



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**ESTUDIO PARA EVALUAR EL USO DE INHIBIDORES DE
LA BOMBA DE PROTONES EN PACIENTES
CIRRÓTICOS COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A MAYOR
FRECUENCIA DE INFECCIONES BACTERIANAS Y MORTALIDAD.**

**Tesis para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA**

Presenta:

Ilce Belinda Lázaro Pacheco.

ASESOR DE TESIS: Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera.

PROFESOR DEL CURSO DE POSGRADO:

Dr. Eduardo Pérez Torres.

México D.F. julio de 2015.



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

	Página
I. ANTECEDENTES	3
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
IV. JUSTIFICACIÓN	9
V. HIPÓTESIS	10
VI. OBJETIVOS GENERALES	10
VII. METODOLOGÍA	11
1. Tipo y diseño del estudio	11
2. Población y muestra	11
3. Criterios de inclusión	12
4. Criterios de exclusión	12
5. Criterios de eliminación	13
6. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	13
7. Procedimiento	16
VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	18
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
X. RESULTADOS	19
XI. DISCUSIÓN	21
XII. CONCLUSIONES	25
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
XIV. ANEXOS	32



ESTUDIO PARA EVALUAR EL USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN PACIENTES CIRROTICOS COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A MAYOR FRECUENCIA DE INFECCIONES BACTERIANAS Y MORTALIDAD.

1.- ANTECEDENTES

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la insuficiencia hepática crónica o cirrosis hepática, se define como un proceso difuso, caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal, como consecuencia de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos que afectan al hígado.^(1,2) Los aspectos epidemiológicos de la cirrosis hepática se caracterizan por una diferencia marcada entre géneros, grupos étnicos y regiones geográficas. En países occidentales el alcoholismo y la hepatitis vírica C son las causas principales de la enfermedad hepática crónica.^(1,2)

De acuerdo con el boletín de estadísticas de mortalidad en México, emitido por la Dirección General de Información en Salud, de la Secretaría de Salud, para el año 2003, se registraron 26,810 defunciones por cirrosis hepática en México. Se considera que existen alrededor de 100,000 a 200,000 pacientes cirróticos en México.



En gran medida, el padecimiento afecta a la población en edad productiva, por lo que es considerado un problema de salud pública y de prioridad nacional, por la alta prevalencia en la morbilidad y mortalidad reportadas. Las principales complicaciones de la cirrosis hepática se relacionan con la hipertensión portal hemorrágica⁽²⁾, la encefalopatía, la ascitis refractaria, las infecciones que evolucionan a sepsis grave y la malnutrición que afectan directamente la sobrevivencia del paciente. ⁽¹⁾

De acuerdo con un modelo pronóstico propuesto por D'Amico, la aparición de varices inicia la segunda etapa de la cirrosis, la tercera fase se define por el desarrollo de ascitis, la hemorragia variceal inicia la cuarta etapa. La aparición de infecciones bacterianas, delinea una quinta etapa denominada "el paciente crítico con cirrosis", ya que aumenta la mortalidad de los pacientes con cirrosis descompensada hasta cuatro veces. El treinta por ciento de los pacientes mueren dentro de 1 mes y otro 30% muere durante el primer año después de la aparición de la infección. ⁽³⁾

Los pacientes con cirrosis hepática tienen mayor riesgo de desarrollar una amplia gama de infecciones bacterianas, incluyendo peritonitis bacteriana espontánea (PBE), infecciones del tracto urinario, neumonía, infecciones de la piel y bacteriemia / sepsis. ^(2,4,5)



Estas infecciones bacterianas ocurren predominantemente en pacientes descompensados con cirrosis avanzada que suelen tener ascitis.

La PBE es la infección más común entre los pacientes con cirrosis, consecuencia de la translocación bacteriana ^(3,6,7,8)Proceso definido como la migración de microorganismos viables y productos microbianos desde el intestino al sistema venoso portal, los ganglios linfáticos mesentéricos y otros sitios extra-intestinales, en ocasiones puede ocurrir también en individuos sanos, pero es significativamente más común en condiciones patológicas. ⁽⁹⁾

En los pacientes con enfermedad hepática avanzada, la translocación bacteriana se incrementa debido a múltiples factores, por ejemplo, desequilibrio cualitativo y/o cuantitativo de la microbiota intestinal, deficiencia inmunitaria local (problemas de inmunidad causado por la disminución de la actividad fagocítica, sistema reticuloendotelial, deficiencia del complemento y disfunción de los neutrófilos⁽¹¹⁾ y alteraciones en la barrera intestinal.⁽⁹⁾

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), que se define como una carga bacteriana superior a 10^5 UFC / ml en el aspirado de intestino delgado, se ha informado con frecuencia en pacientes cirróticos.⁽⁵⁾ Éste puede ser favorecido por las alteraciones en los mecanismos capaces de restringir la colonización



bacteriana en el intestino, por ejemplo la falla de la barrera de ácido gástrico puede llevar a un crecimiento excesivo de la flora del tracto respiratorio superior (caracterizada por una alta carga de bacterias Gram-positivas). Una disminución de la motilidad intestinal puede facilitar un crecimiento excesivo de la flora intestinal (caracterizado por una alta carga de *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus*).

