



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO ISSEMYM

COMPARACIÓN DE DOS ESQUEMAS PARA
PROFILAXIS DE PERITONITIS BACTERIANA
ESPÓNTANEA EN PACIENTES CON CIRROSIS Y
ASCITIS: RIFAXIMINA VS CIPROFLOXACINO

TESIS

Para obtener el título de especialidad en
Gastroenterología

PRESENTA

Dr. Eduardo García González

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Saraí González Huevo.

Facultad de Medicina



Metepec, Estado de México a 17 de agosto del 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Índice

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	9
OBJETIVO PRIMARIO	10
OBJETIVOS SECUNDARIOS	10
DISEÑO METODOLÓGICO	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
RESULTADOS	15
TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	16
TABLA 2. INFECCIONES DOCUMENTADAS DURANTE UN AÑO DE SEGUIMIENTO	17
TABLA 3. CAUSAS DE MORTALIDAD (N=15)	17
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	19
CRONOGRAMA OPERACIONAL DE ACTIVIDADES	20
DEFINICIÓN DE VARIABLES	21
VARIABLES INDEPENDIENTES	21
VARIABLES INDEPENDIENTES	23
BIBLIOGRAFÍA	24

Introducción

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la infección bacteriana más frecuente en pacientes con enfermedad hepática avanzada, se presenta de un 8%-25% de los pacientes cirróticos con ascitis. La PBE es una complicación tan grave que pone en riesgo la vida de los pacientes con una tasa de mortalidad que varía desde un 10% a 50%. El diagnóstico es definido por la presencia de >250 PMN/mm³ en líquido de ascitis. Esta es una complicación que determina franco deterioro en el pronóstico del paciente después del primer episodio. Incrementando la mortalidad a un año. Los pacientes que logran sobrevivir a un primer episodio de PBE tienen un riesgo de hasta el 70% de presentar un nuevo episodio durante el primer año.¹ La PBE además de condicionar un deterioro clínico evidente en la evolución del paciente, representa un impacto al incrementar los costos de servicios de salud. Por tal motivo es imperativo establecer una profilaxis efectiva en pacientes con cirrosis y ascitis, ya que además de mejorar el pronóstico del paciente, puede ser económicamente favorable si el costo de la profilaxis es mucho menor en comparación al costo que conlleva el manejo hospitalario de un paciente con PBE. Sin embargo, hasta este momento, los fármacos establecidos como manejo profiláctico principalmente las quinolonas, tienen elevado riesgo de desarrollar resistencia antimicrobiana y efectos adversos, reduciendo así la eficacia clínica e incrementando la mortalidad posterior al primer año por patógenos resistentes y oportunistas.

Antecedentes

La cirrosis es el estado final de la enfermedad hepática crónica, es un proceso progresivo e irreversible. Clínicamente la cirrosis se clasifica en dos estadios principales, compensada y descompensada. La transición de un estadio a otro puede tomar muchos años, ocurre con una tasa el 5-7% anual.¹ El pronóstico y supervivencia de los pacientes dependen si al momento del diagnóstico la cirrosis se encuentra en una etapa compensada o descompensada. La mediana de supervivencia en los pacientes descompensados es de 1.5 años aproximadamente.¹

La cirrosis descompensada se define por la presencia de ascitis, hemorragia por hipertensión portal, encefalopatía y/o ictericia. La hipertensión portal es resultado del aumento en la resistencia intrahepática y del flujo de sangre esplácnica, que llevará finalmente a un estado circulatorio hemodinámico, caracterizado por aumento del gasto cardiaco y disminución de la presión arterial, todo en relación a la vasodilatación sistémica. La circulación hiperdinámica será la responsable de las complicaciones de la cirrosis como la hemorragia variceal y ascitis, si la descompensación es mayor los pacientes desarrollaran ascitis refractaria, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal.¹

