



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"**

**PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA
SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES
CON CIRROSIS HEPÁTICA
DESCOMPENSADA POR PERITONITIS
BACTERIANA ESPONTANEA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO

EN:
LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:
ALEJANDRO MENESES PARGA

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:
DRA. NAYELI XOCHQUETZAL ORTIZ OLVERA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

H. CONSEJO TECNICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Presente

El que suscribe Alejandro Meneses Parga alumno de la especialidad de Gastroenterología, con número de cuenta 521211862, presenta el siguiente tema de tesis:

“Prevalencia de Insuficiencia Suprarrenal relativa en pacientes con cirrosis hepática descompensada por peritonitis bacteriana espontánea”

Bajo la asesoría de Dra. Nayeli Xochiquétzal Ortiz Olvera (asesor principal) y la Dra. Rosalba Moreno Alcantar (asesor)

El protocolo consta de los siguientes puntos:

- I. Título
- II. Resumen
- III. Introducción
- IV. Hipótesis
- V. Objetivos
- VI. Material y Métodos
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Referencias



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36018**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 03 de noviembre de 2022**

M.C. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia de Insuficiencia Suprarrenal relativa en pacientes con cirrosis hepática descompensada por peritonitis bacteriana espontanea** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

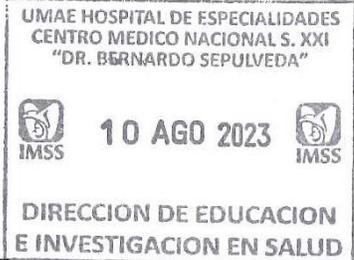
ATENTAMENTE

Dr. MARTHA LETICIA GONZALEZ BAUTISTA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES CON CIRROSIS
HEPÁTICA DESCOMPENSADA POR PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA**




DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTORA
ALEIDA BAUTISTA SANTOS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA


DOCTORA
NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

I. A mi familia por ser mi mayor motivación, por confiar en mí, y por los grandes valores y principios que me han inculcado.

II. También agradecer a mis hermanos por ser mi fortaleza y mi guía.

III. A mis docentes y en especial a mi asesor por su confianza, paciencia y las enseñanzas brindadas para poder culminar con mi tesis.

IV. Y agradecer a todos los docentes que me acompañaron a lo largo de mi carrera por sus enseñanzas y sus conocimientos sirvieron de base para mi formación académica.

V. Finalmente, a mis amigos Raúl y Lupita por su apoyo y por estar en los momentos buenos y malos.

INDICE

I. RESUMEN.....	8
II. INTRODUCCIÓN.....	10
MARCO TEORICO	10
JUSTIFICACION	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACION	16
HIPOTESIS	17
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
III. METODOLOGIA.....	18
DISEÑO DE ESTUDIO:.....	18
POBLACIÓN DE ESTUDIO	18
CRITERIOS DE SELECCION	18
CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA	19
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	19
VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	24
DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA	28
PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
CONSENTIMIENTO INFORMADO	31
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	31
IV. RESULTADOS.....	32
V. DISCUSIÓN	44
VI. CONCLUSIÓN	47
VII. REFERENCIAS.....	48
VIII. ANEXOS	52
ANEXO 1. HISTORIA CLÍNICA.....	52
ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	56

HOJA DE DATOS:

Director de tesis: Dra. Nayeli Xochiquétzal Ortiz Olvera

Matricula: 99375202

Cargo: Médico adscrito de Gastroenterología.

Adscripción: Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI, IMSS.

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.

Teléfono: 55 56 27 69 00. ext. 21565 y 21566

Correo: nayelixoortiz@gmail.com

Alumno: Alejandro Meneses Parga

Matricula: 991446018

Cargo: Residente de la especialidad de Gastroenterología.

Adscripción: Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI, IMSS.

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.

Teléfono: 55 56 27 69 00. ext. 21565 y 21566

Correo: andro_id2@hotmail.com

Asesor: Dra. Rosalba Moreno Alcantar

Matricula: 10681639

Cargo: jefe de servicio de Gastroenterología.

Adscripción: Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI, IMSS.

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.

Teléfono: 55 56 27 69 00. ext. 21565 y 21566

Correo: Rosalba.morenoal@imss.gob.mx

I. RESUMEN

Antecedentes: La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación grave de la cirrosis hepática, que impacta en la mortalidad. En México existe poca información sobre los agentes causales de PBE. El objetivo de nuestro estudio fue investigar las diferencias en el perfil bacteriano y la resistencia a los antibióticos entre la PBE nosocomial (PBEN) y la adquirida en la comunidad (PBEAC), en pacientes mexicanos con cirrosis hepática en un centro de alta especialidad.

Objetivo primario: Conocer la frecuencia de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con cirrosis hepática descompensada por evento de peritonitis bacteriana espontánea.

Objetivo secundario: Conocer la frecuencia de cultivos positivos, agentes causales y su resistencia a antibióticos, en pacientes con cirrosis hepática descompensada por evento de peritonitis bacteriana espontánea.

Diseño del estudio: Estudio, observacional, transversal, ambispectivo, no comparativo.

Métodos: Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, de cualquier etiología, que acudieron al Departamento de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI, con diagnóstico confirmado de peritonitis bacteriana espontánea y que aceptaron participar en el estudio. Se recabó la información de la historia clínica y resultados de estudios de laboratorio incluyendo cultivo de ascitis. Se recabó la información de pacientes atendidos entre enero de 2019 y mayo de 2023. Según el medio de adquisición de la infección, los pacientes se dividieron en dos grupos: PBE nosocomial y adquirida en la comunidad. Se comparó el perfil bacteriano y la resistencia a los diferentes antibióticos.

Resultados: Incluimos 81 pacientes con cirrosis hepática y PBE. La PBE fue adquirida en la comunidad en 51% de los pacientes y nosocomial en 49%. En los cultivos de ascitis, solo el 52% presentó desarrollo de microorganismos, de estos cultivos positivos se aislaron 13 cepas patógenas, incluidas 7 cepas bacterianas gramnegativas, 5 cepas bacterianas grampositivas y en un caso *Candida albicans*. *Escherichia coli* fue el patógeno más frecuente, aislado en 50% de los casos, seguido de *Klebsiella ssp* 12%, *Salmonella ssp* en 7% y *Citrobacter freundii* en 5%. Las bacterias gram-positivas solo se aislaron en los casos de PBE nosocomial; el germen más frecuente fue *Staphylococcus aureus* 5%, seguido de los *Staphylococcus haemolyticus*, *mitis* y *epidermidis* en 2%. Se detectaron altas tasas de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, ampicilina-sulbactam, gentamicina, mostrando la mayor resistencia a ciprofloxacino. Los carbapenémicos, la amikacina, la vancomicina, la tigeciclina y el linezolid, mostraron una buena actividad, tanto en aislamientos nosocomiales como en adquiridos en la comunidad.

Conclusión: En nuestra población, las bacterias gram-negativas fueron los principales patógenos involucrados en la PBE. El aumento significativo de la resistencia a los antibióticos, encontrado entre los gérmenes adquiridos en la comunidad y nosocomiales, requiere de un cambio en la terapia empírica de primera línea para la PBE en nuestra población. Los carbapenémicos son una buena alternativa como tratamiento de primera línea para pacientes con PBE AC, y en los casos de PBE nosocomial se debe valorar la combinación de un carbapenémico con vancomicina o linezolid, cuando sea necesario. Al elegir los tratamientos farmacológicos, se debe tener en cuenta el sitio de adquisición de la infección y la situación epidemiológica local.

Conflicto de intereses: ninguno.

Recursos humanos y materiales: Se utilizaron los recursos del Departamento de Gastroenterología y del laboratorio central del Hospital de Especialidades.

Experiencia del grupo: En el proyecto participaron investigadores pertenecientes al IMSS y al sistema nacional de investigadores, que han participado en publicaciones en revistas indexadas y de impacto.

II. INTRODUCCIÓN

MARCO TEORICO

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación común en pacientes con cirrosis hepática con ascitis, es definida como la infección del líquido de ascitis que ocurre en ausencia de una obvia fuente de infección. En su patogénesis se ha implicado el paso de bacterias del intestino al torrente sanguíneo junto con una disminución de las defensas del individuo. Para su diagnóstico se requiere del análisis del líquido de ascitis con hallazgo de recuento de polimorfonucleares >250 células/mm³ con o sin cultivo positivo. ⁽¹⁾

La incidencia anual de un evento de PBE es del 10 al 25% (1). Las infecciones bacterianas en el paciente cirrótico tienen una prevalencia mundial del 25 a 30% y son responsables del 30 al 50% de la mortalidad asociada a la cirrosis. La mortalidad asociada a peritonitis es de aproximadamente 46%. La tasa de mortalidad para un paciente cirrótico con infección bacteriana severa, sin choque séptico, es del 30%, e incrementa hasta 60 a 100% en pacientes con datos de choque séptico. ^(2,3)

En un estudio prospectivo multicéntrico, que incluyó a 1300 pacientes con cirrosis, la peritonitis bacteriana espontánea representó el 36% de las infecciones, seguido de infecciones del tracto urinario en 22%, neumonía 19% e infección de tejidos blandos en 8%. Aproximadamente la mitad de estas infecciones fueron adquiridas en la comunidad, presentes al momento de admisión o dentro de las primeras 48% del ingreso, un cuarto fue asociada a cuidados de la salud (diagnosticada en menos de 48 horas de admisión del paciente con contacto previo con servicios de salud en <90 días) y el restante 25% fue nosocomial, definido como adquisición de la infección >48 horas después del ingreso del paciente. ⁽⁴⁾

Una vez que se diagnostica la PBE, se debe iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible, lo cual se realiza de manera empírica, así recomendado por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD), y se hace énfasis en distinguir la PBE nosocomial de la PBE adquirida en la comunidad. ⁽⁵⁾ Sin embargo, en los últimos años, se ha reportado un cambio en la epidemiología de la PBE, con un incremento de las bacterias gram-positivas como agentes causales, y la aparición de infecciones por microorganismos multi-drogo-resistentes (MMR). ⁽⁶⁾

En México es escasa la información publicada de agentes causales identificados y su resistencia a antibióticos. Rivera y cols, en 2019 reportaron en un estudio del Hospital Juárez de México con 68 pacientes, el agente más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* en 26% y *Escherichia coli*

BLEE en 26% con una alta tasa de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y penicilinas con un rango de 60-100%.⁽⁷⁾

Insuficiencia adrenal relativa:

La hormona cortisol es liberada de la zona fasciculada de la glándula adrenal en respuesta al estrés, activando rutas anti estrés y anti inflamatorias. Durante la enfermedad aguda como choque séptico, los niveles de corticoesteroides tisulares aumentan, como respuesta protectora.⁽⁸⁾

La insuficiencia adrenal relativa se define como una producción deficiente de cortisol relativa a la demanda orgánica por la severidad de la enfermedad, la cual se observa frecuentemente en pacientes hospitalizados con cirrosis.⁽⁹⁾

El termino síndrome hepato-adrenal ha sido propuesto para definir una actividad inadecuada de glucocorticoides, con respecto a la severidad de la enfermedad, en pacientes con enfermedad hepática.⁽¹⁰⁾

La fisiopatología aún no está bien esclarecida, pero los niveles bajos de sustratos para la esteroidogenesis, es debido a una producción inadecuada hepática de colesterol durante episodio de estrés, al proceso de inflamación sistémica, aumento de los niveles circulantes de endotoxinas y citocinas proinflamatorias, y a la hipoperfusión adrenal, debido a la disfunción circulatoria.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ La presencia de insuficiencia adrenal relativa se ha asociado con mayor inestabilidad hemodinámica y aumento de mortalidad a corto plazo.^(15,16) Se ha sugerido que la insuficiencia adrenal relativa sea considerada como nueva falla orgánica, para establecer el diagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica.⁽⁹⁾

Prevalencia Insuficiencia adrenal relativa:

La insuficiencia adrenal relativa en pacientes sin enfermedades del hígado, tiene una prevalencia del 7 al 60%, esta amplia diferencia en la prevalencia se debe a los diferentes métodos y puntos de corte usados para definir la insuficiencia adrenal relativa.^(17,18)

