



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN**

**EFFECTO DE LA PROFILAXIS SECUNDARIA CON FLUOROQUINOLONAS EN EL
DESARROLLO DE PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. CRUZ EDUARDO AGUIRRE AGUILAR

ASRESORES/TUTORES:

DR BERNARDO ALFONSO MARTÍNEZ GUERRA
Médico internista y subespecialista en infectología
Maestría en ciencias médicas
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DRA AURORA MARINA LOAEZA DEL CASTILLO
Médico Internista y Subespecialista en Gastroenterología y Hepatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

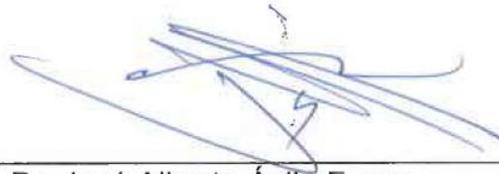
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

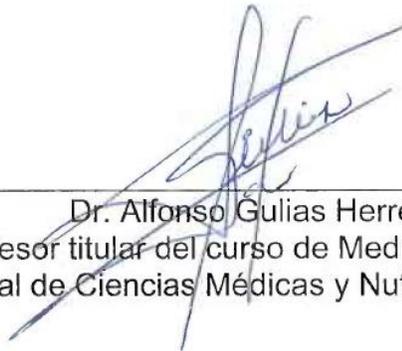
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS:

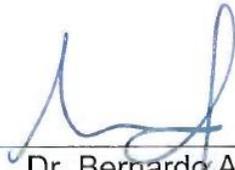
“EFECTO DE LA PROFILAXIS SECUNDARIA CON
FLUOROQUINOLONAS EN EL DESARROLLO DE PERITONITIS
BACTERIANA ESPONTÁNEA”



Dr. José Alberto Ávila Funes
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Alfonso Gullías Herrero
Profesor titular del curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Bernardo Alfonso Martínez Guerra
Tutor de tesis
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Aurora Marina Loeza del Castillo
Co-Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Cruz Eduardo Aguirre Aguilar
Residente de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS.....	15
METODOLOGÍA.....	17
COMITÉ DE ÉTICA	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN.....	39
REFERENCIAS	39

AGRADECIMIENTOS

A JHHF, quien contribuyó con la base de datos.

A LEVE, por ser apoyo y motivación durante el proceso

A BAMG, por guiarme a sacar lo mejor de mi para la elaboración de este trabajo

RESUMEN

Introducción: La peritonitis bacteriana espontánea es una infección grave, exclusiva de los pacientes con cirrosis. Esta conlleva importante mortalidad tanto durante el episodio agudo como en la sobrevida a 12 meses. El efecto de la profilaxis secundaria con quinolonas es una intervención cuya eficacia se demostró en la década de los noventa. Desde entonces, su eficacia se ha puesto en duda en parte, debido al aumento de las resistencias bacterianas a las quinolonas.

Objetivo: Describir la asociación que hay entre el uso de profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea o muerte por cualquier causa.

Material y métodos: Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes mayores de 18 años con un episodio de PBE definida como un aislamiento de bacterias consideradas como patogénicas por el equipo médico tratante en muestras de líquido de ascitis entre el 01 enero de 2017 y el 30 de junio de 2022. El desenlace primario fue el desarrollo de PBE o muerte por cualquier causa a 12 meses. Se realizaron análisis bivariados y multivariados para describir la asociación entre la profilaxis secundaria y el desarrollo del desenlace primario.

Resultados: Se incluyeron un total de 89 pacientes, de los cuales 52 recibieron profilaxis secundaria con quinolonas y 37 no la recibieron. En el grupo que recibió quinolonas, 20 (37.7%) pacientes presentaron un nuevo episodio de PBE o fallecieron a 12 meses de seguimiento, mientras que 16 (44.4%) pacientes presentaron dicho desenlace en el grupo que no recibió quinolonas. En el análisis multivariado, no se encontró asociación entre la profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y el desarrollo de un PBE o muerte (aHR 1.09, IC95% 0.55 – 2.13). Los factores que se asociaron con el desarrollo del desenlace primario fueron el antecedente de una PBE previa al episodio índice (aHR 4.5, IC95% 1.63 – 12.39) y el puntaje de MELD Na al diagnóstico (aHR 1.07, IC95% 1.01 – 1.13). Ninguna variable se detectó como un factor protector para desarrollar el desenlace compuesto.

Conclusiones: En nuestro estudio, el uso de profilaxis secundaria con quinolonas no se asoció con un menor riesgo de presentar un nuevo episodio de PBE o muerte. Los hallazgos podrían explicarse por un cambio en el perfil microbiológico y de la resistencia actual a antimicrobianos. Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados que consideren la prevalencia de resistencia a las quinolonas.

Efecto de la profilaxis secundaria con fluoroquinolonas en el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea.

MARCO TEÓRICO

Las infecciones bacterianas son una de las causas más frecuentes de descompensación en los pacientes con cirrosis hepática. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) representa la infección más frecuente y es, además, un tipo de infección exclusiva de esta población. Como su nombre lo indica, ocurre en ausencia de un “foco” franco de infección (1) y se caracteriza por una baja carga bacteriana que provoca una marcada respuesta inflamatoria (2).

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PBE es la causa más frecuente de infección en los pacientes con cirrosis (1). Está presente hasta en el 25% de los pacientes hospitalizados con cirrosis y ascitis(3). Es una causa muy frecuente de descompensación, puede precipitar otras descompensaciones (sangrado variceal, lesión renal y falla hepática aguda sobre crónica) y tiene una mortalidad elevada que puede alcanzar hasta el 30% durante el episodio(3). Pese a la resolución del cuadro inicial, conlleva un mal pronóstico a largo plazo, con una supervivencia a 1 año menor del 40% (4). Debido al cambio en el pronóstico que conlleva cualquier tipo de infección bacteriana en pacientes con cirrosis, hay autores que proponen a las infecciones como un nuevo tipo de descompensación, junto al sangrado variceal, la encefalopatía y el desarrollo de ascitis(5).

Los signos y síntomas que deben levantar sospecha de este particular tipo de infección son dolor abdominal (con o sin datos de irritación peritoneal) e íleo. Adicionalmente, esta entidad debe sospecharse en todo paciente con cirrosis y ascitis que acuda a buscar atención médica, ya que hasta un tercio de los pacientes en quienes se diagnostica esta entidad se presentan sin síntomas abdominales, con encefalopatía, lesión renal o, incluso, no presentan sintomatología alguna (6). Un retraso en el inicio del tratamiento

conlleva un aumento en la mortalidad (hasta 3.3% más mortalidad por cada hora de retraso al diagnóstico) (7).

Actualmente, las guías internacionales recomiendan que a todo paciente con cirrosis y ascitis admitido al hospital se le realice una paracentesis diagnóstica para descartar la presencia de PBE, aún en ausencia de síntomas o datos de infección (8).

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con cirrosis tienen más del doble de riesgo que la población general de contraer infecciones (9); esta predisposición puede ser explicada por varios mecanismos fisiopatológicos a los que, en conjunto, se les ha englobado dentro del **término disfunción inmune asociada a cirrosis (DIAC)** (10). La DIAC está caracterizada por dos procesos clave, la inflamación sistémica y la deficiencia inmune.

La inflamación sistémica está mediada, en mayor medida, por el aumento en la traslocación bacteriana. Bajo condiciones normales, el epitelio intestinal y la circulación porta impiden el paso de bacterias al torrente sanguíneo. En los pacientes con cirrosis, existe daño estructural y funcional al epitelio intestinal, así como cortocircuitos portosistémicos que permiten el paso directo de las bacterias y sus componentes a la circulación sistémica (11). La deficiencia inmune se debe, principalmente, a la pérdida del parénquima y sinusoides hepáticos (ambos componentes del sistema mononuclear fagocítico) que normalmente se encargan del aclaramiento de bacterias y partículas bacterianas provenientes de la circulación porta (10).

La PBE corresponde, entonces, a la consecuencia de una falla en las barreras física e inmunológica de la pared intestinal, peritoneal y hepática. Estas fallas permiten el paso de bacterias viables desde el lumen intestinal, hacia la sangre. Finalmente, éstas se depositan en la cavidad peritoneal, lo que desencadena una importante respuesta inflamatoria pese a una carga bacteriana baja (2)

DIAGNÓSTICO Y ETIOLOGÍA

El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece con la presencia de un conteo celular en líquido de ascitis de 250 o más polimorfonucleares en la ausencia de otra infección intraabdominal evidente (4). Aunque el diagnóstico se hace por conteo celular, es de suma importancia la obtención de un cultivo del líquido de ascitis antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano, ya que esto permite dar tratamiento dirigido en caso de aislar a la bacteria responsable. La obtención de hemocultivos de rutina aumenta la probabilidad de obtener un aislamiento que ayude a dirigir la terapéutica (8), aunque esto último no es una práctica generalizada.