Es bien sabido que algunos medicamentos pueden interactuar con los mecanismos anteriormente descritos por lo que diferentes tratamientos modulan la composición microbiana intestinal disminuyendo el tiempo de tránsito oro-cecal (procinéticos intestinales y beta-bloqueadores), mediante la modificación de la prevalencia de diferentes especies bacterianas (antibióticos no absorbibles o sistémicos, probióticos y prebióticos, disacáridos no absorbibles tales como lactulosa.⁽⁹⁾

Los beta-bloqueadores (BBS), que son los antagonistas de receptores b-adrenérgicos, son conocidos por reducir el tiempo de tránsito intestinal y normalizar la permeabilidad intestinal mediante la reducción de la presión portal.⁽⁹⁾ Estos fármacos se prescriben en gran medida en pacientes cirróticos para profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia variceal, aunque se ha sugerido que se debe tener precaución en su uso por posibles efectos deletéreos de la respuesta hemodinámica durante complicaciones agudas.⁽⁹⁾



Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son también frecuentemente incluidos en el plan terapéutico del paciente cirrótico sobre todo asociado:

I) A la prevención del resangrado postratamiento endoscópico de varices gástricas ^(2,12, 24)

II) Bajo el entendido de que los pacientes cirróticos presentan un incremento de la producción de ácido sin embargo existen estudios que la reportan como normal o incluso disminuida esto último resultado de alteraciones hemodinámicas consecuencia de la hipertensión portal. Se han realizado estudios donde se corroboran niveles elevados de gastrina esto se ha propuesto es debido a: a) alteración del catabolismo hepático, b) alteración de la función renal(en casos con síndrome hepatorenal), c) alteración de la mucosa gástrica debido a gastropatía portal ⁽¹⁵⁾

III) Debido a estudios que muestran una tasa incrementada de úlcera péptica en la población cirrótica comparados a los no cirróticos debido a que la mucosa afectada por la hipertensión portal es más susceptible a agentes agresores como ácidos biliares, aspirina y alcohol. ⁽¹⁵⁾

Su uso se ha ido incrementando en los últimos años, y no existe un incremento en las patologías para las cuales están indicados o nuevas indicaciones que puedan explicar esto, hasta un 40-80% se prescriben sin una causa bien justificada de acuerdo a las guías de tratamiento. ^(13,15)



Estos fármacos en la población general, pueden aumentar el riesgo de infección a través de una reducción en la acidez gástrica con un aumento a más de 4 en el pH tras 7 días de administración ⁽³⁾, un retraso en el vaciamiento gástrico y un efecto directo sobre el sistema inmunológico (inhibición de la actividad de neutrófilos, linfocitos T citotóxicos y las células asesinas naturales). ⁽⁹⁾

El uso IBP puede aumentar el riesgo de infecciones bacterianas como neumonía, colitis por *Clostridium difficile*, bacteremia resistente a múltiples fármacos (MDR), peritonitis bacteriana espontánea. ^(2,13,14)

Dado que IBP puede facilitar la colonización bacteriana del tracto gastrointestinal superior y el intestino delgado, pacientes cirróticos que recibieron terapia de supresión de ácido también puede estar en un riesgo creciente de ser colonizado con bacterias resistentes a múltiples fármacos. ⁽²⁾

Varios estudios han observado una asociación entre el consumo de IBP y el desarrollo de la PBE y esta relación ha sido confirmada recientemente por un meta-análisis. Sin embargo, esta asociación no se observó en todas las cohortes, como se ha demostrado por uno de los pocos estudios prospectivos sobre la asociación entre la ingesta de PPI y el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. De hecho, otros estudios han observado una falta de efecto sobre la mortalidad. ⁽³⁾



Sin embargo la evidencia de que los IBP puedan tener efectos adversos relacionados con la mortalidad y empeoramiento del pronóstico aun es controvertido.⁽²⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sabemos que existen estudios que han encontrado asociación entre el consumo de IBP y el desarrollo de infecciones bacterianas graves tales como la PBE en pacientes cirróticos. Sin embargo, este hecho no ha sido estudiado en la población de pacientes cirróticos atendidos en nuestro hospital y se ha detectado que muchos de ellos reciben tratamiento a base de IBP. Proponemos evaluar en nuestra población de pacientes si en realidad existe asociación entre el uso de IBP y el desarrollo de infecciones bacterianas e incremento en la mortalidad en estos pacientes.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso crónico de inhibidores de la bomba de protones incrementa el riesgo de infecciones y/o mortalidad por otras causas en pacientes cirróticos?

IV. JUSTIFICACIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones son medicamentos muy utilizados en la práctica clínica diaria, esto se ha incrementado en los últimos años, en ocasiones



de manera no justificada. Existe controversia si el uso de inhibidores de la bomba de protones es un factor de riesgo para infección y/o muerte en el paciente cirrótico, hasta el momento no hemos encontrado artículos publicados en revistas indexadas que hayan evaluado esto en población mexicana, por lo que resulta importante realizarlo.

V. HIPÓTESIS

Si el consumo crónico de inhibidores de la bomba de protones en pacientes cirróticos es un factor de riesgo relacionado a mayor frecuencia de infecciones y/o mortalidad, entonces encontraremos que los cirróticos que consumen de forma crónica inhibidores de la bomba de protones, tendrán mayor riesgo de presentar infecciones o muerte versus los que no consumen IBP.

VI. OBJETIVO GENERAL

Evaluar si el consumo de inhibidores de la bomba de protones se comporta como factor de riesgo que favorezca el incremento de infecciones bacterianas y/o la mortalidad en pacientes cirróticos.

Objetivo secundario:

- a) Describir si la prescripción de y uso de inhibidores de la bomba de protones en pacientes cirróticos se justifica o no a partir de algún padecimiento que fundamente su uso.



- b) Evaluar si en los pacientes cirróticos existe alguna patología ácido péptica que justifique el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones, y si esto se comporta como un factor protector de la recurrencia de síntomas o lesiones ácido pépticas.

VII. METODOLOGÍA

1) Tipo y diseño del estudio: Estudio observacional prospectivo, retrolectivo, analítico, de cohortes.

2) Población y tamaño de la muestra:

2.1.- Población:

Pacientes con diagnóstico de cirrosis:

1) Cohorte de expuestos: Uso de inhibidores de la bomba de protones de manera crónica (al menos 2 semanas de duración) en pacientes atendidos en la clínica de Hígado del Hospital General de México desde 2012.

2) Cohorte sin exposición: Sin uso de inhibidores de la bomba de protones previo.



2.2.- Tamaño de muestra:

Se tomaron en cuenta 113 pacientes que contaban con expedientes completos de la clínica de hígado.

3) Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de cirrosis por cualquier etiología.

Para la cohorte de expuestos se incluirán todos aquellos pacientes que consumen IBP.

Para la cohorte de no expuestos se incluirán todos aquellos pacientes cirróticos sin consumo de IBP.