La ascitis es la complicación más común en los pacientes cirróticos y se asocia a mal pronóstico. Se han hecho grandes avances en el entendimiento de la patogénesis y mejoría del manejo de esta complicación. La patogénesis de la ascitis consiste en el incremento de la presión hidrostática en los sinusoides hepáticos que ocurre en el 70% de los cambios estructurales debido a la distorsión de la arquitectura por la fibrosis y la regeneración nodular, el otro 20-30% del incremento se relaciona con el incremento en el tono vascular intrahepático debido a los factores vasoactivos. El incremento en la presión sinusoidal hepática parece ser el evento primario que llevara a la vasodilatación esplácnica, que en respuesta genera un subllenado del compartimiento vascular y estimulación mediada por barorreceptores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso

simpático y liberación de la hormona antidiurética. El resultado final, es la retención de sodio y agua. El óxido nítrico (ON) parece ser un factor importante en la regulación del tono vascular intrahepático. Actualmente hay evidencia suficiente que demuestra que, en la cirrosis, la disponibilidad disminuida de ON vascular hepático altera la relajación e incrementa la presión de perfusión hepática. Sin embargo, la vasculatura sistémica y esplácnica exhibe sobreproducción importante de ON endotelial, lo cual lleva a disminución de la presión arterial sistémica y subsecuentemente, taquicardia e incremento del gasto cardiaco.⁶

Los sinusoides hepáticos son un sistema hidrostático de muy baja presión, comparado con otros lechos capilares. Además, con la albumina libremente distribuida en todos los hepatocitos y las membranas endoteliales, el gradiente de presión oncótica en los sinusoides es muy bajo y no contrarresta el incremento en la presión hidrostática. En consecuencia, con la hipertensión portal, la presión incrementada del sinusoides hepático y los vasos esplácnicos genera que el líquido se traspase a los tejidos y se “derrame” de la superficie del hígado dando lugar a la ascitis. Se necesita de un gradiente de presión venoso hepático de 10-12 mmHg para que se desarrolle ascitis.⁵

Aproximadamente se necesitan 1500ml de líquido para que sea clínicamente evidente, sin embargo, mediante el ultrasonido abdominal es posible detectar desde 100ml de líquido intraabdominal.⁷

Se sabe que la ascitis es perpetuada por la retención renal de sodio y de agua. De ahí que el tratamiento debe enfocarse un balance de sodio negativo- Cerca del 10% de los pacientes tienen respuesta a la sola restricción del sodio en la dieta (2gr/día). El 65% se controlarán con el uso inicial de espironolactona y un 25% con la adición de un diurético de asa. Aproximadamente el 90% de los pacientes pueden ser manejados de manera ambulatoria.

En estudios aleatorizados de pacientes con ascitis a tensión la paracentesis terapéutica repetitiva de gran volumen (con administración de albumina IV) ha demostrado ser más efectiva comparada con el uso de diuréticos en eliminar la ascitis, se asocia a menor incidencia de hiponatremia, alteración renal y encefalopatía hepática.

La translocación bacteriana (TB) recibió el término de “el talón de Aquiles” de la enfermedad hepática crónica, jugando un papel importante en la patogénesis de las complicaciones de la cirrosis. La expresión clínica más evidente de la TB es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la cual comúnmente se genera de las bacterias localizadas en el intestino que pertenecen a microbiota intestinal normal.²

La TB es un fenómeno fisiológico en pacientes sanos, pero hay un incremento patológico en la cirrosis hepática. Mientras que el grado de translocación de productos bacterianos está incrementado en la cirrosis temprana, es el estado descompensado de la cirrosis cuando la translocación de bacterias se vuelve patológica.²

El desarrollo de PBE es una de las mayores complicaciones de la ascitis y posiblemente el paso final en una serie de eventos, incluyendo sobrecrecimiento bacteriano, translocación bacteriana resultando en bacteriemia, endotoxemia y colonización de los nódulos linfáticos mesentéricos y finalmente la siembra de bacterias en el líquido de ascitis.²