Al escenario en el que se obtiene un aislamiento microbiológico sin cumplir con el criterio del conteo microbiológico se le denomina bacteriascitis. Actualmente existe consenso de no prescribir tratamiento antimicrobiano en ausencia de datos clínicos o microbiológicos de infección (pese a que casi el 50% de las PBE pueden presentarse sin síntomas) (8). Dado que casi el 40% de estos cuadros evolucionan a PBE (12) se debe repetir la paracentesis a las 48 – 72 h y dar tratamiento en caso de desarrollo de síntomas (dolor abdominal o fiebre), aumento de conteo leucocitario en el líquido de ascitis o elevación de reactantes de fase aguda(8). Esta recomendación debe ser tomada con reserva, como se expuso anteriormente, dado que los artículos prospectivos que la sustentan tuvieron una frecuencia de progresión del 38% a PBE y un 50% de la población recibió tratamiento antibiótico de forma inicial (13,14). Es importante resaltar, que el pronóstico de los pacientes que desarrollan bacteriascitis una vez resuelto el episodio infeccioso es similar al de los pacientes que desarrollan PBE, con una mortalidad a un año que supera el 50% (12–14).

Estas infecciones son típicamente monomicrobianas. Los bacilos Gram-negativos (15), principalmente *E. coli* (16–19) son los principales agentes aislados. Sin embargo, los microorganismos Gram-positivos son cada vez más frecuentes(17) especialmente en infecciones adquiridas en medio intrahospitalario(20).

Adicionalmente, cada vez es mayor la proporción de aislamientos con microorganismos resistentes. En reportes de diversas partes del mundo documentan una tasa de resistencia a los medicamentos de primera línea (cefalosporinas de 3era generación) que ronda el 30-40% (16,21). En Brasil, se describe que hasta el 20% de los aislados de E. coli y Klebsiella spp obtenidos en líquido de ascitis son productoras de beta lactamasas de espectro extendido (3). En nuestro centro, lo mismo ocurre en el 39% de los casos de acuerdo con datos institucionales de uso interno. De manera similar, la resistencia a ciprofloxacino en aislados de E. coli provenientes de líquido de ascitis se ha reportado en 57%. (Datos obtenidos de antibiogramas acumulativos institucionales no publicados). A nivel global, entre el 30 y 50% de los aislamientos causantes de PBE presentan resistencia a las quinolonas, medicamentos usados como profilaxis secundaria(22,23). Uno de los factores que podría jugar un importante papel en el creciente problema del aumento de microorganismos resistentes a los antibióticos es el uso inadecuado de antibióticos profilácticos. Esto fue descrito en un estudio alemán, el cual documentó que el 35% de los pacientes que recibían profilaxis con quinolonas desarrollaron al menos una infección por microorganismos resistentes en los seis meses siguientes(22).

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico, es imperativo el inicio de tratamiento antimicrobiano vía intravenosa de manera inmediata. La elección del esquema antimicrobiano empírico dependerá de diversos factores. Mientras que las guías británicas (4) no emiten una recomendación específica respecto a que agente inicial de forma empírica, las guías americanas (8) recomiendan el uso de cefalosporinas de tercera generación en todos los escenarios de infecciones adquiridas en la comunidad. Sin embargo, es importante considerar la epidemiología local, la gravedad del paciente y si la infección fue detectada 48 horas posteriores al ingreso. El esquema sugerido para infecciones graves o con sospecha de microorganismos resistentes es piperacilina/tazobactam y vancomicina (8). En nuestro centro, el tratamiento recomendado es ertapenem dada la alta prevalencia de aislados portadores de beta lactamasas de espectro extendido. La reanimación

hídrica con albúmina una vez confirmado el diagnóstico de PBE disminuye el riesgo de lesión renal aguda y mortalidad por todas las causas (24,25).

PROFILAXIS

Se han identificado 3 grupos de pacientes que se benefician de recibir algún tipo de profilaxis para prevenir el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea: los que tienen riesgo de presentar un primer evento (profilaxis primaria), los que presentan sangrado digestivo de etiología variceal y los que ya han presentado un evento de PBE (profilaxis secundaria) (4). La indicación de la profilaxis primaria es probablemente el grupo más controversial de los tres citados anteriormente. Los pacientes de alto riesgo para desarrollar un primer episodio de PBE deben recibir una intervención para reducir el riesgo de PBE, sin embargo, este grupo es definido de diferentes maneras por las sociedades internacionales. Las guías NICE recomiendan profilaxis en todos los pacientes que tengan ascitis y proteínas en líquidos de ascitis $< 1.5\text{mg/dL}$. Por su lado la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y la Asociación Americana de Estudio de Enfermedades Hepáticas definen a una población de alto riesgo como aquella que presente un puntaje de Child Pugh mayor o igual a 9 puntos, bilirrubinas totales con una concentración de 3 mg/dL o más, concentración baja de proteínas en el líquido de ascitis ($< 1.5\text{ mg/dL}$) y lesión renal aguda o hiponatremia (4,8). Esta intervención demostró disminuir la incidencia de PBE y de síndrome hepatorenal a un año de seguimiento, sin impacto en la mortalidad (26,27), por lo que no es una práctica generalizada.

El sangrado digestivo alto de etiología variceal se reconoce como un estado en el que el riesgo de infecciones bacterianas, especialmente peritonitis bacteriana espontánea, es elevado (28). Se ha demostrado que el uso profiláctico de antibióticos durante un período corto (5-7 días o hasta que se controle el sangrado) reduce el desarrollo de infecciones, no solamente PBE, y la mortalidad en pacientes con cirrosis(29).

PROFILAXIS SECUNDARIA

El uso de profilaxis secundaria es una práctica recomendada por todas las guías internacionales. La evidencia citada para emitir la recomendación corresponde a un ensayo clínico aleatorizado que documentó una disminución en el riesgo de un segundo episodio de 70% en el grupo sin profilaxis a 20% en el grupo con profilaxis secundaria(19). A pesar de la contundencia de la evidencia, dicho artículo data de la década de los noventa y estudió el efecto de norfloxacino, un fármaco no disponible en muchos países. El beneficio brindado fue dado por una reducción en las infecciones por bacilos Gram negativos únicamente. Adicionalmente, el ensayo se realizó en un momento en el que la resistencia a los antimicrobianos no era un problema tan prevalente como lo es ahora. Desde dicha publicación, se han publicado al menos 5 ensayos clínicos aleatorizados en los que se intenta comparar la eficacia de las quinolonas (ciprofloxacino y norfloxacino) contra otros antibióticos (trimetoprim- sulfametoxazol, rifaximina) (30–32), contra otras quinolonas (rufloxacino semanal)(33), y contra la adición de probióticos para prevenir recurrencia de PBE o muerte. En estos ensayos, se reporta una recurrencia que oscila entre el 10 y el 45%, mientras que la mortalidad varía entre el 20 y 30%,(30–35), similar al estudio de 1990. Sin embargo, solamente el estudio que comparó el norfloxacino contra la rifaximina incluyó únicamente pacientes en profilaxis secundaria. El resto de los ensayos analizaron de forma conjunta profilaxis primaria y secundaria; en la mayoría de estos, la población con profilaxis secundaria no superaba el 20% de la población total del estudio.

Una revisión sistemática de 12 ensayos clínicos (que incluían profilaxis primaria y secundaria) documentó que el beneficio de la profilaxis con quinolonas para prevenir PBE disminuye con el paso del tiempo(27). Esto probablemente se explique por aumento de resistencia a dichos fármacos con su uso, como se sugiere por los hallazgos de un ensayo clínico de profilaxis secundaria en el que el 100% con cultivo positivo tuvieron un aislamiento resistente a fluoroquinolonas(30).

Recientemente se ha demostrado que el uso de profilaxis secundaria aumenta las poblaciones de microorganismos Gram positivos, lo cual podría reducir el tamaño del efecto demostrado inicialmente (36). Además, se han propuesto a las quinolonas como factores de riesgo para el desarrollo de resistencia cruzada a otros antimicrobianos (37). Asimismo, los pacientes colonizados por microorganismos resistentes parecieran tener mayor probabilidad de desarrollar un nuevo episodio de PBE cuando se les prescribe profilaxis con antimicrobianos (22). Estas limitantes han llevado a que, recientemente, se haya propuesto buscar otras opciones farmacológicas para la profilaxis secundaria, como lo son la rifaximina y el trimetoprim/sulfametoxazol (8,38). Desgraciadamente ninguno de anteriores tiene evidencia tan sólida como el norfloxacino.