4) Criterios de exclusión:

Diagnóstico previo de cualquier neoplasia

Pacientes menores de 18 años de edad

En profilaxis secundaria de peritonitis bacteriana espontánea

Sangrado gastrointestinal reciente con uso de profilaxis antibiótica

Terapia inmunosupresora

Paciente trasplantado (renal, hepático..)

Pacientes con antecedente de anastomosis vascular

Antecedente de alergia o reacciones adversas a inhibidor de bomba de protones



5) Criterios de eliminación:

Pacientes que cuenten con expediente incompleto.

6) Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas:

- Cirrosis : Valorado por Escala Child Pugh
- Peritonitis Bacteriana espontanea: >250 PMN en ascitis
- Bacteriascitis: Cultivo de ascitis positivo sin recuento de PMN >250 células
- Infección de vías urinarias: Urocultivo con > 100 000 UFC
- Neumonía adquirida en la comunidad: Infección aguda del parénquima pulmonar, que afecta a pacientes no hospitalizados y que se caracteriza por la aparición de fiebre y/o síntomas respiratorios (tos que puede ser productiva con expectoración purulenta), junto con la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.
- Herpes Zoster: Enfermedad infecciosa aguda que afecta a los ganglios nerviosos sensoriales y a sus áreas de inervación y que se caracteriza por un dolor intenso a lo largo del recorrido del nervio y la posterior aparición de vesículas o ampollas arracimadas en la zona de la piel correspondiente al trayecto del nervio.



- Candida esofágica: Esofagitis infecciosa causada por *Candida albicans*, clínicamente se presenta con odinofagia, disfagia y dolor retroesternal; se caracteriza endoscópicamente por la formación de placas blanquecinas aisladas o confluentes que presentan hemorragia al ser removidas, inicialmente son más intensas en el esófago proximal y progresivamente, se extienden de forma distal.
- Celulitis miembro pélvico: Inflamación cutánea de origen infeccioso, con límites imprecisos, no palpable, de inicio agudo y asociado a fiebre en ocasiones.
- Absceso dental: Acumulación de material resultante de una infección bacteriana a nivel dental, normalmente en la raíz / pulpa.
- Infección de vías respiratorias altas: Son las infecciones que afectan la nasofaringe, orofaringe, laringe, tráquea, oído y senos paranasales



Variable	Dependiente / Independiente	Tipo	Forma de Medición
Child Pugh	I	Cualitativa Ordinal	A (1), B(2), C(3)
Edad	I	Cuantitativa, Continua	Años
Género	I	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	F(1), M(2)
Etiología de la Cirrosis	I	Cualitativa, Nominal	Etilismo, NASH, VHC, HAI, CBP, Criptogénica
Infección	D	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	No (0), Sí (1)
Uso de IBP	D	Cualitativa, Dicotómica	NO (0) Si (1)
Tiempo de uso de IBP	D	Cuantitativa Contínua	Meses



7) Procedimiento

7.1.- Fase de pre-inclusión:

Se evaluarán los expedientes del archivo de Clínica de Hígado, de pacientes con diagnóstico de cirrosis con historia clínica completa , sexo, edad, etiología de la cirrosis, DM2 o no, estudios de laboratorio: glucosa, urea, Creatinina, Sodio, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, bilirrubina total , bilirrubina directa , proteínas totales, AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, albúmina, TP, INR. Detalles de examen físico que especifiquen presencia y grado de ascitis y encefalopatía. En la Endoscopia se especifique si hubo o no hemorragia reciente.

Se indagará ingesta de lactulax, rifaximina , beta bloqueador, esteroides, antibióticos, AINES, tipo de IBP, dosis de IBP, tiempo de uso, y fundamento de su indicación en el paciente. Si el paciente cursó o no con alguna infección, su fecha y su asociación temporal con el uso de IBP.

Se calcularán escalas de MELD y CHILD.

Se realizará entrevista vía telefónica acerca del uso de inhibidores de la bomba de protones y presencia de infecciones, se realizara búsqueda de cultivos que documenten infecciones en la base de datos del HGM y tiempo de ocurrencia de las mismas en su caso.



7.2.- Fase de estudio:

Los pacientes que cumplan criterios de selección serán incluidos en el estudio.

Se analizarán sus expedientes en búsqueda de indicios de cualquier tipo de infección, se revisará el sistema de bases de datos de exámenes de laboratorio disponibles en HGM, se completará con entrevista vía telefónica.

Se indicó continuar con IBP a quienes contaban con indicaciones bien fundamentadas de su uso (hemorragia gastrointestinal, enfermedad ulcerosa péptica, ERGE, pos ligadura variceal), ó síntomas como dolor epigástrico, náusea o vómito.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Valoración de expedientes	X	X	X	X	X	X	X	
Entrevista telefónica			X	X	X	X	X	
Verificación de exámenes de laboratorio relacionados con probable foco infeccioso en base de datos del Hospital General de México.	X	X	X	X	X	X	X	
Valoración de criterios de inclusión y exclusión	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis estadístico							X	X
Resultados							X	X

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleará el programa estadístico SPSS (Versión 19.0; IBM, New York, USA) y el programa Epidat 3.1 (Galicia, España). Las diferencias entre grupos serán evaluadas a través de t de Student en caso de variables cuantitativas con distribución normal o U de Mann Withney en caso de variables cuantitativas con



distribución no normal. Las variables categóricas se compararan mediante prueba de X² o prueba exacta de Fisher según sea apropiado. Para evaluar los factores de riesgo predictores independientes asociados a desarrollo de infecciones bacterianas o mortalidad se empleará el modelo de regresión de Cox multivariado. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $P \leq 0.05$

XI. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La información obtenida a través de la entrevista telefónica será confidencial.

XII. RESULTADOS:

Este estudio incluyó a 113 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de los cuales:

57.5% (65) fueron mujeres y 42.5% (48) fueron hombres.