En pacientes críticamente enfermos con cirrosis hepática, compensada y descompensada, se ha reportado la presencia de insuficiencia adrenal relativa del 10% hasta 92%.⁽¹⁹⁻²⁴⁾ En pacientes cirróticos no infectados, descompensados con encefalopatía hepática y sangrado variceal, la prevalencia reportada es del 65% en pacientes Child Pugh C, y 45% en Child Pugh A-B.⁽²⁵⁾ En pacientes con cirrosis descompensada, sin sepsis, con hemorragia variceal la prevalencia es de 30 a 48% y con ascitis de 26 a 64%.^(26,27) Este amplio rango de prevalencia es reflejo de la falta de estandarización de pruebas para diagnosticar esta entidad en pacientes cirróticos.⁽²⁸⁾

Piano y cols, realizaron un estudio en 160 pacientes cirróticos descompensados, se encontró una prevalencia del 49%, siendo mayor en pacientes más jóvenes, sin diferencia en la etiología ni estadio de la cirrosis, encontrando un riesgo significativo mayor de desarrollar infecciones bacterianas (HR 1.60, p=0.038), sepsis (HR 2.95, p=0.001), choque séptico (HR 4.94, p=0.038), nueva falla orgánica (HR 2.45, p= 0.014) y falla hepática aguda sobre crónica (HR 2.27, p=0.037) comparado con pacientes sin insuficiencia adrenal relativa. También se documentó una asociación entre insuficiencia adrenal relativa y mortalidad a los 90 días del diagnóstico (HR 4.8, p=0.001).⁽⁹⁾

En pacientes con insuficiencia adrenal relativa se ha encontrado una incidencia significativamente mayor de infecciones bacterianas, sepsis y choque séptico además de una mayor incidencia de nueva falla orgánica y falla hepática aguda sobre crónica.⁽²⁹⁾

Es importante señalar que hasta el 90% del cortisol circulante está unida a la globulina de unión a corticoesteroide (transcortina) y albumina, con menos del 10% es su forma biológica libre. La disminución de estas proteínas podría asociarse con una reducción en la fracción de cortisol unida provocando que la concentración del cortisol sérico total sea más baja, sin alterar la hormona biológicamente activa.⁽²⁴⁾ Se ha reportado que aproximadamente el 40% de pacientes críticamente enfermos con hipoalbuminemia tuvieron niveles más bajos de cortisol sérico total, pero niveles similares de cortisol sérico libre.⁽³⁰⁾

Evaluación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal:

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de esta entidad como niveles séricos de cortisol total, prueba corta de dosis estándar de synacthen, dosis baja de synacthen, pico de cortisol sérico y cortisol sérico libre. Algunos autores recomiendan delta cortisol y cortisol en saliva.^(24,31) Debido a que estas pruebas y mediciones se han realizado en los diferentes estudios, la prevalencia de insuficiencia adrenal ha sido determinada en un amplio rango. Existe una amplia variedad de pruebas diagnósticas y métodos con una técnica específica, los cuales se han utilizado en los diferentes estudios que evalúan la incidencia de insuficiencia adrenal.⁽³²⁻³⁷⁾ Las guías de práctica clínica de la sociedad de endocrinología, en 2016, recomiendan la investigación de insuficiencia adrenal en pacientes con enfermedad aguda con síntomas y signos no explicables por otra entidad como depleción de volumen, hipotensión, hiponatremia, hiperkalemia, fiebre, dolor abdominal, hiperpigmentación o hipoglucemia.⁽³³⁾

En la tabla 1 se resumen las principales pruebas diagnósticas de insuficiencia adrenal y su interpretación.

Tabla 1. Pruebas diagnósticas para insuficiencia adrenal			
Prueba diagnóstica	Técnica	Interpretación	Referencia
Cortisol plasmático basal	Medición de cortisol plasmático basal medido entre las 08:00 – 09:00h am.	<3ug/dl confirma insuficiencia adrenal	32-34
		3-8 ug/dl amerita prueba de estimulación con ACTH	
		8-15ug/dl sugiere eje hipotalámico-pituitario-adrenal intacto	
ACTH plasmático basal	Medición de niveles basales de ACTH sérico entre las 08:00 – 09:00 am	>100 pg/ml (22 pmol/l) es diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria.	35
Prueba de hipoglucemia inducida por insulina.	Medición de cortisol sérico al alcanzar la hipoglucemia (aproximadamente en 30 a 45 minutos).	Cortisol plasmático debe exceder 18-20 ug/dl para descartar insuficiencia adrenal.	32
Prueba de estimulación estándar rápida con ACTH	Realizada en cualquier momento sin importar ayuno. Se aplica dosis de ACTH de 250ug iv o im y se realiza medición de cortisol sérico basal, a los 30 y 60 minutos.	Cortisol sérico pico post estimulación mayor de 20 ug/dl excluye insuficiencia adrenal y menor a este es sugestivo.	32
Prueba de estimulación con dosis baja de ACTH	Se aplica 1ug de ACTH iv con medición de cortisol basal y después de 20 y 30 minutos.	Cortisol sérico >18 ug/dl excluye insuficiencia adrenal.	36,37

De acuerdo a las guías de práctica clínica de la sociedad de endocrinología, los criterios diagnósticos esenciales para diagnosticar insuficiencia adrenal son los niveles de cortisol por la mañana, niveles de ACTH, y pico de cortisol, el cual debe ser menor de 500 nmol/L. ⁽³³⁾

Se realiza el diagnóstico de insuficiencia adrenal relativa a los pacientes que presentan una elevación de cortisol menor de 9 ug/dl en pacientes con cortisol basal menor de 35 ug/dl. ^(9,37)

Aun no se ha reportado, si el tratamiento con esteroide en pacientes cirróticos con insuficiencia adrenal sea benéfico, debido al resultado en diversos estudios, por lo que aún es debatible; sin embargo, puede ser benéfico en algunos pacientes cirróticos con choque refractario resistente a vasopresor. ⁽³⁸⁾

En algunos estudios el tratamiento con esteroides mejoro la supervivencia, pero en otros 2 estudios, el tratamiento incrementó la mortalidad secundaria a hemorragia gastrointestinal e infecciones nosocomiales oportunistas. ^(20,38,39)

Marik y cols, realizaron un ensayo en 140 pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica, dependientes de vasopresor, y se administró hidrocortisona intravenoso 100 mg-/ 8 horas; y observaron que la norepinefrina fue disminuida a las 24 horas ($p=0.02$) en pacientes con insuficiencia adrenal, mientras que sin insuficiencia adrenal la hidrocortisona no tuvo efecto. Entre los pacientes con insuficiencia adrenal, la hidrocortisona fue asociado con una mortalidad reducida (26% vs 46% $P= 0.002$) pero esto no fue valorado prospectivamente. ⁽¹⁰⁾

JUSTIFICACION

Las infecciones bacterianas en el paciente cirrótico tienen una prevalencia mundial del 25 a 30% y son responsables del 30 al 50% de la mortalidad asociada a la cirrosis. La mortalidad global asociada a peritonitis es de 46%. La tasa de mortalidad para un paciente cirrótico con infección bacteriana severa, sin choque séptico, es del 30%, y en choque séptico del 60 a 100%, por lo que es necesario determinar la frecuencia de insuficiencia adrenal relativa y conocer si pudiera ser un blanco terapéutico a futuro.^(2,3,40) En las últimas dos décadas, se ha reportado que, en pacientes con sepsis, las glándulas suprarrenales responden inapropiadamente al evento estresante. La insuficiencia adrenal relativa, definida como una producción deficiente de cortisol relativa a la demanda orgánica por la severidad de la enfermedad, es observada en 7% hasta 60% de los pacientes con cirrosis hepática, compensada y descompensada, que ameritan de hospitalización. Aún se desconoce la prevalencia en los pacientes descompensados por peritonitis bacteriana espontánea. Sin embargo, la presencia de insuficiencia adrenal relativa puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica y mortalidad en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica.

Las infecciones en el paciente con cirrosis hepática, siguen siendo un reto para el clínico, ya que existen varios factores que influyen en la adecuada respuesta del paciente. Dentro de estos factores, el sitio de adquisición de la infección, el germen aislado y la exposición previa a los antibióticos, se ha descrito que puede modificar la respuesta al tratamiento, por lo que consideramos necesario realizar un estudio que nos permita conocer la frecuencia con la que se presenta y con base a ello, evaluar si la respuesta al tratamiento con antibiótico se modifica.

Nuestra propuesta inicial fue realizar un estudio prospectivo, unicéntrico, y medir los niveles de cortisol sérico, para diagnóstico de insuficiencia adrenal relativa, en nuestra población de pacientes con cirrosis hepática y peritonitis bacteriana espontánea. Sin embargo, por falta de apoyo en el laboratorio central para la medición de cortisol, en los pacientes hospitalizados para el manejo de la PBE, tuvimos la necesidad de modificar nuestros objetivos y utilizamos nuestro objetivo secundario como objetivo principal, con base a ello describimos las características de nuestros pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, los clasificamos de acuerdo al sitio de adquisición de la PBE y describimos la frecuencia de cultivos positivos y el tipo de microorganismos que se desarrollaron en los cultivos, para así poder evaluar los patrones de resistencia a los antibióticos que se emplean para su manejo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con el INEGI, en México durante el 2021, las enfermedades del hígado y la cirrosis hepática ocuparon el sexto lugar dentro de las principales causas de mortalidad, con 41,492 muertes. Se han estimado los costos de atención para cada paciente de cirrosis hepática llegando a alcanzar los 18,000 dólares por evento atendido en Estados Unidos. En nuestro país, en el IMSS el costo de atención para un paciente externo en estadio Child Pugh C es de \$3685 dólares americanos y puede ascender en atención hospitalaria hasta \$17,777 dólares, demostrando que los costos van aumentando conforme la enfermedad hepática progresa. ⁽⁴¹⁾

En el mundo, la información acerca de la frecuencia de insuficiencia adrenal relativa en los pacientes con cirrosis, es aún escasa. La identificación, clasificación y factores que se asocian a insuficiencia adrenal son necesarios para establecer un tratamiento adecuado del paciente compensado y descompensado. Además, aún se desconoce si la presencia de insuficiencia adrenal relativa, es una de las variables que se debe considerar para decidir el manejo en el paciente con cirrosis hepática descompensada por peritonitis bacteriana espontánea y datos de inestabilidad hemodinámica; sin embargo, no fue posible hacer la determinación de los niveles de cortisol en nuestra población.

En México, aun es escasa la información sobre los principales gérmenes causantes de PBE y se desconocen las tasas de resistencia a los fármacos recomendados de primera línea. Nuestro estudio tuvo como objetivo secundario investigar las diferencias en el perfil bacteriano y la resistencia a los antibióticos en la PBE nosocomial (PBEN) y adquirida en la comunidad (PBEAC), en pacientes con cirrosis hepática en nuestra unidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de insuficiencia adrenal relativa en pacientes con cirrosis hepática descompensada por peritonitis bacteriana espontánea y cuales con los agentes patógenos que se desarrollan con mayor frecuencia, en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI?

HIPOTESIS

- **Hipótesis alterna 1:**

La prevalencia de insuficiencia adrenal relativa en paciente con cirrosis hepática y peritonitis bacteriana espontanea en nuestra población es igual o mayor a 40%.

- **Hipótesis nula 1:**

La prevalencia de insuficiencia adrenal relativa en paciente con cirrosis hepática y peritonitis bacteriana espontanea en nuestra población es menor al 40%.

- **Hipótesis alterna 2**

La frecuencia de cultivos positivos en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontanea es igual o mayor al 40%.

- **Hipótesis nula 2**

La frecuencia de cultivos positivos en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontanea es menor al 40%.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de insuficiencia adrenal relativa en paciente con cirrosis hepática durante el evento de peritonitis bacteriana espontánea.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características clínicas y demográficas de pacientes con insuficiencia hepática crónica incluidos en el estudio.
2. Describir la proporción de cultivos de líquido peritoneal positivos y el tipo de germen más frecuente aislado.
3. Describir la frecuencia en resistencia a antibióticos en los cultivos positivos de pacientes con peritonitis bacteriana espontanea.
4. Describir diferencia en mortalidad entre grupo de peritonitis bacteriana espontanea adquirida en la comunidad y nosocomial.