En contraste a los beneficios expuestos anteriormente, existen riesgos inherentes a la administración inadecuada de antibióticos profilácticos. El más importante es, probablemente, el aumento en las resistencias a los antimicrobianos. El uso de profilaxis secundaria se ha descrito como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones por organismos resistentes (39,40). Dichas infecciones tienen mayor riesgo de choque séptico, lesión renal aguda y muerte (1,9,41–43). Adicionalmente, están los efectos adversos no microbiológicos, siendo asociados al uso de quinolonas la prolongación del QT, la nefritis intersticial y los efectos adversos gastrointestinales(28).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio que sustenta la recomendación sobre la administración de profilaxis secundaria en PBE, data de hace más de 20 años y, al momento de la elaboración del estudio, la resistencia a quinolonas no representaba el problema que representa hoy en día. Actualmente, hasta el 70% de los aislados de Enterobacteriaceae son resistentes a ciprofloxacino (19). El beneficio demostrado de las quinolonas podría ser mitigado de manera importante dada la alta frecuencia de resistencia a dichos fármacos. Es necesario establecer si existe un beneficio en la administración de un antibiótico profiláctico al cual, hoy en día, la mayoría de las especies de la familia Enterobacteriaceae es resistente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con cirrosis hepática con historia de peritonitis bacteriana espontánea, ¿el uso de profilaxis secundaria con fluoroquinolonas disminuye la frecuencia de episodios de peritonitis bacteriana espontánea?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio aportará información sobre la utilidad de una de las intervenciones estándar en el tratamiento de pacientes con cirrosis en uno de los principales centros de trasplante hepático en el país y en la región de Latinoamérica. Asimismo, se brindará información microbiológica de una de las infecciones más importantes en un grupo vulnerable de pacientes.

HIPÓTESIS

En pacientes con cirrosis hepática con historia de peritonitis bacteriana espontánea, el uso de profilaxis secundaria con fluoroquinolonas no se asociará a una disminución en la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea o muerte por cualquier causa mayor al 20%.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Describir la asociación que hay entre el uso de profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea o muerte por cualquier causa.

OBJETIVOS EXPLORATORIOS NO PROTOCOLIZADOS

- Conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes con historia de peritonitis bacteriana espontánea.
- Conocer la frecuencia de profilaxis secundaria con fluoroquinolonas.
- Conocer la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con y sin profilaxis secundaria con fluoroquinolonas.
- Describir el tipo, la frecuencia y fenotipo de los aislados microbiológicos en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
- Comparar el tipo, la frecuencia y fenotipo de los aislados microbiológicos en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea entre aquellos que recibieron profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y aquellos que no recibieron dicha profilaxis.
- Conocer la frecuencia de hipertensión portal hemorrágica durante el seguimiento en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
- Comparar la frecuencia de hipertensión portal hemorrágica durante el seguimiento entre aquellos que recibieron profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y aquellos que no recibieron dicha profilaxis.
- Conocer la frecuencia de infecciones meritorias de tratamiento antibiótico intravenoso en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
- Comparar la frecuencia de infecciones meritorias de tratamiento antibiótico intravenoso entre aquellos que recibieron profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y aquellos que no recibieron dicha profilaxis.
- Conocer la frecuencia de cortocircuito transyugular portosistémico en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
- Comparar la frecuencia de cortocircuito transyugular portosistémico entre aquellos que recibieron profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y aquellos que no recibieron dicha profilaxis.
- Conocer la frecuencia de terapia de sustitución renal por cualquier causa en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
- Comparar la frecuencia de terapia de sustitución renal por cualquier causa entre aquellos que recibieron profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y aquellos que no recibieron dicha profilaxis.

- Conocer la frecuencia de trasplante hepático ortotópico durante el seguimiento en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
- Comparar la frecuencia de trasplante hepático ortotópico durante el seguimiento entre aquellos que recibieron profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y aquellos que no recibieron dicha profilaxis
- Conocer la frecuencia de muerte por cualquier causa en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
- Comparar la frecuencia de muerte por cualquier causa entre aquellos que recibieron profilaxis secundaria con fluoroquinolonas y aquellos que no recibieron dicha profilaxis.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva.

VARIABLES

Desenlace primario

- Desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea o muerte durante el primer año posterior al episodio índice.

Desenlaces secundarios

- Desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea durante el primer año posterior al episodio índice.
- Muerte durante el primer año posterior al episodio índice.
- Hipertensión portal hemorrágica durante el seguimiento en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea durante el primer año posterior al episodio índice.

- Infecciones meritorias de tratamiento antibiótico intravenoso en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea durante el primer año posterior al episodio índice.
- Realización de cortocircuito transyugular portosistémico durante el seguimiento en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea durante el primer año posterior al episodio índice.
- Uso de terapia de sustitución renal por cualquier causa en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea durante el primer año posterior al episodio índice.
- Realización de trasplante hepático ortotópico durante el seguimiento en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea durante el primer año posterior al episodio índice.
- Muerte por cualquier causa en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea durante el primer año posterior al episodio índice.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Características demográficas: sexo, edad.

Características clínicas:

- Comorbilidades
- Etiología de la cirrosis
- Uso de inmunosupresores en los últimos 90 días
- Paracentesis en los últimos 90 días,
- Hospitalización en los últimos 90 días
- Uso de antibióticos en los últimos 90 días
- Uso de rifaximina en los últimos 90 días
- Uso de beta bloqueadores en los últimos 90 días previos al episodio de PBE
- Uso de inhibidores de la bomba de protones en los últimos 90 días previos al episodio de PBE
- Hipertensión portal hemorrágica previo al episodio de PBE
- Historia de PBE previo al episodio índice y aislamiento
- Peritonitis bacteriana espontánea nosocomial (48h después del ingreso)

- Child-Pugh al diagnóstico de PBE
- MELD al diagnóstico de PBE
- MELD-Na al diagnóstico de PBE
- Leucocitos totales en sangre al diagnóstico de PBE
- Leucocitos en líquido de ascitis al diagnóstico de PBE
- Aislamiento microbiológico y perfil de susceptibilidad a betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, sulfas, colistina.
- Sodio al diagnóstico de PBE
- Bilirrubina total al diagnóstico de PBE
- INR al diagnóstico de PBE
- Presión arterial sistólica y diastólica al diagnóstico de PBE
- Saturación parcial de oxígeno por pulsioximetría al momento de la PBE
- Fracción inspirada de oxígeno al momento de la toma de pulsioximetría
- Ascitis a tensión al diagnóstico de PBE
- Grado de encefalopatía al diagnóstico de PBE
- Creatinina al diagnóstico de PBE
- Niveles de albúmina al diagnóstico de PBE
- Proteína C reactiva al momento del diagnóstico de PBE
- Lesión renal aguda al momento del diagnóstico de PBE
- Choque séptico al momento de PBE
- Uso de albúmina IV en la reanimación en las primeras 24 horas posteriores al diagnóstico de PBE.
- Antibióticos utilizados para el episodio PBE
- Hipertensión portal hemorrágica al momento del episodio PBE
- Uso de terapia de sustitución renal por cualquier causa al momento del diagnóstico de PBE.
- Realización de paracentesis por cualquier indicación durante el primer año posterior al episodio índice.
- Prescripción de profilaxis secundaria con fluoroquinolonas posterior al episodio índice de PBE. Se define como profilaxis secundaria al consumo de al menos una dosis de fluoroquinolonas prescrita por el equipo médico con intención de prevenir

nuevos episodios de PBE en cualquier momento posterior al diagnóstico y tratamiento del episodio índice.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis clasificación de Child-Pugh B o C
2. Pacientes que tengan historia de al menos un episodio de peritonitis bacteriana espontánea definida por un aislamiento de bacterias consideradas como patogénicas por el equipo médico tratante en muestras de líquido de ascitis entre el 01 enero de 2017 y el 30 de junio de 2022.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con ascitis no asociada a hipertensión portal, sepsis abdominal secundaria o terciaria, infecciones asociadas a accesos peritoneales, síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca agudizada con anasarca, neoplasias malignas con invasión peritoneal.
2. Pacientes con historia de profilaxis al momento del diagnóstico del episodio índice de peritonitis bacteriana espontánea.
3. Pacientes con consumo de antibióticos por cualquier cuadro infeccioso activo no relacionado a peritonitis bacteriana espontánea al momento del diagnóstico.
4. Pacientes con un seguimiento incompleto o información insuficiente para documentar desenlaces en el expediente clínico electrónico.
5. Pacientes que presentaron muerte por cualquier causa durante el episodio índice de peritonitis bacteriana espontánea.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. No se establecen criterios de eliminación

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se reportaron frecuencias y medidas de dispersión de acuerdo con la distribución paramétrica o no paramétrica de las variables cuantitativas. Se estudió la distribución con prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Se reportaron proporciones en el caso de variables cualitativas. Para realizar comparaciones entre grupos, se utilizó Chi-cuadrada y exacta de Fisher para la comparación entre proporciones y T de Student para comparar medias de muestras independientes. Se utilizó U de Mann-Whitney para comparar medianas de muestras independientes. Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores de riesgo para el desarrollo del desenlace primario. Se estudiaron las interacciones entre variables potencialmente confusoras utilizando Chi de Mantel-Haenszel. Para encontrar asociaciones independientes, los factores con importancia y plausibilidad biológica sin interacciones ni relación colinear fueron ingresados a un modelo de regresión logística y a un modelo riesgos proporcionales de Cox. Se consideró un valor p a dos colas significativo menor a 0.05. Se realizó el análisis estadístico utilizando STATA Versión 15.0 (Texas, USA).