De éstos 66% (58.4) correspondieron a Child Pugh A, 40% (35.4) Child Pugh B y 6.2% (7) Child Pugh C. Del total de pacientes 61.1% (69) no consumían IBP, 38.9% (44) sí consumían, el 30.1% a dosis de 20mg cada 24hrs y 8.8% 40mg cada 24hrs. Se detectaron un total de 24 infecciones que se distribuyeron de la siguiente manera: En el grupo con consumo de IBP se encontraron 14 casos de infecciones (2 casos de IVU, 3 casos de neumonía, 1 caso de herpes zoster, 1 caso de candidiasis esofágica, 2 de celulitis de MPI, una IVRA, 4 PBE)



En el grupo sin consumo de IBP se encontraron 10 casos de infecciones (6 casos de IVU, 2 casos de neumonías, 1 absceso dental, 1 PBE)

En el análisis univariado, de acuerdo al estado compensado (Child A) o descompensado (Child B/C) de la cirrosis encontramos que 7 (10.6%) pacientes catalogados como Child A desarrollaron algún tipo de infección bacteriana, en comparación con 17 (36.2%) pacientes catalogados como Child B/C (RR = 3.4; IC al 95% 1.5 a 7.6, $P = 0.001$). Cuando se evaluó específicamente el riesgo de desarrollo de infección entre la cohorte de pacientes con consumo crónico de IBP en comparación con la cohorte de pacientes sin consumo de IBP, se encontró que 14 (31.8%) pacientes desarrollaron algún tipo de infección bacteriana en la cohorte de expuestos al consumo crónico de IBP, en comparación con solo 10 (14.5%) pacientes en la cohorte sin consumo de IBP (RR = 2.1; IC al 95% 1.1 a 4.3; $P = 0.03$). Además, la mediana de tiempo en el que se desarrollaron infecciones en la cohorte de expuestos al consumo crónico de IBP fue menor en comparación con la cohorte que no tuvo exposición a IBP: 10 meses (rango intercuartílico 7 a 12 meses) vs. 16 meses (rango intercuartílico 6 a 28 meses) respectivamente ($P = 0.02$) (FIGURA 5)

En el análisis multivariado se consideraron las variables estadio de Child A, B y C; así como consumo crónico de IBP, resultando significativa únicamente el consumo crónico de IBP como factor asociado a riesgo de desarrollo de infecciones. (TABLA 1.)



Un segundo análisis multivariado se realizó considerando el estadio de Child en forma de variable dicotómica: Child A (cirrosis compensada) y englobando a los pacientes en Child B/C (cirrosis descompensada) y se contrastó con la variable consumo crónico de IBP, en este segundo análisis fue también el consumo crónico de IBP la variable asociada a incremento en el riesgo de desarrollo de infecciones. (TABLA 2.)

DISCUSIÓN:

Recientemente se han investigado las consecuencias del uso de IBP en pacientes cirróticos, la aparición de resultados que comprometen el pronóstico de éstos pacientes ha iniciado un intenso debate sobre si la ingesta de IBP es un factor de riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas en esta población. La probabilidad de infecciones graves aumenta con el tiempo desde que el diagnóstico de cirrosis se establece.⁽³⁾ Si a esto sumamos el hecho de que los IBP se recetan con frecuencia en pacientes cirróticos, y que solo se fundamentan con una adecuada indicación para su uso, en menos de la mitad de los usuarios de IBP con cirrosis^(16, 17) nos damos cuenta que esto representa un gran problema de salud.

Ratelle et al, realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, con una muestra de 51 pacientes con cirrosis hepática, el 68% de los que tuvieron PBE vs



el 42.2% de los que no tuvieron PBE usaban IBP, en el análisis multivariado el uso de IBP fue el único factor independiente asociado a PBE.⁽¹¹⁾

Gati Goel et al, estudió 65 pacientes cirróticos hospitalizados con PBE, el 71% utilizaba IBP, se utilizaron 65 pacientes control sin PBE de éstos solo 42% utilizaban IBP, basado en el análisis de regresión logística multivariado se valoró que existía mayor riesgo en los que tomaron IBP dentro de los 7 días previos al ingreso a hospitalización vs los que lo tomaron 8-90 días antes de presentar PBE.⁽¹⁷⁾

Lotte et al analizó tanto en un modelo experimental con ratas el sobrecrecimiento bacteriano en el yeyuno de 30 ratas tras 6 semanas de tratamiento con IBP, determinando con mayor sobre crecimiento a las expuestas a IBP vs el grupo sin exposición. En este mismo estudio analizó 84 pacientes cirróticos valorando el riesgo de manera prospectiva de infección bacteriana en relación a IBP, de los cuales en 12 pacientes valoró la permeabilidad intestinal con polietilenglicol, sus resultados fueron que si bien hubo mayor número de infecciones en el grupo tratado con IBP no se demostró como factor independiente luego de corregir por Child y edad.⁽¹⁸⁾

Mandorfer et al realizó un análisis retrospectivo con los datos de seguimiento de 607 pacientes con cirrosis hepática, sometidos a su primera paracentesis, mediante modelo binario de regresión logística investigó la asociación entre la toma de IBP y PBE, con análisis de competencia de riesgos y modelos Cox se



investigó los efectos de los IBP sobre la incidencia acumulada de PBE y otras infecciones además de la sobrevida libre de trasplante. Sus resultados fueron que 86% de los pacientes ingerían IBP y después de ajustar por posibles factores de confusión, la ingesta de IBP no se asoció a un aumento de la prevalencia de PBE ni a incidencia acumulada de PBE ni otras infecciones, tampoco mostró tener impacto en la supervivencia libre de trasplante.⁽³⁾

Kwom et al realizó un estudio en 1140 pacientes cirróticos con edad media de 62 años, MELD 17, 533 de ellos padecían PBE, durante el análisis de regresión logística el uso de antagonistas H2, IBP, MELD, mayor edad se asociaron a PBE. Y el uso de IBP, MELD y hepatocarcinoma se asoció a mortalidad. Este estudio es el primer análisis de cohortes multicéntrico que incluyó el mayor número de pacientes cirróticos estudiados en la literatura médica.⁽¹²⁾

