



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Medicina

Programa de Doctorat en Medicina

**Hemorràgia digestiva aguda en la cirrosi: influència de la causa
i de la recidiva precoç en el pronòstic.**

Tesi per optar al grau de doctor de:

Alba Ardèvol Ribalta

Director de la tesi: Càndid Villanueva Sánchez

Tutor de la tesi: Carlos Guarner Aguilar

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona, 2020

Als meus pares, germà i Albert
per tenir-vos sempre al costat.

AUTORITZACIÓ DEL DIRECTOR DE LA TESI

EL DR.CÀNDID VILLANUEVA SÁNCHEZ, Investigador sènior de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut de Recerca-IIB de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

CERTIFICA:

Que la memòria amb títol: **“Hemorràgia digestiva aguda en la cirrosi: influència de la causa i de la recidiva precoç en el pronòstic”** presentada per l' Alba Ardèvol Ribalta per optar al grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meva direcció. Un cop finalitzada, autoritzo la seva presentació per ser avaluada pel tribunal corresponent.

Per què consti a efectes oportuns, signo la present a Barcelona a febrer 2020.

Dr. Càndid Villanueva Sánchez

AUTORITZACIÓ DEL TUTOR DE LA TESI

EL DR.CARLOS GUARNER AGUILAR, Investigador sènior de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut de Recerca-IIB de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

CERTIFICA:

Que la memòria amb títol: **“Hemorràgia digestiva aguda en la cirrosi: influència de la causa i de la recidiva precoç en el pronòstic”** presentada per l' Alba Ardèvol Ribalta per optar al grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meva direcció. Un cop finalitzada, autoritzo la seva presentació per ser avaluada pel tribunal corresponent.

Per què consti a efectes oportuns, signo la present a Barcelona a febrer 2020.

Dr. Carlos Guarner Aguilar

AGRAÏMENTS

Primer de tot vull agrair de forma molt especial al Dr. Cándid Villanueva, director d'aquesta tesi, l'acollida, l'ajuda, paciència i confiança que m'ha brindat. No cal dir que aquesta tesi és el resultat d'una part de tot el que he après de lo molt que m'has ensenyat. Gràcies pels llargs moments d'espera hemodinàmica, pel temps que m'has dedicat entre hores, per les converses musicals i per demostrar-me que el temps és relatiu, sobretot els darrers minuts dels dead-lines, que tenen més segons del que ens diuen. Moltes gràcies.

Agrair també al Dr. Carlos Guarner, tutor d'aquesta tesi, la possibilitat de poder formar part, aprendre i treballar amb l'equip d'Aparell Digestiu de Sant Pau i per l'ajuda rebuda per acabar aquest projecte. Estic molt agraïda a tot l'equip d'adjunts (German, Esther, Maria, Charli, Mar, Jordi, Xavi, Adolfo, Cristina, Sergio, Jordina, Oana i Patricia) al Xavi Diez d'hemodinàmica i com no, a tots els residents de Sant Pau amb els qui he compartit hores de feina i també d'esbarjo. Voldria destacar la calidesa humana de cadascun d'ells i lo a gust i fàcil que ha estat formar part d'aquesta família. No podria estar escrivint aquests agraïments si no fos per l'ajuda inestimable de l'Edilmar. Amb el seu huracà d'energia inesgotable, la seva capacitat de treball i curiositat, la seva perseverança, els seus "chismes" i la seva alegria han fet que aquests anys de becàries treballant, plorant i rient al seu costat hagin sigut genials, mil gràcies amiga!

No podria deixar d'agrair tot lo après durant els anys de residència amb els companys de l'Arnau de Vilanova de Lleida, ja que es sabut que qui perd els orígens perd la identitat. Van ser uns anys de creixement exponencial tant professional com personal al vostre costat. Moltes gràcies per tot el que em vau ensenyar "jefe" Josep M^a, Juan el meu tutor, Pep, Eva, Miguel i Raquel. Montse, gràcies per transmetre'm l'entusiasme pel món de l'hemorràgia digestiva i descobrir-me la recerca i Carles, gràcies pels consells i brindar-me l'oportunitat de conèixer l'apassionant món de la hipertensió portal. Alvarito i Nati, els millors residents grans que algú pot desitjar, moltes gràcies per les hores conviscudes de treball i de festa; seguirem sent el "tridente viral".

Als companys de Sant Boi, Sergio, Josep M^a, Ana, Sandra, Annibal i Hana. Ha estat un plaer formar part de l'equip i treballar amb vosaltres. Les facilitats, bon humor i ajuda per poder compaginar les diverses feines ha estat fonamental per poder acabar aquest projecte. Ens continuem veient als sopars samboianos.

Agrair també a les companyes de feina actuals Helena, Rosa, Ariadna, Míriam, Fiorella i Margalida l'ajuda i ànims rebuts en el periple final d'aquesta tesi. Gràcies Eugeni per la confiança dipositada en mi i el suport rebut. Espero seguir aprenent i millorant al vostre costat amb tot el que ens queda per fer.

I ara si, gràcies infinites als meus pares per tot. Gràcies per acompanyar-me sempre, per ensenyar-me a pensar i deixar ser, per permetre'm escollir i equivocar, per recolzar-me en tot moment i per ensenyar-me que tot esforç té la seva recompensa. Gràcies per ser afectuosos, divertits, respectuosos, comprensius... us estimo molt. Bernat, també infinitat de gràcies, per totes les rialles compartides, la complicitat, ajuda i per estar sempre al meu costat.

Albert, sembla increïble però he escrit la tesi! Gràcies per fer-me costat, per ser com ets, optimista, emprenedor i estar sempre de bon humor; gràcies per l'ajuda i per compartir lo viscut i el que queda per viure acompanyats de l'Arnau.

ABREVIATURES

ACLF: acute on chronic liver failure
AKI: acute kidney injury
ASA: acetylsalicylic acid
AVB: acute variceal bleeding
CART: classification-and-regression-tree analysis
CH: cirrosi hepàtica
CI: confidence interval
CLIF: chronic Liver Failure criteria
EVL: endoscopic variceal ligation
GPP: gradient de pressió portal
HCC: hepatocellular carcinoma
HP: Helicobacter pylori
HPCS: hipertensió portal clínicament significativa
HTP: portal hypertension
HR: hazard ratio
HVPG: hepatic venous pressure gradient
ISMN: Isosorbide Mononitrate
IQR: interquartile range
MELD: Model for End-Stage Liver Disease
NO: òxid nítric
NPV: negative predictive value
NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs
NSBB: non selective β -blockers
OLT: orthotopic liver transplantation
OR: odds ratio
PPIs: proton pump inhibitors
PPV: positive predictive value
PUB: peptic ulcer bleeding
RCT: randomized, controlled trial
SMT: somatostatin
SBP: systolic blood pressure
TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt;
UGIB: upper gastrointestinal bleeding
VHB: virus de l'hepatitis B
VHC: virus de l'hepatitis C

