

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



**Rifaximina con lactulosa comparada con lactulosa en el
tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos Hospital
Belén Trujillo**

Tesis para optar el Título de Médico Cirujano

AUTOR:

Brigitte Maryori Tarazona Soto

ASESOR:

Dr. Karen Janet Díaz Paz

Trujillo – Perú

2016

PRESENTACIÓN

Cumplimiento con el reglamento de grados y títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego presento la tesis titulada ***“Rifaximina con lactulosa comparada con lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos Hospital Belén Trujillo”***, elaborada con la finalidad de demostrar que la asociación de rifaximina con lactulosa es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos, debido a que la encefalopatía hepática es una de las complicaciones observadas con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis hepática, siendo una causa frecuente de hospitalización y asociando además una carga importante de mortalidad; resulta de interés incrementar el arsenal terapéutico respecto a esta complicación y considerando una alternativa de tratamiento resulta importante verificar la eficacia de la rifaximina en nuestra realidad.

La cual se somete a evaluación por el jurado para la obtención del Título de Médico Cirujano.

Dr. TOMAS GELDRES ALCÁNTARA
PRESIDENTE

Dra. ELENA CÁCERES ANDONAIRE
SECRETARIO

Dr. WALTER LLIQUE DIAZ
VOCAL

DEDICATORIA

*A Dios, por darme fortaleza cada
día para superar cada obstáculo.*

*A mi familia, por todo el amor,
el apoyo y la confianza de siempre.*

AGRADECIMIENTOS

*A mi madre, Rita por motivarme
y ser quien me muestra el buen camino,
enseñándome a crecer como persona, a respetar
la vida, a perseverar para alcanzar mis objetivos
y nunca dejar de soñar.*

*A mis abuelos, Gloria y Juan, y mi padre, José,
por compartir cada momento de mi vida y
apoyarme a cumplir mis metas.*

*A mi hermano Juan Antonio, por su amor y
por contagiarme de alegría y paciencia en
estos 7 años de carrera universitaria.*

TABLA DE CONTENIDOS

PORTADA	1
PRESENTACIÓN.....	2
PÁGINA DE DEDICATORIA.....	4
PÁGINA DE AGRADECIMIENTOS.....	5
TABLA DE CONTENIDOS.....	2
RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	32
RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS.....	40

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la asociación de rifaximina con lactulosa es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos del Hospital Belén de Trujillo.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo. La muestra fue de 84 historias clínicas de pacientes cirróticos descompensados por encefalopatía hepática, quienes se dividieron en 2 grupos: usuarios de rifaximina con lactulosa o de lactulosa.

Resultados: No existieron diferencias significativas en relación a la edad y género, entre el grupo usuario de rifaximina con lactulosa y el grupo usuario de lactulosa. El primer grupo tiene una estancia hospitalaria promedio de 9.8 días, significativamente menor que el promedio de estancia del segundo grupo (13.2 días). La frecuencia de mortalidad intrahospitalaria en el primer grupo fue de 5%, siendo significativamente inferior que en segundo grupo (17%).

Conclusiones: La asociación de rifaximina con lactulosa es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos.

Palabras Clave: Rifaximina, lactulosa, eficacia.

ABSTRACT

Objective: Demonstrate that the association of lactulose rifaximin is more effective than lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhotic of Belen Hospital of Trujillo.

Material and Methods: A study of analytical, observational, retrospective type of cohorts took place. The study population consisted of 84 clinical histories of cirrhotic patient decompensated hepatic encephalopathy; who they were divided into 2 groups: users with lactulose or rifaximin lactulose.

Results: There were no significant differences in relation to age, gender, between the user of rifaximin group and user lactulose lactulose group. The user of rifaximin and lactulose group has an average hospital stay of 9.8 days and this is significantly lower than the average user stays 13.2 days' lactulose group. The frequency of hospital mortality in the user group rifaximin and lactulose was 5% being significantly lower than the frequency of mortality in the user group with 17 % lactulose.

Conclusions: The association of rifaximin lactulose is more effective than lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhotic.

Keywords: Rifaximin, lactulose, effectiveness.

I. INTRODUCCION

1.1. Marco teórico:

La encefalopatía hepática (EH) es un cuadro clínico que comprende una gran variedad de trastornos neuropsicológicos, con manifestaciones en las áreas cognitiva, emocional, de la personalidad, de la actividad motora, de la memoria y de la conciencia, pudiendo llegar al coma. Aparece de manera episódica o continuada y se considera reversible, al menos en la mayoría de sus manifestaciones^{1,2,3}.

La causa central se encuentra en la afectación cerebral por productos de origen proteico, en su mayor parte procedentes de la digestión intestinal. Los síntomas conforman un cuadro característico, aunque no patognomónico. Es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática y su aparición supone la consideración de llevar a cabo un trasplante hepático^{4,5,6}.

Alrededor de 28% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica o cirrosis desarrolla encefalopatía durante el transcurso de la enfermedad y en una proporción de 84% es posible identificar alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas o mínimas. Esta elevada prevalencia, junto con la creciente incidencia de enfermedades hepáticas crónicas, hace suponer que la EH puede llegar a convertirse en un problema de salud pública, con cifras proyectadas al año 2020 de 1.5 millones de personas con cirrosis^{7,8,9}.