III. METODOLOGIA

DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, transversal, ambispectivo, no comparativo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Se seleccionaron pacientes que asisten al servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” con el diagnóstico de cirrosis hepática y evento de peritonitis bacteriana espontánea, y que fueron hospitalizados en nuestra unidad. El periodo de recolección de pacientes se realizó entre enero 2019 a mayo 2023.

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea.
- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Antecedente de diagnóstico de insuficiencia suprarrenal
- Enfermedades conocidas hipotalámicas o hipofisarias
- Alimentación parenteral
- Malignidad extrahepática
- Peritonitis bacteriana secundaria
- Tuberculosis peritoneal
- Ascitis maligna
- Cultivo positivo para contaminantes cutáneos altamente sospechosos

Criterios de eliminación

Pacientes con estudios de laboratorio incompletos o sin reporte de cultivo de líquido peritoneal.

CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

En estudios previos, se han reportado prevalencias de insuficiencia suprarrenal del 45% al 92%, tomando como referencia una concentración de cortisol sérico total de < 3 ug/dl. Sin embargo, fue necesario hacer un segundo cálculo de tamaño de muestra, debido al cambio de objetivo de nuestro estudio. El número de pacientes requeridos estimado fue de 43, con intervalo de confianza del 95% y una frecuencia hipotética del 40%, con una prevalencia real de 96 sujetos al año en nuestro centro.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea, con base a los siguientes criterios: recuento de polimorfonucleares en líquido ascítico mayor o igual a 250/mm³ determinado por citometría de flujo, con cultivo positivo o negativo, y en ausencia de causa intrabdominal (perforativa o no perforativa), y que aceptaron participar en el estudio, y firmaron la carta de consentimiento informado, fueron incluidos en el estudio. De manera retrospectiva, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de PBE, de acuerdo al catálogo CIE-10, que estuvieron hospitalizados a cargo del servicio de Gastroenterología, entre enero de 2019 y mayo 2023, se tomaron los datos del expediente clínico en físico y electrónico.

La PBE se clasificó de acuerdo al sitio de adquisición. La PBE adquirida en la comunidad se definió como una infección diagnosticada dentro de las primeras 48 h del ingreso hospitalario, mientras que el diagnóstico realizado más de 48 h después de la hospitalización se definió como PBE nosocomial. La peritonitis secundaria fue definida bajo los siguientes parámetros: una infección polimicrobiana, diálisis peritoneal, un catéter abdominal permanente, y antecedentes recientes de cirugía abdominal.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una historia clínica completa (Anexo 1) y se tomó una muestra de sangre para la medición de cortisol. De los pacientes incluidos retrospectivamente, la información fue tomada del expediente electrónico y modulab.

Historia clínica completa.

En todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y peritonitis bacteriana espontánea, se realizó o se revisó la historia clínica gastrointestinal, se registraron todos los datos epidemiológicos, clínicos, somatometría y exploración física. (Anexo 1).

Los datos basales de los pacientes con PBE se registraron al momento de hacer el diagnóstico de PBE, los datos incluían antecedentes personales patológicos y no patológicos, y la sintomatología. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen físico completo con énfasis en el examen abdominal, estudios de laboratorio de rutina y estudios de imagen. La gravedad de la enfermedad se evaluó utilizando la puntuación de Child-Pugh para la gravedad de la enfermedad hepática y el

modelo de hepatopatía en estadio terminal (MELD). De los pacientes incluidos retrospectivamente, la información fue tomada del expediente electrónico y modulab.

Obtención del líquido de ascitis:

Previa aceptación del procedimiento por el paciente o familiar se realizó una paracentesis diagnóstica y/o terapéutica a todo paciente con diagnóstico o sospecha de cirrosis hepática que acuda a admisión continua con sospecha de peritonitis bacteriana espontánea dentro de las primeras 24 horas de su ingreso. Se realizó el procedimiento bajo asepsia y antisepsia obteniéndose dos muestras de 10ml, una para citológico y citoquímico con medición de niveles de albumina, proteínas totales, DHL y glucosa y la segunda muestra para cultivo siendo enviadas al laboratorio de microbiología y bacteriología para su procesamiento, dentro de los 5 minutos de su obtención, donde fueron dispensados en un frasco de hemocultivo de 80 ml, bajo técnica estéril. Los frascos de hemocultivo inoculados se incubaron a 37 °C. Los subcultivos se realizaron en placas de agar sangre y se incubaron aeróbicamente. Las colonias puras aisladas fueron recogidas e identificadas convencionalmente por morfología colonial en placas, tinción de Gram y reacciones bioquímicas. Los aislamientos seleccionados se inocularon en tubos de caldo de glicerol y se mantuvieron a -20 °C. En caso de citológico compatible con peritonitis bacteriana espontánea con recuento de polimorfonucleares mayor a 250 por mililitro se inició tratamiento antibiótico empírico con cefalosporinas de tercera generación

Pruebas de identificación bacteriana y susceptibilidad a antibióticos:

Las pruebas de identificación bacteriana y susceptibilidad a los antibióticos se realizaron de acuerdo con los procedimientos estándar, establecidos por el Cuadro básico de auxiliares de diagnóstico de nuestra unidad, con apego a la norma Oficial Mexicana NOM-065-SSA1-1993, que establece las especificaciones sanitarias de los medios de cultivo (<http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CB-Auxiliares.pdf>).

Las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos, se realizaron mediante el método de difusión en disco; los diámetros de las zonas de inhibición se midieron e interpretaron de acuerdo con los criterios estándar interpretativos del laboratorio clínico de nuestra unidad con apego a la norma Oficial Mexicana NOM-065-SSA1-1993.

Medición de cortisol

Con el paciente en ayuno, se recolectó una muestra de sangre entre las 8:00 – 9:00 AM mediante una punción venosa en antebrazo derecho o izquierdo, obteniendo una cantidad de 10 ml la cual se colocó en un tubo seco sin anticoagulantes y se llevó a centrifugar para separar el suero a analizar.

Procedimiento de recolección de muestras: Se identificó al paciente comprobando sus datos personales y se preparó todo el material incluido los tubos, el torniquete, los materiales de limpieza de la piel, la aguja estéril y el capuchón. Se solicitó al paciente que cierre el puño para que las venas resulten más palpables. Se seleccionó la vena más adecuada para la punción. Se limpió la zona de punción con una torunda humedecida con alcohol. Se aplicó el torniquete varios centímetros por encima de la zona de punción. Se conectó la aguja al capuchón y se realizó la venopunción penetrando la piel con la aguja formando un ángulo de 15° con el brazo y con el bisel hacia arriba, siguiendo la dirección de la vena, se introdujo la aguja con suavidad, pero con rapidez. Una vez que la sangre comenzó a fluir y se obtuvo la muestra en el tubo correspondiente, se retiró el torniquete y se colocó sobre el sitio de punción una torunda de algodón y se extrajo la aguja con un movimiento rápido y se ejerció presión.

a) Diagnóstico de Cirrosis Hepática

Se estableció el diagnóstico de cirrosis hepática mediante hallazgo histológico (biopsia), por observación intraoperatoria, o tras la presencia de las siguientes características:

- Detección de varices esofágicas por medio de endoscopia, ultrasonido o tomografía computarizada que sugiera la presencia de hipertensión portal.
- Albumina sérica ≤ 3.4 g/dl, más TP > a 3 segundos con relación al testigo, INR ≥ 1.8 , bilirrubina sérica ≥ 2 mg/dl.

La etiología de la enfermedad se clasificó con base a lo siguiente:

Cirrosis hepática por consumo excesivo de alcohol: Cuando la ingesta diaria de éste sea >80 g en hombres y >60 g en mujeres en un periodo de por lo menos 5 años y los resultados sean negativos para marcadores metabólicos, autoinmunes y virales.

Cirrosis hepática por virus B o C: A través de pruebas serológicas (anticuerpos para virus C y antígeno de superficie para virus B y carga viral correspondiente).

Cirrosis hepática por hepatitis autoinmune: Por medio de marcadores de autoinmunidad específicos (anticuerpos antinucleares, antimicrosomales de hígado y riñón o anticuerpos anti-músculo liso).

Cirrosis hepática por hígado graso no alcohólico: En pacientes con síndrome metabólico en ausencia de un consumo excesivo de alcohol (>140 g/semana) o por hallazgos histológicos.

Cirrosis hepática criptogámica: Se diagnosticará en pacientes cuya causa de cirrosis no sea identificada.

b) Diagnóstico de Peritonitis bacteriana espontanea:

Se define como la infección del líquido ascítico, que cursa con un recuento de polimorfonucleares en líquido ascítico mayor o igual a 250/mm³ determinado por citometría de flujo, con cultivo positivo o negativo, y en ausencia de causa intrabdominal (perforativa o no perforativa).

c) Diagnóstico de insuficiencia adrenal relativa:

Producción inadecuada de cortisol con respecto a las demandas periféricas con un resultado de cortisol sérico total tomado entre las 8:00 – 9:00 AM con un resultado menor de 3ug/dl.

d) Clasificación de Child-Pugh

Para medir la gravedad de la enfermedad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática, se calculará este índice, el cual incluye los siguientes parámetros: presencia de ascitis, encefalopatía hepática, niveles de albumina sérica, niveles de bilirrubina total, niveles de INR.

Donde cada puntaje representa a un valor de cada parámetro, y en base al puntaje total, correspondiente a la suma de cada valor de cada parámetro, se obtienen tres clasificaciones: Child-Pugh A (5-6 puntos); Child-Pugh B (7-9 puntos); Child-Pugh C (10-15 puntos).

e) Puntaje MELD

Se calculará la puntuación MELD a través de la siguiente fórmula:

$$\text{MELD} = 9.57 \times \text{Loge Creatinina mg/dL} + 3.78 \times \text{Loge Bilirrubina mg/dL} + 11.20 \times \text{Loge INR} + 6.43$$

f) Fase de compensación

Se clasificará a los pacientes en dos fases:

Fase compensada: Pacientes que no han presentado complicaciones como, ascitis, ictericia, sangrado variceal, encefalopatía hepática.

Fase descompensada: Pacientes que presentan o han presentado alguna complicación como, ascitis, ictericia, sangrado variceal, encefalopatía hepática.

g) PBE adquirida en la comunidad

Se definió como una infección diagnosticada dentro de las primeras 48 h del ingreso hospitalario.

h) PBE nosocomial.

Se define cuando el diagnóstico fue realizado más de 48 h después de la hospitalización.

I) Peritonitis secundaria.

Fue definida bajo los siguientes parámetros: una infección polimicrobiana, diálisis peritoneal, un catéter abdominal permanente, y antecedentes recientes de cirugía abdominal.

VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

- Edad

Definición conceptual: Edad del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Definición operacional: Años cumplidos al momento de estudio. Se preguntará directamente al paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Discreta

Unidad de medición: Años

- Sexo

Definición conceptual: Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.

Definición operacional: Definido como el rol social del hombre o de la mujer.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Hombre, Mujer

- Etiología de la cirrosis

Definición conceptual: Causa conocida de la enfermedad hepática crónica.

Definición operacional: 1) Cirrosis hepática por consumo excesivo de alcohol: Diagnóstico tras la ingesta diaria de alcohol >80 g en hombres y >60 g en mujeres en un periodo de por lo menos 5 años y los resultados sean negativos para marcadores metabólicos, autoinmunes y virales. 2) Cirrosis hepática por virus B o C: Establecida a través de pruebas serológicas (presencia de anticuerpos para virus C y antígeno de superficie para virus B). 3) Cirrosis hepática por hepatitis autoinmune: Establecida por medio de marcadores de autoinmunidad específicos (anticuerpos antinucleares, antimicrosomales de hígado y riñón o anticuerpos anti-músculo liso). 4) Cirrosis hepática por hígado graso no alcohólico: Establecido en pacientes con síndrome metabólico en ausencia de un consumo excesivo de alcohol (>140 g/semana) o por hallazgos histológicos. 5)

Cirrosis hepática criptogámica: Se diagnosticará en pacientes cuya causa de cirrosis no sea identificada. 6) Otras causas: Se clasificará para los pacientes con colangitis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Alcohol, Virus C, Virus B, Hepatitis autoinmune, Hígado graso no alcohólico, cirrosis criptogámica, otras causas.