I. ÍNDEX

ABREVIATURES	11
I.INDEX	13
II.RESUM	19
III.INTRODUCCIÓ	25
1. Epidemiologia i etiologia de la cirrosi	27
1.1 Epidemiologia de l'hemorràgia per úlcera pèptica el la cirrosi	28
1.2 Epidemiologia de l'hemorràgia per varius esofàgiques en la cirrosi	29
2. Fisiopatologia de la hipertensió portal	30
2.1 Fisiopatologia de l'hemorràgia per úlcera pèptica en la cirrosi	32
2.2 Fisiopatologia de l'hemorràgia per varius esofàgiques en la cirrosi.....	33
3. Tractament i mesures generals de l'hemorràgia aguda en la cirrosi.....	34
3.1 Tractament específic de l'hemorràgia per úlcera pèptica en la cirrosi.....	36
3.1.1 Tractament farmacològic.....	36
3.1.2 Tractament endoscòpic.....	36
3.1.3 Tractament del fracàs terapèutic.....	36
3.2 Tractament específic de l'hemorràgia per varius esofàgiques	37
3.2.1 Tractament farmacològic.....	38
3.2.2 Tractament endoscòpic....	38
3.2.3 Tractament del fracàs terapèutic	39
3.2.3.1 Tractament derivatiu: TIPS	40
3.2.3.1.1 Tractament primari en pacients d'alt risc.....	40
3.2.3.1.2 Tractament de rescat.....	42
4. Tractament electiu per a la prevenció de la recidiva hemorràgica	43
4.1 Tractament específic en l'hemorràgia per úlcera pèptica en la cirrosi.....	43
4.2 Tractament específic el l'hemorràgia per varius esofàgiques	43

5. Monitorització hemodinàmica.....	44
5.1 Determinació del gradient de pressió portal.....	44
5.2 Valor pronòstic del gradient de pressió portal.....	45
IV.JUSTIFICACIÓ	47
V.OBJECTIUS	53
VI.MÈTODES	57
VII.RESULTATS	69
VIII.DISCUSSIÓ	103
IX.CONCLUSIONS	115
X.LINIES DE FUTUR	119
XI.BIBLIOGRAFIA	123
XII.ANEX	137

II. RESUM

L'hemorràgia digestiva alta és una de les causes més freqüents de morbimortalitat en l'evolució de la cirrosi hepàtica. En els últims 20 anys s'ha constatat un descens en la mortalitat per hemorràgia tant per varices esofàgiques com per úlcera pèptica. Malgrat les millores, la mortalitat continua essent rellevant, sobretot en pacients amb cirrosi, ja que les comorbiditats contribueix en gran manera a la mortalitat de l'hemorràgia gastrointestinal, mentre que la mort atribuïda al sagnat incontrolat ha disminuït notablement.

En els pacients amb cirrosi el principal origen de l'hemorràgia són les varices esofàgiques tot i que l'origen pèptic de l'hemorràgia en aquest context no és menyspreable i pot arribar a ser fins al 20%- 30% dels casos.

L'hemorràgia digestiva per varices esofàgiques, és una de les principals complicacions de la hipertensió portal per cirrosi hepàtica i el principal factor que condiona en desenvolupament i ruptura de les varices esofàgiques és el grau d'hipertensió portal. No està ben establert si l'hemorràgia per úlcus pèptic, quan incideix en pacients amb cirrosi, té una fisiopatologia i en conseqüència un pronòstic diferent del de l'hemorràgia varicosa. Darrerament s'ha suggerit que l'hemorràgia per úlcera pèptica en la cirrosi hepàtica, podria tenir un origen diferent a l'habitual en la població general (infecció per H. Pylory, fàrmacs gastrolesius) i podria estar més relacionada amb la hipertensió portal o amb la presència d'insuficiència hepàtica, pel que podria tractar-se del principal determinant en l'evolució de l'hemorràgia en els pacients cirròtics.

Pel que fa a l'hemorràgia d'origen varicos, un cop resolt l'episodi agut, aproximadament un 60% dels supervivents, presentaran una recidiva hemorràgica a l'any de seguiment si no s'aplica tractament preventiu eficaç i el risc màxim de recidiva es concentra durant les primeres 6 setmanes després de l'hemorràgia. El tractament preventiu recomanat és la combinació de beta-bloquejants no selectius associat al tractament endoscòpic amb lligadura de varices. Encara que s'apliqui de forma correcta el tractament preventiu, el percentatge de recidiva hemorràgica no és negligible. Fins a l'actualitat, no disposem de dades suficients que evidenciiïn com els esdeveniments que es produeixen de forma precoç, principalment la recidiva hemorràgica 6 setmanes després, els canvis en el gradient de pressió portal o la insuficiència hepàtica, en aquells pacients en tractament preventiu de recidiva hemorràgica, influeixen en el curs evolutiu, el pronòstic i supervivència de la cirrosi hepàtica.

Per tant, l'objectiu de la present tesi doctoral ha sigut avaluar la supervivència dels pacients amb cirrosi i hemorràgia aguda pèptica comparada amb el sagnat per varices esofàgiques utilitzant els tractaments recomanats així com avaluar la influència de la recidiva hemorràgica precoç en la supervivència dels pacients en tractament de primera línia després de superar un primer episodi d'hemorràgia per varices esofàgiques.

SUMMARY

Upper gastrointestinal bleeding is one of the most common causes of morbidity and mortality in the evolution of liver cirrhosis. Over the last 20 years there has been a decrease in mortality from variceal bleeding and peptic ulcer bleeding. Despite improvements, mortality is still relevant, especially in patients with cirrhosis, as comorbidities largely contribute to gastrointestinal bleeding mortality, while deaths attributable to uncontrolled bleeding have decreased significantly. Esophageal varices are the main source of bleeding in cirrhotic patients, although the peptic bleeding in this context is not negligible and can be up to 20% - 30% of cases. Esophageal varices bleeding, is one of the major complications of portal hypertension due to liver cirrhosis, and the main factor that causes the development and rupture of esophageal varices is the degree of portal hypertension. It is not well established if peptic ulcer bleeding, when it affects patients with cirrhosis, has a pathophysiology and, consequently, a different prognosis than variceal bleeding. It has been recently suggested that peptic ulcer bleeding in liver cirrhosis may have a different etiology than usual in the general population (H. Pylory infection, gastrolesive drugs) and may be more related to portal hypertension or with the presence of hepatic insufficiency, reason why it could be the main determinant in the evolution of the hemorrhage in the cirrhotic patients.

After the acute episode of variceal bleeding, approximately 60% of survivors will have a rebleeding episode at one year of follow up if no effective preventive treatment is applied and the maximum risk of rebleeding is concentrated during the first 6 weeks after the initial bleeding episode. The preventive recommended treatment is the combination of non-selective beta-blockers associated with endoscopic treatment with variceal ligation. Even if preventive treatment is

applied correctly, the percentage of rebleeding is not negligible. We don't have enough evidence to show how events that occur early, mainly rebleeding after 6 weeks, changes in the portal pressure gradient, or liver failure in preventive treatment of hemorrhagic relapse, they influence the evolutionary course, prognosis and survival of liver cirrhosis. Therefore, the purpose of the present PhD thesis was to evaluate the survival of patients with cirrhosis and peptic ulcer bleeding compared with esophageal variceal bleeding using the recommended treatments, as well as to evaluate the influence of early rebleeding on survival of patients who are receiving first-line therapy after a first episode of esophageal variceal bleeding.

