en los 6 meses previos; infección asociada a cuidados de la salud, se define si es diagnosticada dentro de las 48 horas del ingreso en pacientes hospitalizados por al menos 2 días en los 6 meses previos y se define como infección adquirida en la comunidad si es diagnosticada 48 horas después del ingreso (26).

Las infecciones se definen de la siguiente forma: bacteriemia espontánea, cuando un hemocultivo resulta positivo sin un foco de infección definido; peritonitis bacteriana espontánea, como un líquido ascítico con recuento de polimorfonucleares mayor a 250/ $\mu$ L con cultivo positivo o negativo; infección respiratoria baja, si hay infiltrado pulmonar nuevo en la presencia de síntomas

respiratorios (tos, producción de esputo, disnea o dolor pleurítico) con al menos uno de los hallazgos a la auscultación (rales o crepitantes) o al menos un signo de infección (temperatura corporal central mayor a 38 o menor de 36); infección de piel cuando haya fiebre más celulitis; infección del tracto urinario si presenta conteo de leucocitos en orina mayor a 15/ campo de alto poder con cultivo o gram positivo asociado a síntomas típicos urinarios (26,27).

El descubrimiento de los antibióticos al inicio del siglo 20 significó uno de los mayores logros de la ciencia hasta la fecha, de forma inherente a su amplio uso se desarrolló resistencia antimicrobiana. Como consecuencia, la epidemiología de las infecciones bacterianas ha cambiado y la emergencia de bacterias multidrogaresistentes (MDR) en la población general y cirrótica ha aparecido como un determinante del pronóstico (28).

En 1980, estudios epidemiológicos mostraron que la mayoría de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad y aproximadamente 70 a 80% de los organismos aislados fueron bacilos gram negativos. Desde 1990, se han empezado a realizar procedimientos invasivos en los pacientes cirróticos como ligadura de várices, colocación de TIPS (*shunt* transyugular porto sistémico) quimioembolización arterial hepática entre otros procedimientos; además cada vez más pacientes cirróticos críticos han sido admitidos en las unidades de cuidados intensivos (29).

Como consecuencia, en 2000 han acontecidos cambios importantes: 39% de las infecciones fueron de origen nosocomial y los cocos gram positivo fueron las bacterias más frecuentemente aisladas en el contexto intrahospitalario, especialmente asociadas a procedimientos invasivos o manejo en la UCI (30).

Otro cambio importante observado fue la emergencia de peritonitis bacteriana espontánea causada por bacilos gram negativos resistentes a las quinolonas en pacientes cirróticos bajo profilaxis con norfloxacino por largo tiempo. Para esa época, solo el 1.2% de las infecciones causadas por enterobacterias eran resistentes a las cefalosporinas de tercera generación (31).



Las guías clínicas internacionales recomendaban el uso de cefalosporinas de tercera generación para tratar la mayoría de las infecciones en pacientes cirróticos ya que presentan un buen perfil de seguridad (30,32). Sin embargo, el uso de estos antibióticos por dos décadas ha llevado al surgimiento de bacterias MDR, como se ha demostrado en múltiples reportes alrededor del mundo (28, 31, 33).

### **Resistencia antibiótica**

Se definen como bacterias MDR cuando presentan resistencia al menos a 3 de las principales familias de antibióticos incluyendo  $\beta$ -lactámicos. La forma más común de resistencia son las enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado (ESBL), bacilos gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA), *Enterococcus vancomicina* sensible (VSE) y *Enterococcus vancomicina* resistente (VRE). La emergencia de bacterias MDR está presente alrededor del mundo, pero de una forma heterogénea. Diferentes áreas geográficas presentan diferentes patrones epidemiológicos de multiresistencia; por ejemplo: ESBL son predominante en el sur de Europa y Asia, mientras que MRSA y VRE son frecuentemente halladas en Estados Unidos (28,34).

El surgimiento de bacterias MDR tiene un gran impacto en la evolución clínica de las infecciones al afectar la efectividad del tratamiento antibiótico empírico establecido. Se ha visto que la resolución de las infecciones adquiridas en la comunidad es alta (83%) pero baja en las infecciones asociadas al cuidado de la salud (73%) y extremadamente baja en las infecciones nosocomiales (40%). La resolución definitiva fue significativamente baja en las infecciones causadas por cepas multirresistentes (70% Vs. 92%,  $p < 0.0001$ ), particularmente en peritonitis bacteriana espontánea y neumonía (50 y 55% respectivamente). Como consecuencia, se observó mayor choque séptico en pacientes con infecciones MDR (26% Vs. 10%,  $p < 0.0001$ ), y la mortalidad hospitalaria se duplicó en infecciones MDR respecto a infecciones por bacterias sensibles (25% Vs. 12%  $p < 0.0001$ ) (18,19).