El mecanismo fundamental es la llegada al cerebro de sustancias capaces de alterar su función. En el caso de la cirrosis hepática, el mecanismo es mixto: déficit de la capacidad de depuración por parte del hígado (en algunos casos

agravado por episodios superpuestos: hepatitis víricas agudas, reactivación de infección vírica crónica, lesiones tóxicas) y que la sangre no pasa por el órgano debido a la circulación derivativa^{10,11}.

Después de la recuperación del primer episodio de EH puede mantenerse la ausencia de síntomas de manera indefinida, *encefalopatía episódica*, (especialmente si ha incidido un factor desencadenante que no se repite, como el tratamiento con sedantes). En otras ocasiones, y es lo más frecuente durante la evolución de los pacientes con cirrosis, aparecen episodios repetidos, separados por periodos de tiempo en los que no se identifican signos de encefalopatía (*episódica recurrente*) o se mantienen de modo continuado, aunque con oscilaciones del nivel de intensidad (*persistente*)^{12,13,14}.

Las características clínicas de la encefalopatía hepática incluyen un amplio rango de síntomas neuropsiquiátricos que van desde signos leves de alteración de la función cerebral hasta el coma profundo. Ninguno de estos síntomas es específico y su presencia simultánea con una enfermedad hepática crónica, no es suficiente para hacer el diagnóstico de encefalopatía hepática^{15,16}.

En el examen de la función motora se puede encontrar aumento del tono muscular, reducción de la velocidad de los movimientos, ataxia, deterioro postural o reflejos posturales, la presencia de movimientos anormales tales como el tremor y particularmente la asterixis^{17,18}.

El sistema de graduación clínica más utilizado para la encefalopatía hepática es el de West Haven; que valora estado de conciencia, la función intelectual y el comportamiento del paciente. **Grado 0:** falta de cambios detectables en la personalidad ó la conducta. **Grado I:** falta trivial de alerta, acortamiento del lapso de atención, trastornos de la suma y la resta, hipersomnio, insomnio, o inversión del patrón del sueño, euforia, depresión, o

irritabilidad, se puede detectar asterixis. **Grado II:** letargia o apatía, desorientación, conducta inadecuada, lenguaje tropeloso. **Grado III:** somnolencia pero puede despertarse, incapaz de realizar tareas mentales, desorientación en tiempo y espacio, confusión marcada, amnesia, ataques ocasionales de ira, lenguaje incomprensible. **Grado IV:** Coma con o sin respuesta a estímulos dolorosos^{19,20,21}.

El diagnóstico es clínico. La presencia de cualquier alteración relacionada con el comportamiento, la actividad motora o la conciencia debe hacer sospechar el comienzo de EH en pacientes previamente diagnosticados de cirrosis hepática; y en el caso de ausencia de antecedentes debe incluirse esta enfermedad entre los diagnósticos a confirmar^{22,23,24}.

La práctica de técnicas de imagen puede ser útil para descartar lesiones cerebrales sólo cuando se dude de la naturaleza de la alteración neurológica y, en este caso, tiene utilidad el hallazgo, mediante resonancia magnética (RM), de un aumento de la señal a nivel de los núcleos de la base, especialmente en globus palidus^{25,26}.

A pesar de que la EH es un cuadro bien conocido en la práctica clínica, todavía no hay evidencia definitiva sobre el efecto de la mayoría de las medidas terapéuticas propuestas. A pesar de todo, y una vez descartadas otras causas de encefalopatía, se acepta que hay tres medidas esenciales: a) identificar y eliminar, siempre que sea posible, el factor o factores desencadenantes, b) reducir la tasa de amoniemia, generalmente mediante inhibición de su producción y de la difusión desde el intestino, aunque se hayan propuesto otras posibilidades y c) mantener o mejorar, en su caso, el estado nutricional y la volemia del paciente^{27,28,29}.

Recientemente ha surgido evidencia de que la rifaximina (antibiótico mínimamente absorbible y que no precisa modificación de dosis de acuerdo con la función renal, derivado de la rifamicina) a dosis de 550 mg dos veces cada 24 horas (vía oral) disminuye significativamente la recidiva de EH en pacientes recuperados de un episodio previo y reduce la tasa de ingresos por encefalopatía, con efectos adversos similares a los que se registraron en el grupo que recibió placebo^{30,31,32}.

Indirectamente puede suponerse que también es superior a lactulosa, administrada simultáneamente a casi la totalidad de los pacientes incluidos³³.

1.2. Antecedentes:

Maclayton D, et al (Norteamérica, 2011), revisaron la efectividad y seguridad de la rifaximina en el tratamiento de la EH. Se incluyó toda la literatura primaria que abordaba la eficacia y seguridad de la rifaximina: 9 estudios abiertos y 4 estudios doble ciego que la comparan con los disacáridos no absorbibles o con otros antibióticos. Los valores de referencia más usados en estos estudios fueron los cambios en el índice de encefalopatía porto-sistémica (PSE) y la mejoría en el grado de EH. A pesar de las diferentes limitaciones de los estudios, la rifaximina demostró mayor eficacia que la lactulosa, misma eficacia que la paramomicina, y eficacia similar o superior a la neomicina. Además, se asoció a un menor número de hospitalizaciones, menor duración de las hospitalizaciones y menores gastos de hospitalización que el tratamiento con lactulosa³⁴.

