

**ARTÍCULO ORIGINAL**

Efectividad de dos esquemas antibióticos empleados como profilaxis secundaria en peritonitis bacteriana espontánea

Effectiveness of two antibiotic therapy regimens used as secondary prophylaxis in spontaneous bacterial peritonitis

María de Fátima Higuera-de la Tijera,¹ Alfredo Israel Servín-Caamaño,² Juan Miguel Abdo-Francis,³ Aurora Serralde Zúñiga,¹ Elvira Graciela Alexanderson-Rosas,² José Luis Pérez-Hernández.¹

Resumen

Introducción: La recurrencia acumulada a un año de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es elevada, alrededor de 70%. El empleo de antibióticos (profilaxis secundaria) reduce el riesgo de recurrencia. El norfloxacin (NFX) es de primera elección. Otros esquemas utilizados para profilaxis primaria no han sido ampliamente evaluados para profilaxis secundaria.

Objetivo: Comparar dos esquemas antibióticos en pacientes que reciben profilaxis secundaria para PBE.

Métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo en el que se seleccionaron en forma aleatoria 1000 expedientes de pacientes que acudieron a consulta entre enero de 2008 a diciembre de 2009, encontrando 319 que señalaban diagnóstico de cirrosis y ascitis más un primer evento de PBE. Se incluyeron en el análisis 209 expedientes de pacientes que hubieran recibido profilaxis secundaria con NFX 400 mg por vía oral una vez al día o CPX 750 mg por vía oral una vez por semana, al menos durante seis meses consecutivos posterior al egreso hospitalario por el evento inicial de PBE. Se verificó la recurrencia de PBE durante el primer año posterior al tratamiento.

Resultados: En cuanto al antibiótico empleado para profilaxis secundaria, 135 (64.6%) recibieron NFX y 74 (35.4%) CPX. De los 209 pacientes, 153 (73.2%) se mantuvieron libres de recurrencia y 56 (26.8%) presentaron recurrencia de PBE a pesar de haber cumplido con el esquema de profilaxis secundaria. De los pacientes que presentaron recurrencia de PBE 35 (26%) se encontraban en profilaxis con NFX y 21 (28%) se encontraban en profilaxis con CPX ($p = 0.70$).

¹Servicio de Gastroenterología, Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA).

²Servicio de Medicina Interna, Unidad 108.

³Dirección General Adjunta Médica.

Hospital General de México. México, D.F.

Correspondencia: Dr. M. F. Higuera de la Tijera. Dr. Balmis 148 Edif 107. México, D. F. Correo electrónico: fatimahiguera@yahoo.com.mx.

Conclusiones: Para profilaxis secundaria, tanto en esquema a base de NFX, como el esquema con CPX resultaron ser igualmente efectivos.

Palabras clave: Palabras clave: Peritonitis bacteriana espontánea, recurrencia, profilaxis secundaria, norfloxacino, ciprofloxacino, México.

Abstract

Introduction: The cumulative one year recurrence for spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is as high as 70%, nevertheless, several studies have shown that the use of antibiotics for secondary prophylaxis reduces the risk of recurrence. Norfloxacin (NFX) is the first choice antibiotic. Other regimens used for primary prophylaxis, before a first episode of peritonitis, have not been extensively evaluated for secondary prophylaxis.

Objective: To compare two antibiotic therapy regimens in patients receiving secondary prophylaxis for SBP.

Methods: Retrospective study of 1000 randomly selected medical records of patients seen between January 2008 to December 2009, 319 reported a diagnosis of cirrhosis and ascites plus a first event of SBP. In the analysis were included 209 medical records of patients who had received secondary prophylaxis with NFX 400 mg orally once a day or ciprofloxacin (CPX) 750 mg orally once a week for at least 6 consecutive months after hospital discharge for a initial event of SBP. We checked for recurrence of SBP during the first year after treatment.