Cálculo de muestra

Considerando un error tipo I de 0.05, un poder del 80% y el hecho de que en estudios previos la profilaxis secundaria ha disminuido la frecuencia de PBE en 50%, se estableció que una muestra de 76 pacientes permitiría detectar una diferencia en la frecuencia del desenlace primario de 30%.

COMITÉ DE ÉTICA

Debido a la naturaleza el estudio, no se requirió el uso de consentimiento informado. El estudio fue aceptado por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con el registro INF-4656-23-24-1.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 89 pacientes (figura 1). De ellos, 52 (58.4%) recibieron profilaxis secundaria con quinolonas y 37 (41.6%) no recibieron profilaxis. Un total de 49/89 (55%) fueron mujeres. La edad media de la cohorte fue de 57.2 (+/- 12.8). La principal etiología de la cirrosis fue viral (27, 30.3%), seguida de enfermedad autoinmunes (11, 21.4%). La población estudiada fue en su mayoría, pacientes con cirrosis avanzada (70% Child C al diagnóstico, media de MELD Na de 24 (+/- 6 p) y un 94.4% arriba de 15 puntos). Nueve (10.1%) habían experimentado una peritonitis bacteriana espontánea previamente y 45 (50.6%) recibían profilaxis secundaria para sangrado de tubo digestivo con beta bloqueadores.

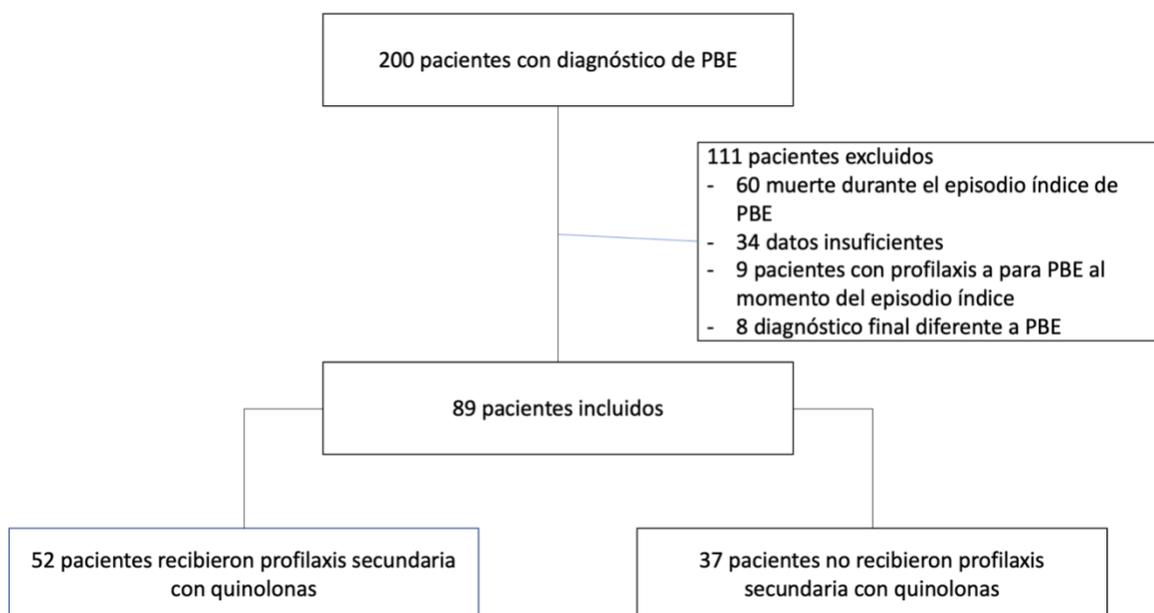


Figura 1. Inclusión de pacientes.

Casi una tercera parte de la población (29, 32.6%) recibió inhibidores de la bomba de protones en los 90 días previos al desarrollo el episodio índice de PBE y 35 pacientes (28%) recibieron profilaxis para encefalopatía con rifaximina. Se documentó contacto con

servicios de salud, ya sea por hospitalización (22, 24.7%) o por una paracentesis diagnóstica o terapéutica (41, 46.1%) en los 90 días previos a la inclusión en el estudio. Al momento de buscar atención médica por el episodio índice de PBE, más de la mitad presentaron algún grado de lesión renal (47, 52.8%), y 15 (16.9%) pacientes presentaron choque séptico. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento empírico con algún tipo de carbapenémico (55, 61.8%) y menos de un tercio recibieron ceftriaxona de forma inicial (26, 29.2%).

No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las características antes descritas entre ambos grupos.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS INICIALES

Variable	Todos N=89 (100%)	Recibieron profilaxis secundaria con quinolonas N= 52 (58.4%)	No recibieron profilaxis secundaria con quinolonas N= 37 (41.6%)	P
Sexo - mujer, N (%)	49 (55.1)	31 (58.5)	18 (50)	0.429
Edad – años, media (DE)	57.2 (12.8)	56.2 (12.8)	58.7 (13.3)	0.364
Etiología de cirrosis, N (%)				
Alcohol	10 (11.2)	5 (9.4)	5 (13.9)	0.514
Vascular	1 (1.1)	1 (1.9)	0	1.00
Autoinmune	19 (21.4)	12 (22.6)	7 (19.4)	0.718
Criptogénica	21 (23.6)	13 (24.5)	8 (22.2)	0.801
Metabólica	12 (13.5)	5 (9.4)	7 (19.4)	0.175
Viral	27 (30.3)	18 (34.0)	9 (25.0)	0.367
Comorbilidades, N (%)				
Tejido conectivo	10 (11.2)	5 (9.4)	5 (10.9)	0.514
Diabetes tipo 2	20 (22.5)	11 (20.8)	9 (25.0)	0.638

Hipertensión arterial sistémica	13 (14.6)	9 (17.0)	4 (11.1)	0.442
Enfermedad Renal Crónica	4 (4.5)	2 (3.8)	2 (5.6)	1.00
Carcinoma hepatocelular	8 (9.0)	5 (9.4)	3 (8.3)	0.859
Insuficiencia cardiaca	1 (1.1)	1 (1.9)	0	1.00
Uso de inhibidores de bomba de protones en los últimos 90 días, N (%)	29 (32.6)	18 (32.1)	12 (13.3)	0.901
Inmunosupresión en los últimos 90 días, N (%)	15 (16.9)	6 (11.3)	9 (25.0)	0.091
Uso de rifaximina en los últimos 90 días, N (%)	25 (28.1)	16 (30.2)	9 (25.0)	0.593
Paracentesis en los últimos 90 días, N (%)	41 (46.1)	27 (50.9)	14 (38.9)	0.263
Hospitalización en los últimos 90 días, N (%)	22 (24.7)	11 (20.8)	11 (30.6)	0.293
Uso de antibióticos en los últimos 90 días, N (%)	14 (15.7)	9 (17.0)	5 (13.9)	0.694
Beta bloqueo en los últimos 90 días, N (%)	45 (50.6)	26 (49.1)	19 (52.8)	0.730
Hipertensión portal hemorrágica, N (%)	44 (49.4)	22 (41.5)	22 (61.1)	0.069
PBE previa, N (%)	9 (10.1)	5 (9.4)	4 (11.1)	0.797

DE desviación estándar, PBE peritonitis bacteriana espontánea

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN EL EPISODIO ÍNDICE DE PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Variable	Todos N=89 (100%)	Recibieron profilaxis secundaria con quinolonas N= 52 (58.4%)	No recibieron profilaxis secundaria con quinolonas N= 37 (41.6%)	P
PBE nosocomial, N (%)	6 (6.7)	5 (9.4)	1 (2.8)	0.395
Ascitis a tensión, N (%)	23 (25.8)	13 (24.5)	10 (12.8)	0.731
Encefalopatía, N (%)	25 (28.1)	11 (20.8)	14 (38.9)	0.062
Child C al diagnóstico, N (%)	70 (78.7)	39 (73.6)	31 (86.1)	0.157
MELD Na – media (DE)	24.4 (6.0)	23.5 (5.3)	25.8 (6.7)	0.074
MELD Na > 15 puntos, N (%)	84 (94.4)	51 (96.2)	33 (91.7)	0.390
Lesión renal, N (%)	47 (52.8)	24 (45.3)	23 (63.9)	0.084
Choque séptico N (%)	15 (16.9)	11 (20.8)	4 (11.1)	0.233
Albúmina intravenosa para reanimación, N (%)	57 (64.9)	34 (64.2)	23 (63.9)	0.980
Aislado resistente a quinolonas, N (%)	22 (24.7)	14 (26.4)	8 (22.2)	0.653

Tratamiento empírico con ceftriaxona, N (%)	26 (29.2)	16 (30.2)	10 (27.8)	0.806
Tratamiento empírico con carbapenémicos, N (%)	55 (61.8)	32 (60.4)	23 (63.9)	0.738
Tratamiento empírico con fluoroquinolonas, N (%)	3 (3.4)	1 (1.19)	2 (5.6)	0.563
Hipertensión portal hemorrágica al diagnóstico, N (%)	8 (9.0)	6 (1.3)	2 (5.6)	0.351
Coinfección, N (%)	8 (9.0)	3 (5.7)	5 (13.9)	0.183
Leucocitos totales – células/mm ³ , Mediana (RIC)	7.3 (5.1 – 10.4)	7.3 (5.0 – 10.4)	7.2 (5.3 – 10.4)	0.841
Na al diagnóstico – mEq/L, Mediana (RIC)	130 (126 – 134)	131 (128 – 134)	129 (125 – 133)	0.118
Bilirrubinas totales – mg/dL, Mediana (RIC)	4.2 (2.0 – 7.4)	3.4 (1.8 – 6.6)	5.4 (2.7 – 8.2)	0.081
INR, Mediana (RIC)	1.6 (1.3 – 1.9)	1.6 (1.3 – 1.9)	1.6 (1.3 – 2.1)	0.782
Creatinina – mg/dL, Mediana (RIC)	1.15 (0.89 – 1.59)	1.05 (0.8 – 1.45)	1.40 (0.90 – 1.80)	0.030

Albúmina – mg/dL, Mediana (RIC)	2.5 (2.2 – 2.9)	2.6 (2.4 – 3.0)	2.4 (2.2 – 2.7)	0.100
Proteína C reactiva - mg/dL, Mediana (RIC) N=79	4.7 (2.1 – 9.5)	4.5 (1.9 – 8.6) N=50	5.6 (2.7 – 11.5) N=29	0.132

DE desviación estándar, MELD modelo of end-stage liver disease, PBE peritonitis bacteriana espontánea, RIC Rango intercuantílico

DESENLACES

Un total de 36/89 (40.5%) de los pacientes presentaron PBE o muerte durante el primer año posterior al diagnóstico del episodio índice de PBE, un cuarto de ellos (23, 25.8%) presentaron PBE solamente y 20 (22.5%) fallecieron durante el primer año del seguimiento. Se obtuvieron 18 aislamientos de líquido de ascitis en los 23 pacientes que presentaron PBE; 17 aislamientos correspondieron a especies del orden de los Enterobacterales y 13/18 (72.2%) aislamientos presentaron resistencia a quinolonas. De toda la cohorte, 17 pacientes (19.1%) fueron trasplantados durante el seguimiento, 1(1.1%) fue sometido a TIPS y 8 (9.0%) presentaron hipertensión portal hemorrágica. 6 (6.7%) pacientes, presentaron una infección distinta a PBE durante el seguimiento. No se encontraron diferencias en la frecuencia de los desenlaces entre quienes si recibieron y quienes no recibieron profilaxis secundaria.

Tabla 3. DESENLACES

Desenlace	Todos N=89 (100%)	Recibieron profilaxis secundaria con quinolonas N= 52 (58.4%)	No recibieron profilaxis secundaria con quinolonas N= 37 (41.6%)	P
Desenlace primario, N (%)	36 (40.5)	20 (37.7%)	16 (44.4%)	0.527
Peritonitis bacteriana espontánea durante el seguimiento (12 meses) – N (%)	23 (25.8)	13 (24.5)	10 (27.8)	0.731
Muerte, N (%)	20 (22.5)	9 (17.0)	11 (30.6)	0.132
THO, N (%)	17 (19.1)	10 (18.9)	7 (19.5)	0.946
TIPS, N (%)	1 (1.1)	1 (1.9)	0 (0)	1.000
Infección no PBE, N (%)	6 (6.7)	2 (3.8)	4 (11.1)	0.217
HPH, N (%)	8 (9.0)	4 (7.6)	4 (11.1)	0.710

THO = trasplante hepático ortotópico, TIPS = derivación portosistémica intrahepática transyugular, PBE=peritonitis bacteriana espontánea, HPH = hipertensión portal hemorrágica

En el análisis bivariado, los factores que se asociaron al desarrollo del desenlace primario fueron PBE previa (HR 2.82, IC95% 1.17-6.80), la edad (HR 1.02, IC95% 1.00 – 1.04) y los niveles de sodio al diagnóstico (HR 0.91, IC 95% 0.85 – 0.97). La profilaxis con fluoroquinolonas no se asoció al desarrollo del desenlace primario (HR 0.81, IC95% 0.42 – 1.56). En cuanto a factores protectores descritos en la bibliografía, ni el uso de rifaximina (HR 0.72, IC 95% 0.33 – 1.57) ni el uso de beta bloqueo (HR 0.75, IC 95% 0.39 – 1.45) se asociaron con un menor riesgo de presentar un nuevo episodio de peritonitis bacteriana espontánea. Ni el uso de IBP ni una hospitalización en los últimos

90 días, variables que consideramos como factores de riesgo potenciales, se asociaron con mayor riesgo de presentar un nuevo episodio de PBE.

TABLA 4. ANÁLISIS BIVARIADO

Variable	Total N= 89	Desarrollaron desenlace primario N= 36 (40.5)	No desarrollaron desenlace primario N= 53 (59.6)	HR (IC 95%), p
Sexo - mujer, n (%)	49 (55.1)	21 (58.3)	27 (50.9)	1.10 (0.57 – 2.13), 0.783
Edad – años, media (DE)	57.2 (12.8)	60.5 (53.5 – 67)	57 (43 – 66)	1.02 (1.00 – 1.04), 0.108
Etiología de cirrosis				
Alcohol, N (%)	10 (11.2)	3 (8.3)	7 (13.2)	0.64 (0.20 – 2.08), 0.457
Vascular, N (%)	1 (1.1)	0 (0)	1(1.8)	-
Autoinmune, N (%)	19 (21.4)	6 (16.7)	13 (24.5)	0.72 (0.30 – 1.73), 0.465
Criptogénica, N (%)	21 (23.6)	8 (22.2)	13 (24.5)	0.89 (0.41 – 1.96), 0.779
Metabólica, N (%)	12 (13.5)	6 (16.7)	6 (11.3)	1.33 (0.56 – 3.21), 0.518
Viral, N (%)	27 (30.3)	13 (36.1)	14 (26.5)	1.41 (0.72 – 2.79), 0.320
Comorbilidades				
Enfermedades del tejido conectivo, N (%)	10 (11.2)	4 (11.1)	6 (11.3)	0.89 (0.35 – 2.77), 0.966
Diabetes, N (%)	20 (22.5)	8 (22.2)	12 (22.6)	0.94 (0.43 – 2.05), 0.869

Hipertensión arterial, N (%)	13 (14.6)	5 (13.8)	8 (15.1)	0.80 (0.31 – 2.06), 0.643
Enfermedad Renal Crónica, N (%)	4 (4.5)	2 (5.5)	2 (9.4)	1.31 (0.32 – 5.47), 0.707
Carcinoma hepatocelular, N (%)	8 (9.0)	3 (8.3)	5 (9.4)	0.89 (0.27 – 2.91), 0.850
Insuficiencia cardiaca, N (%)	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.8)	-
Uso de IBP en los últimos 90 días, N (%)	29 (32.6)	12 (33.3)	17 (32.1)	1.00 (0.50 – 2.00), 0.996
Inmunosupresión en los últimos 90 días, N (%)	15 (16.9)	6 (16.7)	9 (16.9)	1.00 (0.42 – 2.41), 0.992
Uso de rifaximina en los últimos 90 días, N (%)	25 (28.1)	8 (22.2)	17 (32.1)	0.72 (0.33 – 1.57), 0.405
Paracentesis en los últimos 90 días, N (%)	41 (46.1)	20 (55.6)	21 (39.6)	1.69 (0.87 – 3.26), 0.120
Hospitalización en los últimos 90 días, N (%)	22 (24.7)	10 (27.8)	12(22.6)	1.22 (0.59 – 2.52), 0.600
Uso de antibióticos en los últimos 90 días, N (%)	14 (15.7)	7 (19.4)	7 (13.2)	1.45 (0.63 – 3.31), 0.380
Beta bloqueo en los últimos 90 días, N (%)	45 (50.6)	16 (44.4)	29(54.7)	0.75 (0.39 – 1.45), 0.396
Hipertensión portal hemorrágica, N (%)	44 (49.4)	19 (52.8)	25 (47.2)	1.17 (0.61 – 2.25), 0.638
PBE previa, N (%)	9 (10.1)	6 (16.7)	3 (5.7)	2.82 (1.17 – 6.80), 0.021
Presentación				

PBE nosocomial, N (%)	6 (6.7)	1 (2.8)	5 (9.4)	0.36 (0.05 – 2.64), 0.315
Ascitis a tensión, N (%)	23 (25.8)	7 (19.4)	16 (30.2)	0.66 (0.29 – 1.50), 0.316
Encefalopatía, N (%)	25 (28.1)	10 (27.8)	15 (28.3)	0.90 (0.44 – 1.87), 0.783
Child C al diagnóstico, N (%)	70 (78.7)	30 (83.3)	40 (75.4)	1.51 (0.63 – 3.64), 0.355
MELD Na, media (DE)	24.4 (6.0)	25 (22 – 29)	24 (20 – 28)	1.06 (1.00 – 1.12), 0.061
Lesión renal, N (%)	47 (52.8)	20 (55.6)	27 (50.9)	1.18 (0.61 – 2.27), 0.28
Choque séptico, N (%)	15 (16.9)	7 (19.4)	8 (15.1)	1.33 (0.58 – 3.04), 0.499
Albúmina IV, N (%)	57 (64.9)	24 (66.7)	33 (62.3)	1.16 (0.58 – 2.32), 0.674
Aislado resistente a quinolonas, N (%)	22 (25.9)	9 (27.3)	13 (25.0)	1.11 (0.52 – 2.36), 0.785
Ceftriaxona, N (%)	26 (29.2)	10 (27.8)	16 (30.2)	0.86 (0.41 – 1.78), 0.684
Carbapenémicos, N (%)	55 (61.8)	24 (66.7)	31 (55.4)	
Fluoroquinolonas, N (%)	3 (3.4)	1 (2.8)	1 (1.9)	0.71 (0.10 – 5.21), 0.739
Hipertensión portal hemorrágica al diagnóstico, N (%)	8 (9.0)	5 (13.9)	3 (5.7)	1.71 (0.66 – 4.40), 0.267
Coinfección, N (%)	8 (9.0)	4 (11.1)	4 (7.5)	1.22 (0.43 – 3.44), 0.711

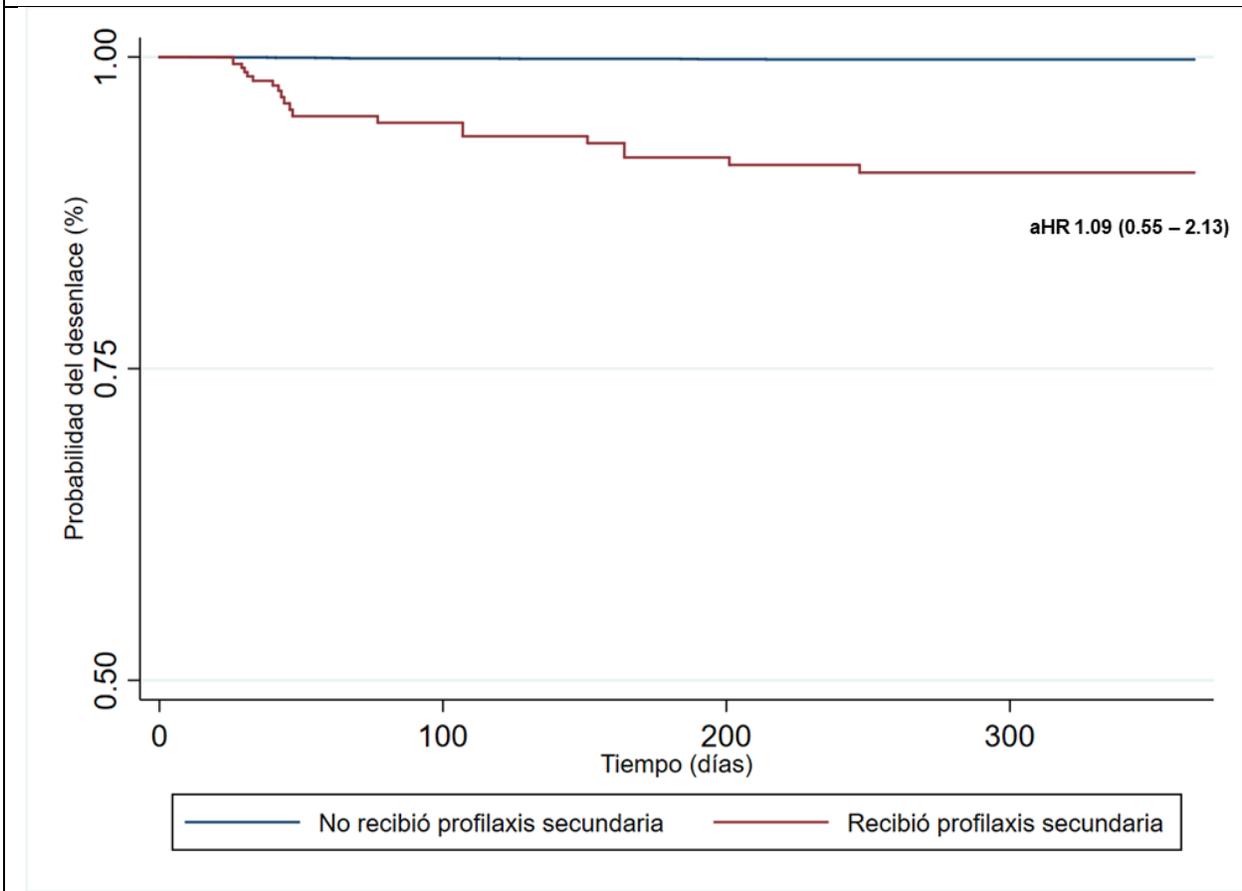
Leucocitos totales – células/mm ³ , Mediana, RIC	7.3 (5.1 – 10.4)	7.3 (5.2 – 10.2)	7.2 (5.1 – 10.5)	0.97 (0.90 – 1.05), 0.462
Na al diagnóstico – mEq/L, Mediana, RIC	130 (126 – 134)	128 (124 – 132)	131 (128 – 134)	0.91 (0.85 – 0.97), 0.004
Bilirrubinas totales – mg/dL, Mediana, RIC	4.2 (2.0 – 7.4)	4.76 (2.6 – 9.4)	3.4 (1.86 – 6.7)	1.04 (0.99 – 1.09), 0.135
INR – Mediana, RIC	1.6 (1.3 – 1.9)	1.65 (1.3 – 1.9)	1.5 (1.3 – 1.9)	1.48 (0.74 – 2.96), 0.263
Creatinina – mg/dL, Mediana, RIC	1.15 (0.89 – 1.59)	1.21 (0.9 – 1.77)	1.12 (0.86 – 1.55)	1.34 (0.81 – 2.21), 0.254
Albúmina – mg/dL, Mediana, RIC	2.5 (2.2 – 2.9)	2.4 (2.2 – 2.9)	2.5 (2.4 – 2.9)	0.76 (0.38 – 1.53), 0.443
Proteína C reactiva – mg/dL, Mediana, RIC N=79	4.7 (2.1 – 9.5)	4.5 (2.1 – 9.5)	4.8 (2.0 – 9.4)	1.02 (0.96 – 1.09), 0.518
Profilaxis con fluoroquinolonas, N (%)	53 (59.55)	20 (55.55)	33 (62)	0.81 (0.42 – 1.56), 0.530

DE desviación estándar, HR Hazard ratio, IC intervalo de confianza, MELD modelo of end-stage liver disease, PBE peritonitis bacteriana espontánea, RIC Rango intercuantílico

En el análisis multivariado, se encontró una asociación independiente entre el desenlace primario y edad (aHR 1.03, IC95% 1.0 – 1.05), MELD Na al diagnóstico (aHR 1.07, IC95% 1.01 – 1.13) y el antecedente de PBE previa al episodio índice (aHR 4.5, IC 95% 1.63 – 12.39). La profilaxis con fluoroquinolonas no se asoció de manera independiente al desenlace primario (aHR 1.09, IC95% 0.55 – 2.13) (Figura 2). El uso de inhibidores de bomba de protones no se asoció con un mayor riesgo de presentar el desenlace primario (aHR 1.61, IC 95% 0.74 – 3.48). Dentro de las otras variables estudiadas como factores protectores, ni la rifaximina (aHR 0.47, IC 95% 0.19 – 1.10) ni el uso de beta bloqueo

(aHR 0.98, IC 95% 0.48 – 1.98) se asociaron de manera independiente con una menor incidencia de PBE. Los resultados del análisis multivariado se resumen en la tabla 5.

Figura 2. Sobrevida ajustada libre de peritonitis bacteriana espontánea o muerte por cualquier causa de acuerdo a profilaxis secundaria



aHR adjusted hazard ratio

Análisis ajustado a sexo, edad, uso de inhibidores de bomba de protones, uso de beta bloqueo uso de rifaximina, MELD-Na al diagnóstico y antecedente de PBE.

TABLA 5. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Variable	HR (IC)	p
Sexo	1.23 (0.62 – 2.48), 0.5	0.5
Edad	1.03 (1.0 – 1.05)	0.03
Uso de inhibidor de bomba de protones en los últimos 90 días	1.61 (0.74 – 3.48)	0.23
Uso de beta-bloqueador en los últimos 90 días	0.98 (0.48 – 1.98)	0.95
Uso de rifaximina	0.47 (0.19 – 1.10)	0.83
MELD Na al diagnóstico	1.07 (1.01 – 1.13)	0.004
PBE previa	4.5 (1.63 – 12.39)	0.03
Profilaxis con fluoroquinolonas	1.09 (0.55 – 2.13)	0.81

HR Hazard ratio, IC intervalo de confianza, MELD modelo of end-stage liver disease PBE peritonitis bacteriana espontánea

No se ingresaron valores de laboratorio al modelo de análisis multivariable debido a que no se puede asegurar la interacción con otros antecedentes y no se solicitaron por protocolo.

No se incluyeron las etiologías de la cirrosis en el modelo dada la alta frecuencia de etiología criptogénica.

No se incluyó hipertensión portal hemorrágica por su interacción el recibir beta bloqueo en los últimos 90 días

No se incluyó antibióticos en los últimos 90 días por la interacción con PBE previa

No se incluyó puntaje de Child por interacción con MELD.

No se incluyó lesión renal aguda por interacción con MELD

No se incluyó manejo con ceftriaxona o fluoroquinolonas, dado que su uso no fue protocolizado

No se incluyó albúmina al no ser una intervención protocolizada

No se incluyó hipertensión portal hemorrágica al diagnóstico dado que es un factor de riesgo reconocido para desarrollar PBE al momento del sangrado, no de episodios subsecuentes.

No se incluyeron encefalopatía y ascitis a tensión dado que no se reportaron criterios estandarizados para su detección

No se incluye PBE nosocomial dado que no se realizó una comparación entre paracentesis al ingreso y paracentesis durante el seguimiento hospitalario que permitiera establecer de manera definitiva una adquisición en el hospital

No se incluyó choque séptico en el modelo debido a interacciones con MELD al diagnóstico y ausencia de criterios específicos para su documentación en el expediente

No se incluyeron comorbilidades crónico-degenerativas dado que no se estratificó a los pacientes de acuerdo con el control de dichas comorbilidades

No se incluyó hospitalización previa debido a interacción con PBE previa
No se incluye paracentesis en los últimos 90 días dado su posible interacción con uso de beta bloqueo en los últimos 90 días y PBE previa
No se incluyó inmunosupresión en los últimos 90 días dada la probabilidad de fármacos adicionales no registrados

DISCUSIÓN

Nuestro estudio aporta información valiosa sobre el beneficio de una práctica habitual en el cuidado de los pacientes con cirrosis descompensada. En nuestro estudio, el uso de profilaxis secundaria con fluoroquinolonas no se asoció con una disminución en el riesgo de desarrollar un nuevo episodio de peritonitis bacteriana espontánea o muerte por cualquier causa durante los siguientes 12 meses posteriores al diagnóstico. Nuestros resultados contrastan con estudios publicados y con las recomendaciones establecidas en las guías (4,8,19).). Estudios previos han documentado que la profilaxis secundaria podría no tener la magnitud del efecto observado en los primeros reportes publicados al respecto (4,8,22,27,36,38,44,45). Un estudio alemán (46) realizado con el objetivo de comprobar la eficacia de la profilaxis secundaria con fluoroquinolonas en un centro de referencia similar al nuestro reportó una asociación entre la profilaxis con quinolonas y mayor riesgo presentar una infección por bacilos Gram negativos resistentes a quinolonas. Los pacientes que desarrollaron una infección por bacilos resistentes a quinolonas tuvieron mayor riesgo de mortalidad (aHR 7.21, 2.68 – 19.41). De manera similar existen dos revisiones sistemáticas que buscaron evaluar la eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas para prevenir PBE (47,48). Ambos estudios no encontraron diferencia en la frecuencia del desarrollo de un nuevo episodio de PBE, y uno de ellos (48) encontró que el efecto de las quinolonas para prevenir eventos de PBE ha disminuido con el paso del tiempo (disminución en la eficacia de 8.2% anual entre 1992 y 2015). Sin embargo, los resultados de estos metaanálisis pudieran no ser generalizables, ya que analizaron por igual a la profilaxis primaria y a la profilaxis secundaria, intervenciones no necesariamente comparables.

La ausencia de beneficio de la profilaxis secundaria con quinolonas podría explicarse por un cambio en la frecuencia de aislamientos bacterianos causantes de PBE y sus respectivos mecanismos de resistencia. Los principales microorganismos aislados en pacientes con PBE corresponden a especies del orden de los Enterobacterales (8,15–18) Dichos patógenos tienen una frecuencia de resistencia a quinolonas mayor al 30%, como lo reportamos en nuestra cohorte (reportándose incluso mayor al 50% en nuestro centro por antibiogramas acumulativos de 2022) (1,3,43,49). Otra posible explicación a nuestros hallazgos principales es la elevada frecuencia de aislamiento de bacterias Gram positivas. En nuestro estudio, observamos una frecuencia de aislamiento de Gram positivos de 30%; en reportes recientes, la frecuencia de este tipo de microorganismos se ha reportado en hasta el 50% de los casos(49). Lo anterior es acorde a lo reportado previamente, ya que el beneficio de la profilaxis secundaria esta dado por la disminución en la incidencia de infecciones por bacilos Gram negativos(19).

La media de edad de nuestra población fue de 57 años, similar a lo reportado en la bibliografía (33,41,42,46). A diferencia de la mayoría de los estudios de profilaxis secundaria, nuestra población estuvo compuesta por mujeres en su mayoría, esto puede ser explicado por la alta frecuencia de casos de cirrosis de etiología autoinmune en nuestra cohorte, ya que dicha etiología suele ser no ser reportada de forma aislada debido a su baja prevalencia (33,41,42,46). Debido a la frecuencia de etiologías autoinmunes, decidimos buscar una relación entre el uso de inmunosupresión en los últimos 90 días y el desarrollo del desenlace primario, aunque dicha intervención no tuvo una asociación significativa. Además, reportamos una baja frecuencia de cirrosis por alcohol (11%), cuando generalmente esta etiología comprende el 40-60% en otros reportes (46,47) La frecuencia de diabetes nuestra cohorte fue similar a lo reportado en la literatura (41) y, pese a ser un estado de inmunosupresión, su presencia no confirió riesgo de desarrollar el desenlace primario.

Debido a que la peritonitis bacteriana espontánea suele presentarse en pacientes con cirrosis descompensada, esta población suele tener puntajes de Child y MELD Na

elevados (17,50), tal y como lo reportamos nosotros (71% de nuestros pacientes eran Child C y la media de MELD NA fue de 24 puntos).

Adicionalmente encontramos una asociación importante entre el antecedente de peritonitis bacteriana espontánea en el pasado y el desenlace primario. Dicho hallazgo podría explicarse por la colonización de los pacientes por parte de microorganismos patógenos que no son erradicados con el tratamiento del episodio agudo. También destaca que, si bien nuestro estudio no fue diseñado con este objetivo principal, no encontramos correlación entre el desenlace primario y otros factores, ya fueran factores de riesgo (uso de inhibidores de la bomba de protones) o factores protectores (uso de rifaximina o uso de betabloqueadores) clásicamente descritos en la literatura (2,3,9). Lo anterior podría deberse al tamaño de muestra. Asimismo, un hallazgo relevante de nuestra investigación es que encontramos una resistencia a quinolonas del 25% entre los aislamientos del episodio índice, así como una resistencia de 72% en el aislamiento del desenlace primario. Este hallazgo ya había sido descrito en un estudio europeo(46). Estos hallazgos podrían sugerir que la exposición a las quinolonas como profilaxis genera infecciones por microorganismos resistentes a estos fármacos, fenómeno que ha sido correlacionado con peores desenlaces clínicos (39,41,42)

Nuestro estudio presenta limitantes inherentes a su diseño retrospectivo y unicéntrico. Una limitante del estudio fue el hecho de no contar con herramientas para valorar el apego a profilaxis secundaria. Dicho apego no suele ser consistentemente reportado en la literatura (41,42,46,47,50)). El reclutamiento de pacientes para nuestro estudio se vio afectado por una alta mortalidad durante los episodios índice de peritonitis bacteriana espontánea. Dado que se trató de un análisis retrospectivo de cohorte, consideramos que dichos pacientes debían ser excluidos ya que dichos pacientes no tendrían la oportunidad de recibir la intervención de profilaxis secundaria. Adicionalmente, nuestra selección partió de pacientes con aislamientos bacterianos en líquido de ascitis. Lo anterior confiere la limitación de no haber estudiado a la población con PBE sin aislamiento. En contraste a lo anterior, el hecho de incluir únicamente pacientes con aislamientos bacterianos implica que se estudiaron los casos de pacientes con

infecciones documentadas. Dicha selección nos permitió realizar un estudio profundo de la frecuencia de resistencias en episodios índice y episodios desenlace. Desgraciadamente existieron casos con información incompleta, dichos casos no se incluyeron en el análisis de desenlaces. Al ser nuestro hospital un centro de referencia existe la posibilidad de que el diagnóstico de los desenlaces se viera afectado por la disponibilidad de recursos. Si bien la muestra utilizada no fue una muestra numerosa, el cálculo de tamaño de muestra se realizó con base en la magnitud del efecto reportado en estudios previos. Consideramos que el tamaño de muestra utilizado es suficiente para darle solidez a nuestros resultados.

La principal fortaleza de nuestro estudio fue incluir información de pacientes con aislamiento microbiológico, ya que esto nos permite tener una mejor perspectiva del panorama microbiológico al que nos enfrentamos actualmente y al que nos enfrentaremos en el futuro. Adicionalmente, la revisión de los expedientes se llevó a cabo por dos investigadores independientes, lo cual podría darle solidez a la captura de los datos.

Nuestro estudio se suma a los cuestionamientos recientes sobre el beneficio del uso de profilaxis con quinolonas para prevenir el desarrollo de un nuevo episodio de peritonitis bacteriana espontánea o muerte por cualquier causa en pacientes con cirrosis, y nos invita a preguntarnos si dicha intervención es aún eficaz. Consideramos que estudios futuros deberían enfocarse en detectar si existe un subgrupo de pacientes con cirrosis y antecedente de peritonitis bacteriana espontánea que se benefician de esta intervención, ya que, de lo contrario, podríamos estar contribuyendo a favorecer el aumento de la resistencia a los antimicrobianos en vez de mejorar el desenlace de un grupo de pacientes con un pronóstico ominoso.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, el uso de profilaxis secundaria con quinolonas no se asoció con un menor riesgo de presentar un nuevo episodio de PBE o muerte. Los hallazgos podrían explicarse por un cambio en el perfil microbiológico y de la resistencia actual a antimicrobianos. Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados que consideren la prevalencia de resistencia a las quinolonas.

REFERENCIAS

1. Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The Evolving Challenge of Infections in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 17;384(24):2317–30.
2. Van der Merwe S, Chokshi S, Bernsmeier C, Albillos A. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Jul;75:S82–100.
3. Mattos AA, Wiltgen D, Jotz RF, Dornelles CMR, Fernandes M V., Mattos ÂZ. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. Vol. 19, *Annals of Hepatology*. Elsevier Espana S.L.; 2020. p. 451–7.
4. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, MacKen L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Vol. 70, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 9–29.
5. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. Vol. 76, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2022. p. 202–7.
6. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Aug 1;74(2):1014–48.
7. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1436–42.
8. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Aug 1;74(2):1014–48.
9. Piano S, Angeli P. Bacterial Infections in Cirrhosis as a Cause or Consequence of Decompensation? Vol. 25, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2021. p. 357–72.

10. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. Vol. 19, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Research; 2022. p. 112–34.
11. Campbell KA, Trivedi HD, Chopra S. Infections in Cirrhosis: A Guide for the Clinician. Vol. 134, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2021. p. 727–34.
12. King JJ, Halliday N, Mantovani A, Gerussi A, Wey EQ, Tan J, et al. Bacterascites confers poor patient prognosis beyond MELD prediction. *Liver Transplantation*. 2023 Apr 1;29(4):356–64.
13. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1990 Oct;12(4):710–5.
14. Pelletier G, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P, Buffet C, et al. Asymptomatic bacterascites: Is it spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology*. 1991;14(1):112–5.
15. Yim HJ, Kim TH, Suh SJ, Yim SY, Jung YK, Seo YS, et al. Response-Guided Therapy With Cefotaxime, Ceftriaxone, or Ciprofloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Randomized Trial. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2023 Apr;118(4):654–63. Available from: <https://journals.lww.com/10.14309/ajg.0000000000002126>
16. Abu-Freha N, Michael T, Poupko L, Estis-Deaton A, Aasla M, Abu-Freha O, et al. Spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients: Prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *J Clin Med*. 2022 Jan 1;11(1).
17. Shi L, Wu D, Wei L, Liu S, Zhao P, Tu B, et al. Nosocomial and Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with liver cirrhosis in China: Comparative Microbiology and Therapeutic Implications. *Sci Rep*. 2017 Apr 6;7.
18. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The Empirical Antibiotic Treatment of Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis: Results of a Randomized, Controlled Clinical Trial. 2015;
19. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, 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(4):716–24.
20. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The Empirical Antibiotic Treatment of Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis: Results of a Randomized, Controlled Clinical Trial. 2015;
21. Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: An emerging reality. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. 2012. p. 756–7.
22. Mü Cke MM, Mayer A, Kessel J, Mü Cke VT, Bon D, Schwarzkopf K, et al. Quinolone and multidrug resistance predicts failure of antibiotic prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 May 1;70(9):1916–24.
23. Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: An emerging reality. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. 2012. p. 756–7.
24. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin Infusion Improves Outcomes of Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(2).

25. Batool S, Waheed MD, Vuthaluru K, Jaffar T, Garlapati SKP, Bseiso O, et al. Efficacy of Intravenous Albumin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Infection Among Patients With Cirrhosis: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Cureus*. 2022 Dec 30;
26. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018 Dec 1;155(6):1816-1827.e9.
27. Mücke MM, Mücke VT, Graf C, Schwarzkopf KM, Ferstl PG, Fernandez J, et al. Efficacy of Norfloxacin Prophylaxis to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Aug 1;11(8):e00223.
28. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. Vol. 63, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc; 2016. p. 2019–31.
29. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022 Oct 27;54(11):1094–120.
30. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov 1;28(12):1450–4.
31. Alvarez RF, Mattos AA de, Corrêa EBD, Cotrim HP, Nascimento TVSB. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2005 Dec;42(4):256–62.
32. 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(5):260–7.
33. Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifaximin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci*. 2002;47(6):1356–61.
34. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: A double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;24(7):831–9.
35. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;24(7):831–9.
36. Bajaj JS, Rodriguez MP, Fagan A, McGeorge S, Sterling RK, Lee H, et al. Impact of bacterial infections and spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis on phage-bacterial dynamics in cirrhosis. *Hepatology*. 2022 Dec 1;76(6):1723–34.
37. Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: An emerging reality. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. 2012. p. 756–7.

38. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov 1;28(12):1450–4.
39. Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: An emerging reality. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. 2012. p. 756–7.
40. Fernández J, 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(1):140–8.
41. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia 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 May;55(5):1551–61.
42. Chaulk J, Carbonneau M, Mn Rn NP, Qamar H, Keough Bsc A, Chang HJ, et al. Third-generation cephalosporin-resistant spontaneous bacterial peritonitis: A single-centre experience and summary of existing studies. Vol. 28, *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014.
43. Fernández J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. Vol. 75, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2021. p. S101–17.
44. Prahara DL, Premkumar M, Roy A, Verma N, Taneja S, Duseja A, et al. Rifaximin Vs. Norfloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Mar 1;12(2):336–42.
45. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Wilson P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
46. Mücke MM, Mayer A, Kessel J, Mücke VT, Bon D, Schwarzkopf K, et al. Quinolone and Multidrug Resistance Predicts Failure of Antibiotic Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Apr 15;70(9):1916–24.
47. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Wilson P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
48. Mücke MM, Mücke VT, Graf C, Schwarzkopf KM, Ferstl PG, Fernandez J, et al. Efficacy of Norfloxacin Prophylaxis to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Aug 1;11(8):e00223.
49. Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: An emerging reality. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. 2012. p. 756–7.
50. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):825–32.