Lawrence Q, et al (Norteamérica, 2011); llevaron a cabo un metanálisis de 14 estudios controlados y 3 estudios de cohorte, que comparan rifaximina con

placebo, con otros antibióticos o con disacáridos no absorbibles. La duración del tratamiento en estos estudios fue de 5 a 21 días. La dosis de rifaximina utilizada en la mayoría de estudios fue de 400 mg / 8 horas. Se encontró que la rifaximina es tan efectiva como otros antibióticos y puede ser más efectiva que los disacáridos no absorbibles. Los efectos secundarios fueron similares o menos frecuentes con rifaximina que con otros fármacos³⁵.

Jiang K, et al (China, 2008); desarrollaron un metanálisis que tenía como objetivo comparar los efectos de la rifaximina y los disacáridos no absorbibles en pacientes con EH. Se identificaron 7 estudios controlados, pero sólo 5, que implicaban 264 pacientes, cumplieron todos los criterios de inclusión. No había ninguna diferencia significativa entre rifaximina y los disacáridos no absorbibles en cuanto a mejoría en pacientes con EH RR de 0.98 (IC 95%: 0.85-1.13; P= 0.74) para la EH aguda (n=157 pacientes) y de 0.87 (IC 95%: 0.40-1.88; P =0.72) para la EH crónica (n=96 pacientes), respectivamente. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas a favor de rifaximina en dolor abdominal (RR= 0.28; IC 95%: 0.08-0.95; P= 0.04). La conclusión fue que la rifaximina no es superior a los disacáridos no absorbibles, pero se puede tolerar mejor³⁶.

Bass N, et al (Norteamérica, 2010); realizaron un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, y controlado con placebo para evaluar la eficacia de rifaximina para la prevención de episodios recurrentes de encefalopatía hepática clínica en cirróticos; se permitía durante el periodo de estudio el uso de lactulosa concomitante. Un total de 299 pacientes se asignaba aleatoriamente para recibir rifaximina a una dosis de 550 mg dos veces al día (140 pacientes) o placebo (159 pacientes) durante 6 meses. Más de un 90% de los pacientes en cada grupo también recibieron lactulosa durante el periodo de estudio (31,4 gr en el grupo de rifaximina y 35,1 gr en el grupo de placebo). Durante el periodo de estudio, la incidencia de encefalopatía hepática recurrente, clínica, se reducía

significativamente en el grupo de rifaximina en comparación con el placebo (31 de 140 pacientes [22.1%] en frente en 73 de 159 [45.9%], $P < 0.001$). Además, la necesidad de hospitalización por encefalopatía también fue menor en el grupo de rifaximina³⁷.

Sanyal A, et al (España, 2012); demostraron que la rifaximina produce una reducción media de la concentración de amonio venoso significativamente superior al placebo (cambio medio desde basal: $-5,7$ vs $-1,2$ $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,0391$)). Los pacientes con un nuevo episodio de EH tenían concentración de amonio venoso significativamente superior (TWA media: 102 vs 85 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente ($p=0,0079$)), existiendo una correlación significativa entre concentración amonio venoso y aparición EH, con una buena capacidad predictiva (Coeficiente correlación de Spearman: $0,22$ ($p=0,0005$), Curva ROC: $0,64$ (IC95%: $0,57-0,72$)³⁸.

1.3. Justificación:

Tomando en cuenta lo mencionado anteriormente queda claro que la encefalopatía hepática es una de las complicaciones observadas con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis hepática, siendo una causa frecuente de hospitalización y asociando además una carga importante de mortalidad; en este sentido resulta de interés incrementar el arsenal terapéutico respecto a esta complicación y considerando que actualmente la rifaximina es una alternativa de tratamiento que está al alcance de los pacientes cirróticos expuestos a esta patología y considerando que según la evidencia mostrada la rifaximina es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de la encefalopatía hepática, tiene un mejor perfil de tolerancia, es más eficaz en reducir los niveles de amonio en sangre y mejora la calidad de vida de los pacientes; que además el tratamiento con rifaximina se asocia a un menor número de hospitalizaciones, menor

duración de las hospitalizaciones y menores gastos de hospitalización que la lactulosa; resulta de interés verificar la eficacia de la rifaximina en nuestra realidad es por ello que nos planteamos la siguiente interrogante:

1.4. Formulación del problema científico:

¿Es la asociación de rifaximina con lactulosa más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos del Hospital Belén de Trujillo?

1.5. Hipótesis

Hipotesis nula:

La asociación de rifaximina con lactulosa no es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos del Hospital Belén de Trujillo.

Hipotesis alternativa:

La asociación de rifaximina con lactulosa es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos del Hospital Belén de Trujillo.

1.6.Objetivos

General:

Demostrar que la asociación de rifaximina con lactulosa es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos del Hospital Belén de Trujillo.