La PBE, es la condición es la condición clínica con mayor impacto negativo sobre el pronóstico del paciente. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes hospitalizados con cirrosis presenta infección bacteriana y las más frecuentes son las “espontáneas”, principalmente PBE. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la PBE n dolor abdominal, fiebre y leucocitosis. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes con PBE pueden estar asintomáticos o presentarse con encefalopatía hepática y/o disfunción renal. En todos los pacientes con cirrosis y

ascitis que son hospitalizados por descompensación se debe realizar paracentesis diagnóstica para excluir PBE.⁷

El diagnóstico de PBE se establece con una cuenta de neutrófilos mayor a $250/\text{mm}^3$ en el líquido de ascitis. Las bacterias se cultivan en líquido de ascitis solamente en el 40-50% de los casos, inclusive con métodos sensibles de detección. (Por ejemplo, inoculación en frascos de hemocultivo). La PBE es sobretodo una infección monobacteriana y las bacterias implicadas son principalmente microorganismos entéricos gramnegativos. Los anaerobios y hongos raras veces causan PBE y su presencia debe hacer sospechar peritonitis bacteriana secundaria.

El tratamiento antibiótico empírico IV es con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) y debe iniciarse al establecer el diagnóstico, inclusive antes de los resultados del cultivo del líquido de ascitis, la tasa de éxito del tratamiento disminuye considerablemente si se trata de una PBE de orden nosocomial, por lo tanto, se recomienda utilizar antibióticos de amplio espectro (carbapenémicos, piperacilina/tazobactam) como tratamiento empírico inicial en pacientes con PBE adquirida en el hospital y particularmente en los que reciben profilaxis con quinolonas. Deben evitarse los aminoglucósidos ya que se asocian a una elevada incidencia de toxicidad renal en los pacientes con cirrosis. La disfunción renal progresiva asociada a PBE puede prevenirse con la administración de albumina IV, en especial en pacientes que tienen cualquier evidencia de disfunción renal al diagnóstico (BUN $>30\text{mg/dL}$) /o creatinina $>1\text{mg/dL}$ y/o bilirrubina sérica $>4\text{mg/dL}$.

Los pacientes que sobreviven a un episodio de PBE tienen alto riesgo de recurrencia (70%) en el primer año del episodio inicial. Por lo tanto, es esencial que en los pacientes que se recuperan, inicien tratamiento profiláctico antes de ser egresados del hospital. Con el uso de profilaxis secundaria se ha demostrado una reducción del 15-20% de las tasas de recurrencia de PBE. El antibiótico recomendado actualmente es la norfloxacin de la familia de las quinolonas a una dosis de

400mg/día, de acuerdo a un estudio que demostró la disminución de un segundo episodio de PBE del 68% al 20%, sin embargo, otros estudios han evaluado además el uso de ciprofloxacino a una dosis semanal de 750mg o trimetropim-sulfametoxazol 160-800mg 5 días por semana, las cuales también han sido eficaces como agente profiláctico.

Se ha demostrado que el nivel de proteínas en líquido de ascitis es un factor predisponente para PBE cuando se encuentran <1.5g/dL (posiblemente relacionado con la disminución de los niveles de complemento y de la actividad opsonizante), no se recomienda generalmente la profilaxis a largo plazo en esta población de pacientes por qué el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos es mayor que el efecto para prevenir la infección. Sin embargo, la profilaxis con quinolonas puede considerarse en pacientes con cirrosis avanzada (Child Pugh >9 puntos) y un nivel de bilirrubina sérica >3mg/dL, función renal alterada (creatinina >1.2mg/dL, BUN>25mg/dL) o un nivel de sodio sérico <130mmol/L. En los cuales la probabilidad de desarrollar PBE es aproximadamente del 60%.⁶

Existen diversos estudios publicados con resultados heterogéneos, alguno de ellos prospectivos han demostrado que el uso profiláctico de rifaximina ha demostrado una disminución significativa en el número de polimorfonucleares en el líquido de ascitis, produciendo una disminución significativa en la frecuencia de los episodios de PBE en los pacientes cirróticos con alto riesgo, y mejoría en la calidad de vida del paciente cirrótico con ascitis refractaria.⁵ Otros estudios parecen no demostrar un beneficio de la profilaxis con rifaximina, sin embargo las muestras de pacientes en cada uno de estos estudios son muy pequeñas y quizá es difícil concluir algo al respecto.