III. INTRODUCCIÓ

1. Epidemiologia i etiologia de la cirrosi.

La cirrosi hepàtica (CH) representa l'estadi final de la malaltia hepàtica crònica, producte de la lesió contínua dels hepatòcits per algun dels factors tals com: l'alcohol, virus B / C, autoimmunitat, malalties metabòliques, que generen inflamació crònica i mantinguda del parènquima hepàtic amb la posterior necrosi hepatocel·lular, aparició de fibrosi i finalment la formació de nòduls de regeneració. Histològicament els nòduls de regeneració, els envans fibròtics densos amb extinció parenquimatososa, causen distorsió de l'arquitectura vascular hepàtica, generant major resistència al flux sanguini portal, contribuint així al component estàtic la hipertensió portal i les complicacions de la cirrosi.⁽¹⁾

La cirrosi hepàtica és una malaltia greu, sent en els països desenvolupats una causa creixent de morbiditat i mortalitat. Ocupa el catorzè lloc com a causa comuna de mort en adults a tot el món, havent augmentat un 45.6% des de 1990 a 2013. És la quarta causa de mort a Europa central, amb 1.030.000 de morts per any a tot el món, 170.000 / any a Europa i 33.539 / any als Estats Units.^(2,3) La prevalença de les etiologies de la cirrosi en els països desenvolupats d'Europa han canviat durant els últims 10 anys, amb un descens significatiu de les etiologies virals, a causa de la vacunació i millor control del virus de l'hepatitis B (VHB), així com la implementació de nous tractament antivirals d'acció directa contra el virus de l'hepatitis C (VHC). Per contra hi ha hagut un augment significatiu de la cirrosi relacionada amb els hàbits de vida (síndrome metabòlica) degut a l'augment de l'obesitat associada a un augment de factors del risc cardiovascular ⁽⁴⁾ i el consum elevat d'alcohol.⁽⁵⁾ La infecció pel VHB segueix sent la causa més comuna d'hepatopatia crònica a l'Àfrica sahariana i la major part d'Àsia.⁽³⁾ Existeixen altres causes menys freqüents com són les d'origen genètic (l'hemocromatosi i la malaltia de Wilson), d'origen autoimmune o secundaries a toxicitat per fàrmacs.

La cirrosi és la principal indicació trasplantaments de fetge de 5.500 pacients cada any a Europa. La prevalença de la cirrosi probablement és més gran del que està registrat i és difícil d'estimar amb precisió ja que en les fases inicials és asimptomàtica pel que la malaltia pot estar infradiagnosticada. En un programa de cribatge de cirrosi hepàtica francès es va estimar una prevalença

de 0.3%; els estudis del Regne Unit i Suècia van estimar una incidència anual de 15.3-132.6 per 100 000 persones.⁽¹⁾

1.1 Epidemiologia de l'hemorràgia per úlcera pèptica i la cirrosi.

L'hemorràgia per úlcera pèptica (PUB) és la causa més freqüent de sagnat digestiu alt al món.⁽⁶⁾ En la població general, la PUB sol estar relacionada amb la presència d' *Helicobacter pylori* o amb la presa de medicaments antiinflamatoris no esteroïdals (NSAIDs) i amb l'aspirina (ASA). L'úlcera pèptica, no deguda a *H. pylori* ni als NSAIDs, s'anomena habitualment "úlcera idiopàtica" i representa el 4% dels casos⁽⁷⁾. Els pacients cirròtics presenten a la vegada risc de patir sagnat digestiu alt tant per varices (el més freqüent, relacionat amb la hipertensió portal) com per causa no varicosa.

El sagnat per úlcera pèptica representa el 30% de les causes de sagnat gastrointestinal alt en pacients amb cirrosi i un 50% del sagnat digestiu alt de causa no varicosa.^(8,9) En els darrers anys, les millores generals en el maneig terapèutic dels pacients crítics com també en els tractaments hemostàtics específics, han conduït a una marcada reducció de la mortalitat per úlcera pèptica en pacient amb cirrosi hepàtica. Tot i aquestes millores, en diversos estudis observacionals s'ha demostrat que els pacients cirròtics tenen més tendència a patir hemorràgia digestiva alta en relació a úlcera pèptica i a la vegada tenen taxes de mortalitat més elevades que els pacients no cirròtics.⁽¹⁰⁻¹³⁾ En pacients amb cirrosi i PUB, les taxes de mortalitat són de fins al 15%-20% i un 15% dels pacients amb cirrosi moren durant les 6 setmanes posteriors a l'hemorràgia de causa no varicosa essent comparables a la mortalitat actual de l'hemorràgia per varices esofàgiques (AVB).^(1,11,14,15) Actualment la mortalitat per hemorràgia digestiva alta en el pacient cirròtic està condicionada per les comorbiditats associades mentre que la mort atribuïda a sagnat incontrolat ha disminuït notablement.^(12,13,16,17)

Malgrat la considerable incidència d'úlceres pèptiques i l'elevada taxa de recurrència hemorràgica per úlcera pèptica en pacients amb cirrosi, els mecanismes específics responsables de les úlceres pèptiques continuen sent en gran mesura desconeguts en l'àmbit de la cirrosi i no queda clar quines implicacions té en el pronòstic l'hemorràgia digestiva de causa pèptica

comparada amb l'hemorràgia per varices esofàgiques. Per aquests motius exposats, un dels objectius de l'estudi és elucidar si la causa de l'hemorràgia en el pacient cirròtic influeix en la evolució i pronòstic d'aquests pacients.

1.2 Epidemiologia de l'hemorràgia per varius esofàgiques.

En la fase de cirrosi compensada, el desenvolupament de varius, (tot i que no es considera descompensació), és per si mateix un indicador pronòstic que suposa un augment de la mortalitat anual de l'1% al 3.4%.⁽¹⁸⁾ Els estudis endoscòpics situen la prevalença de varius esofàgiques al voltant d'un 60% en el moment del diagnòstic. Amb la progressió de la malaltia hepàtica, l'augment de la pressió portal afavoreix el desenvolupament de varius que és del 7% a l'any de tal manera que la majoria dels pacients desenvolupen varius durant el curs de la seva malaltia.⁽¹⁹⁾ La incidència anual global d'hemorràgia per varices és d'aproximadament l'1-2% en pacients sense varices en una endoscòpia prèvia, el 5% amb varius petites i el 15% amb varices mitjanes o grans.^(20,21) La causa d'hemorràgia gastrointestinal del tracte digestiu superior en els pacients cirròtics és degut a la ruptura de les varius esofàgiques en el 60-70% de tots els episodis.⁽¹⁴⁾ En els darrers anys, les millores en el maneig terapèutic general dels pacients amb hemorràgia digestiva, així com en els tractaments específics hemostàtics, han comportat una marcada reducció de la mortalitat de l'hemorràgia aguda per varices, des de taxes superiors al 40% dels pacients fins al voltant del 20%.⁽²²⁾ A més a més, també s'ha millorat la prevenció i el tractament dels principals determinants de la mortalitat, com ara la recidiva hemorràgica, les infeccions bacterianes i la insuficiència renal aguda.⁽²³⁾ La mortalitat immediata per sagnat incontrolat és aproximadament del 5%.⁽¹⁴⁾ La mortalitat a les sis setmanes després de l'hemorràgia varicosa és del 10-15%, amb gairebé la meitat de les morts causades pel sagnat o recidiva precoç i una quarta part es produeix durant els primers 5 dies. Després d'un primer episodi de sagnat varicosos la mortalitat a l'any es situa entre el 30 i el 60%⁽²⁴⁾ tot i que els TIPS precoç (transjugular intrahepatic portosystemic shunt); en pacients seleccionats amb alt risc de mort poden reduir aquesta xifra fins al 16%.⁽²⁵⁾ Aproximadament el 60% dels pacients no tractats presenta recidiva

hemorràgica entre 1 i 2 anys i un 30% dels que si reben tractament per a la prevenció de la recidiva.