Específicos:

Comparar la edad, género entre el grupo usuario de rifaximina con lactulosa y el grupo usuario de lactulosa.

Determinar y comparar el promedio de estancia hospitalaria en el grupo usuario de rifaximina con lactulosa y el grupo usuario de lactulosa.

Precisar y comparar la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria en el grupo usuario de rifaximina con lactulosa y el grupo usuario de lactulosa.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1.Población Universo:

Historias Clínicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Hepática en el Hospital Belén de Trujillo.

2.2.Poblaciones de Estudio:

Historias Clínicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Hepática complicados con Encefalopatía Hepática en el Hospital Belén de Trujillo.

Criterios de inclusión (Grupo 1):

Historias Clínicas completas de pacientes en tratamiento con rifaximina y lactulosa; mayores de 15 años; de ambos sexos.

Criterios de inclusión (Grupo 2):

Historias Clínicas completas de pacientes en tratamiento con lactulosa; mayores de 15 años; de ambos sexos.

Criterios de exclusión:

Pacientes con hepatopatía crónica de etiología tumoral; con deterioro neurológico previo por secuela de enfermedad crónica: cerebrovascular, tumoral, infecciosa; con deterioro neurológico agudo coexistente: cerebrovascular, metabólico, infeccioso; mayores de 75 años; con historia de demencia de cualquier etiología y con trastornos psiquiátricos: depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar.

2.3. Muestra:

Historias Clínicas de pacientes diagnosticados con Cirrosis Hepática complicados con Encefalopatía Hepática en el Hospital Belén de Trujillo durante los años 2011 y 2015.

2.3.1. Unidad de Análisis

Historias Clínicas de pacientes diagnosticados con Cirrosis Hepática complicado con Encefalopatía Hepática en el Hospital Belén de Trujillo.

2.3.2. Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente diagnosticado con Cirrosis Hepática complicado con Encefalopatía Hepática en el Hospital Belén de Trujillo durante los años 2011 y 2015 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

2.3.3. Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la formula estadística para 2 comparaciones de 2 proporciones³⁹:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

p_1 = Proporción de los casos con rifaximina y lactulosa que alcanzo el desenlace esperado.

P^2 = Proporción de los controles con lactulosa que alcanzo el desenlace esperado.

n = Número de casos

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

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

$P_1 = 0.20^{37}$.

$P_2 = 0.48^{37}$.

Bass N, et al en Norteamérica en el 2010 encontraron que en el grupo usuario de rifaximina y lactulosa presentaron estancia prolongada en el 20% mientras que en el grupo usuario de lactulosa presentaron estancia prolongada hasta el 48%

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 42$$

CASOS 1: (Pacientes tratados con rifaximina mas lactulosa) = 42 pacientes

CONTROLES 2: (Pacientes tratados con lactulosa) = 42 pacientes.

2.4. Diseño de Estudio

Este estudio correspondió a un diseño analítico, casos y controles, retrospectivo.

G1	O1, O2
P	R
G2	O1, O2

P: Población.

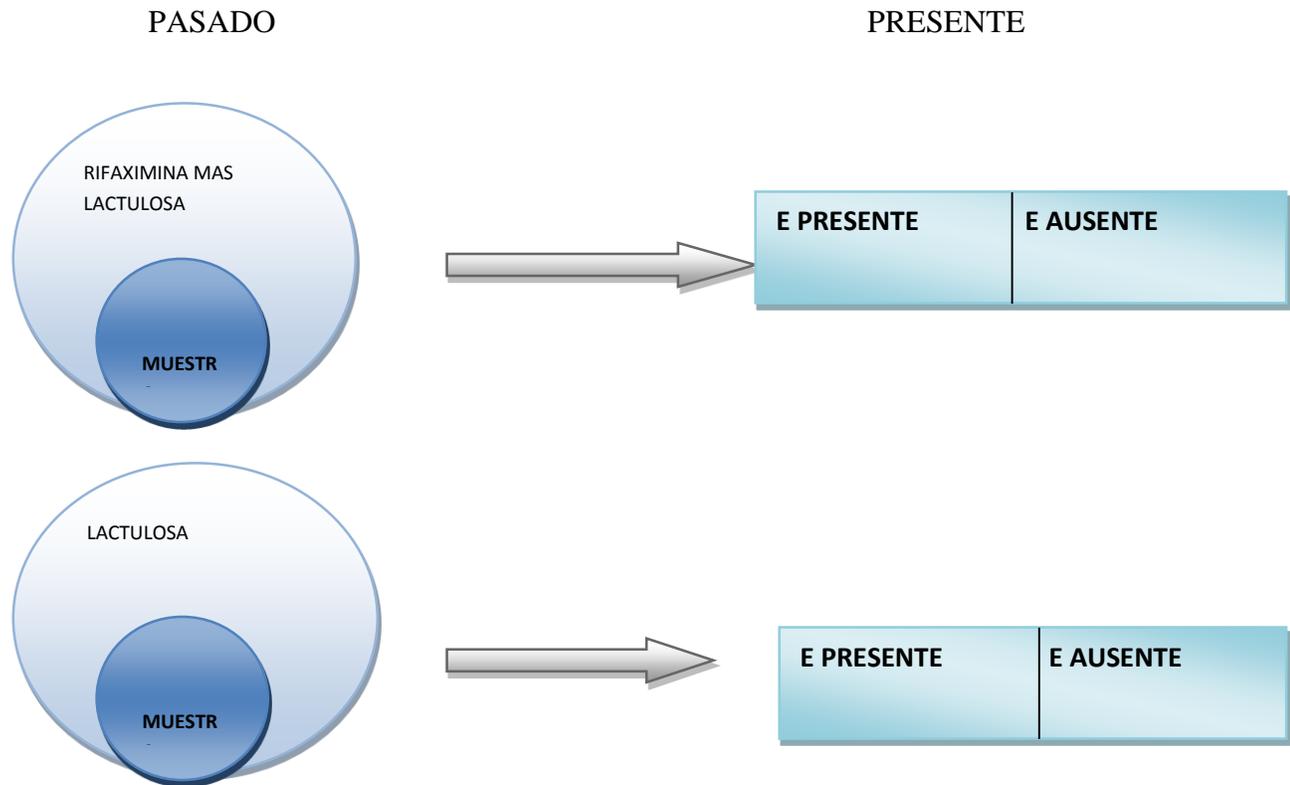
R: Randomización.