Justificación

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) representa un deterioro importante en el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática independientemente de su etiología. Hasta el 70% de los pacientes cirróticos que cursan con un primer episodio de PBE presentaran un nuevo episodio durante el siguiente año, es por ello por lo que en los últimos años se ha intentado prevenir un segundo episodio de este tipo de pacientes con el fin de mejorar el pronóstico y evitar el advenimiento de complicaciones más graves como síndrome hepatorenal y muerte. Hasta el momento los antibióticos de tipo quinolonas son el tratamiento de elección como profilaxis secundaria para PBE. Sin embargo, los efectos adversos que conllevan y la alta tasa de resistencia bacteriana no solo en México sino en el resto del mundo, hacen que su uso se vea limitado.

La rifaximina es un antibiótico virtualmente poco absorbible posterior a su administración oral que ha demostrado una cobertura antimicrobiana intraluminal contra bacterias gram-positivas aeróbicas y anaeróbicas, así como a microorganismos gram-negativos presentes en el tracto gastrointestinal con un bajo riesgo de resistencia antimicrobiana, sin riesgo de generar infecciones sistémicas oportunistas. Cuenta además con la ventaja de restablecer la microbiota “normal” del intestino. Debido al papel importante de la microbiota alterada en la patogénesis de diversas enfermedades, ha permitido ampliar su uso clínico con excelentes resultados en diversas patologías, actualmente utilizada para tratamiento de la encefalopatía hepática, síndrome de intestino irritable postinfeccioso, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad diverticular e incluso infección por *Clostridium difficile* con éxito. Por lo que amerita su evaluación de manera prospectiva en este grupo de pacientes como profilaxis primaria y secundaria mediante los siguientes mecanismos, eliminación de patógenos intestinales potencialmente generadores de infección, reducción de la translocación bacteriana sin alterar la microbiota intestinal, reducción de infecciones por patógenos resistentes y oportunistas.

Planteamiento del problema

Las complicaciones asociadas a la descompensación de la cirrosis hepática representan un porcentaje importante en las hospitalizaciones en el área de gastroenterología, no solo teniendo importancia sobre el impacto económico sino aún más sobre la supervivencia de nuestros pacientes. Una de las complicaciones más graves es la peritonitis bacteriana espontánea que puede llevar no solo a un deterioro de la reserva de la función hepática, sino también a deterioro renal y hemodinámico. Actualmente el uso de antibióticos de tipo quinolona es el estándar de oro para la prevención de un primero o segundo episodio de peritonitis bacteriana en aquellos pacientes susceptibles a dicha complicación. Sin embargo, se ha reportado que el uso de antibióticos con un perfil sistémico de manera crónica puede llevar a otras complicaciones, como incrementar la tasa de resistencia antimicrobiana o el desarrollo de patógenos oportunistas en un paciente inmunocomprometido. De ahí que en base a algunos estudios alentadores en éste rubro es de nuestro interés demostrar si un antibiótico del tipo rifaximina, un antibiótico no absorbible con actividad bactericida de amplio espectro, que ha demostrado su capacidad disminuir la producción de la cantidad de amonio producido por los microorganismos y por lo tanto útil en la prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática, será capaz de ser una herramienta útil al prevenir una de las que se han demostrado es el mecanismo principal de infección del líquido de ascitis, la translocación bacteriana, por su acción específicamente intraluminal.

