

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Consumo de betabloqueantes como factor protector para peritonitis
bacteriana espontánea en cirróticos con varices esofágicas**

Tesis para optar el Título de Médico Cirujano

AUTOR:

Paul Martin Santamaría Jaramillo

ASESOR:

Dr. Sandra Reyes Aroca

CO ASESOR:

Dr. Cesar Miñano

Trujillo – Perú

2018

TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PAGINA DE DEDICATORIA

PAGINA DE AGRADECIMIENTOS

TABLA DE

CONTENIDOS.....1

RESUMEN.....2

ABSTRACT.....3

INTRODUCCION.....4

MATERIAL Y METODOS.....12

RESULTADOS.....22

DISCUSION.....30

CONCLUSIONES.....35

RECOMENDACIONES.....36

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....37

Anexos:.....40

**Consumo de betabloqueantes como factor protector para
peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos con
várices esofágicas en el Hospital Belén de Trujillo**

DR. Ovidio Villena Mosqueira
PRESIDENTE DEL JURADO

Dr. Orlando Ciliani Aguirre
SECRETARIO DEL JURADO

Dr. Javier Tafur Vargas
VOCAL DEL JURADO

DEDICATORIA

A dios: Que siempre supo guiar mis pasos y nunca me dejo solo.

A mis padres: Que a pesar de las adversidades pudieron salir adelante y poder brindarme la carrera que ahora estoy culminando. Les dedico mi esfuerzo por todo lo que hicieron por mí, se merecen eso y mucho más.

A mi abuela angelica: Que siempre fue un apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO:

A Dios quien siempre me dio la fuerza de seguir adelante y demostrarme
que nunca estaba solo.

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad;
mucho de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluyen este.
Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas me
motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mis dos hermanas y a mi hermano quienes son el motivo todo mi esfuerzo
para culminar esta etapa de mi vida.

A mi abuela Angelica que me apoyo incondicionalmente en todo este tiempo
que duró mi carrera. Dandome consejos para ser el mejor.

A mis amigos Daniela, Boris, Wuinny, Antonio, Claudia y Marita quienes
siempre creyeron en mi y nunca dejaron de darme animo ante diversas
pruebas que pase en la vida universitaria.

Finalmente, pero no menos importante, a mis docentes, a quienes les debo
gran parte de mis conocimientos, gracias por prepararnos para un futuro
competitivo no sólo como los mejores profesionales sino también como
mejores personas.

¡A Todos ustedes, gracias!

RESUMEN

Objetivo: Nos propusimos determinar si el consumo de betabloqueantes es factor protector para peritonitis bacteriana espontanea en cirróticos con varices esofágicas en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2012 - 2015.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 126 pacientes adultos con cirrosis hepática descompensada; los cuales fueron divididas en 2 grupos: con peritonitis bacteriana espontanea o sin ella.

Resultados: .- La edad promedio en pacientes con Peritonitis bacteriana espontánea fue de 48.3 y la edad promedio de pacientes sin peritonitis bacteriana fue 49.7. La etiología alcohólica y la hipoalbuminemia se observaron con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes con peritonitis bacteriana espontanea en comparación con los pacientes sin esta complicación. La frecuencia de consumo de betabloqueadores en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontanea fue 52% y de 77% en pacientes cirróticos sin peritonitis bacteriana espontanea. Así mismo, los hallazgos observados en el análisis multivariado identifican la etiología alcohólica (ORa 2.5 IC95%[1.3-4.1]) y la hipoalbuminemia (ORa 2.8 IC95%[1.7-4.2]) como factores de riesgo asociado a Peritonitis bacteriana espontánea. El consumo de betabloqueantes es factor protector para peritonitis bacteriana espontanea con un odds ratio de 0.31.

Conclusiones: El consumo de betabloqueadores es factor protector para peritonitis bacteriana espontanea en cirróticos con várices esofágicas en el Hospital Belén de Trujillo.

Palabras Clave: *Betabloqueantes , peritonitis bacteriana espontanea, varices esofágicas.*

ABSTRACT

Objective: To determine if the consumption of beta-blockers is a protective factor for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with esophageal varices in the Belén Hospital of Trujillo in the period 2012 - 2015.

Material and Methods: An analytical, observational, retrospective, case and control study was carried out. The study population consisted of 126 adult patients with liver cirrhosis; which were divided into 2 groups: with or without spontaneous bacterial peritonitis.

Results: The average age in patients with spontaneous bacterial peritonitis was 48.3 and the average age of patients without bacterial peritonitis was 49.7. The alcoholic etiology and hypoalbuminemia were observed with a significantly higher frequency in patients with spontaneous bacterial peritonitis compared to patients without this complication. The frequency of consumption of beta-blockers in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis was 52% and 77% in cirrhotic patients without spontaneous bacterial peritonitis. Likewise, the findings observed in the multivariate analysis identify the alcoholic etiology (ORa 2.5 IC95% [1.3-4.1]) and hypoalbuminemia (ORa 2.8 IC95% [1.7-4.2]) as risk factors associated with spontaneous bacterial peritonitis. The consumption of beta-blockers is protective factor for spontaneous bacterial peritonitis with an odds ratio of 0.31.

Conclusions: The consumption of beta-blockers is a protective factor for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with esophageal varices in the Belén Hospital of Trujillo.