Terg et al realizó un análisis prospectivo en 770 pacientes cirróticos descompensados, hospitalizados en 23 diferentes centros, los cuales habían recibido IBP en los últimos 3 meses, 135 de ellos por más de 2 semanas, se documentó en 255 de ellos infecciones bacterianas, PBE en 95 pacientes, pero en los resultados no se encontró asociación entre el consumo de IBP ni su duración en la aparición de PBE.⁽²²⁾

Dultz et al realizó un estudio en 272 pacientes cirróticos de los cuales 213 (78%) presentaban consumo IBP, en el análisis multivariado de regresión logística el tratamiento con IBP se asoció a puntajes de MELD mas elevados y ascitis. En el



modelo de regresión multivariado de Cox, el IBP resultó un factor de riesgo independiente para mortalidad (además de MELD alto, carcinoma hepatocelular y descompensación hepática)⁽²⁾

Algunos estudios previos tienen limitaciones en su diseño como por ejemplo: tamaño de muestra muy pequeño, retrospectivos , casos y controles en lugar de diseño longitudinal⁽³⁾

Es importante destacar que, la mayoría de los estudios no proporcionaron información suficiente sobre potenciales factores de confusión . Por lo tanto, no se puede excluir que la gravedad de la enfermedad hepática subyacente y otros factores, más que el tratamiento con IBP en sí, pueden predisponer para complicaciones infecciosas en los pacientes con cirrosis.

Otros estudios retrospectivos longitudinales con una gran cohorte y aplicando análisis de riesgo de competencias (tratando la muerte como riesgo de competencia) en una población con prevalencia alta de consumo de IBP no establecieron asociación entre IBP y PBE o mortalidad ⁽³⁾

Y otros que no han logrado establecer a los IBP como factor precipitante de infecciones en pacientes cirróticos, siendo el estado de la enfermedad hepática el más importante factor en el desarrollo de infecciones bacterianas, con Child-Pugh B o C pacientes con un aumento de tres veces el riesgo de infección bacteriana en comparación con los pacientes Child-Pugh A.



Por otra parte, el aumento de la edad fue un predictor independiente para infecciones bacterianas. ⁽¹⁸⁾

Varios estudios han informado de un aumento del riesgo de infecciones bacterianas, en particular, la gastroenteritis y neumonía, en los usuarios de IBP cirróticos^(2,11,20)

Nuestros resultados están de acuerdo con los datos previamente publicados que demuestran que la mayoría de infecciones graves en la cirrosis estan asociadas con consumo de IBP.

CONCLUSIONES:

Este estudio ha mostrado que el uso de IBP en pacientes cirróticos es un factor de riesgo independiente para la aparición de infecciones bacterianas. Idealmente un estudio aleatorizado, prospectivo debe llevarse a cabo; sin embargo, un estudio de este tipo sería difícil de realizar y éticamente cuestionable.

Asi también las indicaciones del uso de IBP en pacientes cirróticos deben ser reevaluados con frecuencia en nuestra práctica diaria, con especial atención dedicada a la duración del tratamiento, especialmente después de escleroterapia o ligadura de várices esofágicas tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, con la interrupción de IBP, podría mejorarse potencialmente el perfil de riesgo de infección de estos pacientes.



REFERENCIAS

1.- Cruces R, Galván M, Rangel J, Sandoval A, Jiménez Y, Esparza M. Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Hepática Crónica. Guía de Práctica clínica. CENETEC Secretaría de Salud 2008.

2.- Dultz G, Piiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 2014. 1-8
doi:10.1111/apt.13061

3.- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Summereder C, Hagmann M, et al. Proton Pump Inhibitor Intake neither Predisposes to Spontaneous Bacterial Peritonitis or Other Infections nor Increases Mortality in Patients with Cirrhosis and Ascites. *PLoS ONE* 2014. 9:1-8
doi:10.1371/journal.pone.0110503

4.- Miura K, Tanaka A, Yamamoto T, Adachi M, Takikawa H. Proton Pump Inhibitor Use is Associated with Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Liver Cirrhosis. *Internal Medicine* 2014. 53:1037-1042, DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2021



5.- G. Garcia-Tsao, C. Surawicz , Clostridium difficile Infection: Yet Another Predictor of Poor Outcome in Cirrhosis. The American Journal of Gastroenterology 2010.

6.- Bajaj J, Ratliff S, Heuman D, Lapane K. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012. 36: 866–874

7.- Bruns T, Zimmermann H, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. World Journal of Gastroenterology 2014; 20(10): 2542-2554

8.- McCarthy D. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. Current Opinion in Gastroenterology 2010, 26:624–631

9.- Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Giannelli V, Giusto M, Ceccarelli G, Riggio O, Venditti M. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. Liver International 2015. 35: 362–369
DOI:10.1111/liv.12593



10.- Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2010. 53; 849–855. Doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.017

11.- Ratelle M, Perreault S, Villeneuve J, Tremblay L. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014. 28(6):330-334.

12.- Jang W, Shin H, Lee J, Joo K, Myung J, Won J, Uk J. Proton pump Inhibitor administration delays rebleeding after endoscopic gastric variceal obturation. *World Journal of Gastroenterology* 2014. 20(45): 17127-17131, DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.17127

13.- Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen M, Chenot J. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *The International Journal of Clinical Practice* 2012. 66(8), 767–773. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02973.x



14.- Johnson D, Oldfield E. Reported side effects and complications of long term Proton Pump inhibitor use: Dissecting the Evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11:458–464. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.031

15.- Lodato F, Azzaroli F, Di Girolamo M, Feletti V, Cecinato P, Lisotti P, Festi D et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based of practice?. *World Journal of Gastroenterology*. 2008. 14(19): 2980-2985. DOI: 10.3748/wjg.14.2980

16.- Sargenti K, Prytz H, Strand A, Nilsson E, Kalaitzakis E. Healthcare-associated and nosocomial bacterial infections in cirrhosis: predictors and impact on outcome. *Liver International* 2015; 35: 391–400 DOI:10.1111/liv.12625

17.- Goel G, Deshpande A, Lopez R, Hall G, Van Duin D, Carey W. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clinic of Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:422–427, doi:10.1016/j.cgh.2011.11.019

18.- Lotte G, Huisman E, Hoek B, Renooij W, Rooij F, Siersema P, Erpecum K. Bacterial infections in cirrhosis: role of proton pump inhibitors and intestinal permeability. *European Journal of Clinical Investigation* 2012. 42; 42 (7): 760–767 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02643.x



19.- Méndez N, Aguilar J, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, Sánchez F, Poo J, et al. Etiology of Liver Cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology* 2004. 3(1):30-33.