¿Es la rifaximina efectiva en la prevención de un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea en la población de pacientes cirróticos con mayor riesgo y en la prevención de un segundo episodio de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes adultos con cirrosis hepática y ascitis del Centro Médico ISSEMyM Toluca cuando se compara con la administración de ciprofloxacino oral?

Hipótesis de la investigación

La rifaximina es una opción efectiva de profilaxis primaria y secundaria de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes adultos con cirrosis hepática y ascitis en el centro médico ISSEMyM Toluca cuando se compara con ciprofloxacino vía oral.

Objetivo primario

- Investigar la no inferioridad de la profilaxis primaria y secundaria para PBE con rifaximina comparada con ciprofloxacino en pacientes adultos cirróticos con ascitis derechohabientes al centro médico ISSEMyM.

Objetivos secundarios

- Evaluar la mortalidad y sus causas durante el periodo de evaluación del estudio.
- Evaluar la frecuencia y el tipo de infecciones ocurridas durante el periodo de evaluación del estudio.
- Evaluar la sensibilidad antimicrobiana de las infecciones con cultivo positivo en caso de presentarse infección a cualquier nivel.

Diseño metodológico

Estudio piloto, experimental, prospectivo, abierto, aleatorizado, a un año de seguimiento, donde se administrará de la siguiente manera:

Grupo A: Rifaximina dosis de 1200mg, dividido en dos tres para lograr un apego del paciente, en ciclos durante la primera semana de cada mes. Más el cuidado estándar del paciente cirrótico de acuerdo al grado de descompensación. Betabloqueador no selectivo (propranolol) como profilaxis primaria o secundaria de varices esofágicas, así como ligadura endoscópica. Uso de lactulosa para encefalopatía hepática. Espironolactona y furosemide para manejo de la ascitis.

Grupo B: Ciprofloxacino 750mg una vez por semana, más el cuidado estándar del paciente cirrótico de acuerdo al grado de descompensación. Betabloqueador no selectivo (propranolol) como profilaxis primaria o secundaria de varices esofágicas, así como ligadura endoscópica. Uso de lactulosa para encefalopatía hepática. Espironolactona y furosemide para manejo de la ascitis.

Fármacos:

- Rifaximina, será donada por el laboratorio productor (AlfaWaserman) sin ningún compromiso de inclusión.
- Ciprofloxacino, perteneciente al cuadro básico de medicamentos, será administrada como tratamiento estándar.

Material y métodos

Identificar a los pacientes cirróticos con ascitis que acudan a seguimiento en la consulta externa o área de hospitalización, que hayan presentado al menos un episodio de peritonitis bacteriana espontánea o presenten ascitis con alto riesgo de presentar un primer episodio de PBE. Se establecerán dos grupos de manera aleatoria prospectiva y abierta uno a uno, grupo A profilaxis bajo evaluación y grupo B profilaxis estándar.

Se obtendrá autorización por parte del paciente para participar en este protocolo mediante consentimiento informado firmado.

Se otorgará tratamiento con rifaximina a dosis de 1200mg/día dividido en dos dosis de manera continua en el grupo A y el grupo B será manejado con ciprofloxacino a una dosis de 750mg una vez por semana. Ambos grupos serán tratados la primera semana de cada mes durante un año. Con un seguimiento de cada 3 meses en la consulta externa con exámenes generales.

Se determinará cantidad de pacientes que desarrollen episodios de peritonitis bacteriana espontánea, frecuencia de infecciones en otros sitios, sensibilidad antimicrobiana y mortalidad en cada uno de los grupos durante un año de seguimiento.