2. Fisiopatologia de la hipertensió portal.

La hipertensió portal (HTP) és la principal complicació de la cirrosi hepàtica ja que és la responsable de l'aparició de les descompensacions clíniques. Un cop establerta la cirrosi, la seva evolució natural comporta el pas d'una fase compensada, amb una mitjana de supervivència d'aproximadament 12 anys, a una etapa caracteritzada per l'aparició de descompensacions clíniques a causa de l'augment de pressió portal i al deteriorament de la funció hepàtica. La transició anual a la fase de cirrosi descompensada és d'aproximadament d'un 5-7%. L'aparició de la primera descompensació redueix la mitjana de supervivència a 2 anys.⁽¹⁸⁾

El gradient de pressió portal (GPP) ve determinat per la interacció de dos factors, segons la llei d'Ohm: la quantitat de flux sanguini en el territori portal (FSP) i la resistència vascular que s'enfronta a aquest flux (RVH);

$$\text{GPP} = \text{RVH} \times \text{FSP}$$

Es coneix que el factor inicial es l'increment de la resistència vascular al flux portal en el fetge cirròtic. A aquest augment de la resistència vascular hepàtica, hi contribueixen dos factors que són els principals artífexs del desenvolupament de la HTP. L'augment de la resistència vascular intrahepàtica és el factor fisiopatològic principal perquè s'estableixi la HTP i en el cas de la cirrosi, aquesta elevació de la pressió portal es dona a nivell del sinusoides hepàtic.

Existeix **canvis estructurals hepàtics** (el més important, 70%), degut a la fibrosi (remodelació sinusoidal, acumulació de material extracel·lular fibril·lar, nòduls de regeneració i remodelació vascular) que condiciona, modifica i distorsiona la seva arquitectura.^(26,27) D'altra banda i de forma concomitant, existeix un **component funcional dinàmic** i potencialment reversible de la microvasculatura intrahepàtica (disfunció endotelial) en el que es produeix un

augment del to i resistència vascular mediat per les cèl·lules endotelials sinusoïdals, cèl·lules de Kupffer, les cèl·lules hepàtiques estrellades i la presència d'un desequilibri entre la insuficient resposta endotelial a substàncies vasodilatadores i la disminució de la biodisponibilitat de l'òxid nítric (NO).⁽²⁸⁾ Aquest component funcional representa el 30-40% de l'augment total de la resistència vascular hepàtica en la cirrosi i ocasiona modificacions funcionals donant lloc a un hiperaflux esplàncnic i augment de les resistències porto-colaterals.⁽²⁹⁾ En diversos estudis, s'ha demostrat que l'increment del to vascular intrahepàtic podria ser degut a la producció defectuosa de NO que no es capaç de compensar l'augment de factors vasoconstrictors com la endotelina, el sistema renina-angiotensina, la estimulació simpàtica alfa-adrenèrgica, el tromboxà A2 i els leucotriens. Tot i la menor biodisponibilitat del NO a nivell intrahepàtic, en els pacients cirròtics existeix una expressió normal de mRNA de Sintasa endotelial d'òxid nítric (eNOS- mRNA) així com també nivells normals de l'enzim eNOS, pel que la seva menor disponibilitat s'ha atribuït parcialment a la reducció en l'activitat del eNOS causada per alteracions post-traduccionals.⁽³⁰⁾

El segon mecanisme, que manté i empitjora la HTP, consisteix en un **augment del flux sanguini esplàncnic** degut, al contrari del que passa a nivell intrahepàtic, a un increment de la producció en l'endoteli esplàncnic de varis factors vasoactius locals com el NO que generen una intensa vasodilatació a aquest nivell associada a una escassa resposta a vasoconstrictors.⁽³¹⁾ De forma simultània al hiperaflux esplàncnic, es produeix un augment del flux sanguini porto-colateral i es genera una circulació hiperdinàmica. Com a resposta a la resistència del flux venós en el territori portal, es crea una xarxa circulatòria porto-colateral generada tant per l'obertura de vasos preformes (estímul mecànic de la pressió portal) com per la creació de nous vasos sanguinis (factors angiogènics).⁽³²⁾ El desenvolupament d'aquesta xarxa circulatòria porto-colateral i la conseqüent circulació hiperdinàmica que apareix, és el mecanisme responsable de les manifestacions clíniques de la malaltia hepàtica en les fases avançades com ara la formació de varices esofàgiques, de l'ascites, vasodilatació perifèrica i la disminució del volum circulant efectiu (generant hipotensió arterial). Per tant, es pot afirmar que l'angiogènesis i la

vasodilatació son dos mecanismes que es manifesten de forma simultània. Així doncs, el grau de vasodilatació esplàcnica-sistèmica es relaciona de forma directa amb el grau d'insuficiència hepàtica i hipertensió portal i es responsable de la formació de la circulació hiperdinàmica característica de les fases avançades de la HTP.

2.1 Fisiopatologia de l'hemorràgia per úlcera pèptica en la cirrosi.

L'associació de cirrosi hepàtica i úlcera pèptica ha estat discutida durant diverses dècades però continua sense estar ben aclarida. La fisiopatologia, el tractament i el pronòstic de l'hemorràgia per úlcera pèptica en el pacient cirròtic, no han estat unànimement descrits i un dels principals motius podria raure en el fet que la cirrosi hepàtica és generalment un criteri d'exclusió en els assaig controlats aleatoritzats del maneig de l'hemorràgia per úlcera pèptica. El que si s'ha demostrat en diversos estudis és que la presència d'úlcera pèptica en el pacient cirròtic no està relacionada amb la mateixa freqüència amb la infecció per H.pylori ni la utilització d' NSAIDs que en la població no cirròtica, pel que la majoria d'úlceres en el pacient cirròtic son de causa idiopàtica.⁽¹⁰⁾ Diversos factors estan involucrats en l'hemorràgia per úlcera pèptica en el pacient cirròtic, intrínsecament lligats a la pròpia patologia hepàtica, com ara diàtesi hemorràgica conseqüència de la trombocitopènia i l'alteració de la coagulació, la disfunció endotelial, les infeccions bacterianes, la insuficiència renal i les alteracions hemodinàmiques, el que fa que aquests pacients siguin susceptibles a presentar úlceres sagnants.⁽³³⁾ No es disposa de suficients dades per poder afirmar que la disfunció hepàtica en el pacient cirròtic sigui el principal factor que augmenta la incidència d'úlceres gàstriques tot i que si que es creu que hi està relacionat com també la presència d'hipertensió portal s'ha postulat com un dels principals factors etiopatogènics. S'ha teoritzat en que la formació d'úlcus pèptic en el pacient cirròtic podria estar relacionada amb la desregulació entre els factors perjudicials per la mucosa gàstrica (infecció per H.Pylori, secreció àcida, secreció de pepsina) i els factors de defensa gàstrica (vascularització mucosa gàstrica, barrera mucosa, regeneració epitelial, secreció de prostaglandines). Ambdós grups de

factors semblen estar alterats en els pacients cirròtics quan es compara amb pacients no afectats per aquesta patologia. En diversos estudis experimentals, s'ha observat que els factors perjudicials implicats en la patogènesi de l'úlcer a pèptica es troben disminuïts i la majoria dels mecanismes de defensa de la mucosa gàstrica es mostren deteriorats en relació a la hipertensió portal. Molts d'aquests mecanismes també es troben alterats en pacients amb cirrosi hepàtica, ja que sovint s'associa a la hipertensió portal, que s'ha demostrat que afecta varies funcions gàstriques i debilita la defensa de la mucosa gàstrica. Tanmateix, el paper de la hipertensió portal en la patogènesi de l'úlcer a pèptica no està ben establert.^(34,35)

