

Estudio aleatorizado controlado de trimetoprim-sulfametoxazol *versus* norfloxacino para la prevención de infecciones en pacientes cirróticos

Francisca Kinzel M.¹, Pauline Böhm G.¹, Álvaro Sánchez F.¹, Julieth Huenur F.¹, Nicolás Quinteros M.¹, Francisco Vergara B.¹ y Juan Pablo Arab V.^{2,3}

A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole *versus* norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
²Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
³Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, EE.UU.

Recibido: 9 de noviembre de 2016
 Aceptado: 29 de marzo de 2017

Correspondencia a:

Dr. Juan Pablo Arab V.
 Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago, Chile.
 Tel.: [+56 2] 268 63820
 jparab@med.puc.cl

Pregunta clínica

En pacientes cirróticos con alto riesgo de desarrollar Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE), ¿es comparable la eficacia de trimetoprim-sulfametoxazol y norfloxacino para la prevención de infecciones?

Para responder a esta pregunta se analizó el siguiente artículo: Lontos S, Shelton E, Angus PW, Vaughan R, Roberts SK, Gordon A, et al. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole *versus* norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014; 15: 260-71.

Contexto

La cirrosis corresponde a una entidad patológica caracterizada por la pérdida de la estructura hepática normal, siendo ésta reemplazada por nódulos de regeneración de tejido fibroso. Una de las complicaciones más frecuentes de esta enfermedad es el desarrollo de infecciones bacterianas, especialmente peritonitis bacteriana espontánea (PBE) e infecciones del tracto urinario, seguido por neumonías, celulitis y bacteriemias, que en total afectan a 25-35% de los pacientes cirróticos al momento del ingreso hospitalario o durante su hospitalización².

La PBE corresponde a la infección del líquido ascítico sin un foco infeccioso intra-abdominal que la explique. Es una complicación frecuente en pacientes cirróticos, con una prevalencia estimada en controles ambulatorios entre 1,5 a 3,5% y en ingresos hospitalarios entre 10 a 30%³. Es por ello, que se hacen necesarias medidas profilácticas que disminuyan su incidencia. En este sentido, una de las medidas que se ha probado es el uso de profilaxis antibiótica, la cual ha demostrado aumentar la sobrevida a corto plazo y disminuir la ocurrencia de infecciones en pacientes con cirrosis avanzada y ascitis⁴. La profilaxis

antibiótica más frecuentemente recomendada en estos pacientes son las quinolonas como el norfloxacino.

Actualmente existe preocupación respecto al uso de norfloxacino como antibiótico profiláctico en pacientes con cirrosis con alto riesgo de desarrollar PBE debido al aumento de microorganismos multi-resistentes⁵. Es por esto que se han planteado nuevas alternativas de profilaxis antibiótica como es el uso de trimetoprim-sulfametoxazol. Un estudio aleatorizado controlado por Singh y cols., evaluaron la eficacia de trimetoprim-sulfametoxazol como tratamiento profiláctico para PBE⁶, demostrando una disminución estadísticamente significativa de PBE o bacteriemia espontánea comparado con el no uso de profilaxis (3% vs 27%, respectivamente). Por su parte, un ensayo clínico por Fiolic y cols., compararon la efectividad de trimetoprim-sulfametoxazol *versus* norfloxacino en profilaxis de PBE en pacientes cirróticos; los resultados sugieren que trimetoprim-sulfametoxazol tendría una efectividad similar a norfloxacino en la prevención de PBE, por lo cual, podría ser considerado una alternativa válida de profilaxis⁷. Adicionalmente, Lontos y cols., en un estudio retrospectivo demostraron una efectividad comparable entre trimetoprim-sulfametoxazol y norfloxacino en pacientes cirróticos con riesgo de PBE⁸.