Análisis estadístico

Para el procesamiento de la información se codificaron las variables cualitativas a medir mediante la asignación de valores numéricos. Se crea una base de datos haciendo uso del software Statistical Package for Social Sciences SPSS V 3.0. El análisis descriptivo se realiza en forma de frecuencias, porcentajes, medias, desviaciones estándar (DE) y se utilizarán las pruebas de X cuadrada y T de Student para ver la asociación con las variables descritas.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes adultos que acudan a la consulta externa de gastroenterología con cirrosis hepática y ascitis por cualquier causa y en cualquier estadio de la enfermedad con antecedente de un episodio de peritonitis bacteriana espontánea o con alto riesgo de desarrollar u primer episodio por parámetros bioquímicos en líquido de ascitis y a nivel sérico.
- Pacientes con cirrosis hepática y ascitis que sean ingresados a hospitalización con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea de primera vez.
- Pacientes con derechohabencia vigente al ISSEMyM.

Criterios de exclusión

- Pacientes con seguimiento incompleto.
- Pacientes que no acepten participar en el protocolo.
- Pacientes con alergia conocida a alguno de los fármacos.
- Pacientes con infección activa recurrente.
- Pacientes con expectativa de vida menor a un año.
- Pacientes con neoplasia.

Resultados

Treinta y nueve pacientes se han incluido actualmente, dos de los cuales se excluyeron. El análisis estadístico se ha realizado con 37 pacientes, todos completaron el seguimiento anual. Las características generales de ambos grupos se encuentran descritas en la tabla 1. Dieciséis pacientes presentaron PBE (43.2%); 7 en el grupo de pacientes con rifaximina y 9 en el de ciprofloxacino. La tabla 2 describe la incidencia de las infecciones de cada grupo documentadas durante el año de observación. La mortalidad global fue del 48.6%, ocho en el grupo de rifaximina y diez en el grupo de ciprofloxacino. En la tabla 3, se describen las causas de mortalidad por grupo.

39 pacientes se han incluido actualmente, dos de los cuales se excluyeron. El análisis estadístico se realizó con 37 pacientes, de los cuales 32 han completado el seguimiento y 5 se encuentran en observación. Las características generales de ambos grupos se describen en la tabla 1. Dieciséis pacientes presentaron PBE (43.2%); 7 en el grupo de pacientes con rifaximina y 9 en el de ciprofloxacino. La tabla 2 describe la incidencia de las infecciones de cada grupo documentadas durante el año de observación. La mortalidad global fue del 48.6%, ocho en el grupo de rifaximina y diez en el grupo de ciprofloxacino. En la tabla 3, se describen las causas de mortalidad por grupo.

Tabla 1. Características Generales de la población

Variable	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=18)	P
Edad	60 ± 8	62 ± 10	0.555
Género masculino	8 (42%)	11(61%)	0.213
Etiología			0.009
Alcohol	5 (26%)	8 (44%)	
VHC	1 (5%)	5 (28%)	
Criptogénica	8 (42%)	2 (11%)	
CBP	3 (16%)	2 (11%)	
HAI	2 (11%)	1 (6%)	
Tipo de profilaxis			0.724
Primaria	8 (42%)	9 (50%)	
Secundaria	11 (58%)	9 (50%)	
Child Turcotte Pugh			0.285
B	5 (26%)	8 (44%)	
C	14 (74%)	10 (56%)	
Child Score	10 ± 2	9 ± 2	0.258
Hemorragia Variceal	4 (21%)	3 (16%)	1.000
Proteínas en ascitis < 1.5 g/dL	13 (68%)	12 (67%)	1.000
BT Sérica > 4 mg/dL	9 (47%)	9 (50%)	1.000
Albumina sérica <2.5 mg/dL	5 (26%)	8 (44%)	0.458
Creatinina >1.2 mg/dL	5 (26%)	8 (44%)	0.285
BUN > 30 mg/dL	3 (16%)	8 (44%)	0.062
Episodio previo de PBE	11 (58%)	9 (50%)	0.724