G1: Pacientes tratados con rifaximina mas lactulosa

G2: Pacientes tratados con lactulosa

O1: Estancia hospitalaria

O2: Mortalidad



E: Eficacia.

2.5. Variables y escalas de medición:

VARIABLE DEPENDIENTE:	TIPO	ESCALA	INDICAD ORES	INDICES
Encefalopatía Hepática	Cualitativa	Ordinal	H. clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Grado 0 - Grado I - Grado II - Grado III - Grado IV
INDEPENDIENTE: Estrategia terapéutica	Cualitativa	Nominal	H. clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Rifaximina mas lactulosa - Lactulosa

2.6. Definiciones operacionales:

- **Eficacia:** Se valoró en la presente de investigación por medio del registro de la estancia hospitalaria en días y la frecuencia de mortalidad hospitalaria, en cada grupo de estudio³⁵.
- **Estancia hospitalaria:** Corresponde al número de días de internamiento hospitalario desde el ingreso del paciente hasta el momento de su alta, independientemente de su condición de supervivencia³⁶.

- **Mortalidad**: Corresponde al fallecimiento del paciente por causas directamente relacionadas con la encefalopatía hepática, durante cualquier momento de su permanencia hospitalaria³⁶.

- **Estrategia terapéutica**: Corresponde al tipo de tratamiento empleado para resolver el cuadro clínico de encefalopatía hepática, que comprenden el uso de 2 esquemas de tratamiento: Esquema 1: Rifaximina 400 mg cada 8 horas por 5 días más Lactulosa 3.33 g/5 cc 20 mililitros cada 8 horas por 5 días o Esquema 2: Lactulosa 3.33 g/5 cc 20 mililitros cada 8 horas por 5 días³⁷.

2.7. Procedimientos:

Se solicitó la autorización en el departamento académico correspondiente desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas , se ingresaron al estudio las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con Cirrosis Hepática complicado con Encefalopatía Hepática en el Hospital Belén de Trujillo durante los años 2011 y 2015 y que cumplieron con los criterios de selección (84 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 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.

2.8. Procesamiento y análisis de la información:

El registro de datos que están consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 23.0, los que luego serán presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

2.9. Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos los cuales se presentan en cuadros de entrada simple y doble,

Estadística Analítica:

Se hizo uso de la prueba estadística chi cuadrado para las variables cualitativas y la prueba t de student en el análisis cuantitativo, para verificar la significancia estadística de las asociaciones entre las variables en estudio, las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Se obtuvo el riesgo relativo para la correspondiente estrategia terapéutica en cuanto a su relación con efectividad en pacientes con encefalopatía hepática; si este es mayor de 1 se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95%.

		EFFECTIVIDAD	
		SI	NO
ESTRATEGIA TERAPEUTICA	RIFAXMINA MAS LACTULOSA	a	b
	LACTULOSA	c	d

RIESGO RELATIVO: $a \times (c + d) / c \times (a + b)$

2.10 Aspectos éticos:

La presente investigación contara con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que es un estudio de cohortes retrospectivas en donde solo se recogerán datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)⁴⁰ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)⁴¹.

III. RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Belén de Trujillo durante los años 2011 - 2015:

Características	Rifaximina y lactulosa (n=42)	Lactulosa (n=42)	Significancia
Edad: - Promedio - Rango	57.1 (34-62)	54.3 (37- 64)	T student: 0.97 p>0.05
Sexo: - Masculino - Femenino	26(62%) 16(38%)	22(52%) 20(48%)	Chi cuadrado: 2.24 p>0.05

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2011 -2015.

Tabla N° 02: Comparación del promedio de estancia hospitalaria (días) entre el grupo usuario de rifaximina con lactulosa y el grupo usuario de lactulosa. Hospital Belén de Trujillo periodo 2011- 2015:

Estancia hospitalaria	Estrategia		T de student	p
	Rifaximina y lactulosa (n=42)	Lactulosa (n=42)		
Promedio	9.8	13.2	2.46	<0.01
Desviación estandar	3.4	3.9		

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2011 -2015.