- Insuficiencia adrenal relativa

Definición conceptual: Disminución de la concentración de cortisol sérico con respecto los valores de referencia.

Definición operacional: Presencia de niveles de cortisol sérico <3 ug / dl.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Con insuficiencia adrenal, sin insuficiencia adrenal.

- Índice Child-pugh

Definición conceptual: Clasificación que identifica la capacidad de la función hepática.

Definición operacional: Puntaje que clasifica a una categoría correspondiente a la función hepática.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal politómica

Unidad de medición: Child-Pugh A, Child-Pugh B, Child-Pugh C.

- Puntuación MELD

Definición conceptual: Puntaje que identifica la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática.

Definición operacional: Puntaje que clasifica la gravedad de la función hepática.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Discreta

Unidad de medición: Puntos

- Fase de compensación

Definición conceptual: Estado de compensación o descompensación del paciente con insuficiencia hepática.

Definición operacional: Presencia o ausencia de complicaciones como, ascitis, ictericia, sangrado variceal, y/o encefalopatía hepática.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Compensado, descompensado

- Síntomas

Definición conceptual: alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad

Definición operacional: Presencia de síntomas referidos por el paciente al momento de la evaluación.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: fiebre, dolor, disnea, diarrea

- Muerte

Definición conceptual: Calidad o el estado del mortal

Definición operacional: Presencia de muerte del individuo durante al menos 48 horas de estancia intrahospitalaria.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Si, no

DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA

En pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y peritonitis bacteriana espontánea, que ingresaron al Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI, fueron invitados a participar en el estudio y se les realizó una evaluación por medio de historia clínica completa.

La historia clínica y la exploración física fueron realizadas por el médico de guardia o tratante, se determinó el estadio de la enfermedad hepática, y el grado de descompensación.

En los casos retrospectivos, se realizó una revisión del expediente clínico, se tomaron los datos de la historia clínica y la evolución de las notas de hospitalización. Se recolectaron los resultados de laboratorio del sistema de información de laboratorio hospitalario Modulab de Werfen México ©.

Al estudio ingresaron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con peritonitis bacteriana espontánea, a quienes se les realizaron estudios bioquímicos, que incluyeron, la medición de la glucosa, creatinina, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales, albúmina sérica, prealbúmina, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT), sodio, potasio, cloro, nitrógeno ureico, biometría hemática completa, y tiempos de coagulación. Se analizaron las muestras en el laboratorio del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI mediante método de electro quimioluminiscencia en el equipo analizador *modulo cobas e 601* (marca Roche ©).

La paracentesis diagnóstica, se realizó en todos los casos al momento del ingreso al hospital, obteniendo dos muestras de 10 ml de líquido, en jeringas de 10 mililitros, enviando una muestra de 10ml para análisis de citológico con conteo de polimorfonucleares determinado por citometría de flujo de forma automatizada y la segunda muestra de 10ml para su cultivo.

PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el programa SPSS v 25.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) para el análisis estadístico. Las comparaciones de las variables categóricas se realizaron mediante χ^2 , la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student o prueba de la mediana, de acuerdo a la distribución de los datos. Se analizó la supervivencia por método de Kaplan-Meier. Todos los valores de P fueron de 1 cola, y los valores de P <0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos de la recolección de datos y manejo de la información, se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo uno, artículo 17, fracción: investigación considerando este estudio de riesgo mínimo. El proyecto fue evaluado por el comité de investigación y ética del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI. La información recolectada a través de los expedientes de cada paciente se utilizó de manera confidencial en todo momento, se asignó un folio a cada paciente y no se dio a conocer el nombre o número de seguridad social.

Este protocolo cumple con los principios éticos básicos de las buenas prácticas y se encuentra en apego a lo establecido en:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Art.4.
- Manual de organización del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Artículo del Consejo de Salubridad General del 23 de diciembre de 1981, publicado en el Diario Oficial de la Federación del 25 de enero de 1982, que crea las comisiones de investigación y ética en los establecimientos donde se efectúa una investigación Biomédica.
- Decreto Presidencial del 8 de junio de 1982 publicado en Diario Oficial de la Federación del 4 de agosto de 1982, que establece la formación de comisiones de Bioseguridad en las instituciones donde se efectúen investigaciones que utilicen radiaciones o trabajo en procedimientos de ingeniería genética.
- Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988. Poder Ejecutivo Federal Parte II, apartados 7.4 y 8.12 parte III, apartado 10.2.
- LEY GENERAL DE SALUD. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.
- TEXTO VIGENTE. Última reforma publicada DOF 05-08-2011.
- Ley General de Salud; Artículo 2º, Fracción VII, Artículo 3º, Fracción Título quinto, capítulo único, artículo 96 al 103.
- REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Manual de Organización de la Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación del H. Consejo Técnico, acuerdo No.1516/84 del 20 de junio de 1994.
- DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL.
- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

- 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964.
- 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975.
- 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983.
- 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989.
- 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.
- Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002.
- Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.
- 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al momento de su ingreso a la unidad se obtuvo el consentimiento informado que fue realizado y explicado por el investigador o médico residente de guardia en turno, se explicó a cada paciente y al familiar responsable, el propósito y los procedimientos a realizar durante la hospitalización a cargo del servicio de Gastroenterología, se solicitó autorización para la toma de muestra de sangre a las 08:00am, misma que se aprovechó para la realización del resto de estudios de laboratorio que se realizaron normalmente de rutina para la valoración médica. El paciente y el familiar pudieron formular preguntas y se le informó de su derecho de no aceptar alguno de los procedimientos propuestos durante su atención, sin detrimento en la calidad de la atención médica que el hospital le proporcione. Se le explicó ampliamente y de forma clara que no obtendrá algún beneficio directo y el mayor beneficio fue a la contribución científica aportando información indispensable para su análisis y establecer la prevalencia de la insuficiencia adrenal en pacientes cirróticos descompensados con peritonitis bacteriana espontánea ya que estos datos pueden ser utilizados posteriormente, ya que si la prevalencia es alta sirven para buscar intencionadamente la insuficiencia adrenal en este tipo de pacientes y diseñar estudios experimentales para realizar una intervención terapéutica. Después de esta explicación, se le pidió al paciente y al familiar responsable que firmaran una hoja de consentimiento informado (Anexo 2).

Cada procedimiento realizado fue autorizado y firmado por escrito por el paciente y el familiar.

En cuanto a la selección de pacientes se realizó de manera imparcial, sin sesgo social, racial, preferencia sexual y cultural, respetando en cada momento la libertad y autonomía de los participantes.

El balance de riesgo / beneficio se inclina hacia el beneficio ya que la única intervención considerada de bajo riesgo fue la punción venosa para toma de muestras, misma que aun así se realizaría inevitablemente para la toma de otros estudios de laboratorio de rutina requeridos para evaluar a cualquier paciente de reciente ingreso a hospitalización. Se obtuvo un beneficio colectivo de la información que fue obtenida con los datos y resultados que se recabaron al final del estudio.

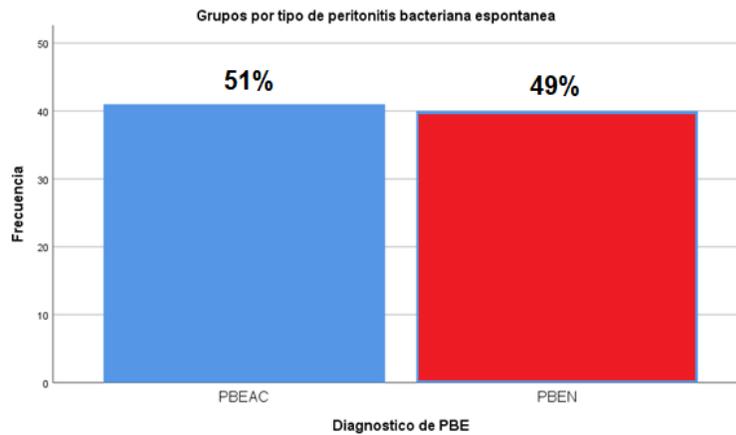
RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Se utilizaron los recursos del Departamento de Gastroenterología y del laboratorio central del Hospital de Especialidades.

IV. RESULTADOS

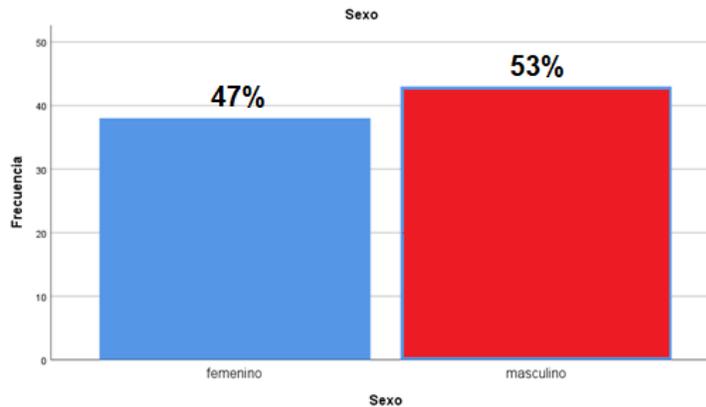
Durante el período de estudio, 81 pacientes con diagnóstico de PBE tuvieron cultivo de ascitis procesado. Los pacientes se dividieron en dos grupos según el tipo de infección: el grupo de PBE adquirida en la comunidad (51 %), y nosocomial (49 %). De estos pacientes, solo 42 (51%) tuvieron un cultivo positivo. Hubo diferencias estadísticamente significativas en edad, distribución por género, causa de cirrosis hepática (excepto en el grupo de enfermedades autoinmunes), clasificación de Child-Pugh, puntaje de MELD y muerte, entre los dos grupos. Las características clínicas y demográficas de la población de estudio se muestran en la tabla 1.

Grafica 1.



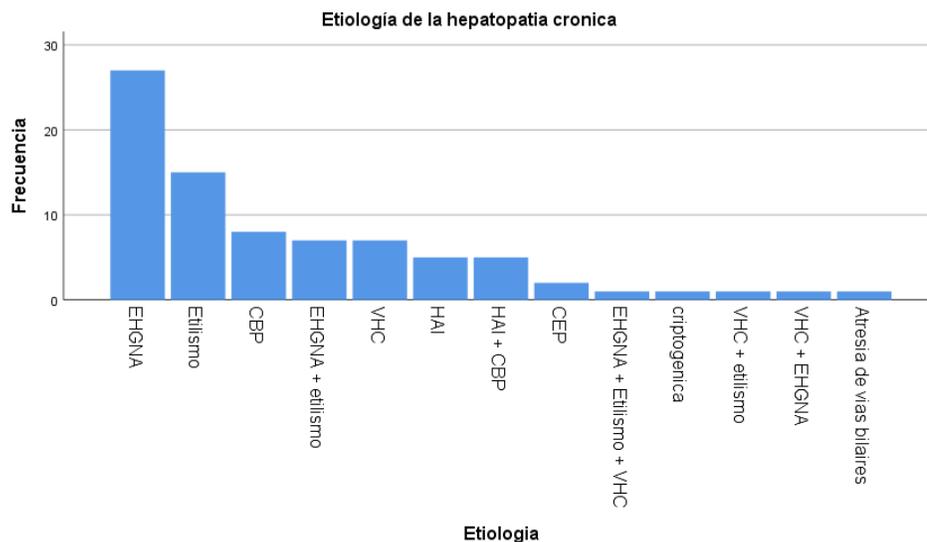
En la población evaluada, predominaron el género masculino con 53%, y la edad media global fue de 55.9 (± 1.3) años. En el grupo de PBEAC el género masculino represento el 29% y género femenino el 71% con una edad media de 58.6 (± 1.3) años. En el grupo PBEN el género masculino representó el 78% y el género femenino el 22%, con una edad media de 54.9 (± 1.3) años. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en edad y género, con valor de p de 0.05 y 0.001 respectivamente.

Grafica 2.