20.- Min Y, Lim K, Min B, Gwak G, Paik Y, Choi M, Lee J, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacology Therapy* 2014; 40: 695–704. doi:10.1111/apt.12875

21.- Hye J, Koh S, Kim W, Jung Y, Won Ji, Gwan B, Lae K et al. Mortality associated with proton pump inhibitors in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014. 29; 775–781

22.- Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, Niveyro C, Benavides J, Marino M, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy Does Not Increase the Incidence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: A Multicenter Prospective Study. *Journal of Hepatology*. 2014 doi:10.1016/j.jhep.2014.11.036



23.- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013 Journal of Hepatology. 2014.60;1310–1324

24.- Lo E, Wilby K, Ensom M. Use of Proton Pump Inhibitors in the Management of Gastroesophageal Varices: A Systematic Review. Annals of Pharmacotherapy 2015, Vol. 49(2) 207– 219. DOI: 10.1177/1060028014559244



ANEXOS:

Figura 1. Distribución por sexo de pacientes con cirrosis

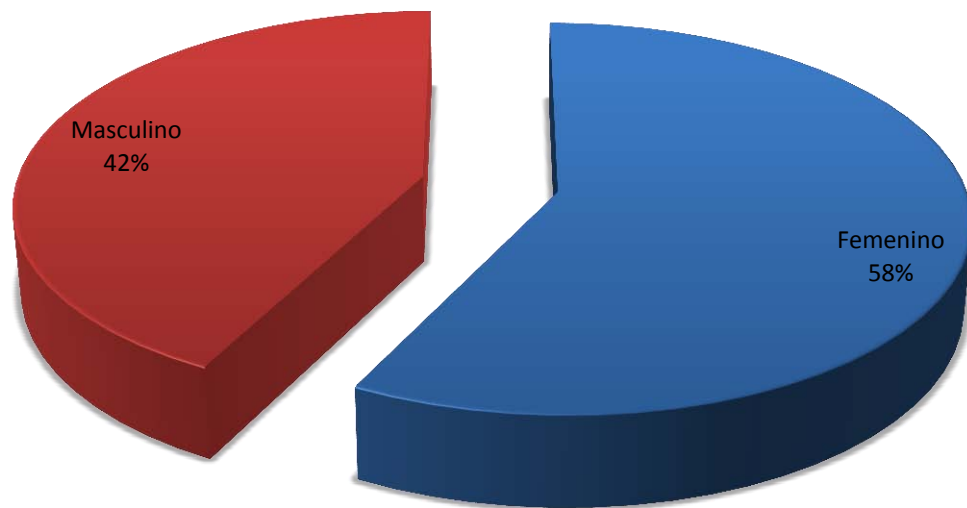




Figura 2. Distribución del total de pacientes en base a escala de Child Pugh

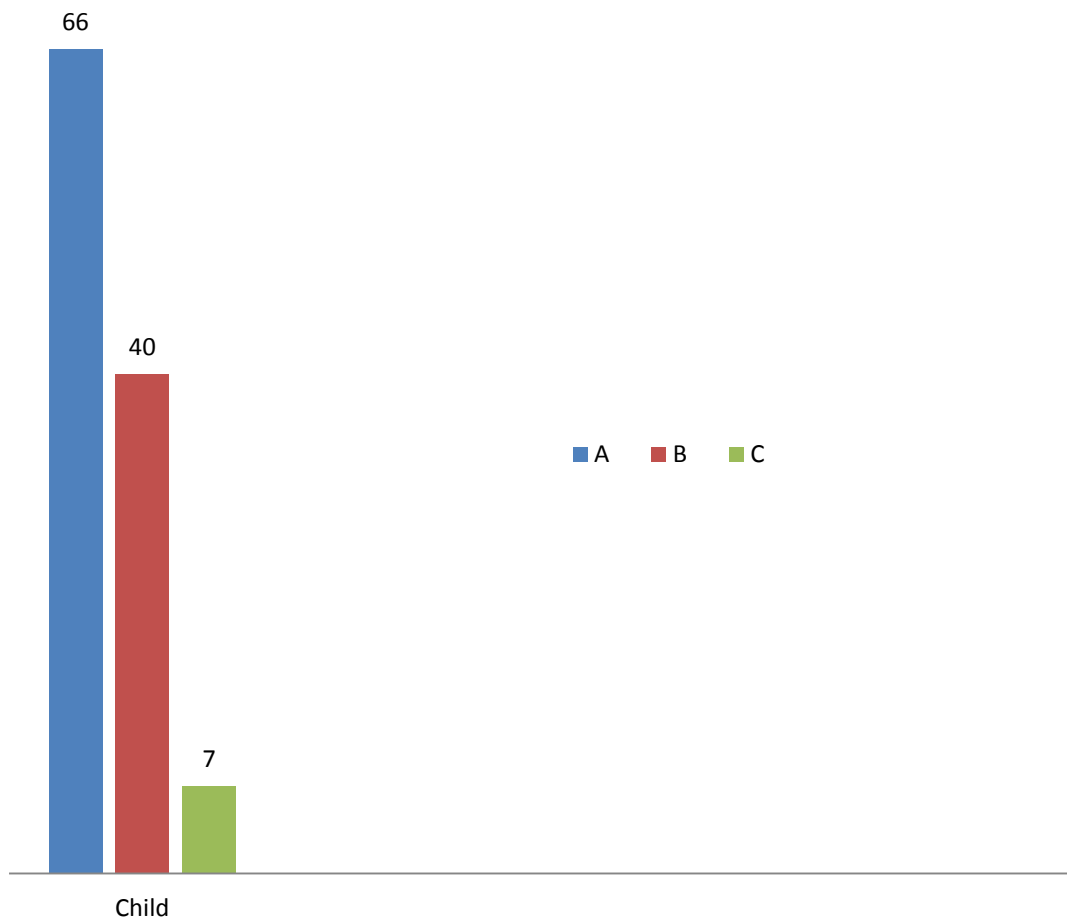
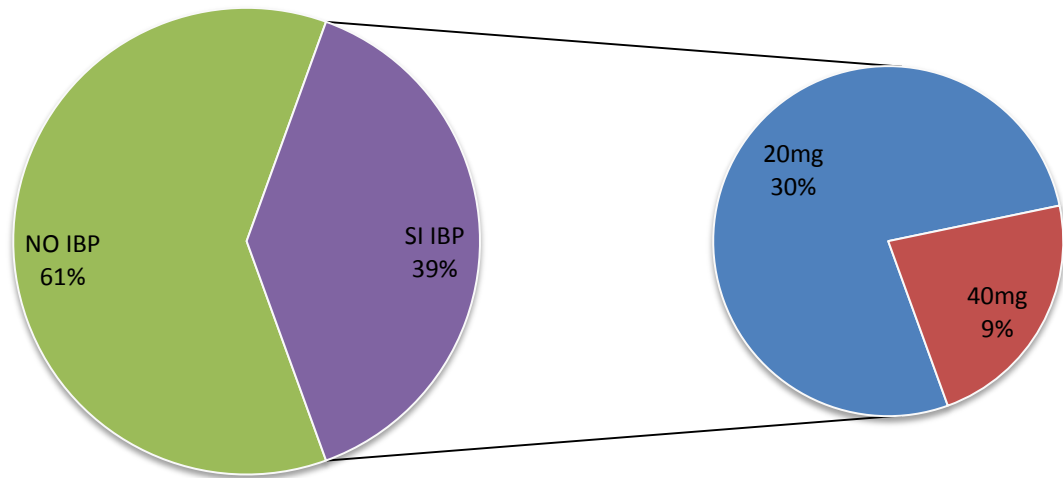