Tabla 2. Infecciones documentadas durante un año de seguimiento

Infecciones documentadas	Grupo 1	Grupo 2	Total	P
PBE	7 (37%)	9 (50%)	16	1.000
IVU	3 (15%)	4 (22%)	7	0.622
NAC	2 (10%)	2 (11%)	4	0.622

Tabla 3. Causas de Mortalidad (n=15)

	Grupo 1	Grupo 2	Total
Mortalidad Global	8	10	18
Relacionada a PBE	5	5	10
Otras infecciones			
Neumonía	2	2	4
IVU	-	2	2
Otras causas			
EVC	1	-	1
Hemorragia Variceal	-	1	1

Discusión

La peritonitis bacteriana espontánea es una de las complicaciones más graves que puede presentar el paciente con cirrosis hepática. Alcanza una mortalidad de alrededor del 10-30%. La translocación bacteriana es un factor predominante en la fisiopatología. Por lo tanto, es aquí donde la profilaxis en los pacientes con cirrosis y riesgo de peritonitis bacteriana podría modificar el curso de la enfermedad.

La descontaminación intestinal con fluoroquinolonas (norfloxacina, ciprofloxacino) ha dado lugar a un incremento en la incidencia de patógenos multiresistentes.

Nuestro estudio ha demostrado que la administración de ciclos de rifaximina (1200mg/día/semana una vez al mes) no fue inferior a la profilaxis con ciclos de ciprofloxacino (500mg/semanales). Más, sin embargo, si se ha demostrado una disminución en la incidencia de infecciones sistémicas (neumonía bacteriana, infección de vías urinarias) lo cual se asoció a una mayor mortalidad en el grupo de ciprofloxacino.

Conclusiones

Ninguno grupo elimino el riesgo de peritonitis bacteriana espontanea. La incidencia parece ser similar en ambos grupos hasta este momento. Sin embargo, se observa una tendencia mayor de infecciones sistémicas y mayor mortalidad en el grupo de ciprofloxacino.

Por lo tanto, sobre la base de nuestro estudio, la rifaximina es un antibiótico ideal para la profilaxis (primaria/secundaria) en los pacientes con cirrosis hepática.

Concluimos que la rifaximina fue igual de efectiva que el uso de ciprofloxacino en la prevención de peritonitis bacteriana espontanea. Sin embargo, se asocio a una mejor supervivencia al asociarse a menor numero de infecciones sistémicas.

Se necesitan más ensayos controlados aleatorios de mayor tamaño para confirmar nuestros resultados.

Cronograma operacional de actividades

Febrero del 2015	Se someterá protocolo al comité de ética e investigación para su autorización.
Abril del 2015	Autorización del protocolo
Marzo del 2015	Inicia reclutamiento de pacientes
Septiembre del 2017	Termina reclutamiento de pacientes.
Junio del 2017	Reporte preliminar de resultados.
Septiembre del 2018	Reporte final de resultados con fines de publicación en revista médica de impacto internacional.
Marzo del 2015 a septiembre del 2018.	Seguimiento de los pacientes de acuerdo a la fecha de inclusión, con un intervalo de vigilancia cada tres meses durante un año de seguimiento.

Definición de variables

Variables independientes

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación estadística	Escala de medición
Antibiótico profiláctico rifaximina	Se refiere a la utilización de un fármaco para prevenir infecciones o controlar las mismas.	Antibiótico necesario para prevenir la aparición de infecciones a nivel peritoneal en pacientes con cirrosis con alto riesgo o pacientes con antecedente de peritonitis bacteriana espontánea.	Cualitativa	Nominal, dicotómica.
Cirrosis hepática	Es la cirrosis que afecta al tejido hepático como consecuencia final de diferentes enfermedades crónicas.	Diagnostico realizado por la combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos o por estudio anatomopatológico.	Cualitativa	Nominal, dicotómica.
Ascitis	Es la presencia de líquido seroso en el espacio que existe entre el peritoneo visceral y el parietal.	Presencia de liquido libre en cavidad peritoneal. Se diagnostica por examen físico y estudios de imagen abdominales. Se expresa en grados:	Cualitativa	Nominal, dicotómica.