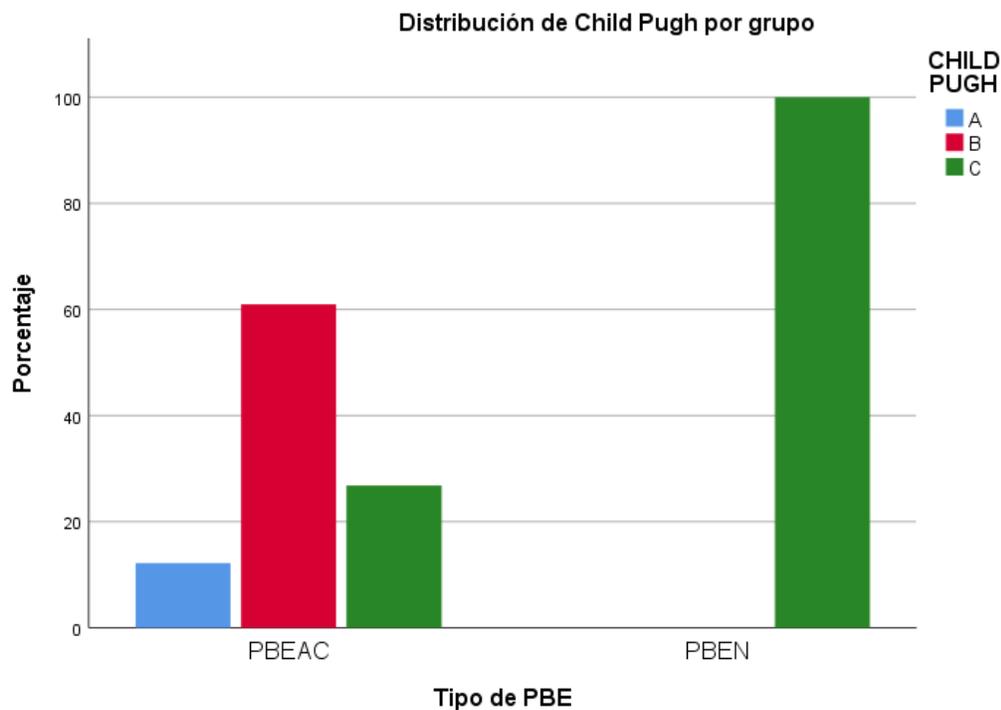
La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (EHGDM) fue la causa más frecuente de la cirrosis, seguido de las enfermedades autoinmunes y alcohol, como se muestra en la tabla 1. La etiología de EGHDM representó el 42% de la población estudiada, enfermedades autoinmunes incluyendo (hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria) el 25%, alcoholismo el 19%, viral (VHC) 11% y otras (incluyendo 1 caso de atresia de vías biliares y 1 caso criptogenico) el 3%. Dentro del grupo de hepatopatía autoinmune se incluyeron 8 pacientes con hepatitis autoinmune, 8 con colangitis biliar primaria, 5 hepatitis autoinmune, 5 con síndrome de sobreposición (hepatitis autoinmune + colangitis biliar primaria) y 2 con colangitis esclerosante primaria. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en la etiología de la cirrosis entre el grupo PBEAC y PBEN en EHGDM 69% vs 15%, alcohol 0% vs 39% y viral 0% vs 22% respectivamente.

Grafica 3.



En cuanto a clase funcional por Child Pugh se encontró un predominio de la población global en clase funcional C representando el 63% de la población, clase funcional B 30% y clase funcional A el 7%. El 100% de los pacientes en el grupo PBEN se encontró en clase funcional Child Pugh C mientras que en el grupo PBEAC se encontraron en clase funcional C en 26%, clase B en 59% y clase A en 14%. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en todos los grados de clase funcional.

Grafica 4.

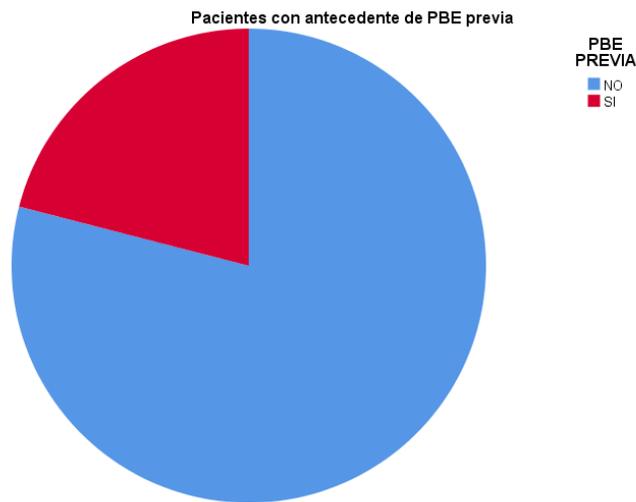


En puntaje MELD se encontró un puntaje similar con una media de puntaje global de 26.5 (± 0.8), en el grupo PBEAC de 26.4 (± 0.9) y en el grupo PBEN de 26.9 (± 2.6) sin diferencia estadísticamente significativa entre estos.

Se evaluaron la presencia de síntomas, se analizaron los síntomas más frecuentes referidos por los pacientes “dolor abdominal” y “fiebre”. En la población global el dolor abdominal fue referido por el 38% y fiebre por el 14%. En el grupo PBEAC refirió dolor abdominal en el 41% y fiebre en el 20%. En el grupo PBEN presentó dolor abdominal en el 35% y fiebre en el 8%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en síntomas entre ambos grupos.

En la población global el 21% tenían antecedente de peritonitis bacteriana espontanea previa, en el grupo PBRAC el 19% y en el grupo PBEN el 22% sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Grafica 5.



En la población global el 45% tenían ingesta activa de alcohol, en el grupo PBE AC el 21.4% y en el grupo PBEN el 80% con diferencia significativa entre ambos grupos. En el grupo global el 10% tenían uso de herbolaria, en el grupo PBEAC 0% y en PBEN el 20% con diferencia estadísticamente significativa.

Grafica 6.

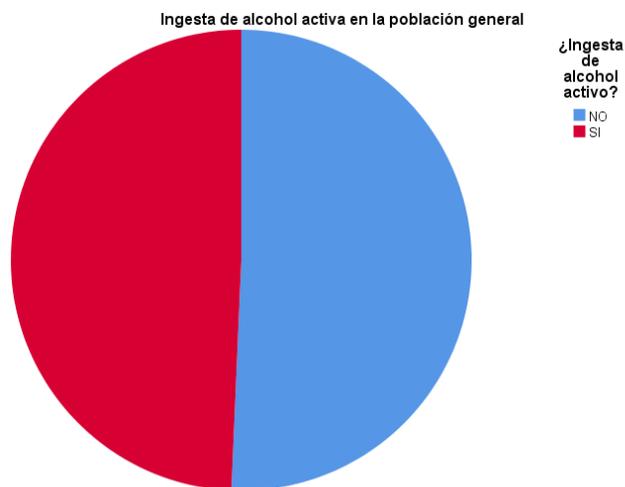


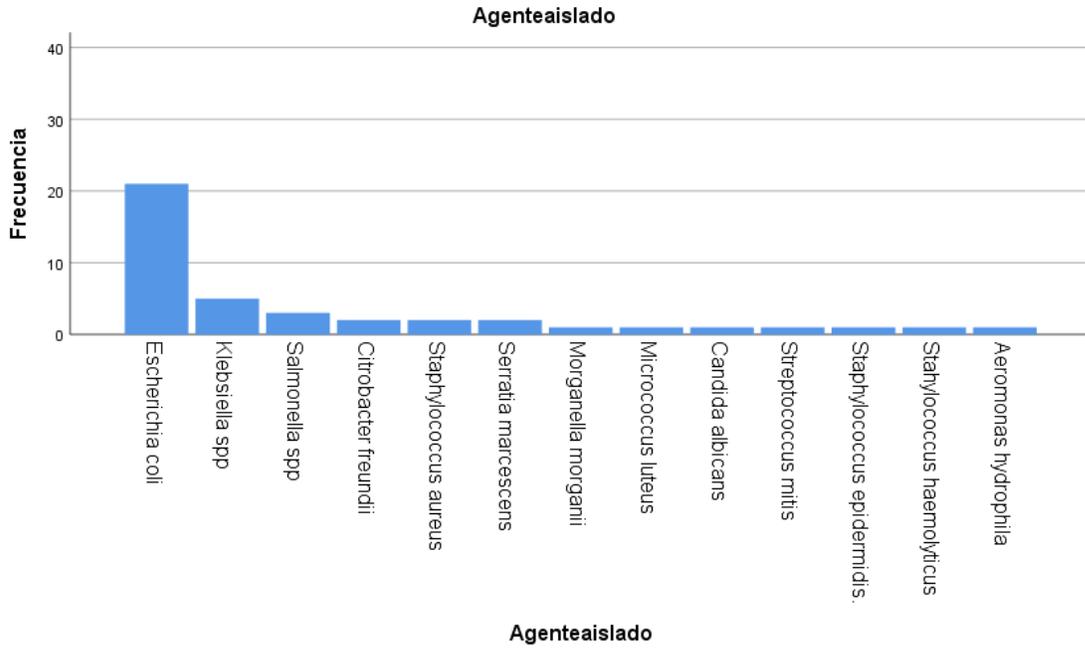
Tabla 1. Características basales de la población de estudio con PBE.				
	Total (n=81)	PBEAC (N=41)	PBEN (n=40)	Valor de p*
Edad en años, media (\pm DE)	55.9 (\pm 1.3)	58.6 (\pm 1.3)	54.9 (\pm 3.7)	0.05
Género, Hombre/Mujeres n (%)	43 (53)/38 (47)	12 (29)/29 (71)	31(78)/9 (22)	0.001
Causa de la cirrosis, n (%)				
EHGDM	35 (42)	29 (69)	6 (15)	0.001
Autoinmune***	20 (25)	10 (26)	10 (24)	0.9
Alcohol	15 (19)	0	15 (39)	0.001
Viral (VHC)	9(11)	0	9 (22)	0.004
Otras**	2 (3)	2 (5)	0	0.4
Child-Pugh, n (%)				
A	5 (7)	5 (14)	0	0.03
B	25 (30)	25 (59)	0	0.001
C	51 (63)	11 (26)	40 (100)	0.001
Síntomas, n (%)				
Dolor abdominal	31 (38)	17 (41)	14 (35)	0.7
Fiebre	11 (14)	8 (20)	3 (8)	0.4
Puntaje MELD, media (\pm DE)	26.5 (\pm 0.8)	26.4 (\pm 0.9)	26.9 (\pm 2.6)	0.07
PBE previa, n (%)	17 (21)	8 (19)	9 (22.5)	0.17
Ingesta activa de alcohol, n (%)	36 (45)	4 (9.5)	32 (80)	0.001
Uso de herbolaria	8 (10)	0	8 (20)	0.005
Muerte, n (%)	10 (13.3)	10 (24)	0	0.0014

EHGDM = Enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica; **PBE**= Peritonitis bacteriana espontánea; **PBEAC**= Peritonitis bacteriana espontánea adquirida en la comunidad; **PBEN**= Peritonitis bacteriana espontánea nosocomial; **VHC** = Virus de hepatitis C; \pm **DE**= Desviación estándar; *=prueba de Z o F; ** 1 caso de atresia de vías biliares y 1 criptogénica; **MELD**= Modelo para enfermedad hepática en etapa terminal. ***= 8 pacientes con colangitis biliar primaria, 5 hepatitis autoinmune, 5 síndrome de sobreposición (hepatitis autoinmune + colangitis biliar primaria), 2 colangitis esclerosante primaria.