Results: One hundred and thirty five (64.6%) received NFX and 74 (35.4%) CPX. Of the total 209 patients, 153 (73.2%) remained free from recurrence and 56 (26.8%) had recurrence of SBP despite compliance with the secondary prophylaxis regimen. Of the patients who had recurrence of SBP, 35 (26%) were on prophylaxis with NFX and 21 (28%) were on prophylaxis with CPX ($p = 0.70$).

Conclusions: In our clinical material NFX and CPX were equally effective, for secondary prophylaxis of SBP.

Keywords: Spontaneous bacterial peritonitis, recurrence, secondary prophylaxis, norfloxacin, ciprofloxacin, Mexico.

Introducción

El desarrollo de ascitis es la complicación más frecuente en el paciente cirrótico y es la causa más común de ingreso hospitalario en estos pacientes. Se estima que en un periodo de 10 años, 50% de los cirróticos compensados, desarrollarán esta complicación.¹

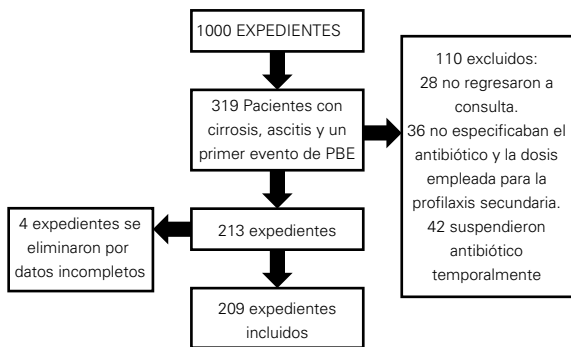
En pacientes con cirrosis y ascitis, el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) ocurre en 10% a 30% de los pacientes hospitalizados, cuando se describió inicialmente la mortalidad por PBE era superior a 80%, actualmente el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno han reducido la mortalidad a menos de 20%.²

En pacientes que sobreviven a un primer episodio de PBE, la recurrencia acumulada a un año es tan elevada como 70%; sin embargo, diversos estudios han demostrado que el empleo de antibióticos en forma profiláctica (profilaxis secundaria) reduce el riesgo de recurrencia.^{2,3}

El norfloxacino (NFX) es el antibiótico más estudiado hasta ahora para profilaxis secundaria; sin embargo, su costo es elevado, se debe tomar diariamente a dosis de 400 mg/día hasta que ocurra una de dos situaciones: trasplante hepático o remisión de la ascitis.^{4,5}

Otros antibióticos estudiados para prevenir la ocurrencia de PBE en pacientes con concentración

Figura 1. Algoritmo de selección de expedientes.



menor a 15g/L de proteínas en ascitis incluyen, ciprofloxacino (CPX) 750 mg una vez a la semana por tiempo indefinido^{3,6} y trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg/día por cinco días a la semana en forma indefinida.³ En particular el esquema a base de CPX resulta atractivo por su cómoda posología semanal y su menor costo con respecto a NFX por lo que se ha detectado su empleo profiláctico en pacientes que acuden a la Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA) y que por cuestiones económicas no pueden cumplir con el esquema a base de NFX.

Objetivo

Describir las características de los pacientes que se encuentran en profilaxis secundaria para PBE y comparar dos esquemas de antibiótico empleados en CAPRA: NFX 400 mg por vía oral una vez al día y CPX 750 mg por vía oral una vez por semana, al menos durante seis meses consecutivos posterior al egreso hospitalario por el evento inicial de PBE y evaluar la recurrencia de PBE durante el primer año.

Métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo en el que se seleccionaron en forma aleatoria y se revisaron 1000 expedientes de pacientes que acudieron a la consulta de la CAPRA entre enero de 2008 a diciembre de 2009, encontrando 319 que reportaban diagnóstico de cirrosis y ascitis más un primer evento de PBE definido de acuerdo con los criterios publicados en 2010 por la *European Association for Study of the Liver*.⁵

Se incluyeron expedientes de pacientes que reportaban cirrosis y ascitis y un primer evento de PBE y que de acuerdo a las notas del expediente hubieran cumplido satisfactoriamente con la profilaxis secundaria al menos durante seis meses consecutivos con alguno de los siguientes esquemas de antibiótico: NFX 400 mg por vía oral una vez al día o CPX 750 mg por vía oral una vez por semana, al menos durante seis meses consecutivos posterior al egreso hospitalario por el evento inicial de PBE. Se verificó la recurrencia de PBE durante el primer año posterior al tratamiento.

Se excluyeron expedientes de pacientes que no regresaron a consulta, que no especificaban el antibiótico y la dosis empleada para la profilaxis secundaria, expedientes de pacientes que suspendieron el esquema antibiótico tempranamente (antes de completar al menos seis meses de tratamiento antibiótico). Se eliminaron expedientes incompletos.

Análisis estadístico: Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva; las frecuencias se expresan en forma de porcentaje para las variables categóricas. Se empleó el sesgo y la curtosis para identificar la distribución de las variables; para aquellas con distribución no normal, se realizó transformación a logaritmo base 10. La frecuencia y dispersión en el caso de variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE). Para comparar entre grupos, se emplearon la prueba de *t* de Student o *Ji cuadrada*, dependiendo del tipo de variable. Se usó el paquete estadístico SPSS versión 17.0 y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De los 319 expedientes de pacientes que reportaban diagnóstico de cirrosis y ascitis más un primer evento de PBE, se excluyeron 110 por las siguientes razones: 28 porque los pacientes no regresaron a consulta, 36 porque no especificaban el antibiótico y la dosis empleada para la profilaxis secundaria, 42 porque suspendieron el esquema antibiótico tempranamente (antes de completar al menos seis meses de tratamiento antibiótico). Se eliminaron cuatro por expediente incompleto. Quedaron entonces 209 expedientes (Figura 1). De ellos, 48 (23%) mujeres y 161 (77%) hombres. La etiología de la cirrosis fue primordialmente el consumo crónico de etanol en 196 pacientes (93.8%), seguido de la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) en 10 pacientes (4.8%) y finalmente se encontraron tres mujeres (1.4%) con

» **Tabla 1.** Características demográficas y bioquímicas de los pacientes.

	Profilaxis secundaria con NFX n = 135 media (DE)	Profilaxis secundaria con CPX n = 74 media (DE)	p	IC al 95%
Edad (años)	53.8 (9.9)	51.7 (10.7)	0.15	-0.78 a 5.05
Sexo masculino	n= 103	n= 58	0.73	---
Albúmina sérica (g/dL)	2.2 (0.5)	2.3 (0.6)	0.50	-0.21 a 0.10
Bilirrubina total (mg/dL)	2.0 (0.7)	2.0 (0.6)	0.95	-0.20 a 0.19
Creatinina (mg/dL _{Log10})	0.3 (0.2)	0.3 (0.2)	0.96	0.002 a 5.74
Sodio sérico (mmol/L)	133 (3.6)	134 (4.0)	0.25	-1.70 a 0.44
TP (seg)	19.4 (2.7)	18.8 (2.8)	0.10	-0.13 a 1.40
Plaquetas (cél x10 ³ /mL)	99 (23)	98 (25)	0.73	-6 a 8

NFX norfloxacin, CPX ciprofloxacino, DE desviación estándar, IC intervalo de confianza, TP tiempo de protrombina.

diagnóstico de cirrosis biliar primaria (CBP). Respecto a la clasificación de Child-Pugh 174 (83.3%) se encontraban en estadio C y 35 (16.7%) en estadio B. En cuanto al antibiótico empleado para profilaxis secundaria, 135 (64.6%) recibieron NFX y 74 (35.4%) CPX. Las características demográficas y los datos bioquímicos de los pacientes se resumen en la **Tabla 1**.

De los 209 pacientes, 153 (73.2%) se mantuvieron libres de recurrencia y 56 (26.8%) presentaron recurrencia de PBE a pesar de haber cumplido con el esquema de profilaxis secundaria. De los pacientes que presentaron recurrencia de PBE 35 (26%) se encontraban en profilaxis con NFX y 21 (28%) se encontraban en profilaxis con CPX ($p = 0.70$) (**Figura 2**).

» **Discusión**

Las infecciones bacterianas son causa importante de morbi-mortalidad en el paciente cirrótico, de ellas, la PBE es la infección más común en el paciente cirrótico hospitalizado, estudios previos la reportan con una frecuencia de entre 10% a 30% en pacientes hospitalizados.^{2,7} En la población de pacientes cirróticos atendidos en CAPRA encontramos una frecuencia similar de 31.9%.

Diversos estudios han demostrado la utilidad de los antibióticos en forma profiláctica para prevenir tanto un primer episodio de PBE como su recurrencia.⁸⁻¹⁶ En pacientes que sobreviven a un primer episodio de PBE, la recurrencia acumulada a un año se señala cercana a 70%.^{2,3,17} La profilaxis secundaria con antibióticos, en particular con el empleo de NFX ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia a 20%

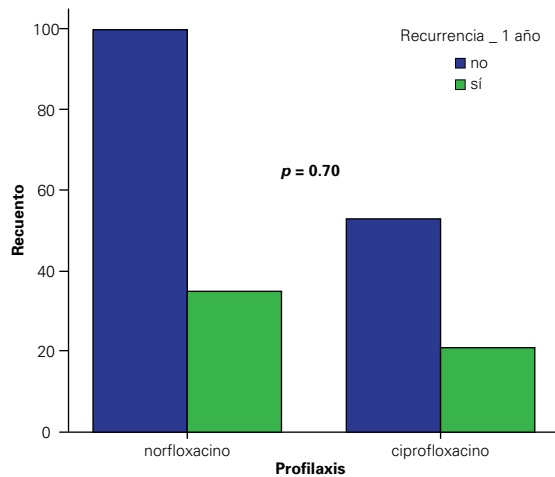
en comparación con el placebo.⁴ El uso de NFX para profilaxis secundaria está aceptado ampliamente^{1,5,18} Nuestro estudio corroboró que el empleo de NFX como esquema de profilaxis secundaria reduce el riesgo de recurrencia, similar a lo descrito en la bibliografía, encontramos en el grupo tratado con NFX una frecuencia de recurrencia de PBE a un año de 26%.

El estudio de Rolachon y colaboradores⁶ fue prospectivo, doble ciego, que evaluó a 60 pacientes cirróticos con concentración de proteínas en ascitis <15 g/L, 28 pacientes recibieron profilaxis primaria con CPX 750 mg por vía oral una vez por semana durante seis meses, el resto de los pacientes recibieron placebo, los resultados reportaron una disminución significativa en la incidencia de PBE (3.6% vs. 22%, $p < 0.05$) en el grupo tratado con CPX.

Un estudio posterior de Terg y colaboradores¹⁹ evaluó la efectividad de la descontaminación intestinal selectiva con CPX para prevenir el desarrollo de PBE en pacientes cirróticos, en total incluyó a 29 pacientes, que se aleatorizaron a uno de cuatro diferentes grupos; el grupo 1 recibió 500 mg de CPX diarios por dos semanas; el grupo 2, 1 g de CPX dos veces por semana por dos semanas; el grupo 3, 1 g de CPX una vez por semana por dos semanas; y el grupo 4, 1 g de CPX por semana, por 12 semanas, no se encontraron cambios posteriores al tratamiento en la flora Gram negativa fecal, concluyendo que el CPX no fue efectivo para la descontaminación selectiva intestinal en estos pacientes.

Nuestro estudio concuerda con los resultados de Rolachon y colaboradores;⁶ el esquema semanal con CPX en nuestros pacientes redujo la frecuencia de recurrencia a un año de PBE a 28%.

Figura 2. Recurrencia de PBE a un año con dos diferentes esquemas de profilaxis secundaria.



Pese a que el NFX es el antibiótico de primera línea en profilaxis secundaria para PBE, su costo es elevado, y se debe tomar diariamente a dosis de 400 mg/día hasta que ocurra una de dos situaciones: trasplante hepático o remisión de la ascitis.^{4,5,20} Contar con alternativas de profilaxis más costo-efectivas es imprescindible, particularmente en pacientes de escasos recursos económicos como la población de pacientes atendida en el Hospital General de México. Un estudio reciente de Angeli y colaboradores²¹ demostró que CPX es igualmente efectivo en el tratamiento de pacientes con PBE que ceftazidima.

Pese a ello, en términos de profilaxis secundaria existen controversias respecto a otros esquemas diferentes a NFX. Un estudio realizado en España con 79 pacientes, comparó NFX 400 mg por vía oral diarios *vs.* rufloxacin (RFX) 400 mg por vía oral una vez por semana, a un año de seguimiento no encontró diferencias en la probabilidad acumulada a un año de recurrencia de PBE (NFX 26% *vs.* RFX 36%, $p = 0.16$); sin embargo, NFX fue más efectivo en prevenir la recurrencia de PBE debida a *Enterobacteriaceae* (0% *vs.* 22%, $p = 0.01$). Adicionalmente a 12 pacientes se les investigó cuenta de *E coli*, susceptibilidad a quinolonas y concentración del fármaco en heces, todos ellos al final del estudio desarrollaron *E coli* resistente a quinolonas en heces. Este estudio concluyó que RFX semanal no es una alternativa al esquema de NFX diario, además el problemas de resistencia a quinolonas en pacientes tratados por largo tiempo a

base de estos antibióticos es un problema emergente a considerar en este tipo de pacientes.

Conclusión

Aunque en nuestro estudio no se encontraron diferencias entre el esquema a base de NFX *vs.* CPX y podríamos considerar que este último es una adecuada opción frente al primero, sobre todo en pacientes que por motivos; tales como, costo o falta de adherencia no cumplan con el esquema profiláctico con NFX; se debe tener precaución al interpretar nuestros datos pues se trata de un estudio retrolectivo. Resulta necesario contar a futuro con ensayos clínicos que evalúen la eficacia de diferentes esquemas antimicrobianos para profilaxis secundaria. Otra limitante de nuestro estudio es que desconocemos el agente etiológico que motivo tanto el primer episodio de PBE, como la recurrencia de PBE en pacientes que recibieron tanto NFX como CPX, por lo cual no tenemos datos acerca de resistencia a antimicrobianos. Finalmente se requiere además realizar análisis de costo-beneficio sobre diferentes esquemas antimicrobianos a largo plazo para validar nuestros hallazgos.

Referencias

1. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
2. García-Tsao G, Lim J. Members of the Veterans Affairs Hepatitis C Resources Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: Recommendations from the department of veterans affairs hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1802-1829.
3. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54.
4. Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial recurrence in cirrhosis: results of double-blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010;53:397-417.
6. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: Results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22:1171-1174.
7. Tandon P, García-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
8. Rimola A, Bory F, Terés J, et al. Oral non-absorbable antibiotics prevent infection in cirrhosis with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463-467.
9. Soriano G, Guarner C, Tomás A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272.
10. Blaise M, Pateron D, Trinchet J-C, et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-38.
11. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infections. *Hepatology* 1996;24:802-806.
12. Novella M, Solà R, Soriano G, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532-536.
13. Hsieh W-J, Lin H-C, Hwang S-J, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962-966.

14. Grangé J-D, Roulot D, Pelletier G, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430-436.
15. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595-598.
16. Bernard B, Grangé JD, Nguyen Khac E, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
17. Tito LI, Rimola A, Gines P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
18. Navasa M, Casafont F, Clemente G, et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:37-46.
19. Terg R, Llano K, Cobas SM, et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. *J Hepatol* 1998;29:437-442.
20. Younossi ZM, McHutchinson JG, Ganiats TG. An economic analysis of norfloxacin prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1997;27:295-298.
21. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:75-84.