		<p>grado I: ascitis mínima, que solo se detecta por estudio de imagen. Grado II: ascitis moderada, que se manifiesta por distensión simétrica del abdomen. Grado III: ascitis a tensión.</p>		
<p>Escala de Child Pugh</p>	<p>Sistema de estadificación usado para evaluar el pronostico de una enfermedad hepática crónica.</p>	<p>Puntuación de reserva funcional hepática de acuerdo a parámetros establecidos: bilirrubina total, albumina, tiempo de protrombina, encefalopatía y ascitis. Grados: A: 5-6 puntos, B: 7-9 puntos, C:10-15 puntos.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Nominal, dicotómica.</p>
<p>Género</p>	<p>Condición biológica que distingue al macho de la hembra, tanto de los seres racionales como de los irracionales. En los seres humanos se divide en masculino y femenino.</p>	<p>Condición biológica adquirida al nacimiento.</p>		<p>Nominal,</p>

Edad	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha de la medición.	Se medirá restando el año actual al año de nacimiento.		
------	---	--	--	--

Variables independientes

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación estadística	Escala de medición
Peritonitis Bacteriana Espontanea	Es la infección del líquido de ascitis, causada por una o más bacterias en el líquido, sin que exista infección de órgano intraabdominal.	Es la infección del líquido de ascitis que se caracteriza por un recuento celular mayor a 250 polimorfomucleares por mililitro y un cultivo positivo.	Cualitativa	Dicotomica
Neumonía bacteriana				
Infección de vías urinarias				

Bibliografía

1. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Historia natural e indicadores pronósticos de supervivencia en cirrosis. Una revisión sistemática. *J. Hepatol.* 2006; 44(1):217-31.
2. Wiest, R., Lawson, M., and Geuking, M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014; 60: 197–209.
3. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M & Tsianos EV. 2012. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *World J. Gastroenterol.*, 18(14):1700-1702.
4. Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):993-1001.
5. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Sep;46(8):709-15.
6. J. Eileen Hay. Ascites, Hepatorenal Syndrome, and Encephalopathy
7. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. pp. 1517–41.
8. Dănulescu RM, Ciobica A, Stanciu C, Trifan A. The role of rifaximine in the prevention of the spontaneous bacterial peritonitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013 Apr-Jun;117(2):315-20.
9. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut.* 2012 Feb;61(2):297-310.
10. Neff GW, Kemmer N, Duncan C, Alsina A. Update on the management of cirrhosis focus on cost-effective preventative strategies. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013 Apr 12;5:143-52.
11. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis D. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with

- decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;28(3):450-5.
12. Sharma BC¹, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1458-63.
 13. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2010 Nov;53(5):849-55.
 - 14.–Scarpignato.
 15. Mattos A, Costabeber AM, Lionco LC, Tovo CV. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: A new step in management?. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 21; 20(39): 14079–14086.
 16. Gómez-Hurtado I, Such J, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42):15624-31.
 17. Hung TH, Chou CL, Fang TC. Impact of renal dysfunction in cirrhotic patients with bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatol Res.* 2014 Aug;44(8):863-70
 18. Wehmeyer MH, Krohm S, Kastein F, Lohse AW, Lüth S. Prediction of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites by a simple scoring system. *Scand J Gastroenterol.* 2014 May;49(5):595-603
 19. J. Zhao, Y. Zhang, H. Tian, H. Sun and C. Liang, Letter: the efficacy and safety of rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47, 5, (697-698), (2018).
 20. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-El salam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;28(12):1450-1454.

21. Kamal F, Khan MA, Khan Z, Cholankeril G, Hammad TA. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;29(10):1109-1117.
22. Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Dec;46(11-12):1029-1036.
23. Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):993-1001; quiz 1002.