En este análisis se comparan los promedios de estancia hospitalaria; el grupo usuario de rifaximina y lactulosa tiene un promedio de estancia menor que el grupo usuario de lactulosa y a través de la prueba t de student se verifica que esta diferencia es significativa.

Tabla N° 3: Comparación de mortalidad intrahospitalaria entre el grupo usuario de rifaximina con lactulosa y el grupo usuario de lactulosa. Hospital Belén de Trujillo periodo 2011-2015:

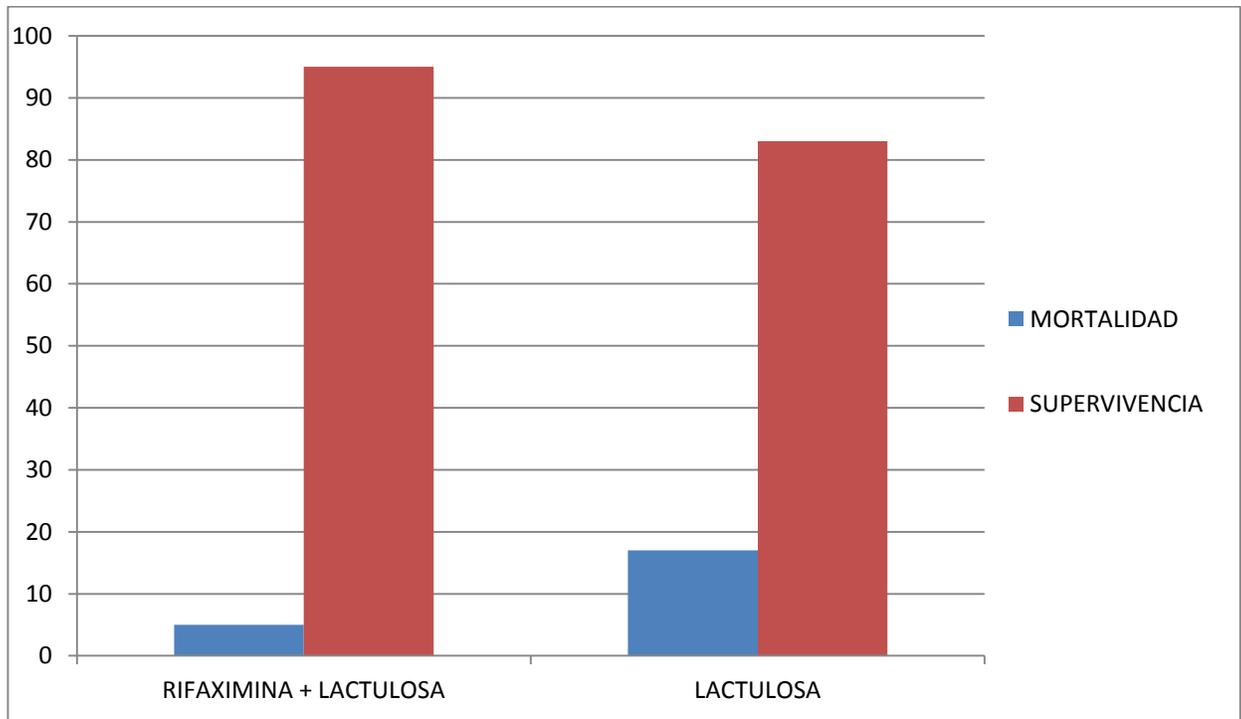
Estrategia	Mortalidad		Total
	Si	No	
Rifaximina + lactulosa	2 (5%)	40 (95%)	42
Lactulosa	7 (17%)	35 (83%)	42
Total	9 (100%)	75 (100%)	84

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2011 -2015.

- Riesgo relativo: 0.29
- Chi Cuadrado: 4.2
- $p < 0.05$
- Intervalo de confianza al 95%: (0.13; 0.89)

En el análisis se observa que la estrategia rifaximina + lactulosa tiene efecto protector respecto a mortalidad a nivel muestral, lo que se traduce en un RR >1; expresa esta misma tendencia a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% por debajo de 1 y finalmente expresa significancia, al verificar que p es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta combinación de fármacos reduce el riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Tabla N° 1: Comparación de mortalidad intrahospitalaria entre el grupo usuario de rifaximina con lactulosa y el grupo usuario de lactulosa. Hospital Belén de Trujillo periodo 2011- 2015:



La frecuencia de mortalidad en el grupo rifaximina mas lactulosa fue de 5% mientras que en el grupo lactulosa fue 17%.

IV. DISCUSION

Este estudio muestra que la combinación de rifaximina con lactulosa fue más eficaz comparada con lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos, reflejado en una disminución de la estancia hospitalaria en los pacientes comparados con los de lactulosa como monoterapia. Similares resultados se obtuvieron en cuanto a la mortalidad, la combinación rifaximina y lactulosa fue significativamente menor comparado con lactulosa sola.