Figura 3. Consumo de IBP y dosis administrada



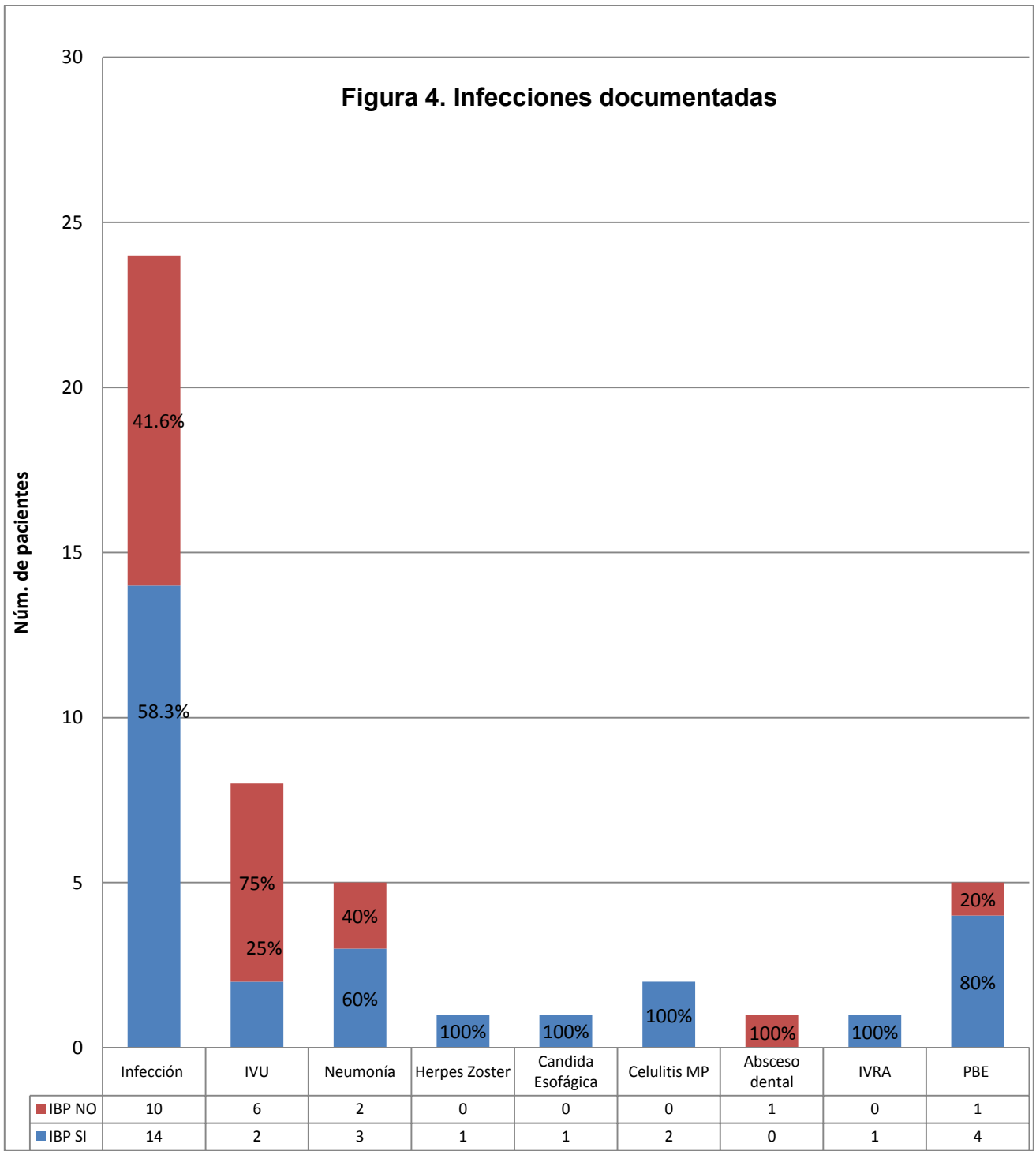




Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier que comparan el desarrollo de infecciones entre consumidores y no consumidores de IBP