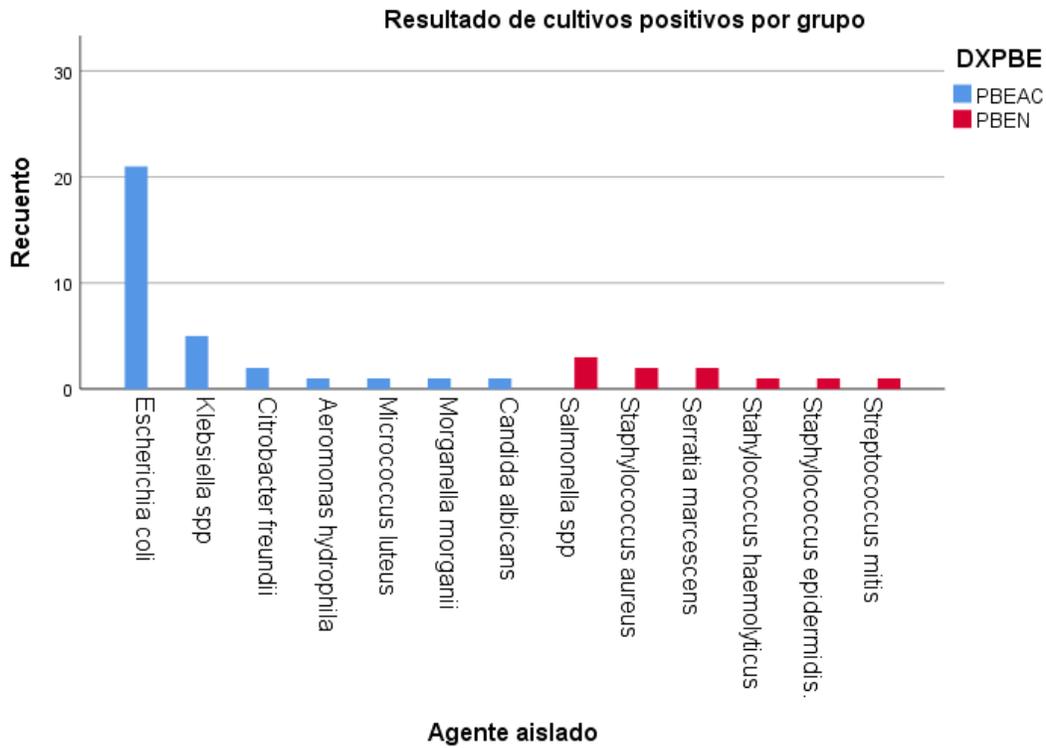
Perfil bacteriano entre los grupos estudiados

De un total de 81 pacientes, 41 (51%) pacientes tuvieron un cultivo con resultado positivo. En el 98% de las muestras se desarrollaron bacterias (gram positivas y gram negativas), y en 2% hongos. Las diferencias en las tasas de cultivo positivo, entre los dos grupos, se muestra en la tabla 2.

Grafica 7.



Grafica 8.



Los aislamientos de bacterias gramnegativas incluyeron a *Escherichia coli*, que fue la bacteria aislada con mayor frecuencia (49%), seguida de *Klebsiella spp* (12 %), *Salmonella spp* (7%), *Citrobacter freundii* (5%), *Serratia marcescens* (5%), *Aeromonas hydrophila* (2.3%), *Morganella morganii* (2.3%). En cuanto a las bacterias grampositivas, el más frecuente fue *Staphylococcus aureus* (5%), seguido de *Staphylococcus haemolyticus* (2.3%), *Staphylococcus epidermidis* (2.3%), *Streptococcus mitis* (2.3%) y *Micrococcus sp* (2.3%). Los cocos gram-positivos solo se aislaron en PBE nosocomial. *Escherichia coli* solo fue aislado en el grupo de PBEAC con p=0.001. *Salmonella spp* solo fue aislada en el grupo PBEN p=0.001. El único caso de *Candida albicans* reportado fue en el grupo de PBEAC. (Tabla 2).

Tabla 2. Perfil microbiológico de los pacientes con PBE y cultivo positivo.				
Microorganismo	Total N=42	PBEAC N=32	PBEN N=10	Valor de P*
Bacterias gram-negativas				
<i>Escherichia coli</i>	21	21	0	0.001
<i>Klebsiella spp</i>	5	5	0	0.45
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2	0	0.7
<i>Salmonella spp</i>	3	0	3	0.01
<i>Serratia marcescens</i>	2	0	2	0.07
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	1	0	0.5
<i>Morganella morganii</i>	1	1	0	0.5
Bacterias gram-positivas				
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	2	0.07
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0	1	0.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	1	0.5
<i>Streptococcus mitis</i>	1	0	1	0.5
<i>Micrococcus sp</i>	1	1	0	0.5
Hongos				
<i>Candida albicans</i>	1	1	0	0.5

PBE= Peritonitis bacteriana espontanea; **PBEAC=** Peritonitis bacteriana espontanea adquirida en la comunidad; **PBEN=** Peritonitis bacteriana espontanea nosocomial; **spp=** especies; *=prueba de Z o F.

En el grupo de PBEAC se aisló exclusivamente *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Citrobacter freundii* con el siguiente hallazgo de frecuencia en resistencia a antibióticos:

El patrón de sensibilidad para *Escherichia coli*, se describe en la tabla 3. La frecuencia de fármaco-resistencia entre los aislados de *Escherichia coli* fue similar para las cefalosporinas, ampicilina-sulbactam y gentamicina, mostrando mayor resistencia a ciprofloxacino. Encontramos una frecuencia de resistencia a ampicilina- sulbactam del 52%, cefepime 48%, ceftazidima 43%, ceftriaxona 48%, ciprofloxacino 57%, gentamicina 43%, piperacilina-tazobactam 10%. Con sensibilidad a carbapenémicos (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem), amikacina y tigeciclina.

La *Klebsiella spp.* mostro un patrón de resistencia elevado a quinolonas, ampicilina y cefalosporinas, con menor resistencia, en hasta el 20%, a carbapenémicos y piperacilina-tazobactam. Encontramos una frecuencia de resistencia a ampicilina-sulbactam de 60%, cefepime 40%, ceftazidima 40%, ceftriaxona 40%, ciprofloxacino 60%, ertapenem 20%, gentamicina 40%, imipenem 20%, piperacilina-tazobactam 20%. Con sensibilidad a amikacina, ceftazidima, doripenem, meropenem y tigeciclina.

En *Citrobacter freundii* encontramos una frecuencia de resistencia solo a ceftazidima del 50% con sensibilidad para amikacina, ampicilina-sulbactam, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, doripenem, ertapenem, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, tigeciclina.

En el grupo PBEN se aisló exclusivamente *Salmonella spp*, *Staphylococcus aureus* y gran positivos como *Staphylococcus haemolyticus*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus mitis*.

La resistencia antibiótica de *Salmonella spp* fue de amikacina 100%, ceftazidima 100%, gentamicina 100% con sensibilidad a ampicilina-sulbactam, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, tigeciclina, levofloxacino y moxifloxacino, como se muestra en la tabla 3.

En *Staphylococcus aureus* se encontró resistencia a ciprofloxacino en 50%, levofloxacino en 50% y oxacilino resistente en 50% con sensibilidad a amikacina, ampicilina-sulbactam, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, doripenem, ertapenem, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, tigeciclina, levofloxacino y moxifloxacino. En *Serratia marcescens* se encontró resistencia a ceftazidima en 100%. En *Staphylococcus haemolyticus* resistencia a gentamicina en 100%, levofloxacino 100%, moxifloxacino 100% y oxacilina en 100%.

No se encontraron resistencia a antibióticos en *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus mitis*.

De los 41 pacientes con resultado de cultivo positivos se encontraron 15 patógenos multidrogoresistentes, definido como patógeno con resistencia al menos a 3 familias de antibióticos, representando el 36.5% de los agentes aislados como se muestra en el grafico 9. De estos, 8 fueron *Escherichia coli* representando el 38% de las *E. coli* aisladas, 3 *Klebsiella spp* representando el 60% de estas, 1 *Morganella morganii* representando el 100% de estas, 1 *Salmonela group* representando el 33% de estas, 1 *Staphylococcus aureus* representando el 50% de estas y 1 *Staphylococcus heamolyticus* representando el 100%.

Gráfica 9.