La infecció per *Helicobacter pylori* (HP) s'ha considerat un factor predisponent en la patogènesi de l'úlcer a pèptica en el cirròtic tot i que existeixen dades contradictòries al respecte. Les dades més recents de les que disposem però, conclouen que hi ha una manca d'associació entre la presència d'*H.pylori* i úlcer a pèptica en el pacient amb cirrosi. Es suggereix que hi ha una menor colonització per *H.Pylori* de la mucosa gàstrica del pacient amb gastropatia severa^(8,36) i que l'eradicació de HP en pacients cirròtics no redueix de forma efectiva la recurrència d'úlcer a pèptica.⁽³⁷⁾ Totes aquestes conclusions, en definitiva, deixen pal·les que la etiologia de l'úlcer a pèptica en el cirròtic, no estaria explicada per la presència d'*H.Pylori* o la utilització de fàrmacs gastrolesius a diferència dels pacients no cirròtics i que son necessaris més estudis per poder conèixer els mecanismes fisiopatològics de l'úlcer a pèptica i l'hemorràgia per aquesta etiologia en el pacient cirròtic.

2.2 Fisiopatologia de l'hemorràgia per varius esofàgiques.

La hipertensió portal s'associa a la formació de l'esmentada circulació col·lateral portosistèmica a conseqüència de l'evolució natural de la cirrosi. Les col·laterals esofagogàstriques son les que tenen més rellevància clínica ja que es localitzen en els 2-5cm distals de l'esòfag, en la lamina pròpia, que es una zona en la que no existeix teixit de suport circumdat i per tant son més sensibles a la modificació de la pressió amb el conseqüent augment del risc de ruptura i ,per tant, d'hemorràgia.⁽³⁸⁾ L'augment de la pressió portal està associat un augment (més discret) de la pressió intravariceal. Aquest fet

condiciona una dilatació del vas que dona lloc a un augment de la mida de la variu i un aprimament de la paret responsables de l'increment progressiu de la pressió intravariceal. Inicialment les modificacions en la pressió intravariceal es compensen amb una dilatació de la paret del vas. Quan la força expansiva intravariceal excedeix a la tensió exercida per la paret de la variu, es produeix l'hemorràgia per trencament de varius.⁽³⁹⁻⁴¹⁾

La tensió exercida per la paret de la variu ve determinada de forma directament proporcional a la pressió transmural (diferència entre la pressió intravariceal i la pressió a la llum esofàgica) i el radi del vas i inversament al gruix de la paret de la variu. D'acord amb la Llei de Laplace modificada per Frank, podem definir la tensió de la paret com:

Tensió paret variu = tensió transmural x radi del vas / gruix de la paret del vas.

El sagnat per varices no es produeix si el gradient de pressió venós hepàtic (HVPG) és inferior a 12 mmHg⁽⁴²⁾ i el risc de sagnat pràcticament es suprimeix si es disminueix l'HVPG a nivells per sota d'aquest llindar i es redueix significativament si hi ha un descens $\geq 20\%$ del valor basal.⁽⁴³⁾ Una vegada que ocorre el trencament de la variu, la magnitud de l'hemorràgia estarà relacionada amb la pressió transmural (que depèn principalment de la pressió portal), l'àrea de l'orifici a la paret vascular i les alteracions de l'hemostàsia.⁽³⁹⁾

3. Tractament i mesures generals de l'hemorràgia aguda alta en la cirrosi.

En els pacients que presenten hemorràgia gastrointestinal, es recomana realitzar un maneig multidisciplinar on s'hi incloguin personal d'infermeria ben qualificat, hepatòlegs clínics, endoscopistes, radiòlegs intervencionistes i cirurgians. És essencial que en un primer moment, s'asseguri i protegeixi la via aèria, respiració així com l'estat circulatori del pacient amb hemorràgia. Es necessari disposar d'un bon accés venós per restablir la volèmia utilitzant cristaloides o coloides i mantenir així els paràmetres hemodinàmics estables. El maneig basic inicial s'ha d'aplicar amb l'objectiu de mantenir el metabolisme aeròbic i restaurar el transport d'oxigen adequat als teixits.⁽⁴⁴⁾

Pel que fa a la reposició de l'hemoglobina, en un estudi recent⁽⁴⁵⁾ en el que es van incloure pacients amb sagnat gastrointestinal, es va demostrar que una estratègia de transfusió de concentrats d'hematies "restrictiva" (iniciar la transfusió de concentrats d'hematies en un líndar d'hemoglobina de 7 g / dL i mantenir-la a 7-9 g / dL), s'associava a una disminució significativa de la mortalitat en comparació amb una estratègia de transfusió "lliberal" (iniciar la transfusió de concentrats d'hematies en un líndar d'hemoglobina de 9 g / dL i mantenir-la a 9-11 g / dL). També es va analitzar el subgrup de pacients amb cirrosi, on es van observar taxes significativament més baixes de recidiva hemorràgica precoç i de mortalitat en els pacients aleatoritzats al grup de transfusió restrictiva, en particular aquells amb una classificació de Child-Pugh A i B.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Les infeccions bacterianes són presents en més del 50% dels pacients amb cirrosi durant l'ingrés per hemorràgia varicosa i poden estar presents ja en el moment d'ingrés per l'hemorràgia (20%).⁽⁴⁹⁾ La presència d'infecció bacteriana és un predictor independent de fracàs terapèutic i de mortalitat.⁽⁵⁰⁾ Les infeccions més comunes són la peritonitis bacteriana espontània (50%), la infecció de les vies urinàries (25%) i la pneumònia (25%). Per tant, l'alta incidència d'infeccions obliga a descartar sistemàticament qualsevol infecció en tots els pacients cirròtics amb hemorràgia sigui quina sigui la seva etiologia. Les guies actuals recomanen iniciar el tractament antibiòtic des de l'admissió del pacient pel sagnat agut. Els antibiòtics redueixen significativament la incidència d'infeccions bacterianes i milloren la supervivència en aquests pacients.⁽⁵¹⁾ Es recomana utilitzar quinolones orals com el norfloxacin 400 mg dos cops al dia durant 7 dies. Tot i això, s'ha demostrat que la ceftriaxona intravenosa (1 g dia durant 7 dies) és més eficaç que el norfloxacin en la prevenció d'infeccions en pacients d'alt risc com els que tenen ascites, desnutrició severa, encefalopatia o bilirubina > 3 mg / dL.⁽⁵²⁾ L'antibiòtic específic recomanat s'ha de basar en les característiques individuals de risc i els patrons de susceptibilitat antimicrobians locals. Els resultats basats en un recent anàlisi retrospectiu de pacients amb cirrosi i hemorràgia per varices, van concloure que els pacients Child-Pugh A van tenir taxes més baixes d'infecció bacteriana i de mortalitat en absència de profilaxi antibiòtica que els pacients Child-Pugh B o C. Amb aquets resultats es posa en entredit la recomanació

d'antibiòticoreapia profilàctica de rutina per a aquest subgrup de pacients tot i que requereix una avaluació posterior.⁽⁵³⁾

3.1 Tractament específic de l'hemorràgia per úlcera pèptica en la cirrosi.

El tractament de l'hemorràgia per úlcera pèptica ve definit pel consens de les guies actuals i no difereix en que el pacient sigui cirròtic o no a excepció de la utilització de profilaxis antibiòtica com ja em comentat prèviament.^(48,54)

3.1.1 Tractament farmacològic.

L'ús d'inhibidors de la bomba de protons (PPI) previ a l'endoscòpia (omeprazol bolus de 80 mg seguit d'una infusió contínua de 8 mg / hora) disminueix la taxa de sagnat actiu, d'estigmes d'alt risc i consegüentment el requeriment de tractament endoscòpic. No obstant això no millora les taxes de mortalitat, recidiva hemorràgica o cirurgia.