En la Tabla N° 1 podemos observar algunos datos sin identificar diferencias significativas en ambos grupos de estudio; todo lo cual caracteriza uniformidad. Estos hallazgos son coincidentes con los descrito por **Maclayton D, et al.** (Norteamérica en el 2011), **Lawrence Q, et al.** (Norteamérica en el 2011) **Bass N, et al.** (Norteamérica en el 2010), en los cuales no se registran diferencia respecto a género entre los pacientes expuestos a uno u otro esquema de tratamiento^{34,35,36}.

En la Tabla N° 2 se comparan los promedios de estancia hospitalaria entre ambos grupos de estudio; haciendo uso del test estadístico t de student, el cual verifica que los promedios de estancia en los pacientes según el tratamiento recibido son significativamente distintos ($p < 0.01$).

En relación podemos mencionar a **Maclayton D,po et al.,** en este caso el estudio se realizó en un entorno socioeconómico y hospitalario distinto al de nuestra población con un tamaño muestral claramente superior al nuestro con similares variables en investigación en donde se aprecia una similitud que la de nuestra investigación en relación al tiempo de estancia hospitalaria³⁴.

En la Tabla N° 3 precisamos el efecto que conlleva el empleo de la combinación de rifaximina más lactulosa en relación a mortalidad intrahospitalaria, lo cual nos permite afirmar que esta combinación de fármacos reduce el riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Por otro lado tenemos el estudio de **Lawrence Q, et al**, quienes llevaron a cabo un metanálisis de 14 estudios controlados y 3 estudios de cohorte; se encontró que la rifaximina es tan efectiva como otros antibióticos y puede ser más efectiva que los disacáridos no absorbibles. En este caso el estudio se desarrolla en un contexto poblacional bastante diferenciado e incluyendo un tamaño muestral más numeroso, se observa tanto a nivel muestral como poblacional en términos de efectividad que es coincidente con nuestros hallazgos³⁵.

Cabe mencionar el meta-análisis por **Jiang K, et al**, tenía como objetivo comparar los efectos de la rifaximina y los disacáridos no absorbibles en pacientes con EH. Demostrando que no había ninguna diferencia significativa entre rifaximina y los disacáridos no absorbibles en cuanto a mejoría en pacientes con EH ($p > 0.05$); pero se encontraron diferencias significativas a favor de rifaximina en dolor abdominal ($p = 0.04$). Aun cuando en términos de población y tamaño muestral se aprecian diferencias en comparación con nuestro estudio, lo mismo respecto al diseño, se llega finalmente a asignar su efectividad en el tratamiento de encefalopatía hepática³⁶.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó **Bass N, et al**, quienes realizaron un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 299 pacientes se asignaba aleatoriamente para recibir rifaximina

o placebo; observando que la incidencia de encefalopatía hepática recurrente, clínica, se reducía significativamente en el grupo de rifaximina en comparación con el placebo ($p < 0.001$)³⁷. Respecto a esta investigación encontramos se toman en cuenta las mismas variables que en nuestra serie en la comparación de tratamientos y se verifica la utilidad del empleo de rifaximina respecto al uso de lactulosa.

V. CONCLUSIONES

1. La asociación de rifaximina con lactulosa es más eficaz que la lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos.
2. No existieron diferencias significativas en relación a la edad, género entre el grupo usuario de rifaximina con lactulosa y el grupo usuario de lactulosa.
3. El grupo usuario de rifaximina y lactulosa mostró una estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria significativamente menor que el grupo usuario de lactulosa.
4. El grupo usuario de rifaximina y lactulosa mostró una mortalidad intrahospitalaria significativamente menor que el grupo usuario de lactulosa.

VI. RECOMENDACIONES

1. La presencia de las asociaciones encontradas entre las estrategias farmacológicas evaluadas y los desenlaces observados debieran ser tomados en cuenta en la práctica clínica diaria por el personal médico pertinente al decidir el tratamiento más apropiada en este grupo de pacientes.
2. Dada la importancia de confirmar las asociaciones descritas en la presente investigación en otras poblaciones de nuestra localidad, se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra, prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez en poblaciones mas numerosas.
3. Nuevos desenlaces de la relación costo beneficio y la variación del grado de encefalopatía hepática; deberían ser tomados en cuenta para la comparación de ambas estrategias en posteriores estudios.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Garcia G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*.2012;51(7): 1445-9.
2. -Segura J, Gandarillas A, Domínguez Berjón F, Soto M, López L, Marta I, et al. Chronic liver disease and cirrhosis mortality and social deprivation: a spatial analysis in small areas of Madrid region. *Nutr Hosp*. 2011;25(4):597-605.
3. -Fajardo M, Arce M, Medina Y, Esteva L, Osorio M. Comportamiento de la cirrosis hepática en el hospital “Arnaldo Milián Castro” de julio de 2007 a marzo de 2009. *MediSur*. 2011;8(4):40-8.
4. Malpica A, Ticse R, Salazar M, Cheng L, Valenzuela V, Huerta T. Mortalidad y readmisión en pacientes cirróticos hospitalizados en un hospital general de Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. *Rev Gastroenterol Peru*. 2013;33(4):301-5.
5. Bustíos C, Dávalos M, Román R, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM ES-SALUD. *Rev Gastroenterol Perú*.2011;27(3):238-45.
6. Berman K, Tandra S, Forssell K, Vuppalanchi R, Burton J Jr, Nguyen J, et al. Incidence and predictors of 30-day readmission among patients hospitalized for advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9 (3):254-9.
7. Runyon B. A primer on detecting cirrhosis and caring for these patients without causing harm. *Int J Hepatol*. 2011; 4 (12): 15-23.