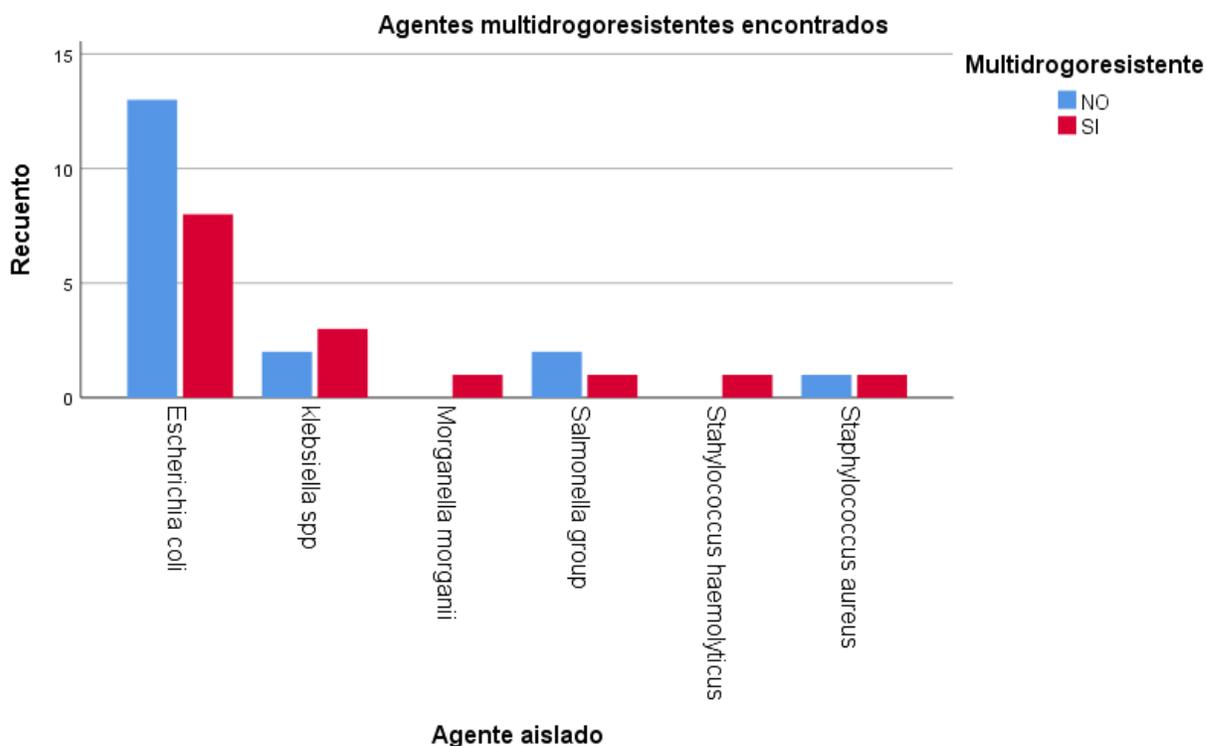


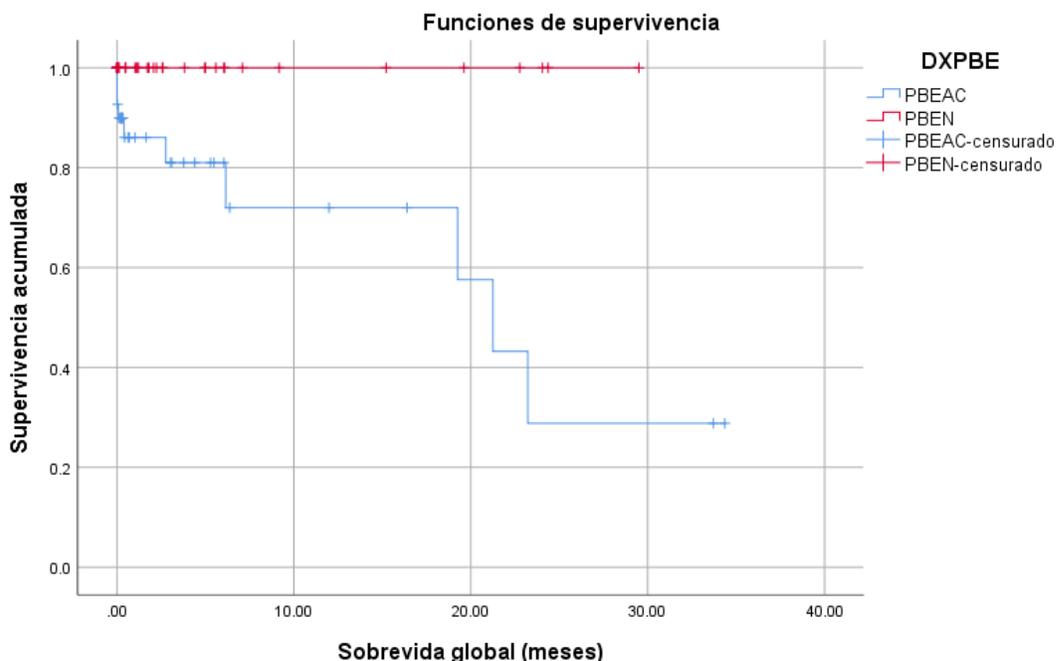
Tabla 3. Comparación de la resistencia a los antibióticos por grupo en los pacientes con cultivo positivo									
Antibiótico	PBEAC			PBEN					
	<i>E. coli</i> N=21	<i>Klebsiella</i> spp N=5	<i>Citrobacter</i> <i>freundii</i> N=2	<i>Salmonella</i> spp N=3	<i>Serratia</i> <i>marcescens</i> N=2	<i>S. aureus</i> N=2	<i>S. haemol</i> <i>yticus</i> N=1	<i>S. epidermidis</i> N=1	<i>S. mitis</i> N=1
Amikacina	0	0	0	100%	0	0	0	0	0
Ampicilina-sulbactam	52%	60%	0	0	0	0	0	0	0
Cefepime	48%	40%	0	0	0	0	0	0	0
Cefoxitina	14%	0	50%	100%	100%	0	0	0	0
Ceftazidima	43%	40%	0	0	0	0	0	0	0
Ceftriaxona	48%	40%	0	0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacino	57%	60%	0	0	0	50%	0	0	0
Doripenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ertapenem	0	20%	0	0	0	0	0	0	0
Gentamicina	43%	40%	0	100%	0	0	100%	0	0
Imipenem	0	20%	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piperacilina-tazobactam	10%	20%	0	0	0	0	0	0	0
Tigeciclina	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Levofloxacino	ND	ND	ND	0	0	50%	100%	0	0
Moxifloxacino	ND	ND	ND	0	0	0	100%	0	0
Oxacilina	ND	ND	ND	ND	ND	50%	100%	100%	ND

PBEAC= Peritonitis bacteriana espontanea adquirida en la comunidad; PBEN= Peritonitis bacteriana espontanea nosocomial.

Análisis de Mortalidad

En nuestra población, encontramos una mortalidad global del 13%. Hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad al estratificar por grupo, observamos que los pacientes con PBE AC presentaron mortalidad del 26%, y no se documentaron muertes en los pacientes con PBEN durante el seguimiento ($p=0.00014$). Se realizó un análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier (grafica 10), observando entre los grupos, con significancia estadística (Log rank = 0.002). Nuestra supervivencia global fue de 25.7 meses en el 95% de la población (IC 95% 20.9 - 30.5),

Grafica 10.



En la tabla 4 se muestra el análisis de mortalidad por variable analizada. En total fallecieron 10 pacientes representando el 13.3%. El 100% de los pacientes fallecidos pertenecían al grupo de PBEAC, no hubo muertes en el grupo de PBEN con una p de 0.001. En el grupo de los muertos fueron 9 mujeres y 1 hombre. La etiología más frecuente en los fallecidos fue las enfermedades autoinmunes del hígado, representando el 45% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune siendo significativo con una p 0.0001. Entre los pacientes con Child Pugh fallecieron 5 (100%) en Child Pugh A, 5 (20%) en Child Pugh B y ninguno en Child Pugh C con p= 0.0001. Ningún paciente fallecido contaba con antecedente de ingesta activa de alcohol. No se encontraron muertos en presencia de patógeno multidrogoresistente.

Tabla 4. Tabla de mortalidad			
	Vivos (n=71)	Muertos (n=10)	Valor de p*
Género, Hombre/Mujeres n (%)	42(97.7%)/29(76.3%)	1 (2.3)/9 (23.7)	0.004
Causa de la cirrosis, n (%)			0.0001
EHGDM	35 (100)	0	
Autoinmune**	11 (55)	9 (45)	
Alcohol	15 (100)	0	
Viral (VHC)	9 (100)	0	
Otras	0	1 (100)	
Child-Pugh, n (%)			0.0001
A	0	5 (100)	
B	20 (80)	5 (20)	
C	51 (100)	0	
Ingesta activa de alcohol, n (%)			0.001
Si	36 (100)	0	
No	27 (73)	10 (27)	
Tipo de PBE, n (%)			0.001
PBEAC	31 (75.6)	10 (24.4)	
PBEN	40 (100)	0	
Agente aislado multidrogoresistente			0.007
Si	15 (100)	0	
No	15 (62.5)	9 (37.5)	

PBEAC= Peritonitis bacteriana espontanea adquirida en la comunidad; **PBEN**= Peritonitis bacteriana espontanea nosocomial.

V. DISCUSIÓN

La PBE es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad hepática crónica y ascitis, con impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática. El presente trabajo tuvo como objetivo primario investigar la prevalencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, sin embargo, debió a que no fue posible determinar los niveles de cortisol en la población por falta de insumos en nuestra unidad (solo 2 pacientes contaron con niveles de cortisol), decidimos investigar los objetivos secundarios de manera retrospectiva. Se revisaron los registros médicos de 81 pacientes adultos con diagnóstico de cirrosis hepática, PBE y cultivo de ascitis, hospitalizados y tratados a cargo del servicio de Gastroenterología, en una unidad de alta especialidad, entre enero de 2019 hasta mayo de 2023. Se analizó el perfil bacteriano y resistencia a antibióticos de los pacientes con PBE y lo comparamos entre dos grupos, la PBE adquirida en la comunidad y la nosocomial.

Encontramos desarrollo del cultivo de ascitis en el 51% de los pacientes con PBE, las bacterias gramnegativas fueron las más frecuentes, con predominio de *Escherichia coli*, presente en el 50% de los cultivos, con una alta resistencia a ciprofloxacino y cefalosporinas. La mortalidad global en nuestra población fue del 13%, con mayor impacto en el grupo de PBEAC, que alcanzó una mortalidad del 26%. Con base en estos hallazgos, podemos enfatizar la necesidad de modificar las recomendaciones actuales para el manejo de la PBE. En consecuencia, existe la necesidad creciente de una terapia antibiótica empírica más efectiva y oportuna.

Con respecto a la epidemiología de nuestra población, encontramos que la edad promedio de los pacientes fue de 56 años, la causa más frecuente de cirrosis fue la enfermedad hepática grasa por disfunción metabólica (EHGDM), seguida de las enfermedades autoinmunes del hígado y el abuso de alcohol. Estos hallazgos difieren parcialmente de lo publicado en otros estudios; sin embargo, es interesante mencionar que, en nuestra serie, encontramos que en el grupo de PBEN, predominó el género masculino, la causa más frecuente de la cirrosis fue el abuso de alcohol, y el 80% de los pacientes tenían el antecedente de consumo activo de alcohol. Estos hallazgos han sido previamente descritos en población asiática; sin embargo, en población mexicana aun es escasa la información y no existen estudios epidemiológicos al respecto ⁽⁴²⁾.

De los 81 pacientes con cirrosis y PBE, encontramos crecimiento en el cultivo de ascitis en el 51% de los casos, este hallazgo va acorde a lo reportado en la literatura, con reporte de cultivos positivos del 31 al 71%. Las diferencias en la frecuencia de las tasas de aislamiento, podrían atribuirse a las diferentes técnicas que se utilizan para el cultivo en los diferentes estudios. ^(43, 44)

Durante la última década, se reportó un cambio en los agentes causantes de la PBE, de bacilos gramnegativos a cocos grampositivos, en todo el mundo. ⁽⁴⁵⁾ En contraste con estos reportes, y de

acuerdo con el modelo tradicional^(46,47), en nuestros cultivos identificamos un total de 13 patógenos, los bacilos gramnegativos se aislaron en el 83% de los casos siendo *Escherichia coli* el patógeno más frecuente, presente en 50%, seguido de *Klebsiella spp* en 12%; cabe destacar que solo se presentó crecimiento de estas bacterias gram-negativas en los pacientes con PBEAC. Las bacterias gram-positivas se detectaron solo en los pacientes con PBEN, con predominio de *Staphylococcus aureus*. Estos hallazgos, difieren de lo reportado en la literatura hasta el momento, ya que se hace referencia a un incremento en la prevalencia global de cocos gram-positivos como causa de PBEAC y PBEN.^(6,48)

Al evaluar el sitio de adquisición de la PBE, encontramos que el 51% de los pacientes cumplía con criterios para clasificar a la PBE como adquirida en la comunidad, y en 49% nosocomial. Estos datos, supera en gran medida a lo reportado previamente, con tasas de aparición de PBE en pacientes hospitalizados entre el 9 y el 17%^(49,50)

Otro hallazgo importante en nuestra serie, es el incremento alarmante de bacterias adquiridas en la comunidad con resistencia a los antibióticos recomendados de primera línea para el tratamiento de la PBE. El crecimiento de *Escherichia coli* fue del 50%, y hasta el 48% mostro resistencia a cefepime y ceftriaxona, entre otras cefalosporinas, y el 57% de resistencia a ciprofloxacino. Este hallazgo es de particular interés, debido a que las cefalosporinas de tercera generación se recomiendan como tratamiento empírico de primera línea para la PBE, con apego a las recomendaciones nacionales e internacionales.^(5, 46) La *Klebsiella spp*, fue el otro germen prevalente y que mostro un incremento en la resistencia a los antibióticos, con reporte de resistencia del 40% a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, resistencia del 60% a ciprofloxacino, y el dato más alarmante, fue la resistencia del 20% a ertapenem, imipenem y piperacilina-tazobactam. En los cultivos de pacientes con PBEN, se desarrolló *Salmonella spp*, y reporto resistencia del 100% a los aminoglucósidos y ceftioxina, *Serratia marcescens* también mostro resistencia del 100% a ceftioxina. En relación a los gram-positivos, que solo estuvieron presentes en pacientes con PBEN, mostraron resistencia del 50 a 100% a quinolonas y gentamicina. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación que se muestran en nuestra población, difiere a los reportados por otros autores.^(6,48)

La creciente resistencia a los antibióticos recomendados de primera línea para el tratamiento de la PBE, probablemente están relacionados con la mortalidad del 26%, que encontramos en los pacientes con PBEAC. Sin embargo, nuestra mortalidad se encuentra dentro de lo esperado.^(2,3)

Los pacientes con PBE deben ser clasificados de acuerdo al origen de la infección, debido a que la PBE adquirida en la comunidad y nosocomial mostraron diferencias microbiológicas significativas. Las bacterias gramnegativas son la causa más frecuente de PBEAC, con predominio de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*. Las bacterias grampositivas solo estuvieron presentes en los pacientes con PBEN. El aumento significativo de la resistencia a los antibióticos encontrado entre los gérmenes adquiridos en la comunidad y nosocomiales, requiere de un cambio en la terapia empírica de primera línea para la PBE en nuestra población. Los carbapenémicos son una buena alternativa como tratamiento de primera línea

para paciente con PBE AC, y en los casos de PBE nosocomial la combinación de un carbapenémico con vancomicina o linezolid, cuando sea necesario. Es imperativo realizar más estudios epidemiológicos y de susceptibilidad a los antibióticos en nuestra población debido a que seguimos recomendaciones de tratamiento que se basan en la epidemiología de otras poblaciones, con un impacto negativo en nuestra población.

VI. CONCLUSIÓN

En nuestra población, las bacterias gramnegativas fueron los principales patógenos involucrados en la PBE. El aumento significativo de la resistencia a los antibióticos en especial a cefalosporinas y quinolonas, encontrado entre los gérmenes adquiridos en la comunidad y nosocomiales, requiere de un cambio en la terapia empírica de primera línea para la PBE en nuestra población. Los carbapenémicos son una buena alternativa como tratamiento de primera línea para pacientes con PBE AC, y en los casos de PBE nosocomial la combinación de un carbapenémico con vancomicina o linezolid, cuando sea necesario. Los hallazgos de este estudio sugieren una mayor mortalidad en los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea adquirida en la comunidad la cual pudiera estar asociada a una alta frecuencia en resistencia a los antibióticos indicados de primera línea, sin embargo, se requieren de mayores estudios realizados en nuestro país para aclarar esto. Al elegir los tratamientos farmacológicos, se debe tener en cuenta el sitio de adquisición de la infección y la situación epidemiológica local como se sugiere en las guías nacionales e internacionales de peritonitis bacteriana espontánea.