D'altra banda, l'associació de PPI en infusió endovenosa millora l'eficàcia del tractament endoscòpic i es recomana mantenir-la 72h ja que és el període en què ocorren la majoria de recidives. S'ha demostrat que en pacients amb estigmes endoscòpics d'alt risc, el tractament combinat (PPI en infusió endovenosa contínua + teràpia endoscòpica) redueix el risc de recidiva hemorràgica, la necessitat de cirurgia i la mortalitat.^{48,54}

3.1.2 Tractament endoscòpic.

L'endoscòpia permet identificar l'etiologia del sagnat, estratificar el risc de recidiva i proporcionar tractament hemostàtic. Per aquests motius, es recomana realitzar l'endoscòpia com més aviat millor dins de les primeres 12-24h de l'ingrés. Cal proporcionar tractament endoscòpic als pacients amb sagnat i presència de lesions segons la Classificació de Forrest que corresponguin al tipus Ia (sagnat pulsàtil), Ib (sagnat en babeig) i IIa (presència de vas visible no sagnant). S'ha demostrat que en aquests casos el tractament endoscòpic és eficaç per prevenir la recidiva hemorràgica. Pel que fa al tractament endoscòpic en les lesions Forrest IIb (lesió amb un coàgul adherit i que no es pot despendre) continua essent controvertit, recomanant intentar despendre el

coàgul per tractar la lesió subjacent o tractar a través de el coàgul en el cas que aquest no es desprengui. Aquesta situació però, cal valorar-la cas per cas tenint en compte els recursos mèdics, experiència de l'endoscopista i estat del pacient.

Actualment disposem de múltiples tècniques hemostàtiques per l'endoscòpia. Aquestes es divideixen en tècniques d'injecció (adrenalina, esclerosants, adhesius, coagulants), procediments tèrmics de contacte (electrocoagulació mico o bipolar, termocoagulació) o de no contacte (làser, gas Argó), procediments mecànics (hemoclips, ovescos, pròtesis recobertes) i tractaments tòpics (Hemospray, Endoclot, aerosols criogènics). Els tractaments més utilitzats són els mètodes tèrmics i d'injecció. La monoteràpia amb injecció d'adrenalina aconsegueix resultats subòptims i ha d'associar-se a un segon mètode hemostàtic. Es recomana realitzar un tractament combinat (dos mètodes hemostàtics). Aquests tractaments milloren els requeriments transfusionals, la durada de l'estada hospitalària i la supervivència.⁵⁴

3.1.3 Tractament del fracàs terapèutic.

Davant la presència de recidiva hemorràgica per úlcera pèptica està indicat realitzar un segon tractament endoscòpic ja que redueix la necessitat de cirurgia sense augmentar la mortalitat ni el risc de complicacions. En el cas de fracàs d'un segon tractament endoscòpic s'ha de considerar el tractament arteriogràfic amb embolització o la cirurgia. La embolització arterial percutània pot ser una alternativa a la cirurgia quan fracassa la teràpia endoscòpica i especialment en pacients d'alt risc quirúrgic⁵⁴

3.2 Tractament específic de l'hemorràgia aguda per varius esofàgiques.

L'objectiu immediat del tractament és el control de l'hemorràgia aguda per prevenir la recurrència precoç (primers 5 dies) i prevenir la mortalitat a les 6 setmanes, fet que es considera, per consens, el principal objectiu del tractament. El diagnòstic d'hemorràgia per varices esofàgiques, s'estableix mitjançant endoscòpia d'emergència basada en l'observació d'un dels següents: sagnat actiu d'una variu (en jet o en baveig), signes indirectes de

sagnat (coàgul de fibrina blanc o coàgul hemàtic adherent a la variu), sang fresca a l'estómac i presència de varices sense altres fonts potencials de sagnat.⁽⁵⁵⁾

La primera opció terapèutica en el sagnat agut per varices esofàgiques es basa en la combinació de fàrmacs vasoactius i teràpia endoscòpica. Aquesta combinació permet per una banda aconseguir un efecte hemostàtic local sobre les varices, induït pel tractament endoscòpic i d'altra banda l'efecte que disminueix la pressió portal amb els fàrmacs. En diversos estudis s'ha demostrat que aquesta combinació és més eficaç que l'ús aïllat de cada una de d'aquestes opcions terapèutiques. En un metaanàlisi on es van incloure més de 900 pacients conclou que l'addició de fàrmacs vasoactius millora les taxes de control permanent de l'hemorràgia comparat amb l'obtinguda amb només el tractament endoscòpic, però no s'ha demostrat cap efecte sobre la supervivència.⁽⁵⁶⁾

3.2.1 Tractament farmacològic.

Els fàrmacs vasoconstrictors d'administració endovenosa (somatostatina (SMT), octreotide i terlipressina) constitueixen el pilar del tractament farmacològic de l'hemorràgia aguda per varius.⁽⁵⁷⁾ Un metaanàlisi de 30 RCTs (randomized controlled trial) demostra que l'ús d'agents vasoactius en hemorràgia aguda per varices s'associa a una menor mortalitat als 7 dies per qualsevol causa i a menors requeriments transfusionals.⁽⁵⁸⁾ Per aquest motiu, es recomana iniciar el tractament vasoactiu tan aviat com sigui possible, juntament amb l'antibioticoteràpia previ a l'endoscòpia diagnòstica. En un estudi recent on es comparava l'eficàcia dels tres fàrmacs vasoactius més utilitzats a tot el món (SMT, octreotide i terlipressina) no es va trobar diferències significatives entre ells, tot i que la terlipressina es va utilitzar a dosis inferiors a les recomanades.⁽⁵⁹⁾

3.2.2 Tractament endoscòpic.

Cal realitzar una gastroscòpia per comprovar la causa de l'hemorràgia (fins a un 30% dels pacients sagnen d'altres causes que no son varices esofàgiques) i proporcionar tractament endoscòpic en cas que sigui necessari. Les diverses guies internacionals recomanen realitzar l'endoscòpia tan aviat com es pugui, a

ser possible en les primeres dotze hores d'ingrés. En cas d'instabilitat hemodinàmica, aquest període de temps s'escurça a 6 hores.^(55,60)

Actualment el tractament endoscòpic amb lligadura de varices esofàgiques és el procediment d'elecció pel tractament de l'hemorràgia aguda per varices esofàgiques, associat als fàrmacs vasoactius esmentats anteriorment.⁽⁵⁵⁾ La lligadura de varices esofàgiques és el tractament endoscòpic d'elecció i consisteix en la col·locació de bandes elàstiques sobre els cordons varicosos produint la seva estrangulació, interrompent així el flux sanguini. Després d'aquest efecte, els fenòmens d'estasi vascular, trombosi i fibrosi conduiran a l'obliteració de la variu i es produirà una necrosi isquèmica del teixit enllaçat per la banda elàstica amb la consegüent cicatriu posterior. S'utilitzen dispositius multibanda que permeten la col·locació de diverses bandes elàstiques (entre 4 i 10) en cada introducció de l'endoscopi. La disfàgia transitòria i el malestar toràcic són les complicacions mes freqüents (45% dels pacients) i no solen requerir tractament. Una altra complicació menys freqüent és l'aparició d'escars/ulceracions posteriors a la lligadura.

L'esclerosi de varices esofàgiques no està recomanat com a tractament de primera línia i la seva utilització es relega a quan no es disposa o existeixen dificultats tècniques per la lligadura de varices esofàgiques (EVL). Els resultats dels RCT en hemorràgia per varices on es comparen les dues tècniques endoscòpiques (esclerosi vs EVL) pel que fa al control de l'hemorràgia, han demostrat que el tractament amb lligadura és més eficaç que l'escleroteràpia en el control inicial de l'hemorràgia, amb menys complicacions i fins i tot reduint la mortalitat.^(55,61)

3.2.3 Tractament del fracàs terapèutic.

Tot i el correcte maneig del pacient i la utilització del tractament combinat de primera línia, entre el 10-15% dels pacient amb hemorràgia per varices esofàgiques presenta fracàs del tractament, el 21% amb recidiva hemorràgica i el 24% mor durant les 6 primeres setmanes.⁽⁶²⁾ En aquests casos, el TIPS es considera el tractament de rescat d'elecció^(57,63) ja que aconsegueix entre el 90-100% del control de les hemorràgies en aquesta situació i a la vegada prevé la recidiva hemorràgica.⁽⁶⁴⁾ Tot i el control de l'hemorràgia, la mortalitat en aquesta situació varia entre un 30-50% i la supervivència dependrà del grau de

disfunció hepàtica i de les complicacions derivades com poden ser la insuficiència renal i les infeccions bacterianes mes que de la pròpia hemorràgia en si.⁽⁴⁴⁾

Es considera falta de control de l'hemorràgia o **fracàs terapèutic** (en el termini de 5 dies) a la mort o la necessitat de canviar de tractament definida per un dels següents criteris: a) hematèmesi o aspiració nasogàstrica > 100 mL de sang ≥2h després d'haver començat el tractament específic, b) xoc hipovolèmic c) descens de ≥3 g d'hemoglobina en el termini de 24 hores sense que s'hagi realitzat transfusió d'hematies.

Pel que fa a la **recidiva hemorràgica** s'entén com a qualsevol episodi d'hematèmesi i/o sagnat clínicament significatiu (presència d'instabilitat hemodinàmica i requeriment transfusional ≥2 concentrats d'hematies) després de ≥24 h d'haver controlat el sagnat. Es considera **recidiva precoç** quan la recidiva es produeix durant els 5 primers dies d'ingrés per hemorràgia varicosa.⁽⁶³⁾

3.2.3.1 Tractament derivatiu: TIPS.

La derivació portosistèmica intrahepàtica transjugular (TIPS) és un procediment percutani guiat per imatge que consisteix en la col·locació d'una pròtesi recoberta i expandible a través del parenquima hepàtic de tal manera que connecta la vena porta amb una vena hepàtica permetent així la descompressió del territori portal desviant la sang de la porta cap a la circulació sistèmica i reduint el gradient de pressió portal.

En alguns casos, no es possible valorar la possibilitat de TIPS ja sigui per falta de recursos mèdics o per limitacions relacionades amb el pacient (trombosi portal, carcinoma hepatocel·lular, insuficiència cardíaca dreta, etc.). En aquests casos, es pot intentar un segon tractament endoscòpic a la vegada que s'optimitza el tractament vasoactiu.⁽⁶³⁾

3.2.3.1.1 TIPS com a tractament primari en pacients d'alt risc.

Tot i el tractament de primera línia, hi ha un grup de pacients denominats d'alt risc que presentaran amb més probabilitat persistència o recidiva hemorràgica. Poder identificar aquests pacients amb antelació permetrà utilitzar tractaments alternatius més efectius i així poder millorar la seva supervivència.

Existeixen diverses variables clíniques i bioquímiques que han demostrat ser capaç d'identificar els pacients alt risc. Els **factors pronòstics per preveure el fracàs terapèutic** inicial inclouen el sagnat actiu en l'endoscòpia, la presència d'infeccions bacterianes, insuficiència hepàtica avançada, presència de trombosi portal i el HVPG >20 mmHg. A més a més també s'han establert **factors predictors de mortalitat** com són la presència de nou sagnat, insuficiència renal, insuficiència hepàtica avançada, infeccions bacterianes o hepatocarcinoma, l'edat i el HVPG >20 mmHg.^(23,50,65)

Davant la necessitat d'identificar paràmetres clínics per poder detectar aquests pacients d'alt risc de fracàs terapèutic, en un RCT multicèntric recent⁽²⁵⁾ es van definir pacients d'alt risc aquells amb puntuació Child-Pugh B i hemorràgia activa en l'endoscòpia inicial (CP-B+AB) o Child-Pugh C <14 punts (CP-C) ja que presentaven un risc més alt de fracàs terapèutic, recidiva hemorràgica i de mortalitat. A aquests pacients se'ls va col·locar un TIPS (derivació portosistèmica intrahepàtica transjugular) precoç o preemptiva-TIPS (p-TIPS), es a dir, durant les primeres 72 hores d'ingrés, abans que es produís una recidiva hemorràgica o hemorràgia incontrolada. Es va evidenciar una disminució de la incidència de recidiva hemorràgica i complicacions relacionades amb l'hemorràgia a la vegada que es va observar una millora significativa en la supervivència als 6 mesos. Posteriorment diversos estudis realitzats en pacients d'alt risc, han demostrat que la col·locació d'un TIPS precoç o preemptiva-TIPS (p-TIPS), és eficaç per prevenir el fracàs terapèutic i la recidiva hemorràgica^(64,66) sense augmentar la incidència d'encefalopatia hepàtica o altres efectes adversos. A més a més, alguns d'aquests estudis (dos assaigs controlats aleatoritzats i un d'observacional) també van demostrar que la col·locació del p-TIPS augmenta la supervivència.^(25,64) En un recent estudi multicèntric observacional⁽⁶⁷⁾ es va concloure que l'utilització de p-TIPS augmentava la supervivència dels pacients CP-C admesos per hemorràgia varicosa. Tant en els pacients CP-C com CP-B + AB, el p-TIPS va disminuir l'hemorràgia incontrolada, la recidiva hemorràgica i l'aparició o empitjorament de l'ascites, sense augmentar el risc de desenvolupar encefalopatia hepàtica. Per tant es considera que el p-TIPS hauria de ser el tractament d'elecció en pacients amb CP-C amb hemorràgia aguda per varices esofàgiques i podria ser

una recomanació en aquells pacients CP-B + AB ja que prevé mes episodis de sagnat i d'ascites.