El tratamiento empírico adecuado se define cuando el antibiótico tiene actividad antimicrobiana in vitro apropiada para el patógeno aislado; caso contrario se define como tratamiento empírico inapropiado (35). En un estudio se observó que el tratamiento empírico inapropiado se debió en su mayoría a patógenos multidrogoresistentes en el contexto de una infección adquirida de forma intrahospitalaria. El impacto del tratamiento empírico adecuado en la sobrevivencia de los pacientes con infecciones bacterianas fue significativo, especialmente en los pacientes Child Pugh score C, con SIRS o choque séptico (36).

Los antibióticos deben ser seleccionados de acuerdo con el patrón epidemiológico local de resistencia; en áreas con alta prevalencia de enterobacterias productoras de ESBL, deberían usarse de forma empírica carbapenems; deberían usarse en combinación con glucopéptidos en áreas con tasa relevante de MRSA o VSE. Es importante recalcar que, para prevenir la emergencia de nuevas resistencias bacterianas y el abuso de antibióticos, se recomienda descalar estos regímenes de antibioticoterapia empírica de forma apropiada lo más temprano posible después de la confirmación microbiológica (24,37).

### **Sepsis y cirrosis**

La respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) fue definida cuando 2 o más de los siguientes criterios estuvieron presentes: temperatura central  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  o  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ; frecuencia cardíaca mayor a 90/min; frecuencia respiratoria  $\geq 20/\text{min}$  o una presión parcial de monóxido de carbono  $\leq 32$  mmHg o la necesidad de ventilación mecánica; y un conteo de leucocitos  $\geq 12 \times 10^9 /\text{L}$  o  $\leq 4 \times 10^9 /\text{L}$  o  $> 10\%$  de neutrófilos inmaduros. El shock séptico se define como el paciente con SIRS más hipotensión persistente que requiere terapia con vasopresores (38).

Es bien conocido que los criterios de SIRS para sepsis tienen pobre precisión para el diagnóstico de sepsis en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas. Los pacientes cirróticos pueden tener leucopenia debido al hiperesplenismo, taquipnea debido a encefalopatía hepática o ascitis o bradicardia debido al uso de beta bloqueadores (39). Recientemente, en el consenso Sepsis-3 se ha propuesto el uso de criterios diagnósticos para la definición de sepsis evaluando la disfunción orgánica, definida como un cambio agudo en el score SOFA  $\geq 2$  puntos. Incluso, se

ha propuesto un nuevo score simplificado, *quick* SOFA (qSOFA) para uso externo a la UCI. Se considera un positivo cuando se encuentran presentes al menos 2 criterios: alteración de la conciencia, frecuencia respiratoria mayor a 22/minuto y presión sistólica menor a 100 mmHg. Esta es una forma sencilla y al pie de la cama del paciente para identificar pacientes con sospecha de infección que tienen probabilidad de mal pronóstico. A pesar de que qSOFA tiene menor evidencia que Sepsis-3 en la UCI, no requiere uso de exámenes de laboratorio y puede hacerse rápidamente y repetirse con facilidad (40,41).

A pesar de que la precisión de ambas Sepsis-3 y qSOFA no es perfecta ya que han sido validadas en la población general, son capaces de identificar pacientes con riesgo a corto plazo de muerte incluso en los grupos de bajo riesgo (pacientes sin ACLF, sin choque séptico). Curiosamente en los grupos de bajo alto riesgo (pacientes con ACLF), ambas Sepsis-3 y qSOFA identificaron al grupo con mayor riesgo a corto tiempo de mortalidad (40,41).

La evaluación de falla orgánica utilizando el score SOFA, de acuerdo con las nuevas definiciones de sepsis, no toma en cuenta los factores asociados a la enfermedad crónica hepática, como la trombocitopenia, encefalopatía hepática o la presión arterial media basal baja de los pacientes con cirrosis (40).

Por otro lado, para específicamente pacientes cirróticos, scores para esta patología como *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), *chronic liver failure* (CLIF)-SOFA están siendo ampliamente utilizados. Más aún, recientemente el *quick* CLIF-SOFA ha presentado un buen poder discriminativo para definir pronóstico. Sin embargo, para pacientes cirróticos con sospecha de infección, no hay consenso unánime en la superioridad entre estos scores (42).

El desarrollo de sepsis en pacientes cirróticos puede llevar a la disfunción aguda hepática, una condición identificada como Falla hepática sobre crónica (ACLF), esta ha sido descrita como un síndrome en pacientes con enfermedad crónica hepática conocida previamente o no en la que se caracteriza por descompensación aguda de la función hepática resultado en falla del órgano (ictericia y prolongación del tiempo de protrombina) y una o más fallas de órgano además de la del hígado, y

está asociada a mortalidad en un período de 28 días y a los 3 meses desde el inicio (5,43,44).

### 2.3. Definición de términos básicos

**NASH:** La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad en la que se acumula grasa en el hígado. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una forma de NAFLD en la que, además de acumulación de grasa en el hígado, hay inflamación y lesión de las células hepáticas (21).

**INR:** Es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina. Es un marcador sérico de falla hepática (18).

**PCR:** La prueba de proteína C reactiva mide el nivel de proteína C reactiva (PCR) en la sangre. La PCR es una proteína producida por el hígado. Se envía al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación. La inflamación es la manera en que el cuerpo protege los tejidos cuando ocurre una lesión o una infección (11).

**Infección MDR:** Producida por bacterias que presentan resistencia a al menos 3 de las principales familias de antibióticos incluyendo  $\beta$ -lactámicos (11).

**Carbapenem:** Son un tipo de antibiótico betalactámico con amplio espectro de actividad bactericida y son sumamente resistentes a las betalactamasas (11).

**Encefalopatía hepática:** Es un deterioro de la función cerebral producido por la llegada al cerebro de sustancias tóxicas acumuladas en la sangre que normalmente deberían haber sido eliminadas por el hígado (18).

**Infecciones ESLB:** Los microorganismos productores de betalactamasas más frecuentes son los bacilos gram negativos (BGN). La mayoría pertenece a la familia de Enterobacteriae, tales como: Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli (24).

**SIRS:** Síndrome de respuesta inflamatorio sistémico, es una respuesta inflamatoria generalizada anormal en los órganos lejanos al del insulto inicial pudiendo asociarse a una infección o no (38).

**ACLF:** Es un cuadro de falla hepática aguda sobre la base de una enfermedad crónica que provoca falla de órganos y que confiere mayor mortalidad a los 28 días (22).

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación de hipótesis**

#### **Hipótesis general**

Existen características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas que están asociadas a mayor mortalidad en los pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.

### **Hipótesis específicas**

La prevalencia de infecciones es alta en pacientes cirróticos del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Los pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas presentan mayor mortalidad intrahospitalaria, a los 28 días y a los 90 días en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Mayor prevalencia de infecciones multidrogoresistentes en pacientes cirróticos hospitalizados en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Los scores qSOFA y CLIF-C-ACLF permiten predecir con mayor precisión mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas en el Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

.

## **3.2 Variables y su operacionalización**

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Dimensiones	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
----------	------------	------------------------	-------------	-----------	--------------------	--------------------------	-----------------------