VII. REFERENCIAS

1. Ribeiro TC, Chebli JM, Kondo M, Gaburri PD, Chebli LA, Feldner AC. Spontaneous bacterial peritonitis: How to deal with this life-threatening cirrhosis complication? *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(5):919-25.
2. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, et al. Septic shock in patients with cirrhosis: hemodynamic and metabolic characteristics and intensive care unit outcome. *Crit Care Med.* 1992; 20(6):746-50.
3. Alaniz C, Regal RE. Spontaneous bacterial peritonitis: a review of treatment options. *P T.* 2009; 34(4): 204-10.
4. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology.* 2019;156:1368-1380.
5. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, Kim WR. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021; 74(2): 1014-1048.
6. Ding X, Yu Y, Chen M, Wang C, Kang Y, Lou J. Causative agents and outcome of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: community-acquired versus nosocomial infections. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):463.
7. Rivera AG, Mejia SM, et al. Peritonitis bacteriana espontanea: agentes causales y resistencia antimicrobiana en pacientes cirróticos del Hospital Juárez de México. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2019; 49(2):110-18.
8. Aron D, Findling J and Tyrrell J. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Gardner D and Shoback D (eds) *Greenspan's basic & clinical endocrinology*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2007, pp. 356–363.
9. Piano S, Favaretto E, Tonon M, Antonelli G, Brocca A, Sticca A, Mareso S, Gringeri E, Scaroni C, Plebani M, Russo FP, Burra P, Cillo U, Angeli P. Including Relative Adrenal Insufficiency in Definition and Classification of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(5):1188-1196.
10. Marik PE, Gayowski T and Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: A common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med* 2005; 33: 1254–1259.
11. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology* 2012; 55:1282–1291.

12. Muñoz L, Albillos A, Nieto M, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:411–9.
13. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, et al. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1997;157:792–6.
14. Albillos A, de la Hera A, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208–17.
15. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006;43:673–81.
16. Graupera I, Pavel O, Hernandez-Gea V, et al. Relative adrenal insufficiency in severe acute variceal and non-variceal bleeding: influence on outcomes. *Liver Int* 2015;35:1964–73.
17. Jang JY, Kim TY, Sohn JH, et al. Relative adrenal insufficiency in chronic liver disease: its prevalence and effects on long-term mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:819–826
18. Rakici H. Adrenal Insufficiency in Cirrhosis Patients: Evaluation of 108 Case Series. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(2):150-153.
19. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395– 402.
20. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71–7.
21. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006;43:673–81.
22. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44:1288–95.
23. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE, Group HCRaAPS. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med* 2005;33:1254–9.
24. Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int* 2011;31:425–33.
25. Nandish, H. K., Arun, C. S., Nair, H. R., Gopalakrishna, R., Kumar, H., & Venu, R. P. (2019). Adrenal insufficiency in decompensated cirrhotic patients without infection: prevalence, predictors and impact on mortality. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 49(4), 277–281.

26. Triantos C, Marziqie M, Fede G, Michalaki M, Giannakopoulou D, Thomopoulos K, et al. Critical illness related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:595-601.
27. Risso A, Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, Andrealli A, Spandre M, et al. Adrenal dysfunction in nonseptic cirrhotic patients with ascites: impact on survival [Abstract]. *Digest Liver Dis* 2011;43(Suppl 2):S74-S75.
28. Toniutto P, Fabris C, Fumolo E, Bitetto D, Fornasiere E, Falletti E, Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2013;19:445–56.
29. O’Beirne J, Holmes M, Agarwal B, et al. Adrenal insufficiency in liver disease—what is the evidence? *J Hepatol* 2007; 47: 418–423.
30. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004; 350: 1629–38.
31. Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, Sapin R, Penfornis A, Di Martino V, Monnet E. Assessing adrenal function in cirrhotic patients: is there a reliable test? *Gastroenterol Clin Biol* 2009 Jun-Jul;33(6-7):584-588.
32. Parker KL, Kovacs WJ. Addison’s disease (adrenal insufficiency). In: Wass JAH, Shalet SM, eds. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2002:837-844.
33. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Wauchope AD, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy D. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(2):364-389.
34. Shafiq I. Perioperative management of pituitary adenomas 2022. Meet-the-professor endocrine case management of The Endocrine Society Meeting. Edit. The Endocrine Society. Washington. 141, 2022.
35. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-1212.
36. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et. al. Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4245–4253.
37. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-1949.

38. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, Lacy AM, Ginès P, Arroyo V. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44(5):1288-1295.
39. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182:1971–7.
40. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D, Samuel D, Saliba F: Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol* 2011, 56:95-102.
41. Quiroz ME, Flores YN, Aracena B, Granados-García V, Salmerón J, Pérez R, Cabrera G, Bastani R. Estimating the cost of treating patients with liver cirrhosis at the Mexican Social Security Institute. *Salud Publica Mex.* 2010, 52(6):493-501.
42. Nguyen LC, Lo TT, La HD, Doan HT, Le NT. Clinical, Laboratory and Bacterial Profile of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Vietnamese Patients with Liver Cirrhosis. *Hepat Med.* 2022; 14:101-109.
43. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J Hepatol.* 2018; 10(2):254-266.
44. Oladimeji AA, Temi AP, Adekunle AE, Taiwo RH, Ayokunle DS. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites. *Pan Afr Med J.* 2013; 15:128.
45. Alexopoulou A, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int.* 2013; 33(7):975-81.
46. 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(3):397–417.
47. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, Riggio O. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(17):2757-62.
48. Shi L, et al. Nosocomial and Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with liver cirrhosis in China: Comparative Microbiology and Therapeutic Implications. *Sci Rep.* 2017; 7:46025.
49. Nousbaum, J. B. et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2007;45(5):1275–1281.
50. Jalan, R. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J hepatol.* 2014; 60(6):1310–24.

<input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Dislipidemias <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular <input type="checkbox"/> EPOC <input type="checkbox"/> Hipotiroidismo <input type="checkbox"/> Enfermedad renal <input type="checkbox"/> Hemorragia en tubo digestivo	<input type="checkbox"/> Sobrepeso u Obesidad <input type="checkbox"/> Enfermedad reumatológica <input type="checkbox"/> Enfermedad inflamatoria intestinal <input type="checkbox"/> Tuberculosis <input type="checkbox"/> VIH o SIDA <input type="checkbox"/> Peritonitis bacteriana espontánea previa	<input type="checkbox"/> Várices esofágicas <input type="checkbox"/> Ascitis <input type="checkbox"/> EHC <input type="checkbox"/> Ligadura de várices esofágicas <input type="checkbox"/> Paracentesis <input type="checkbox"/> Hepatocarcinoma <input type="checkbox"/> Síndrome hepato-renal
<input type="checkbox"/> Otros: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	
Cirugías previas: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tabaquismo: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Actividad física: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tipo y frecuencia: _____	
ANTECEDENTES CLÍNICOS		
Ascitis <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Grado <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave	
Pérdida de peso <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____ KG	Tiempo _____
Edema <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Náusea <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Ictericia <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Vómito <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Anorexia <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Diarrea <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Estreñimiento <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fiebre <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH

Child Pugh puntos = _____	<input type="checkbox"/> A (5-6 puntos)	<input type="checkbox"/> B (7-9 puntos)	<input type="checkbox"/> C (10-15 puntos)	
Puntos	1	2	3	Puntaje obtenido
Encefalopatía	0	Grado I-II	Grado III-IV	
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada	
Bilirrubina (mg/dl)	≤2	2 -3	> 3	
Albúmina (g/dl)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8	
Tiempo de Protrombina: Segundos sobre el control INR*	1-3 <1.8	4-6 1.8-2.3	> 6 >2.3	

MEDICAMENTOS

Medicamento		Dosis	Tomas
Diuréticos	Furosemida		
	Espironolactona		
	Otro:		
B-bloqueadores	Propranol		
	Otro:		
Laxante osmótico:			
Rifaximina u otro antibiótico			
Otros:			

Estudios de Laboratorio

<i>INDICADORES BIOQUÍMICOS</i>		Fecha: ___/___/___
Glucosa _____ mg/dl	Urea _____ mg/dl	Creatinina _____ mg/dl
Na _____ mEq/L	K _____ mEq/L	Cloro _____ mEq/L
TP _____ Seg	TPP _____ Seg	INR _____
Colesterol _____ mg/dl	Triglicéridos _____ mg/dl	Proteínas totales _____ g/dl
Albumina _____ g/dl	Globulinas _____ g/dl	Bilirrubina total _____ mg/dl
AST _____ U/L	ALT _____ U/L	FA _____
GGT _____	DHL _____	Calcio _____
Hemoglobina _____ g/dl	Hematocrito _____ %	Leucocitos _____ 10 ³ /μl
Plaquetas _____ 10 ³ /μl	TSH _____	T4 libre _____
Cortisol sérico _____	AFP _____	Ac. Urico _____

INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS

Peso habitual: _____ Kg. Talla: _____ cm. Peso Actual: _____ Kg.
 Peso máximo _____ Kg

MELD-Score: _____

MELD-Na: _____

CITOQUIMICO DE ASCITIS:

<i>CITOLOGICO Y CITOQUIMIO</i>		Fecha: _____/_____/_____
Coagulabilidad: Positivo / negativo	Tinción de Gramm _____	
Leucocitos _____ cel/uL	DHL _____ UI/l	
Eritrocitos _____ mm3	Proteinas _____ g/dl	
Mononucleares _____ %	Albumina _____ g/dl	
Polimorfonucleares _____ %	Glucosa _____ mg/dl	

CLASIFICACION DE PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA

CLASIFICACIÓN		
Adquirida en la comunidad	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Asociada a cuidados de la salud	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Secundaria	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	

CULTIVO DE ASCITIS: Sí No
 Resultado _____

ANTIBIOGRAMA
 Resultado _____

ADA DE ASCITIS: Sí No

PCR PARA TB ASCITIS: : Sí No

Tratamiento para PBE: Sí No
 Especificar tratamiento: _____

Fecha de perdida de seguimiento o defunción _____

ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación

Nombre del estudio:	Prevalencia de Insuficiencia Suprarrenal relativa en pacientes con cirrosis hepática descompensada por peritonitis bacteriana espontanea
Patrocinador externo (si aplica):	Sin patrocinador
Lugar y fecha:	Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	En las últimas dos décadas se ha reportado que en pacientes sépticos las glándulas suprarrenales responden inapropiadamente al evento estresante. La insuficiencia adrenal relativa definida como una producción deficiente de cortisol relativa a la demanda orgánica por la severidad de la enfermedad es observada frecuentemente en pacientes hospitalizados con cirrosis compensados y descompensados. Se ha demostrado que es una entidad común que puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica y mortalidad en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica. La tasa de mortalidad para un paciente cirrótico con infección bacteriana severa sin choque séptico es del 30%, y del 60 a 100% en choque séptico por lo que es necesario determinar la frecuencia de la insuficiencia adrenal para posteriormente investigar si el manejo de la insuficiencia adrenal relativa pudiera ser un blanco terapéutico a futuro
Procedimientos:	Acepto que sean empleados mis datos registrados en mi expediente clínico.
Posibles riesgos y molestias:	Dolor en sitio de punción para toma de muestra de sangre.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Contribución al ámbito científico para identificación de la insuficiencia adrenal relativa y la caracterización de estos pacientes para el desarrollo posterior de intervenciones terapéuticas.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Ninguno
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	Se salvaguardará los datos personales acorde a los principios básicos de ética

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

- No acepto participar en el estudio.
 Si acepto participar
 Si acepto participar para este estudio y estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera

Colaboradores:

Dr. Alejandro Meneses Parga

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CMN del IMSS: Calle: Ciudad de México, México. Teléfono:

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma