

Pregunta 8: En pacientes adultos con HDA variceal sospechada o confirmada, ¿se debería administrar profilaxis antibiótica como manejo inicial?

Introducción: La HDA variceal representa del 60 a 65% de los casos de HDA en pacientes con cirrosis, y son más frecuentes en pacientes con cirrosis en estadios Child-Pugh C (35). La HDA variceal se presenta en pacientes con cirrosis que poseen hipertensión portal que genera várices gastroesofágicas y gastropatía hipertensiva (35). La administración de profilaxis antibiótica como parte del manejo inicial es una práctica que se basa en la alta incidencia de infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis y HDA variceal (translocación bacteriana y el inmunocompromiso que acompaña a la enfermedad hepática avanzada), lo que se asociaría a un aumento en la mortalidad y otras complicaciones.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
8	Pacientes adultos con HDA variceal sospechada o confirmada	Administración de profilaxis antibiótica / no administrar	Crítico: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Resangrado • Bacteriemia

Búsqueda de RS y resumen de la evidencia:

Se encontró que una de las GPC identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía recomendaciones para esta pregunta: la GPC de NICE (2012, actualizada el 2016):

NICE (2012, actualizada 2016)
Ofrecer tratamiento antibiótico profiláctico, como parte del manejo inicial, a los pacientes en los que se sospecha o se llega a confirmar sangrado variceal.

La guía de NICE recomienda administrar profilaxis antibiótica desde un inicio a los pacientes con sangrado variceal sospechado o confirmado. Esta recomendación se basa en metaanálisis de ECA que hace NICE para mortalidad, resangrado y número de días hospitalizados, necesidad de transfusión sanguínea, infecciones, bacteriemia y peritonitis bacteriana espontánea:

- El metaanálisis que hace NICE para mortalidad resumió 9 ECA (n = 986) y encontró que el grupo de pacientes que recibieron antibiótico tuvo similar mortalidad (84/479 = 17.5%) en comparación con el grupo que no lo recibió (110/507 = 21.7%) (RR: 0.81, IC95%: 0.63 - 1.03).
- El metaanálisis que hace NICE para resangrado resumió 5 ECA (n = 986) y encontró que el grupo de pacientes que recibieron antibiótico tuvo menor resangrado (75/306 = 24.5%) en comparación con el grupo que no lo recibió (104/327 = 31.8%) (RR: 0.77, IC95%: 0.60 - 0.98). Por lo tanto, por cada 1000 personas a las que brindemos profilaxis antibiótica en lugar de placebo a demanda, **podría ser que evitemos 73 casos de resangrado** al final del estudio (IC 95%: -6 a -127), **aunque la evidencia es muy incierta**.
- El metaanálisis que hace NICE para bacteriemia resumió 9 ECA (n = 986) y encontró que el grupo de pacientes que recibieron antibiótico tuvo menor bacteriemia (15/479 = 3.1%) en comparación con el grupo que no lo recibió (73/507 = 14.4%) (RR: 0.24, IC95%:

0.14 - 0.39). Por lo tanto, por cada 1000 personas a las que brindemos profilaxis antibiótica en lugar de placebo a demanda, **podría ser que evitemos 109 casos de bacteriemia** (IC 95%: -88 a -124), **aunque la evidencia es muy incierta**.

Se actualizó la búsqueda que realizó NICE, a partir del 06 de abril del 2016 usando el buscador PubMed, con la finalidad de recopilar nuevos estudios que brindaran evaluar el impacto del uso de profilaxis antibiótica antes de la endoscopia en el riesgo de mortalidad y complicaciones, en pacientes con HDA variceal. Se encontró un nuevo ECA que presentó resultados al evaluar 56 pacientes (63). Las incidencias de infección y resangrado fueron menores en el grupo que recibió profilaxis antibiótica en comparación con el grupo que recibió antibióticos a demanda, aunque estas diferencias no fueron significativas (13% versus 23%, $p=0,48$ para resangrado; 17% versus 27%, $p=0,51$ para infección), probablemente debido al pequeño tamaño de muestra. El GEG consideró que esta nueva evidencia, aunque no significativa, iba en la misma dirección que la anterior, por lo cual decidió que no era necesario realizar metaanálisis que combinen este nuevo estudio con la evidencia de NICE y por tanto no se realizó tabla GRADE.

En abril del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), encontrándose una nueva RS (**Wang 2024 (9)**).

La RS de Wang 2024 realizó un MA de 18 estudios. Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva alta
- El **escenario clínico** fue hospitalario.
- La **intervención** fue la administración profiláctica de antibacterianos
- El **comparador** fue placebo no recibir antibacterianos.
- Los **desenlaces evaluados** fueron mortalidad, resangrado e infección:
 - El MA de mortalidad incluyó 16 estudios ($n=1706$ pacientes) y encontró que el riesgo de mortalidad en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica fue 34% menor (RR:0.66, IC 95%: 0.51 – 0.83) en comparación con los que recibieron placebo o no recibieron profilaxis antibiótica.
 - El MA de resangrado incluyó 11 estudios ($n=1757$ pacientes) y encontró que el riesgo de resangrado en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica fue 58% menor (RR:0.42, IC 95%: 0.31 – 0.56) en comparación con los que recibieron placebo o no recibieron profilaxis antibiótica.
 - El MA de infección incluyó 17 estudios ($n=1675$ pacientes) y encontró que el riesgo de infección en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica fue 59% menor (RR:0.41, IC 95%: 0.35 – 0.49) en comparación con los que recibieron placebo o no recibieron profilaxis antibiótica.

Tras discutirlo con el GEG, se concluyó que la nueva evidencia no cambiaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se realizaron cambios al texto de desarrollo de la pregunta.

Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**).

Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

1. **Beneficios y daños de las opciones:** El GEG consideró que hay evidencia de que la administración de profilaxis antibiótica disminuye el resangrado y la bacteriemia. Se

consideró que este beneficio superaba con creces el potencial daño causado por los efectos secundarios de los antibióticos.

2. **Certeza de la evidencia:** La certeza de la evidencia del metaanálisis en la que se basó esta recomendación fue muy baja para mortalidad (descendió 2 niveles por riesgo de sesgo y descendió 1 nivel por imprecisión), muy baja para resangrado (descendió 2 niveles por riesgo de sesgo y 1 nivel por imprecisión), y baja para bacteriemia (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo) (**Anexos N° 4**).
3. **Valores y preferencias:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. Asimismo, consideró que brindar profilaxis antibiótica podría causar incomodidad mínima al paciente, al indicarse la colocación de una vía venosa periférica. Además, se consideró que, si el médico tratante explica adecuadamente los beneficios de profilaxis antibiótica, los pacientes estarán de acuerdo con su aplicación.
4. **Aceptabilidad y factibilidad:** El GEG refirió que habitualmente existe acceso a antibióticos como ciprofloxacino IV y ceftriaxona IV en los establecimientos de salud de nuestro contexto. Sin embargo, recaló que generalmente no existe un perfil de resistencia antimicrobiana local, por lo que resulta difícil realizar un adecuado uso de antibióticos de acuerdo al perfil local en cada establecimiento.
5. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el gasto de la realización de profilaxis antibiótica sería menor al ahorro causado por la prevención de casos de resangrado y bacteriemia.
6. **Balance entre efectos deseables e indeseables:** La evidencia muestra beneficios en el uso de profilaxis antibiótica antes de la endoscopia en pacientes con HDA variceal. El GEG considera que, a pesar de que la certeza de la evidencia fue muy baja, el balance riesgo-beneficio resulta muy favorable (grandes beneficios y ausencia de daños), por lo cual se decidió brindar una recomendación fuerte a favor de su uso.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: usar profilaxis antibiótica		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Certeza de la evidencia	¿Cuál es el nivel de certeza de la evidencia?	Mortalidad: muy baja ⊕⊖⊖⊖ Resangrado: muy baja ⊕⊖⊖⊖ Bacteriemia: baja ⊕⊕⊖⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí

Tabla de la evidencia a la decisión		
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: fuerte		

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con HDA variceal sospechada o confirmada, los beneficios de brindar la profilaxis antibiótica (menor resangrado, menor bacteriemia) en lugar no brindarla fueron superiores a los daños.</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación a favor de la profilaxis antibiótica.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza general de evidencia fue muy baja, la profilaxis antibiótica conduce a grandes resultados clínicos en resangrado, y bacteriemia (Tabla 65 de la GPC NICE) y ausencia de daños, los cuales indicarían más beneficios con esta intervención, por lo cual esta recomendación fue fuerte.</p>	<p>En pacientes adultos con HDA variceal sospechada o confirmada recomendamos administrar profilaxis antibiótica.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>Para definir los antibióticos en esta recomendación, el GEG revisó los antibióticos usados en los 9 ECA que presenta NICE (21), de los cuales tres usan cefalosporinas (cefazolina y cefotaxima), cinco usan quinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino y norfloxacino) y uno usa imipenem + cilastatina.</p> <p>Además, se revisaron las recomendaciones de otras guías relevantes para esta patología: La guía de manejo de hemorragia digestiva variceal de la “<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>” (2014) recomienda el uso de quinolonas o ceftriaxona (64). La guía “<i>Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis</i>” (2007), que recomienda brindar profilaxis antibiótica con quinolonas (65). El consenso “<i>Baveno V</i>” (2010)</p>	<p>Usar alguno de los siguientes regímenes de profilaxis antibiótica, por 7 días:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ciprofloxacino IV 200mg cada 12 horas o Ceftriaxona IV 1g cada 24 horas: de elección en pacientes con cirrosis avanzada (Child Pugh B o C), en ámbitos hospitalarios con alta prevalencia de infecciones bacterianas resistentes a las quinolonas, o en pacientes que han tenido profilaxis con quinolonas previamente.

recomienda de primera línea el uso de quinolonas y reserva el uso de ceftriaxona en: pacientes con cirrosis avanzada, pacientes de ámbitos hospitalarios con alta prevalencia de infecciones bacterianas resistentes a las quinolonas, y pacientes que han usado profilaxis con quinolonas previamente (66). En tanto que el consenso “Baveno VI” (2015) ya no menciona el uso de quinolonas, pero sigue manteniendo las recomendaciones anteriores para el uso de ceftriaxona (67). La recomendación de brindar ceftriaxona en pacientes con cirrosis avanzada se basa en un ECA en el que se encontró que ceftriaxona IV fue más efectivo que norfloxacin oral para evitar infecciones en pacientes con HDA y cirrosis avanzada (Child Pugh B o C), aunque es posible que los patrones de resistencia hayan tenido influencia en estos resultados (68).

Debido a que no se cuenta con un perfil de resistencia antimicrobiana para peritonitis bacteriana espontánea en nuestro contexto, se realizó una búsqueda de la literatura local en el buscador *Google Scholar* usando los términos clave “Perú”, “peritonitis bacteriana espontánea”, y “antibiótico”; encontrando un estudio que comparó cefazolina y ciprofloxacino, y no encontró diferencias en cuanto a la incidencia de infecciones en pacientes con cirrosis y HDA (69). No se encontraron estudios que reporten patrones de resistencia antibiótica en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.