Keywords: *Beta-blockers, spontaneous bacterial peritonitis, esophageal varices.*

I. INTRODUCCION

La cirrosis hepática corresponde a la fase terminal de muchas enfermedades hepáticas de etiología diversa que tienen una historia natural con frecuencia larga, con un sustrato morfológico que comprende la alteración de la arquitectura lobulillar, de carácter difuso, con compromiso del patrón vascular y que se expresa clínicamente con una sintomatología variada generalmente relacionada con la hipertensión portal¹.

A medida que la enfermedad progresa con el desarrollo de mayor hipertensión portal y mayor deterioro de la función hepática aparecen las complicaciones de la denominada *cirrosis descompensada* como ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática o ictericia².

La Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) es la infección bacteriana del líquido ascítico. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con Cirrosis Hepática, sin embargo también puede observarse en pacientes con ascitis por otras causas como síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, carcinomatosis peritoneal; se define por la presencia de recuento de polimorfonucleares mayor de 250/mm y cultivo de líquido ascítico positivo^{3,4}.

Se ha descrito además otras variantes de infección como la ascitis neutrocítica en la que se aprecia recuento de polimorfonucleares mayor de 250/mm pero con cultivo negativo, en ausencia de tratamiento antibiótico previo o de otra causa que aumente el recuento^{5,6}.

Además tenemos a la bacteriascitis monomicrobiana en la que se produce colonización del líquido ascítico por una bacteria, por lo tanto se identifica cultivo positivo pero sin reacción inflamatoria es decir con recuento de polimorfonucleares menor de 250/mm³ y en la que solo los pacientes sintomáticos, deben ser tratados^{7,8}.

En el seguimiento a 1 año de los pacientes cirróticos descompensados, la incidencia de PBE es del 10% al 25%; y cuando se realiza paracentesis diagnóstica de rutina en pacientes cirróticos asintomáticos con ascitis en el momento de admisión al hospital, la incidencia de PBE es de 10% a 27%⁹.

Por otra parte, la prevalencia de PBE en los pacientes cirróticos asintomáticos en el contexto ambulatorio es de 1,5% a 3,5%. Esta complicación se observa con mayor frecuencia en los estadios finales de los pacientes con cirrosis hepática y es motivo frecuente de hospitalización e ingreso a cuidados intensivos^{10,11}.

Aproximadamente el 50-60% se adquieren de manera comunitaria mientras que la fracción restantes resulta siendo una complicación adquirida durante la estancia hospitalaria en cirróticos ingresados por otra morbilidad^{12,13}.

El mecanismo más importante en su patogénesis es la *translocación bacteriana*, fenómeno consistente en el paso de bacterias desde la luz intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos; este proceso es favorecido por 3 factores principales: el sobrecrecimiento bacteriano, la alteración de la barrera mucosa intestinal y la alteración de la inmunidad tanto a nivel local como sistémico^{14,15,16}.

Los síntomas y signos de infección en la PBE a menudo son sutiles, por lo que es necesario un elevado índice de sospecha ya que la demora diagnóstica supone un considerable empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad, especialmente en pacientes con mayor deterioro de la función hepática^{17,18}.

El diagnóstico de la PBE se basa fundamentalmente en el recuento de polimorfonucleares en el líquido ascítico, obtenido mediante paracentesis diagnóstica. Debido a la escasa concentración de bacterias en el líquido ascítico en la PBE, el cultivo convencional es positivo sólo en el 40% de los casos^{19,20,21}.

La flora microbiana detectada en los cultivos positivos está constituida, en el 68 % de los casos, por gérmenes gramnegativos de origen intestinal, en los cultivos se aíslan, por orden de frecuencia, la *Escherichia coli*, seguido de estreptococo, principalmente neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) y Klebsiella. La infección espontánea del líquido ascítico es monomicrobiana^{22,23,24}.

El tratamiento antibiótico empírico ideal en estos pacientes debería cumplir los siguientes requisitos: actividad sobre las bacterias más frecuentemente responsables de PBE (enterobacterias y estreptococos no enterococos), concentraciones adecuadas en líquido ascítico y ausencia de efectos indeseables sobre la función hepática y renal^{25,26}.

Los bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos producen un bloqueo de los efectos de las catecolaminas. Los betabloqueantes no selectivos reducen el flujo sanguíneo esplácnico y la presión portal; al reducir el volumen minuto del gasto cardíaco y generar vasoconstricción esplácnica por incremento del tono α -vasoconstrictor. Esto condiciona una disminución del flujo a través de las colaterales portosistémicas y reducción del gradiente de presión portal y la presión de las varices esofágicas^{27,28}.

La respuesta del paciente cirrótico al efecto betabloqueante es peor en los pacientes con episodios previos de hemorragia por varices o con ascitis. La falta de respuesta terapéutica se observa en casos de resistencia de los vasos portocolaterales^{29,30}.

Los betabloqueantes en modelos teóricos reducen la translocación bacteriana al disminuir el tiempo de tránsito intestinal. Por otro lado controlan la hiperactividad simpática característica del paciente cirrótico; la cual genera un retraso en el tiempo de tránsito intestinal a través de un adrenerreceptor β -2; por ello, el bloqueo de esta ruta con propranolol puede acelerar la motilidad intestinal^{31,32}.

Cholongitas E, et al (Grecia, 2006); llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivas con la finalidad de precisar la influencia del consumo de betabloqueantes respecto a la aparición de peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos descompensados; en el que se incluyeron a 134 pacientes, en un periodo de seguimiento de 2 años, se registró una frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea de 29%; siendo la frecuencia de esta infección de 18% en el grupo expuestos a betabloqueantes y de hasta 33% en el grupo no expuesto a betabloqueantes; siendo esta diferencia de significancia estadística ($p < 0.05$) (OR = 0.46, IC 95%: 0.17-1.22, $p = 0.17$)³³.

Gonzalez B, et al (España, 2011); desarrollaron una investigación aplicando un diseño de cohortes prospectivas con la finalidad de precisar la influencia del consumo de betabloqueantes respecto a la aparición de peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos descompensados, en el que se incluyeron a 230 pacientes divididos en 2 grupos según la exposición al fármaco en estudio; tras un seguimiento de 24 meses; la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea fue de solo 9% en el grupo expuestos a betabloqueantes y fue de hasta 15% en el grupo de no expuestos, siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$)³⁴.

Senzolo M, et al (Reino Unido, 2011); realizaron una investigación a través de una revisión sistemática de tipo metaanálisis en el que se incluyeron a 3 ensayos clínicos y 3 estudios retrospectivos con el propósito de precisar la relación de protección entre el consumo de betabloqueantes y la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea; encontrando que el empleo de betabloqueantes en pacientes descompensados condicionó una reducción relativa de riesgo promedio de 12% en la frecuencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea en los estudios de cohortes no experimentales y una reducción relativa de riesgo promedio de 8% en los ensayos clínicos experimentales; siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$)³⁵.

Bajaj J, et al (Norteamérica, 2013); llevaron a cabo un estudio por medio de un diseño de cohortes prospectivas con la finalidad de identificar la asociación entre el consumo de betabloqueantes y la aparición de peritonitis bacteriana espontánea y otras infecciones, en pacientes cirróticos descompensados en el que se incluyeron a 12 656 pacientes de los cuales 1836 eran usuarios de betabloqueantes; tras un seguimiento de 3 años se registró una menor frecuencia de infecciones en los usuarios de betabloqueantes 4.8% en comparación con 13.7%; siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$) (OR: 1.10, CI: 0.96-1.25)³⁶.

Merli M, et al (Italia, 2015); llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar la asociación entre el consumo de betabloqueantes y el desarrollo de peritonitis bacteriana en pacientes cirróticos descompensados, por medio de un diseño prospectivo de cohortes en el que se incluyeron a 400 pacientes de los cuales el 39% fueron usuarios de betabloqueantes en algún momento del periodo de seguimiento; observando que esta exposición farmacológica se consideró como un factor protector para la aparición de peritonitis bacteriana espontánea ($p = 0.001$; OR 0.46; IC 95%: 0.3-0.7); con un odds ratio y un intervalo de confianza inferior a la unidad ³⁷.

La Peritonitis Bacteriana Espontánea es una de las complicaciones que comprometen con mayor frecuencia a los pacientes con Cirrosis Hepática y una de sus principales causas de ingreso hospitalario; siendo responsable de una carga de morbilidad y mortalidad considerable así como de un importante costo sanitario y social; es en este sentido que la identificación de aquellas condiciones asociadas resulta de interés en particular si son factores potencialmente controlables. Tomando en cuenta que existe evidencia reciente que sostiene la influencia del consumo de propranolol en reducir la prevalencia e incidencia de esta infección y considerando que esta droga está indicada en la profilaxis primaria y secundaria de varices esofágicas; resulta de interés verificar si esta tendencia descrita en otros contextos se replica en nuestra población; considerando por otro lado que no existen estudios recientes en nuestro medio que valoren esta inquietud.

1.1. Identificación del Problema

En nuestro contexto sanitario; el Hospital Belén de Trujillo pertenece al sistema del Ministerio de Salud y constituye un centro de referencia a nivel local y regional ; y en relación a la atención de los pacientes con enfermedades hepáticas; cuenta con el Servicio de Gastroenterología, en el cual es posible ofrecer el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, en particular en relación a la complicación que es objeto de nuestro interés; así mismo en este contexto se aplica el procedimiento diagnóstico y terapéutico de paracentesis diagnóstica y terapéutica en el cual se realiza el diagnóstico definitivo en relación con la presencia de peritonitis bacteriana espontánea; habiendo sido identificados durante el periodo Enero – Diciembre 2015 un aproximado de 46 casos de esta infección.

1.2. Problema

¿Es el consumo de betabloqueantes (propranolol 40 mg) factor protector para peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos con varices esofágicas en el Hospital Belén de Trujillo?

1.3. Hipótesis (si corresponde)

Hipótesis nula (H₀):

El consumo de betabloqueantes no es factor protector para peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos con varices esofágicas en el Hospital Belén de Trujillo.

Hipótesis alterna (H_a):

El consumo de betabloqueantes es factor protector para peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos con varices esofágicas en el Hospital Belén de Trujillo.

1.4. Objetivos

Objetivos generales:

Determinar si el consumo de betabloqueantes (propranolol 40 mg) es factor protector para peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos con varices esofágicas en el Hospital Belén de Trujillo.

Objetivos específicos:

- Precisar la frecuencia de consumo de betabloqueantes (propranolol 40 mg) en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.
- Señalar la frecuencia de consumo de betabloqueantes (propranolol 40 mg) en pacientes cirróticos sin peritonitis bacteriana espontánea.
- Comparar la frecuencia de consumo de betabloqueantes (propranolol 40 mg) entre pacientes cirróticos con y sin peritonitis bacteriana espontánea.
- Contrastar las características sociodemográficas entre pacientes cirróticos con y sin peritonitis bacteriana espontánea.

II. MATERIAL Y METODO

2.1. Población Universo:

Pacientes con cirrosis hepática descompensada atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2012 – 2015.

Poblaciones de Estudio:

Pacientes con cirrosis hepática descompensada atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2012 – 2015 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

2.2 Criterios de selección:

Criterios de Inclusión: (Casos):

1. Pacientes con peritonitis bacteriana espontanea; mayores de 15 años; de ambos sexos; con ascitis; con historias clínicas completas.

Criterios de Inclusión: (Controles):

1. Pacientes sin peritonitis bacteriana espontanea; mayores de 15 años; de ambos sexos; con ascitis; con historias clínicas completas.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes con antecedente de peritonitis bacteriana espontánea; con aclorhidria; con leucemia, síndrome mielodisplásico, infección por virus de inmunodeficiencia adquirida, neutropenia, desnutrición severa; con exposición previa a: quimioterapia, corticoides a dosis elevadas, ciclofosfamida, azatrioprina.

2.3 Muestra:

Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada paciente con cirrosis hepática descompensada atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2012 – 2015 y que cumplieron con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente con cirrosis hepática descompensada atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2012 – 2015 y que cumplieron con los criterios de selección.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio³⁸.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = Proporción de casos que presentan el factor de riesgo.

p_2 = Proporción de controles que presentan el factor de riesgo.

r = Razón de número de controles por caso

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.09$ (Ref. 34)

$P_2 = 0.33$ (Ref. 33)

$R = 2$

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 63$$

CASOS: (Cirróticos con PBE) = 63 pacientes

CONTROLES: (Cirróticos sin PBE) = 63 pacientes

2.4 Diseño de Estudio

Tipo de estudio:

El estudio fue analítico, observacional, de casos y controles.

Diseño Específico:

		G1	O ₁
P	NR		
		G2	O ₁

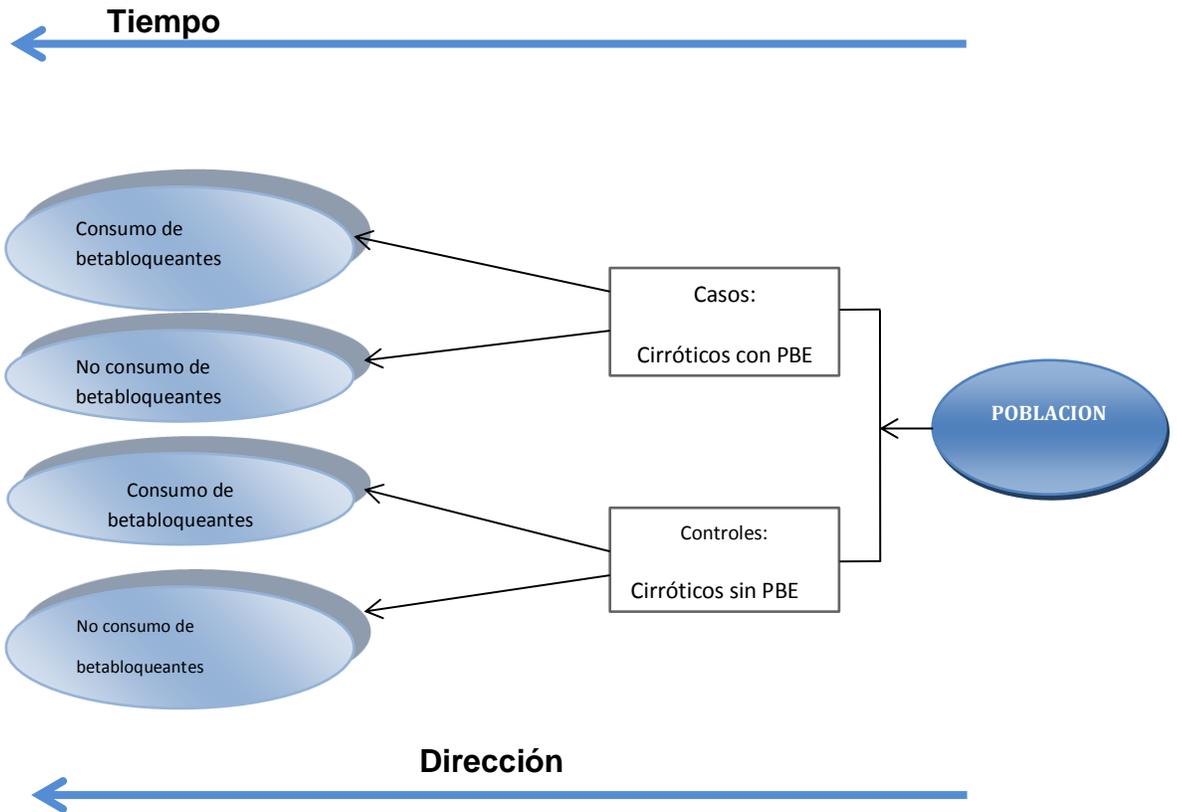
P: Población

NR: No randomización

G1: Cirróticos con PBE

G2: Cirróticos sin PBE

O₁: Consumo de betabloqueantes



PBE: Peritonitis bacteriana espontanea.

2.5 Variables y escalas de medición:

VARIABLE DEPENDIENTE:	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Peritonitis bacteriana espontanea	Cualitativa	Nominal	Valoración clínica	Si-No
INDEPENDIENTE: Consumo de betabloqueantes	Cualitativa	Nominal	Consumo de betabloqueantes 90 días previos a su abordaje.	Si - No
INTERVINIENTE				
Sexo	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Masculino – Femenino
Edad	Cuantitativa	Discreta	H. clínica	Años
Diabetes mellitus	Cuantitativa	Nominal	H. clínica	Si - No
Tiempo de enfermedad	Cuantitativa	Discreta	H. clínica	Años
Etiología alcohólica	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si-No
Hipoalbuminemia	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si - No

2.6 Definiciones operacionales:

Betabloqueantes: Grupo farmacológico de uso en el contexto de pacientes con cirrosis hepática descompensada e hipertensión portal, para la presente investigación se tomara en cuenta el consumo de propranolol por indicación médica como profilaxis primaria o secundaria en los últimos 90 días desde su ingreso al hospital³⁶.

Peritonitis Bacteriana Espontánea: Presencia de una cifra de polimorfonucleares (PMN) superior a 250/mm³ con o sin cultivo positivo en una muestra de líquido ascítico de un paciente con Cirrosis Hepática descompensada³⁷.

2.6.1 Procedimientos:

Ingresaron al estudio las pacientes con cirrosis hepática descompensada atendidas en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2012 – 2015 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección; se solicitó la autorización en el departamento académico correspondiente desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas para luego proceder a:

1. Realizar la captación de las historias clínicas de los pacientes según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio por muestreo aleatorio simple.

2. Recoger los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio: resultado de estudio de líquido ascítico y consumo a betabloqueantes; las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).
3. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
4. Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.7 Procesamiento y análisis de la información:

El registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS 22 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas.

Estadística Analítica

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2) para variables cualitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio:

Dado que fue un estudio que evaluará la asociación entre 2 variables a través de un diseño de casos y controles; se obtuvo el odds ratio (OR) que ofreció el consumo de betabloqueantes en relación al desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea.

Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		CIRROTICOS CON PBE	
		SI	NO
EXPOSICION A BETABLOQUEANTES	Si	a	b
	No	c	d

$$\text{Odds ratio: } a \times d / c \times b$$

2.8 Aspectos éticos:

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)³⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)⁴⁰.

III. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a una población de 126 pacientes cirróticos con varices esofágicas durante el periodo de estudio 2012 – 2015.

En la Tabla n° 1 se aprecia que únicamente la etiología alcohólica y la hipoalbuminemia se registran con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de pacientes con peritonitis bacteriana que en el grupo sin esta complicación; por lo que se puede afirmar que ambas variables se asocian con este desenlace.

En la Tabla n° 2 precisamos el grado de asociación que implica el consumo de betabloqueantes respecto al desenlace PBE; el cual se expresa como un odds ratio de 0.31; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística ($p < 0.01$); lo que permite afirmar que el uso de betabloqueantes es factor protector para PBE.

En la Tabla n° 3 se aprecia el análisis multivariado en el que se puede reconocer a través de la técnica de regresión logística la influencia de cada factor en un contexto más sistemático e integrado y con un mejor control de sesgos y a través de este se corroboran los hallazgos observado en el análisis bivariado al reconocer como factores de riesgo a la etiología alcohólica y a la hipoalbuminemia.

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2012-2015:

Características sociodemográficas	PBE (n=63)	Sin PBE (n=63)	Significancia
Edad :			
- Promedio	48.3	49.7	T student: 1.08 p>0.05
- D. estándar	17.1	18.5.	
Tiempo enfermedad:			
- Promedio	7.5	6.7	T student: 0.68 p>0.05
- D. estándar	3.1	2.5.	
Género :			
- Masculino	43(68%)	48(76%)	Chi cuadrado: 1.5 p>0.05
- Femenino	20(32%)	15(24%)	
Diabetes mellitus:			
- Si	8(13%)	6(10%)	Chi cuadrado: 1.38 p>0.05
- No	55(87%)	57 (90%)	
Etiología alcohólica:			
- Si	45(71%)	29(46%)	Chi cuadrado: 6.4 p<0.05
- No	18(29%)	34(54%)	
Hipoalbuminemia:			
- Si	47(75%)	31(49%)	Chi cuadrado: 5.7 p<0.05
- No	16(25%)	32(51%)	

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO–Archivo historias clínicas: 2012-

2015.

Tabla nº 2: Consumo de betabloqueadores en pacientes cirróticos con y sin peritonitis bacteriana espontanea en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2012-2015:

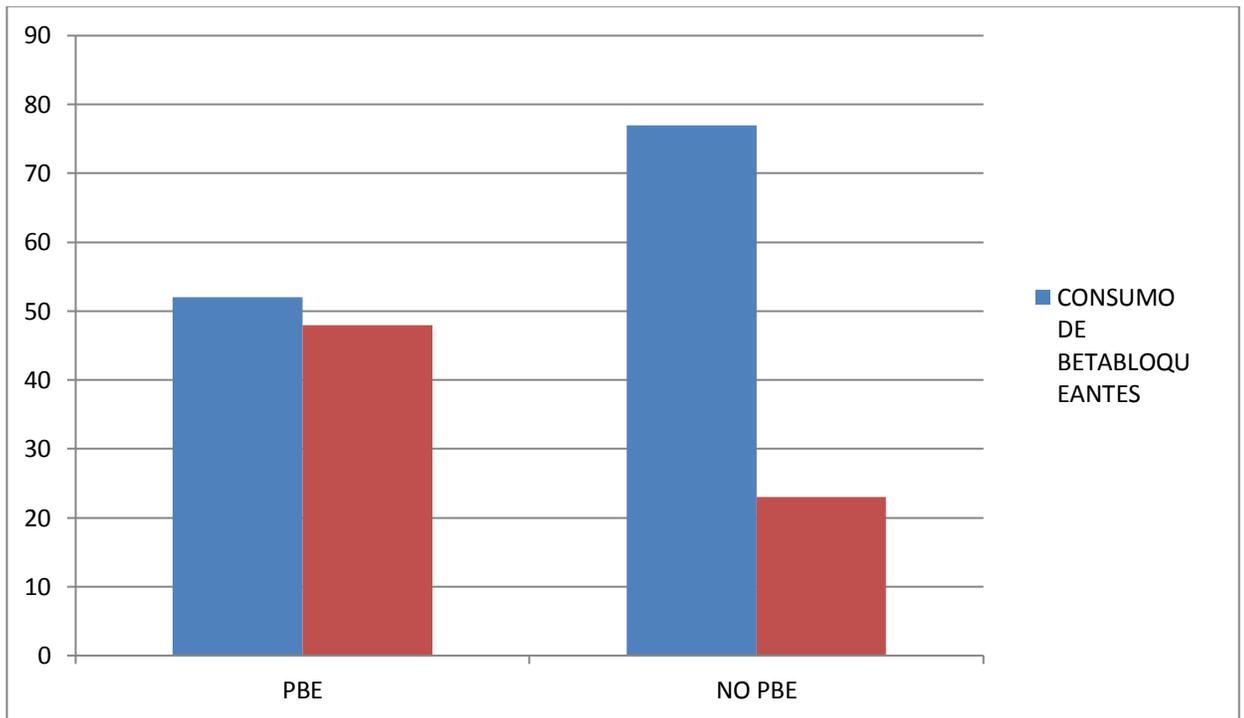
Consumo de betabloqueantes	PBE		Total
	Si	No	
Si	33 (52%)	49 (77%)	82
No	30 (48%)	14 (79%)	44
Total	63 (100%)	63 (100%)	126

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO–Archivo historias clínicas: 2012-2015.

- Chi Cuadrado: 9.3
- $p < 0.05$
- Odds ratio: 0.31
- Intervalo de confianza al 95%: (0.24; 0.78)

En el análisis se observa que el consumo de betabloqueante tiene efecto protector sobre la aparición de PBE a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio < 1 ; expresa esta misma protección a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% < 1 y finalmente expresa significancia de estas tendencias al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%; estas 3 condiciones permiten afirmar que el consumo de este fármaco es factor protector para PBE.

Gráfico N° 2: Consumo de betabloqueadores en pacientes cirróticos con y sin peritonitis bacteriana espontanea en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2012-2015:



La frecuencia de consumo de betabloqueantes en el grupo con PBE fue de 52% mientras que en el grupo sin PBE fue 77%.

Tabla n° 3: Análisis multivariado de los factores de riesgo para peritonitis bacteriana espontanea en cirróticos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2012-2015:

Variable				ORa	IC95%	
	B	Wald	Sig.		LI	LS
Etiología alcohólica	0.56	5.5	0.039	2.5	1.3 – 4.1	
Hipoalbuminemia	0.59	6.1	0.031	2.8	1.7 – 4.2	
Diabetes mellitus	0.46	2.2	0.086	2.3	0.8 – 3.7	
Género masculino	0.38	2.4	0.081	1.6	0.6 – 2.3	

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO–Archivo historias clínicas: 2012-2015.

En el análisis multivariado se corrobora como factores de riesgo para PBE a las variables etiología alcohólica e hipoalbuminemia.

IV. DISCUSION

Aunque la patogénesis exacta de la PBE aún no sido identificados, la translocación de bacterias de la luz entérica a los ganglios linfáticos mesentéricos y luego a la circulación sistémica probablemente desempeña un papel importante como un evento iniciador de PBE, porque resulta en colonización del líquido ascítico y una posterior reacción inflamatoria del peritoneo. Recientemente, estudios experimentales en modelos animales de hipertensión portal han sugerido que el propranolol puede reducir la incidencia de PBE, como resultado de un mayor tránsito intestinal y reducción de la translocación bacteriana del intestino a la circulación sistémica. El efecto del propranolol en la incidencia de PBE no se ha estudiado adecuadamente en humanos, aunque los betabloqueantes se prescriben comúnmente en pacientes cirróticos con varices esofágicas para prevención primaria o secundaria del sangrado variceal.

Respecto a las variables intervinientes para la asociación en estudio; se verificaron algunas características tales como edad, genero, tempo de enfermedad, diabetes mellitus, hipoalbuminemia y la etiología alcohólica de la cirrosis; encontrando que únicamente las 2 últimas se asociaron de manera directa con un incremento en el riesgo de PBE; estas constituyen asociaciones ya descritas en la literatura correspondiente a factores de riesgo para PBE; en este sentido nuestros hallazgos concuerdan con lo observado por **Senzolo M, et al**³⁵ en Reino Unido, en el 2011; **Bajaj J, et al**³⁶ en Norteamérica en el 2013 y **Merli M, et al**³⁷ en Italia en el 2015; quienes reconocen también la influencia de la hipoalbuminemia respecto al incremento en el riesgo de PBE.

En relación al análisis entre las variables de interés; se observa que la influencia del consumo de betabloqueantes es significativa y se caracteriza por una reducción en el riesgo de desarrollar PBE; al verificar que la frecuencia de consumo de betabloqueantes fue significativamente menor en el grupo que presentó esta complicación infecciosa; cabe precisar que la población escogida correspondió a cirróticos con diagnóstico endoscópico de varices esofágicas; en quienes es pertinente la indicación de uso de betabloqueantes en el contexto de profilaxis de sangrado variceal.

En relación a estudios previos podemos mencionar a **Cholongitas E, et al** en Grecia en el 2011 quienes encontraron que la frecuencia de esta infección de 18% en el grupo expuestos a betabloqueantes y de hasta 33% en el grupo no expuesto a betabloqueantes; siendo esta diferencia de significancia estadística ³³. Cabe mencionar las tendencias descritas por **Gonzalez B, et al** en España, en el 2011 quienes registraron que la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea fue de solo 22% en el grupo expuestos a betabloqueantes y fue de hasta 36% en el grupo de no expuestos, siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$)³⁴. Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó **Bajaj J, et al** en Norteamérica en el 2013 quienes en usuarios de betabloqueantes; tras un seguimiento de 3 años verificaron menor frecuencia de infecciones en los usuarios de betabloqueantes 4.8% en comparación con 13.7%; los no usuarios ($p < 0.05$)³⁶. Cabe precisar que en estudios previos las poblaciones en las que se valoraron la relación uso de betabloqueantes y el efecto protector sobre la PBE, presentaron características sociodemográficas y sanitarias muy distintas a la nuestra, en este sentido es posible reconocer por ello que la asociación entre las variables estudiadas se mantiene a pesar de las diferencias poblacionales evidentes.

Por otro lado tenemos el estudio de **Senzolo M, et al** en Reino Unido, en el 2011 quienes encontraron que el empleo de betabloqueantes en pacientes descompensados condicionó una reducción relativa de riesgo promedio de 12% en la frecuencia de Peritonitis Bacteriana Espontánea ($p < 0.05$)³⁵. Finalmente es de resaltar lo encontrado por **Merli M, et al** en Italia en el 2015 quienes observaron que esta exposición farmacológica se consideró como un factor protector para la aparición de peritonitis bacteriana espontánea ($p = 0.001$; OR 0.46; IC 95%: 0.3-0.7); con un odds ratio y un intervalo de confianza inferior a la unidad³⁷. La utilidad del presente estudio radica en la puesta en evidencia de un beneficio adicional a la prescripción ya protocolizada de los betabloqueantes en cuanto al control de la hipertensión portal, al reconocer su utilidad además como elemento de profilaxis en la aparición de peritonitis bacteriana espontánea; deja además abierta la posibilidad para explorar el efecto beneficioso de este grupo farmacológico respecto a la reducción de otras patologías responsables de sepsis en pacientes cirróticos además de la peritonitis bacteriana espontánea.

V. CONCLUSIONES

1.-La etiología alcohólica y la hipoalbuminemia se observaron con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea en comparación con los pacientes sin esta complicación.

2.-La frecuencia de consumo de betabloqueantes en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea fue de 52%.

3.-La frecuencia de consumo de betabloqueantes en pacientes cirróticos sin peritonitis bacteriana espontánea fue de 77%.

4.-El consumo de betabloqueantes es factor protector para peritonitis bacteriana espontánea con un odds ratio de 0.31 el cual fue significativo.

5.-En el análisis multivariado se corrobora como factores de riesgo para PBE a las variables etiología alcohólica e hipoalbuminemia.

VI. SUGERENCIAS

- 1.** Es conveniente corroborar los hallazgos registrados en el presente estudio, desarrollando nuevas investigaciones multicentricas prospectivas y que tomen en cuenta un tamaño muestral mas numeroso con la finalidad de verificar la significancia de esta asociacion de proteccion en un mayor contexto poblacional.
- 2.** Es necesario reconocer nuevas variables relacionadas con la aparición de peritonitis bacteriana espontanea en pacientes cirróticos con la finalidad de intentar modificar el curso natural de la enfermedad a fin de mejorar la calidad y expectativa de vida en estos pacientes.
- 3.** Resulta recomendable verificar los efectos alcanzados a través del uso de betabloqueantes de manera crónica en este tipo de pacientes con hepatopatía crónica con el fin de mejorar su indicación terapéutica y garantizar la efectividad de su aplicación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1.-Barreales M, Fernández I. Peritonitis bacteriana espontánea. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2011; 103(5): 255-263.

2.-Cardona A, H Guerra, Una mirada actual a la peritonitis bacteriana espontánea. Revista Colombiana de Gastroenterología 2015; 30(3): 315-324.

3.-Barreales M, Muñoz R, Fernández I. Profilaxis y tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea en el paciente cirrótico. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado 2012, 11(11): 671-674.

4.-Carvajal C, Contreras P, Covarrubias N. Evaluación de la realización de paracentesis en pacientes cirróticos ingresados a dos servicios de medicina interna de hospitales mediana complejidad. Revista de Gastroenterología del Perú 2014; 34(2): 121-125.

5.-Martínez Y, Yasells A, Abreu M. Atención de la ascitis y sus complicaciones en el paciente con cirrosis hepática. Revista Cubana de Medicina 2012; 51(1): 69-82.

6.-Catalina M. Rincón D, Noiseux C. Hipertensión portal. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado 2012; 11(11): 634-643.

7.-Guedes R, Kieling C, Matte U. Peritonite bacteriana espontânea: novas perspectivas. Revista da AMRIGS 2012; 56(3), 260-267.

8.-Valverde M, Menéndez J, Olivari D. Síndrome Hepatorrenal: abordaje clínico y estrategia terapéutica. Archivos de Medicina Interna 2014; 36(1): 17-27.

9.-Díaz J, Román R, Bustíos C. Cefazolina vs. Ciprofloxacino en la profilaxis de infecciones en pacientes cirróticos con sangrado digestivo. Revista de Gastroenterología del Perú 2011; 31(4): 319-323.

10.-Koh C, Heller T. Enfoque diagnóstico de la hipertensión portal. Clinical Liver Disease, 2013; 2(4): 5-12.

11.-Runyon B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. AASLD Practice Guideline, AASLD 2012; 3 (1): 5-8.

12.-Ratelle M, Perreault S, Villeneuve J. 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.

13.-Narula N, Tsoi K, Marshall J. Should albumin be used in all patients with spontaneous bacterial peritonitis?. Canadian Journal of Gastroenterology 2011; 25(7): 373.

14.-Lutz P, Nischalke H. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a cirrhotic liver. *World journal of hepatology* 2015; 7(3): 304.

15.-Mansour A, El-Rahman A, Besheer T. Prevalence and risk factors for spontaneous bacterial pleuritis in cirrhotic patients with hydrothorax. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2013; 62(3): 435-438.

16.-Hung T, Tsai C, Hsieh Y. The long-term mortality of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A 3-year nationwide cohort study. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26 (3): 159-62.

17.-Enomoto H, Inoue S, Matsuhisa A. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis and an in situ hybridization approach to detect an "Unidentified" pathogen. *International journal of hepatology*, 2014; 4 (1):5-7.

18.-Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61(2): 297-310.

19.-Shizuma T. Spontaneous Bacterial Peritonitis and Bacteremia in Patients with Liver Cirrhosis. *Journal of Medical Microbiology & Diagnosis*, 2014; 4 (1): 6-8.

20.-Lagadinou M. Bacterial infections in cirrhosis patients: a retrospective epidemiologic study in a greek university hospital. *Clinical Hepatology and Hepatitis Reports* 2015; 2(1): 1-7.

21.-Ruiz M. Respuesta a la terapia combinada vs monoterapia con betabloqueantes en profilaxis primaria de sangrado variceal en pacientes con cirrosis hepática. *Gen* 2011; 65(3): 187-193.

22.-Abralde J, Tandon P. The Use of Beta-Blockers in Advanced Cirrhosis—Where Do We Stand?. *Current Hepatology Reports* 2015; 14(1): 46-52.

23.-Torres C, Mata M. Prevención de las descompensaciones de la cirrosis. *Revista andaluza de patología digestiva* 2011; 34(1): 39-43.

24.-Seiberlich E, Sanches M, Morais B. Influence of preoperative propranolol on cardiac index during the anhepatic phase of liver transplantation. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 2015; 65(3): 170-176.

25.-Al-Ghamdi H. Carvedilol in the treatment of portal hypertension. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2011; 17(2): 155.

26.-Giannelli V, Lattanzi B, Thalheimer U. Beta-blockers in liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology* 2013; 27(1): 20.

27.-Gana J. Profilaxis primaria de várices esofágicas en pediatría. *Revista chilena de pediatría* 2011; 82(5): 381-387.

28.-Franchis R, Faculty B. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology* 2015; 63(3): 743-752.

29.-Tripathi D, Hayes P. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver International* 2014; 34(5): 655-667.

30.-Thevenot T, Cervoni J, Monnet E, Sheppard F. Is this really the end of beta-blockers in patients with cirrhosis and refractory ascites?. *Hepatology* 2011; 53(2): 715-716.

31.-Lo G. Effects of beta-blockers on survival for patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2011; 53(3): 1068-1069.

32.-Abid S, Ali S, Baig M. Is it time to replace propranolol with carvedilol for portal hypertension?. *World journal of gastrointestinal endoscopy* 2015; 7(5): 532.

33.-Cholongitas E, Papatheodoridis G, Manesis E. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: Is prophylactic propranolol therapy beneficial? *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 21(3):581-7.

34.-Gonzalez B, Guarner C, Villanueva C. Pharmacologic treatment of portal hypertension in the prevention of community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 18(1):49-55.

35.-Senzolo M, Cholongitas E, Burra P. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2011; 29(8):1189-93.

36.-Bajaj J, Ratliff S, Heuman D. Non-selective beta-blockers are not associated with serious infections in veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(4):407-14.

37.-Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int.* 2015;35(2):362-9.

38.-Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.

39.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2012.

40.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

ANEXOS

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____

1.3. Sexo: _____

1.4. tiempo de enfermedad: _____

1.5. Hipoalbuminemia: _____

1.6. Diabetes mellitus 2: _____

1.7. Etiología ALcoholica: _____

II. DATOS DE VARIABLE DEPENDIENTE:

Peritonitis bacteriana espontanea:

Si ()

No () Motivo de ingreso: _____

III. DATOS DE VARIABLE INDEPENDIENTE:

Consumo de betabloqueantes:

Si () No ()

Tipo de betabloqueante: _____