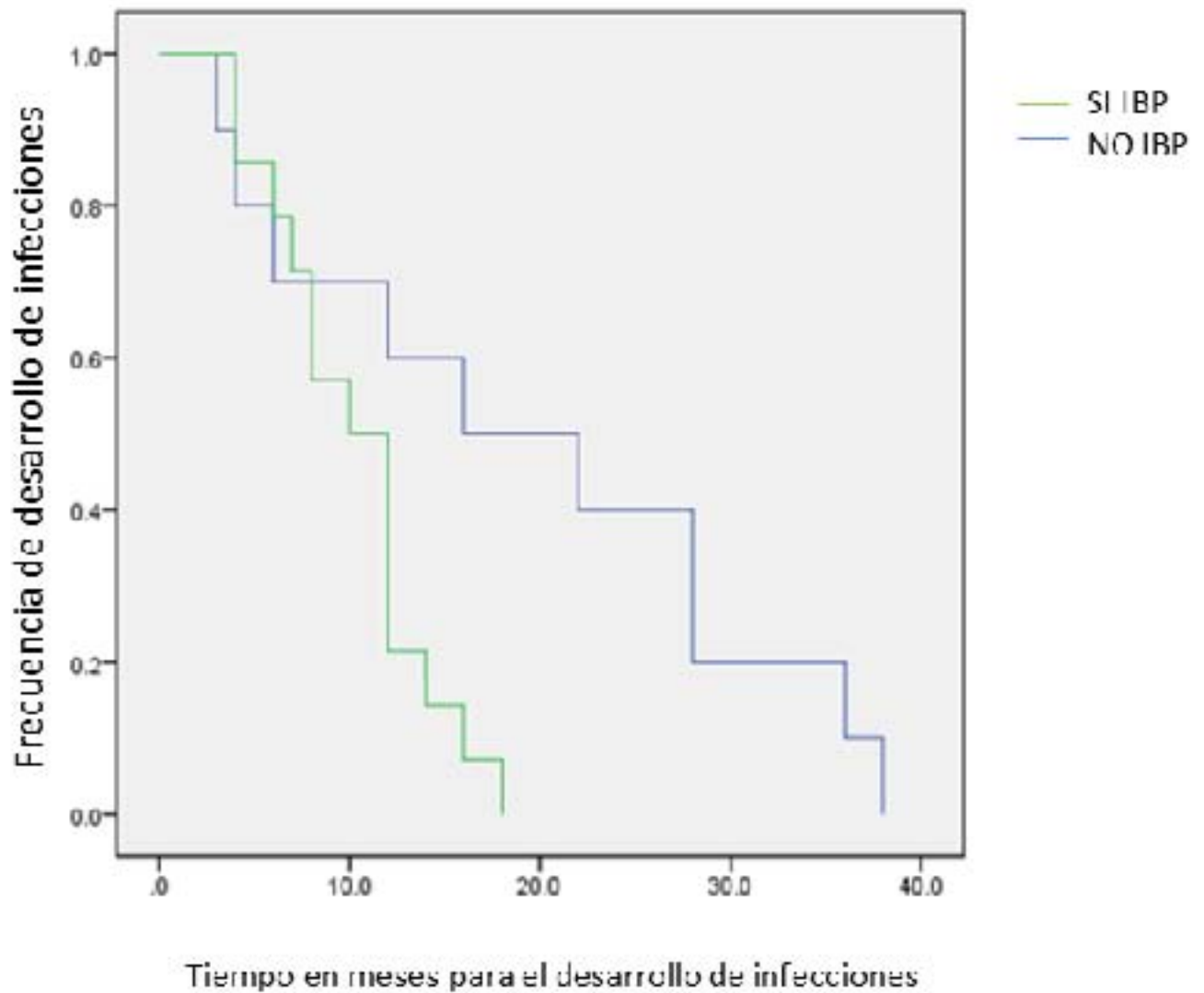




TABLA 1.

REGRESIÓN DE COX: MODELO 1.

	P	OR	IC al 95.0%	
			Inferior	Superior
IBP consumo crónico	0.037	3.380	1.075	10.630
CHILD A	0.923			
CHILD B	0.748	0.838	0.285	2.461
CHILD C	0.702	0.799	0.254	2.517

TABLA 2.

REGRESIÓN DE COX: MODELO 2

**FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE INFECCIONES
EN PACIENTES CIRRÓTICOS.**

	P	OR	IC al 95.0%	
			Inferior	Superior
Consumo crónico de IBP	0.037	3.380	1.075	10.631
Cirrosis descompensada (Child Pugh B/C)	0.697	0.821	0.305	2.214



ENTREVISTA TELEFÓNICA

¿Se encuentra consumiendo alguno de estos medicamentos?:
omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lanzoprazol, dexlanzoprazol?

¿Desde cuando lo consume?

¿Sabe por qué se lo indicaron?

¿Presenta algún síntoma que lo justifique? (tabla 3)

¿Ha cursado con algún tipo de infección en los últimos 6 meses? (IVU, IVRA, neumonía, PBE, infecciones cutáneas...)

¿Ha tenido fiebre?

¿Ha sido hospitalizado en estos últimos 6 meses?

TABLA 3

Indicaciones para el uso de inhibidores de la bomba de protones

ADECUADAS

Reflujo gastroesofágico
 Tratamiento y profilaxis de úlcera péptica
 Erradicación de Helicobacter Pilory
 Condiciones patológicas de hipersecreción de ácido (por ejem. Síndrome de Zollinger Ellison)
 Diagnóstico histológico de gastritis
 Prevención de úlceras inducidas por medicamentos
 AINES: en pacientes >65 años, combinados con esteroides, mas warfarina, con historia de úlcera o hemorragia gastrointestinal
 Aspirina: con esteroides, warfarina o AINES

INCIERTAS

Dispepsia
 Esófago de Barret
 Várices esofágicas
 Profilaxis con clopidogrel y bajas dosis de aspirina
 Historia de gastritis, sin endoscopia ni mas información
 Anemia sin endoscopia