8. Wong E, Cheung A, Leung M, Yam C, Chan F, Wong F, et al. Unplanned readmission rates, length of hospital stay, mortality, and medical costs of ten common medical conditions: a retrospective analysis of Hong Kong hospital data. *BMC Health Serv Res.* 2011;17;11:149.
9. Claudio L, Toledo A. Liver cirrhosis: Some complications preventive measures. *Rev Med Clin Condes.* 2011;21(5):757-63.
10. Udell J, Wang C, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA.*2012;307:832-42.
11. Lefton H, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am.* 2010;93:787-99.
12. Kanwal F, Hoang T, Kramer J. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2011;140:1182-8.
13. De Franchis R, Baveno V. Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2011;53:762-8.
14. O'Shea R, Dasarathy S, McCullough A. Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2011;51:307-28.
15. Runyon B. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2012;49:2087-107.

16. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores--where are we and where should we go? *J Hepatol* 2011; 41: 344-50.
17. Myers R, Quan H, Hubbard J, Shaheen A, Kaplan G. Predicting in-hospital mortality in patients with cirrhosis results differ across risk adjustment methods. *Hepatology*. 2012;49(2):568-77.
18. Biselli M, Gitto S, Gramenzi A, Di Donato R, Brodosi L. Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for orthotopic liver transplant: Which is the winner? *Liver transplantation*. 2011; 16 (8): 964-73.
19. Zipprich A, Garcia G, Rogowski S, Fleig W, Seufferlein T, Dollinger M. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*.2012;32:1407-14.
20. Vilar E, Calzadilla L, Arus E. Application of a biochemical and clinical model to predict individual survival in patients with end-stage liver disease. *World Journal of Gastroenterol*. 2011; 15 (22):2768-77.
21. Bismuth M, Funakoshia N, Cadranel J, Blanca P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management *European J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:8-22.
22. Bersagliere A, Raduazzo I, Nardi M, Schiff S, Gatta A, Amodio P. Induced hyperammonaemia may compromise the ability to generate restful sleep in patients with cirrhosis. *Hepatology*. *Hepatología*. 2012;3:869-78.

23. Romero M, Jover M, del Campo J, Royo J, Hoyas E, Galán J. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;153:281-8.
24. Mardini H, Smith F, Record C, Blamire A. Magnetic resonance quantification of water and metabolites in the brain of cirrhotics following induced hyperammonaemia. *J Hepatol.* 2011;54:1154-60.
25. Sofroniew M, Vinters H. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2012; 119:7-35.
26. Riordan S, Williams R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2011; 362: 1140-2.
27. Shawcross D, Shabbir S, Taylor N, Hughes R. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2012; 51:1062-9.
28. Shawcross D, Sharifi Y, Canavan J, Yeoman A, Abeles R, Taylor N. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol.* 2011; 54:640-9.
29. Wakim-Fleming J. Hepatic encephalopathy: suspect it early in patients with cirrhosis. *Cleve Clin J Med* 2011;78(9):597-605.
30. Randolph CH, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liv Int.* 2011;29:629-35.

31. Mittala VV, Sharmaa BCh, Sharmab P, Sarina SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:725-32.
32. Luo M, Lia L, Lub ChZ, Caoc WK. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23:1250-7.
33. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:662-71.
34. Maclayton D, Eaton A. Rifaximin for treatment of hepatic encephalopathy. *Annals of Pharmacotherapy* 2011; 4 (3): 2-5.
35. Lawrence K, Klee J. Rifaximin is equally or more effective than other antibiotics and lactulose for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2011; 28: 1019-32.
36. Jiang Q, Jiang X, Zheng M, Jiang L, Chen Y, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20 (11): 1064-70.
37. Bass N, Mullen K, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy C et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-81.
38. Sanyal A, Bass N, Poordad F, Sheikh M, Mullen K, Sigal S. Rifaximin decreases venous ammonia concentrations and time-weighted average ammonia concentrations correlate with overt hepatic encephalopathy (HE) as assessed by Conn score in a 6-month study. *J Hepatol* 2012; 52: 84- 95.

39. Kleinbaum D. Statistics in the health sciences: Survival analysis. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
40. 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.
41. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

ANEXO

ANEXO N° 01

Rifaximina con lactulosa comparada con lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática en cirróticos del Hospital Belén de Trujillo.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N° HC.....

I. DATOS GENERALES:

1.1 Numero de historia clínica:_____

1.2 Edad:_____

1.3 Sexo:_____

II. DATOS DE VARIABLE DEPENDIENTE:

Estancia hospitalaria en días: _____

Mortalidad: Si () No ()

III. DATOS DE VARIABLE INDEPENDIENTE

Estrategia terapéutica:

Rifaximina mas lactulosa ()

Lactulosa ()