Edad	Tiempo de vida el momento del ingreso al Servicio de Hígado	Cuantitativa		Años	Ordinal	A. 15-24 B. 25-34 C. 35-44 D. 45-54 E. 55-64 F. 65-74 G. ≥75	Historia clínica
Sexo	Según sexo biológico de pertenencia	Cualitativa			Nominal dicotómica	A. Masculino B. Femenino	Historia Clínica
Causa de cirrosis	Define la causa que lleva a la cirrosis hepática	Cualitativa	A. Viral (hepatitis B, C) B. Alcohólica C. Metabólica (NASH) D. Autoinmune E. Otras		Nominal		Historia Clínica
Score Child-Pugh	Puntaje obtenido de los indicadores bilirrubina, grado de encefalopatía hepática, albúmina, INR y grado de ascitis	Cualitativa			Ordinal	A: 5-6 puntos B: 7-9 puntos C: 10-15 puntos	Historia Clínica
Score MELD	Sistema de puntuación utiliza valores séricos de bilirrubina, creatinina y el INR	Cuantitativa			Ordinal	A. <13 B. 13-15 C. 16-17 D. >18	Historia Clínica
Infección nosocomial	Una infección contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección	Cualitativa	A. Si B. No		Nominal dicotómica		Historia Clínica
Presión Arterial Sistólica	Función vital, presión que ejerce la sangre al circular sobre la pared de las arterias.	Cuantitativa		mmHg	Ordinal	A.>90 B. <90	Historia Clínica
Tipo de infección	Punto de origen del proceso infeccioso	Cualitativa	Peritonitis bacteriana espontánea Infección urinaria Bacteremia Neumonía Infecciones de piel y partes blandas		Nominal		Historia Clínica
Infecciones Multidrogoresistentes	Infecciones resistentes a alguno de los antimicrobianos habituales en su tratamiento	Cualitativa	A. Sí B. No		Nominal dicotómica	A. Sí B. No	Reporte de laboratorio de microbiología
Comorbilidades	Otras enfermedades reportadas en la historia clínica del paciente en estudio adicionales a la cirrosis hepática	Cualitativa	A. Diabetes mellitus B. Enfermedad arterial coronaria C. Enfermedad pulmonar crónica D. Hipertensión E. Otras (describir)		Nominal		Historia Clínica
Microorganismo identificado en los cultivos	Gérmenes asociados a infecciones reportados en la unidad de microbiología	Cualitativa	-Gram Positivos Gram Negativos Polimicrobiano Otros (fúngico, micobacterias) Cultivo Negativo		Nominal		Reporte de laboratorio de microbiología
Tipo de tratamiento antibiótico recibido	- Tratamiento ATB recibido sin confirmación microbiológica. - Tratamiento ATB recibido con confirmación microbiológica No recibe ningún tratamiento	Cualitativa	A. Empírico B. Dirigido C. Ninguno		Nominal		Historia clínica

Inicio de tratamiento antibiótico	Tiempo en el que se inicia tratamiento desde que se sospecha infección	Cualitativa			Nominal dicotómica	A. <24horas B. >24 horas	Historia Clínica
CLIF-C ACLF	Valor calculado con fórmula, utilizando valores de Bilirrubina, creatinina, grado de encefalopatía, INR, Presión arterial media, presión arterial de oxígeno, edad y recuento de leucocitos.	Cuantitativa			Ordinal	A. 1-39 B. 40-50 C. >=51	Historia Clínica Calculadora CLIF-C ACLF
qSOFA	Sumatoria de los siguientes: Estado mental alterado o empeorado, Frecuencia respiratoria mayor o igual que 22/min, T.A. sistólica menor o igual a 100 mm Hg	Cuantitativa			Ordinal	A. 1 punto B. 2 puntos C. 3 puntos	Historia Clínica
ACLF	Utilizando el score CLIF-SOFA, da valores del 0-4 a la función hepática, renal, cerebral, coagulación, circulación y pulmones. Se clasifican según el número de falla de órganos.	Cualitativa			Ordinal	A. No ACLF B. ACLF I° C. ACLF II° D. ACLF III°	Historia Clínica
Child Pugh-Lactato	Puntuación del score Child Pugh más el valor del lactato sérico	Cualitativa			Ordinal	A. Puntaje menor a 14 B. Puntaje mayor a 14	Análisis de Gases Arteriales Historia Clínica
INR	International normalized ratio: estandarización del Tiempo de Protrombina	Cuantitativa			Ordinal	A. <1.5 B. 1.5-2 C. 2.1-3 D. >3	Historia Clínica
Conteo de Leucocitos	Número de leucocitos en el hemograma	Cuantitativa			Ordinal	A. <1000 B. 1000-4999 C. 5000-10mil D. 10,101-15mil E. >15 mil	Historia Clínica
Proteína C Reactiva	Proteína producida en procesos de inflamación	Cuantitativa			Ordinal	A. <1 B. 1-10 C. 10.1-20 D. >20	Historia Clínica
Albumina sérica	Valor sérico de la albúmina, proteína producida en el hígado	Cuantitativa		g/dL	Ordinal	A. >3.5 B. 3.5-2.5 C. <2.5	Historia Clínica
Bilirrubina sérica	Valor sérico de la bilirrubina, compuesto excretado por el hígado	Cuantitativa		mg/dL	Ordinal	A. <3 B. 3-6 C. >6-12 D. >12	Historia Clínica
Encefalopatía hepática	Deterioro de la función cerebral producido por la cirrosis hepática	Cualitativa			Ordinal	A. Grado I B. Grado II C. Grado III D. Grado IV	Historia Clínica
Ascitis refractaria	Ascitis que no responde al tratamiento diurético establecido	Cualitativa	A. SI B. NO		Nominal dicotómica		Historia Clínica
Mortalidad corto plazo	Fallecimiento en los primeros 28 días desde el ingreso	Cualitativa	A. FALLECE B. NO FALLECE		Nominal dicotómica		Registro de defunción
Mortalidad mediana plazo	Fallecimiento entre los 29 días a 90 días desde el ingreso	Cualitativa	A. FALLECE B. NO FALLECE		Nominal dicotómica		Registro de defunción



## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

**Según la intervención del investigador:** Es un estudio observacional, ya que, no se realizará intervención alguna a los sujetos de estudio.

**Según el alcance:** Es un estudio analítico, porque evaluará la relación entre la mortalidad y factores de riesgo asociados; y comparará los scores predictores de mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas.

**Según el número de mediciones de la o las variables de estudio:** Es un estudio longitudinal, ya que, se tomarán los datos al ingreso a hospitalización y se realizará seguimiento hasta el egreso hospitalario, trasplante hepático o fallecimiento, evaluando la mortalidad a los 28 y 90 días.

**Según el momento de la recolección de datos:** Es un estudio de tipo retrospectivo, ya que, se recolectaran los datos a través de las historias clínicas.

## 4.2 Diseño muestral

### Población universo

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Hepatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Hepatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; con el diagnóstico de cirrosis hepática previo o al momento del ingreso al Servicio de Hígado durante el 2020.

### Tamaño de la muestra

La muestra estará constituida por 278 pacientes cirróticos, se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

N= Población=1440

Z=nivel de confianza=95% (z=1.96)

P=proporción esperada de =50%

D=error máximo admisible= 5%

### Muestreo o selección de muestra

Se seleccionarán las historias clínicas de pacientes cirróticos ingresados al Servicio

de Hepatología con complicación infecciosa utilizando muestro probabilístico (simple) utilizando las herramientas de Excel.

### **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Mayores de 18 años.
- Etiología de cirrosis: autoinmune, viral (hepatitis B, C), metabólica (Enfermedad de Wilson), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), alcohólica, biliar y criptogénica.
- Con complicaciones infecciosas al ingreso: infección del tracto urinario, bacteriemia, peritonitis bacteriana primaria o secundaria, infección respiratoria baja, celulitis u otras infecciones de partes blandas y colangitis aguda.

### **Criterios de exclusión**

- Paciente en gestación.
- Trasplante hepático previo.
- Pacientes con diagnóstico al ingreso o durante la hospitalización de neoplasia maligna excepto carcinoma hepatocelular dentro de criterios de Milán.
- Pacientes con enfermedad sistémica grave: neumopatía crónica grave (usuario de oxígeno domiciliario), cardiopatía grave, enfermedad renal crónica terminal (usuario de hemodiálisis).
- Pacientes ingresados para procedimientos electivos (procedimientos endoscópicos, quimioembolización, biopsias).
- Pacientes con infección por virus inmunodeficiencia humana.

## **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se revisará en la unidad de estadística los registros de egresos codificados como cirrosis hepática, y en las epicrisis digitales del Servicio de Hígado con la codificación de alguna de las complicaciones infecciosas descritas en la tabla de variables. Se revisarán las historias clínicas para recoger las variables y registrarlas en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Para recolectar datos de los cultivos: germen aislado y perfil de sensibilidad se buscará, los registros de cultivos de microbiología según los datos del paciente.

Para recolectar datos de los scores como Child Pugh-Lactato (Puntaje Child+ valor del lactato sérico), CLIF-C ACLF (calculadora virtual: <https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>), CLIF-SOFA, qSOFA y Meld se harán cálculos con los datos de las historias clínicas.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se realizará una tabla en Excel con la información extraída para cada variable de estudio de las fichas de recolección de datos que se elaborará por cada paciente que sea seleccionado para el estudio.

Se realizará el control de calidad, mediante la revisión por dos digitadores, si no existiese algún dato se rellenará con aspas para no confundir a los digitadores.

Para el análisis de variables cuantitativas continuas se utilizará la media desviación estándar y el rango intercuartílico y para compararlas entre ellas se usará test T de student o el test de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas categóricas se utilizará frecuencias, test de Chi cuadrado o el test de Fisher. Las variables independientes relacionadas con la mortalidad se analizarán mediante regresión logística.

Para medir el valor predictivo positivo de los scores CLIF-C ACLF, qSOFA, SOFA-ACLF, MELD, Child Pugh-Lactato y Child Pugh Turcott en cuanto a mortalidad a los 28 y 90 días se calculará el área bajo la curva (AUROC) y estas curvas de los diferentes scores serán comparadas usando Hanley & McNeil test. Se consideró estadísticamente significativo al valor  $p < 0.05$ .

Se elaborarán tablas con los datos clínicos, laboratoriales, medias de puntajes de los scores y del tipo de infección; según la presencia o no de ACLF y el grado (número de fallas de órganos). Se realizará figuras comparativas de las curvas AUROC de los scores predictores de mortalidad a los 28 y 90 días.

Se realizará el análisis estadístico usando el software SPSS versión 22 (SPSS, Chicago, IL, USA).

#### **4.5 Aspectos éticos**

Se solicitará la autorización a la Oficina de Capacitación y Docencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, a la Jefatura del Servicio de Hígado y a la Jefatura de Microbiología para obtener el permiso para la realización del estudio y recabar los datos de las historias clínicas, archivos de microbiología, y estadística de egresos del Servicio de Hígado. El presente estudio no requiere consentimiento informado de los participantes al ser un estudio retrospectivo y observacional.

## **CRONOGRAMA**

PASOS	2019		2020	2021				
	Junio	Julio	Enero-Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
Redacción final del proyecto de investigación	X							
Aprobación del proyecto de investigación		X						
Recolección de datos			X					
Procesamiento y análisis de datos				X				
Elaboración del informe					X			
Correcciones del trabajo de investigación						X		
Aprobación del trabajo de investigación							X	
Publicación del artículo científico								X

## PRESUPUESTO

---

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	300.00
<b>Adquisición de software</b>	1000.00
<b>Anillados</b>	100.00
<b>Impresiones</b>	200.00
<b>Logística</b>	700.00
<b>Traslados</b>	800.00
<b>TOTAL</b>	<b>3100.00</b>

---

## **FUENTES DE INFORMACIÓN**

1. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med.* 2014; 12:1–3.
2. Medina E, Kaempffer A. Cirrosis hepática en Chile. *Revista Chilena de Salud Pública.* 2002;6 (1): 3.
3. MINSA, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Análisis de las Causas de Mortalidad en el Perú, 1986-2015. Tomado el 22 de mayo de 2019. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis\\_mortalidad.pdf](https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf).
4. Mokdad AA, López AD, Shahrzad S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014; 12: 145.
5. Kamath PS. Acute on chronic liver failure. *Clinical Liver Disease.* 2017;9(4):86-88.
6. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012; 56(1): S1-12.
7. Zhou X, Zhang J, Liu W, Wu S, Shi K, et al. Chronic liver failure-sequential organ failure assessment. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2017;29(6):698–705.
8. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1246–1256.
9. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest.* 2003;124:1016-1020.



10. 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. *Rev Gastroenterol Perú*. 2007; 27(3):238-45.
11. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology* [Internet] 2018. Extraído el 22 de mayo de 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30552895>.
12. Schmidt ML, Barritt AS, Orman ES. Decreasing mortality among patients hospitalized with cirrhosis in the United States from 2002 through 2010. *Gastroenterology*. 2015;148:967–977.e2.
13. Zubieta R, Gómez J, Rodríguez R. Mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos en un hospital de tercer nivel. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017; 82(3):201-274.
14. Malpica A. Mortalidad y readmisión en pacientes cirróticos hospitalizados en un hospital general de Lima, Perú. *Rev. gastroenterol. Perú*. 2013; 33(4):301-305.
15. Ruiz S. Predictores de infección y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática en el hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo, Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 2019;39(1): 55-63.
16. Lim L, Tan X, Woo S, Dan Y, Lee Y, et al. Risk factors for mortality in cirrhotic patients with sepsis. *Hepatology International*. 2011; 5(3):800–807.
17. Ensaroğlu F, Korkmaz M, Geçkil AÜ, Öcal S, Koç B, et al. Factors Affecting Mortality and Morbidity of Patients with Cirrhosis Hospitalized for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2015;13(3):131-6.
18. Fernández J, Acevedo J, Prado V, Mercado M, Castro M, et al. Clinical

course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Liver International*. 2016;37(3):385–395.

19. Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, et al. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(5): 546.e1–546.e8.

20. Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut*.2018;67(10):1892-1899.

21. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110:85–91.

22. Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L, Poulsen H, Juhl E, et al. Main causes of death in cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1983;18(7):881–888.

23. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128.

24. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014; 60:1310-1324.

25. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014; 61:1385-1396.

26. Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Olson JC, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: The North American consortium for the study of endstage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology* 2012; 56: 2328-2335.

27. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009; 51: 475-482.
28. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1291-1298.
29. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
31. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012; 56: 825-832.
32. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, et. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153.
33. Novovic S, Semb S, Olsen H, Moser C, Knudsen JD, et al. First-line treatment with cephalosporins in spontaneous bacterial peritonitis provides poor antibiotic coverage. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 212-216.
34. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired

resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-281.

35. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 2305-2315.

36. Park H, Jang KJ, Jang W, Park SH, Park JY, et al. Appropriate empirical antibiotic use and 30-d mortality in cirrhotic patients with bacteremia. *World J Gastroenterol* 2015; 21:3587-3592.

37. Acevedo J, Prado V, Fernandez J. Changing options for prevention and treatment of infections in cirrhosis. *Current Treatment Options Gastroenterol.* 2014; 12:256–267.

38. Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 2022-2033.

39. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–10.

40. Raith EP, Udy AA, Bailey M. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for In-Hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 2017; 317:290–300.

41. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762–74.

42. Lee M, Lee J.H, Oh S, Jang Y, Lee W, et al. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients

with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis. *Liver International*. 2014;35(1):46–57.

43. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2014;147(1):4-10

44. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients with Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*.2013;144(7):1426–1437.e9.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Factores de riesgo y mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2020	¿Cuál es la relación entre los factores de riesgo asociados y la mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas atendidos en el Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el período 2020-2021?	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Determinar la incidencia de complicaciones infecciosas en pacientes cirróticos del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>Determinar la mortalidad a corto y mediano plazo en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.</p> <p>Determinar la relación entre los factores clínicos y la mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo</p>	<p>Son factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas score Child C, MELD score mayor a 17, infecciones nosocomiales, la peritonitis bacteriana espontánea, edad mayor a 65 años, infecciones MDR, puntaje CLIF-C ACLF <math>\geq 51</math>, puntaje 2 a 3 en el qSOFA, ACLF II o III° utilizando el CLIF-SOFA, Child Pugh-Lactato mayor de 14, valor sérico de albúmina menor de 2, sodio menor de 120, bilirrubina mayor de 6, Proteína C reactiva mayor a 10, Presión arterial sistólica menor a 90, Leucocitos mayor a 15mil, presencia de encefalopatía III° o mayor, presencia de ascitis refractaria, INR mayor 1.5, tratamiento antibiótico</p>	Observacional Analítico Longitudinal Retrospectivo	<p><b>Población de estudio</b></p> <p>278 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Hepatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período enero a diciembre 2020; con motivo de ingreso alguna complicación infecciosa o que desarrolle una durante su estancia hospitalaria.</p> <p><b>Procesamiento de datos</b></p> <p>Chi<sup>2</sup>, test de Fisher para variables cualitativas T de student, U Mann Whitney par variables cuantitativas. Además de análisis multivariado y AUROC para los scores pronósticos de mortalidad.</p>	Ficha de recolección de datos.

		<p>Rebagliati Martins durante el 2020.</p> <p>Determinar el tiempo de estancia hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos de los pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.</p> <p>- Comparar la utilización de los scores CLIF-C ACLF (Chronic Liver Failure Consortium - Acute-on-Chronic Liver Failure), CLIF-SOFA (Sequential Organ Failure Assesment), quick CLIF-SOFA, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) y Child-Pugh Lactato en pacientes cirróticos con complicaciones infecciosas del Servicio de Hígado del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el 2020.</p>	<p>empírico y el inicio tardío (&lt;24 horas) del tratamiento antibiótico.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_

Número de seguro: \_\_\_\_\_

- Edad en años \_\_\_\_\_ Sexo (M) (F)
- Causa de Cirrosis Hepática:
  - A. Viral (hepatitis B, C)
  - B. Alcohólica
  - C. Metabólica (NASH)
  - D. Autoinmune
  - E. Otras
- Score Child Pugh: \_\_\_\_\_ • MELD: \_\_\_\_\_
- Tipo de infección:
  - A. Peritonitis bacteriana espontánea
  - B. Infección urinaria
  - C. Bacteremia
  - D. Neumonía
  - E. Infecciones de piel y partes blandas
- Infección intrahospitalaria: SI NO
- Tipo de tratamiento antibiótico: A. Empírico B. Dirigido C. Ninguno
- Inicio de tratamiento: <24h >24h
- Microorganismo aislado: \_\_\_\_\_
- Infección multidrogoresistentes: SI NO
- Comorbidades:
  - A. Diabetes mellitus
  - B. Enfermedad coronaria crónica
  - C. Enfermedad pulmonar crónica
  - D. Hipertensión arterial
  - E. Otros \_\_\_\_\_
- Presión arterial al ingreso: \_\_\_\_\_
- Grado de encefalopatía: \_\_\_\_\_ Ascitis Refractaria: SI NO
- Exámenes de laboratorio al ingreso:
  - Albúmina sérica \_\_\_\_\_g/l Valor de INR: \_\_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_\_
  - PCR: \_\_\_\_\_ Bilirrubina sérica: \_\_\_\_\_ PaFiO2: \_\_\_\_\_



- Lactato: \_\_\_\_\_ Creatinina sérica: \_\_\_\_\_
- Hemodiálisis: SI ( ) NO ( )
- Ventilación mecánica: SI ( ) NO ( )

Scores al tercer día:

- Puntaje CLIF-C ACLF : \_\_\_\_\_
- Puntaje qSOFA : \_\_\_\_\_
- Grado ACLF : \_\_\_\_\_
- Score Child Pugh-Lactato: \_\_\_\_\_

Número de días de hospitalización: \_\_\_\_\_

Traslado a UCI-UCIN:            SI                    NO                    Número de días: \_\_\_\_

Mortalidad:

- A. Antes de 28 días
- B. De 29 a 90 días
- C. Sobrevive

### 3. Tabla de codificación de variables

Variable	Categorías y sus valores
Edad	A. 15-24 (1) B. 25-34 (2) C. 35-44 (3) D. 45-54 (4) E. 55-64 (5) F. 65-74 (6) G. ≥75 (7)
Sexo	A. Masculino (1) B. Femenino (2)
Causa de cirrosis	A. Viral (hepatitis B, C) (1) B. Alcohólica (2) C. NASH (3) D. Autoinmune (4) E. Obstrucción de la vía biliar (5)
Score Child-Pugh	A: 5-6 puntos (1) B: 7-9 puntos (2) C: 10-15 puntos (3)
Score MELD	E. <13 (1) F. 13-15 (2) G. 16-17 (3) H. >18 (4)
Infección nosocomial	A. Si (1) B. No (2)
Presión Arterial Sistólica	A. >90 (1) B. <90 (2)
Tipo de infección	A. Peritonitis bacteriana espontánea (1) B. Infección urinaria (2) C. Bacteremia (3) D. Neumonía (4) E. Infecciones de piel y partes blandas (5)
Infecciones Multidrogoresistentes	A. Sí (1) B. No (2)
Comorbilidades	A. Diabetes mellitus (1) B. Enfermedad arterial coronaria (2) C. Enfermedad pulmonar crónica (3) D. Hipertensión (4)
Microorganismo identificado en los cultivos	- Gram Positivos (1) - Gram Negativos (2) - Polimicrobiano (3) - Otros (fúngico, micobacterias) (4) - Cultivo Negativo (5)
Tipo de tratamiento antibiótico recibido	- Empírico (1) - Dirigido (2) - Ninguno (3)
Inicio de tratamiento antibiótico	A. <24horas (1) B. >24 horas (2)
CLIF-C ACLF	A. 1-39 (1) B. 40-50 (2) C. ≥51 (3)

qSOFA	A. 1 punto B. 2 puntos C. 3 puntos	(1) (2) (3)
ACLF	A. No ACLF B. ACLF I° C. ACLF II° D. ACLF III°	(1) (2) (3) (4)
Child Pugh-Lactato	A. Puntaje menor a 14 B. Puntaje mayor a 14	(1) (2)
INR	A. <1.5 B. 1.5-2 C. 2.1-3 D. >3	(1) (2) (3) (4)
Conteo de Leucocitos	A. <1000 B. 1000-4999 C. 5000-10mil D. 10,101-15mil E. >15 mil	(1) (2) (3) (4) (5)
Proteína C Reactiva	A. <1 B. 1-10 C. 10.1-20 D. >20	(1) (2) (3) (4)
Albúmina sérica	A. >3.5 B. 3.5-2.5 C. <2.5	(1) (2) (3)
Bilirrubina sérica	A. <3 B. 3-<6 C. 6-12 D. >12	(1) (2) (3) (4)
Encefalopatía hepática	-Grado I -Grado II -Grado III -Grado IV	(1) (2) (3) (4)
Ascitis refractaria	A. SI B. NO	(1) (2)
Mortalidad	A. <= 28 días B. 29-90 días C. No fallece	(1) (2) (3)
Traslado a UCI-UCIN	A. SI B. NO	(1) (2)