La presente revisión analizó un estudio reciente que compara la eficacia de trimetoprim-sulfametoxazol y norfloxacino en la prevención de infecciones en pacientes cirróticos con alto riesgo de desarrollar PBE.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se incluyeron 80 pacientes con cirrosis, hospitalizados y ambulatorios, con ascitis y alto riesgo de PBE, estudiados entre abril y septiembre de 2005

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión (al menos 1)	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Historia de PBE - Concentración de proteínas en líquido ascítico < 15 g/L - Bilirrubina sérica > 43 µmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergias documentadas a drogas que contengan sulfas o quinolonas - Falla de cualquiera de las drogas en estudio como profilaxis en el pasado (por ejemplo, episodio de infección) - Terapia antibiótica en las dos semanas previas a la inclusión - Disfunción renal grave, definida como un <i>clearance</i> de creatinina menor a 15 mL/min (por tasa de filtración glomerular estimada) - Presencia de carcinoma hepatocelular u otras condiciones con una expectativa de sobrevida menor a 3 meses - Infección bacteriana en curso - Peritonitis secundaria - Hepatitis autoinmune activa - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana - Trasplante hepático previo

en dos centros de Melbourne, Australia. La cirrosis fue diagnosticada a través de métodos clínicos, bioquímicos, imagenológicos o histológicos. Se definió como paciente de alto riesgo a aquellos con al menos un criterio de inclusión. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla 1.

Intervención

- Grupo trimetoprim-sulfametoxazol: Pacientes aleatorizados a recibir 160 mg/800 mg diarios de trimetoprim-sulfametoxazol vía oral (40 pacientes).
- Grupo norfloxacin: Pacientes aleatorizados a 400 mg diarios de norfloxacin vía oral (40 pacientes).

Resultados: El *outcome* primario fue la incidencia de cualquier infección.

Los *outcomes* secundarios fueron la incidencia de PBE, bacteremia, infección bacteriana extraperitoneal que requirió tratamiento antibiótico, trasplante hepático, muerte, incidencia de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol o norfloxacin en microorganismos aislados y tasa de efectos adversos.

Para evaluar la ocurrencia de *outcomes* primarios y secundarios los pacientes recibieron seguimiento cada 3 meses o durante cualquier hospitalización. Se realizaron paracentesis repetidas según indicación clínica y, todas las muestras de fluido ascítico extraídas durante el período de estudio fueron enviadas para conteo celular y cultivo bacteriano utilizando métodos convencionales, además 10 mL de fluido ascítico fueron inoculados en frascos de cultivo aeróbico y anaeróbico. Se realizó *test* de sensibilidad a antibióticos a todas las bacterias aisladas durante el estudio.

Los episodios de infección fueron determinados de acuerdo a reportes médicos, base de datos electrónica hospitalaria y antecedente de uso de tratamiento antibiótico previo auto-reportado.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico controlado, prospectivo y aleatorizado. Estudio de no inferioridad con rango de no inferioridad referido como 20% de diferencia en incidencia de infección entre ambos grupos para $n = 80$ con poder estadístico de 80% y valor p de 0,05.

Aleatorización: Los pacientes fueron aleatorizados a recibir alguna de las drogas designadas en las 2 ramas del estudio. Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización dado que fue generada por programa computacional y entregada en sobres opacos sellados.

Grupos de estudio: Variables sociodemográficas y biológicas, incluyendo las variables pronósticas conocidas, se distribuyeron de manera balanceada entre ambos grupos, sin diferencias significativas en las características precisadas.

Ciego: El estudio no fue ciego, tanto para investigadores ni tampoco para pacientes. Se desconoce si analistas de datos fueron ciegos.

Seguimiento: De un total de 80 pacientes enrolados inicialmente se perdió del seguimiento a 4 pacientes, 2 de cada rama, representando a 5% del total.

Escenario: Desarrollado en dos centros de Melbourne, Australia.

Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Tiempo de seguimiento: Seguimiento de 12 meses o menos si se alcanzaba alguno de los siguientes eventos: infección bacteriana, trasplante hepático o muerte.

Interrupción precozmente por beneficio: No hubo.

Resultados principales

La Tabla 2 resume los resultados principales del estudio. Se observa que para la gran mayoría de los *outcomes* no existen diferencias significativas, destacando que la tasa de trasplante hepático y de efectos

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

secundarios es significativamente menor en el grupo norfloxacino.

La Tabla 3 muestra el *outcome* primario y la tasa de infecciones en los pacientes con profilaxis primaria y secundaria para PBE.

La Tabla 4 muestra los *outcomes* secundarios estadísticamente significativos entre ambas ramas. Se observa que el uso de trimetoprim-sulfametoxazol aumenta el riesgo de eventos desfavorables como lo son el trasplante hepático y efectos secundarios (gastrointestinales, renales y cutáneos, entre otros).

Comentario

El presente estudio compara dos esquemas de pro-

filaxis de infecciones en pacientes con alto riesgo de PBE. El intento de encontrar una terapia alternativa a norfloxacino se justifica ante el aumento de microorganismos resistentes a éste⁵.

Riesgo de sesgo

Los autores buscaron demostrar que el tratamiento experimental con trimetoprim-sulfametoxazol no es inferior al tratamiento habitual con norfloxacino. Dentro de los determinantes de la calidad de estudios de este tipo, se considera el que el estudio esté diseñado de forma consistente con estudios históricos controlados con placebo, que determinan qué tratamiento será utilizado como control activo^{9,10}. El uso de norfloxacino ha mostrado ser eficaz en profilaxis primaria y secundaria de PBE e infecciones por microorganismos gram negativos, mas no se ha demostrado su efectividad en la prevención de cualquier infección en pacientes con alto riesgo de PBE¹¹⁻¹⁴. Así, no puede ser considerada una terapia estándar para la prevención de cualquier infección en pacientes con cirrosis⁹.

El estudio analizado tiene un bajo riesgo de sesgo de selección, ya que se utilizó un método computacional para la aleatorización y un posterior sellado en sobres opacos. Sin embargo, cabe destacar que el estudio no fue ciego para investigadores, ni participantes, sin que se haga referencia al efecto que esto pueda tener en el análisis de los *outcomes*.

En el grupo trimetoprim-sulfametoxazol se observaron 8 casos de detención precoz del tratamiento por efectos adversos, en comparación con el grupo norfloxacino que sólo tuvo 3, lo que podría haber introducido un sesgo de pérdida de seguimiento¹⁵.

Tabla 2. Distribución de los *outcome* primarios y secundarios en grupo trimetoprim-sulfametoxazol versus grupo norfloxacino

<i>Outcomes</i>	Grupo T-S	Grupo N (control)	p
Cualquier infección	9 (22,5%)	10 (25%)	0,79
PBE	2 (5%)	2 (5%)	0,6
Bacteremia	2 (5%)	2 (5%)	0,6
Infección extraperitoneal	5 (12,5%)	6 (15%)	0,74
Peritonitis secundaria	0 (0%)	1 (2,5%)	1
Trasplante hepático	16 (40%)	7 (17,5%)	0,03
Muerte	7 (17,5%)	11 (27,5%)	0,28
Efectos secundarios	9 (22,5%)	0 (0%)	0,01

Tabla 3. Comparación de *outcome* primario

<i>Outcome primario</i>	Grupo T-S n (%)	Grupo N n (%)	RR	RRA	IC para el RRA	NNT	P
Cualquier infección	9 (22,5%)	10 (25%)	0,9	2,5%	± 18,6%	40	0,79
Infección en profilaxis primaria	7 (23,3%)	5 (17,2%)	-	-	-	-	0,8
Infección en profilaxis secundaria	2 (20%)	5 (45,5%)	-	-	-	-	0,44

RR: Riesgo relativo. RRA: Reducción del riesgo absoluto. NNT: Número necesario a tratar.

Tabla 4. Comparación de *outcome* secundarios con p < 0,05

<i>Outcome secundario</i>	Grupo T-S n (%)	Grupo N n (%)	RR	IRA	IC para el IRA	NNH	p
Trasplante hepático	16 (40%)	7 (17,5%)	2,29	22,5%	± 19,2%	4,44	0,03
Efectos adversos*	9 (22,5%)	0 (0%)	-	22,5%	± 12,9%	4,44	0,01

T-S: trimetoprim-sulfametoxazol N: norfloxacino RR: Incremento del riesgo relativo. IRA: Incremento del riesgo absoluto. NNH: Número necesario para hacer daño. *Evento adverso definido como comprobado o probable.

Relevancia de los datos

Si bien los resultados no muestran diferencias significativas en la prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática en los grupos trimetoprim-sulfametoxazol y norfloxacin, el diseño del estudio y otros sesgos ya descritos le otorgan una baja aplicabilidad clínica.

Los autores detallan dentro de sus conclusiones que al tener ambas drogas una eficacia similar, podrían ser prescritas indistintamente para la profilaxis de infecciones, manifestando que ante la presentación de efectos adversos por el uso de una de las drogas, se puede suspender su uso y utilizar la otra en reemplazo. Dado que esta situación no fue incluida en el análisis del estudio, no es posible realizar *a priori* dicha recomendación.

Validez externa

El tratamiento con norfloxacin, en específico para profilaxis primaria de PBE, ha sido considerado aplicable al medio local¹². Sin embargo, los criterios de inclusión de la población estudiada, que definen individuos de alto riesgo para desarrollar esta patología, no son siempre los mismos que se utilizan en nuestro medio para definir qué pacientes presentan riesgo aumentado de cursar con PBE³. Si bien la información sobre resistencia a antibióticos en Sudamérica es limitada¹⁶, no se cuenta con la certeza de que el patrón

de susceptibilidad a norfloxacin y trimetoprim-sulfametoxazol de los microorganismos involucrados en la PBE sea similar al de los microorganismos australianos. Finalmente, la validez externa de este estudio es controvertida al existir sesgos que impiden extraer conclusiones válidas de los resultados del mismo.

Conclusiones

El presente estudio comparó el uso de trimetoprim-sulfametoxazol y norfloxacin para la prevención de infecciones en pacientes cirróticos con alto riesgo de PBE. El uso de trimetoprim-sulfametoxazol como alternativa profiláctica se justificaría ante la creciente resistencia a norfloxacin en tratamientos a largo plazo⁵, basándose en estudios previos que sugieren una eficacia comparable entre ambos medicamentos⁶⁻⁸. A pesar de esto, el presente estudio no realiza una comparación exhaustiva entre la resistencia desarrollada ante el uso de cada medicamento.

Finalmente, según lo anteriormente expuesto, consideramos que los resultados no permiten aún recomendar indistintamente trimetoprim-sulfametoxazol o norfloxacin como profilaxis de primera línea contra infecciones en pacientes cirróticos con alto riesgo de desarrollar PBE, por lo que la recomendación continúa siendo el uso de quinolonas.

Referencias

- 1.- Lontos S, Shelton E, Angus PW, Vaughan R, Roberts SK, Gordon A, et al. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014; 15: 260-7.
- 2.- Fernández J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis: A growing problem with significant implications. *Clinical Liver Disease* 2013; 2: 102-5.
- 3.- Quinteros N, Barrera F. Complicaciones no hemorrágicas del daño hepático crónico: Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. En: Riquelme, A, Arrese M, Espino A, Ivanovic-Zuvic D, Latorre G. *Manual de Gastroenterología Clínica*. Santiago (Chile): Departamento de Gastroenterología Escuela de Medicina UC; 2015. pp. 312-20.
- 4.- Saab S, Hernández JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 993-1001.
- 5.- Fernández J, Acevedo J, Castro M, García O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1551-61.
- 6.- Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995; 122: 595-8.
- 7.- Alvarez RF, Mattos AA, Corrêa EBD, Cotrim HP, Nascimento TV. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Arq. Gastroenterol* 2005; 42: 256-62.
- 8.- Lontos S, Gow PJ, Vaughan RB, Angus PW. Norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole therapy have similar efficacy in prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 252-5.
- 9.- Kaul S, Diamond GA. Good Enough: A Primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med* 2006; 145: 62-9.
- 10.- D'Agostino RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues-the encounters of academic consultants in statistics. *Statist Med* 2003; 22: 169-86.
- 11.- Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays Hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-24.
- 12.- Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V,

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

- Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-24.
- 13.- Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 193-200.
- 14.- Fernández M, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-8.
- 15.- Higgins JPT, Green S (editors). Análisis del sesgo de informe. En: *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*. The Cochrane Collaboration; 2011. pp. 305-45.
- 16.- Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev peru med exp salud pública* 2015; 32: 139-45.