3.2.3.1.2 TIPS com a tractament de rescat.

En la practica real, el TIPS ha substituït la cirurgia derivativa ja que la seva col·locació te una menor complexitat i menys morbiditat. Caldrà plantejar cirurgia derivativa en el cas que no sigui factible o no es disposi d'equips per la col·locació de TIPS.⁽⁵⁷⁾

Les guies actuals recomanen la col·locació del taponament esofàgic mitjançant la **sonda de Sengstaken-Blackmore** en situació d'hemorràgia massiva, hemorràgia no controlada o recidiva com a teràpia pont, màxim 24h, fins a poder realitzar un tractament definitiu com per exemple la col·locació de TIPS. La sonda aconseguix el control de l'hemorràgia en el 80-90% dels casos però es produeix una recidiva hemorràgica en pràcticament el 50% dels pacient quan es desinfla el baló. La principal complicació greu és la perforació esofàgica i resulta fatal en el 5% dels casos.

Darrerament s'ha suggerit que els **stents esofàgics** autoexpandibles poden ser una bona alternativa en el maneig de l'hemorràgia per varices esofàgiques refractaria. Es tracta d'uns stents metàl·lics, recoberts i autoexpandibles que no requereixen control radiològic ni endoscòpic per ser col·locats a l'esòfag. Existeix un recent estudi multicèntric controlat i aleatoritzat en el que es comparava aquests stents vs el taponament amb sonda de Sengstaken-Blackmore en 28 pacients amb sagnat varicós esofàgic agut refractari al tractament mèdic i endoscòpic i / o amb sagnat massiu que impedia l'endoscòpia. Els resultats de l'estudi suggereixen que els stents esofàgics poden ser més eficaços que el taponament amb baló pel que fa al control temporal de l'hemorràgia. En comparació amb el baló, els stents esofàgics tenien un major efecte hemostàtic i una menor taxa d'esdeveniments adversos perjudicials tot i que la supervivència va ser similar en ambdós grups. Aquests resultats afavoririen un major ús dels stents esofàgics quan la teràpia de primera línia per controlar l'hemorràgia per varices esofàgiques falla, com a teràpia pont per la col·locació de TIPS tot i que es necessiten mes estudis.⁽⁶⁸⁾

4. Tractament electiu per la prevenció de la recidiva hemorràgica.

4.1 Tractament preventiu específic en l'hemorràgia per ulcera pèptica en la cirrosi.

Una vegada superada la fase aguda de l'hemorràgia per úlcera pèptica, els pacients han de rebre tractament amb PPI durant 4 setmanes en el cas d'úlcera duodenal i fins a 8 setmanes si la ulcera és gàstrica. En l'úlcera gàstrica cal realitzar un control endoscòpic a les vuit setmanes per a confirmar la cicatrització i realitzar un estudi histològic per descartar la malignitat de la lesió. Davant la presència d'úlcera pèptica sagnant, es recomana investigar la presència d'HP, si és positiu tractar-lo i posteriorment confirmar l'eradicació. Posterior al tractament recomanat no és necessari prolongar el tractament amb PPI a llarg termini, tret que el pacient requereixi un tractament de llarga durada amb NSAIDs o antiagregants pel que han de rebre tractament concomitant amb PPI.^(48,54)

4.2 Tractament preventiu específic en l'hemorràgia per varius esofàgiques.

A causa de l'alt risc de recidiva i mortalitat que suposa l'hemorràgia per varius, la instauració precoç de tractament per evitar la recidiva és mandatari en tots aquells pacients que sobreviuen a una hemorràgia per varius. L'inici del tractament de profilaxis secundària està fermament indicat a partir el 5è dia d'inici del tractament actiu de l'episodi de sagnat per vaïces esofàgiques, ja que sense tractament, el risc de recidiva hemorràgica és superior al 60% als 2 anys, amb una mortalitat al voltant del 30%.⁽¹⁸⁾

El tractament farmacològic amb betabloquejants no cardioselectius (NSBB), dirigit a prevenir la recidiva reduint la pressió portal, es considera efectiu des d'un punt de vista hemodinàmic quan redueix el HVPG per sota 12mmHg o un 20% respecte al seu valor basal.^(69,70) El tractament de primera línia es basa en la combinació de NSBB (propranolol o nadolol) associat a lligadura de varices esofàgiques ja que s'ha demostrat que aquesta combinació es significativament

mes efectiva que la lligadura en monoteràpia per prevenir la recurrència hemorràgica. Tanmateix en un metanàlisis recent, s'ha demostrat que aquesta associació terapèutica és marginalment mes efectiva que la teràpia farmacològica en monoteràpia (NSBB + nitrats) amb una tendència a la millor supervivència únicament amb els NSBB.^(71,72) D'altra banda la combinació de NSBBs més mononitrat d'isosorbide (ISMN) a dosis baixes té un efecte reductor de pressió portal més gran que els NSBB sols però en un estudi/metaanàlisi, la combinació de NSBBs i ISMN no va ser significativament millor que els NSBB sols, però va tenir una taxa més elevada d'efectes secundaris.⁽⁷³⁾ El tractament amb carvedilol no està indicat en la profilaxis secundària ja que manquen estudis comparatius amb el tractament de primera línia actual i no existeixen suficients dades sobre la seva seguretat en aquest tipus de població.

5. Monitorització hemodinàmica.

5.1 Determinació del gradient de pressió portal.

El gradient de pressió venosa hepàtica (HVPG) definit com la diferència entre la pressió de la vena porta i la vena cava inferior, és en condicions de normalitat < 5mmHg essent la cirrosi hepàtica la principal causa d hipertensió portal en els països occidentals.⁽⁷⁴⁾ La determinació del GPP s' obté a través del cateterisme de les venes suprahepàtiques.⁽⁷⁵⁾ Quan el HVPG <10mmHg es considera hipertensió portal lleu o subclínica i quan aquest es ≥ 10 mmHg es defineix la hipertensió portal clínicament significativa (HPCS). La presència del HVPG ≥ 10 mmHg comporta un augment del risc d'aparició de descompensacions de la cirrosi, essent l'ascites la mes freqüent, seguida de l'hemorràgia per varices esofàgiques i la encefalopatia hepàtica en darrer lloc.^(43,76) Es necessari que el HVPG ≥ 10 mmHg per desenvolupar varices esofàgiques y que sigui >12mmHg perquè es pugui produir una hemorràgia varicosa .La presència de HPCS incrementa el risc de presentar complicacions de tal manera que en pacients amb un HVPG <10mmHg la probabilitat de presentar complicacions en una mediana de 4 anys de seguiment es <10% mentre que en aquells amb un HVPG >10mmHg es d un 40%.

5.2 Valor pronòstic del gradient de pressió portal.

La pressió portal té una influència rellevant en el curs dels episodis de sagnat agut. Tant el risc de recidiva com el risc de mort, són més elevats en pacients amb un HVPG > 20 mmHg.⁽¹⁵⁾ El HVPG >20 mmHg s'ha demostrat que és un factor predictor independent de fracàs terapèutic als 5 dies. A més a més, una reducció de menys del 10% de HVPG induïda per fàrmacs es va associar a una taxa més alta de fracàs terapèutic als 5 dies. El HVPG quan es mesura durant l'episodi de sagnat pot proporcionar informació valuosa i útil sobre el pronòstic. El calendari més recomanable per mesurar el HVPG és just abans de canviar el tractament de la somatostatina a betabloquejants no selectius. S'ha demostrat en varis estudis que diverses característiques clíniques i hemodinàmiques poden predir el pronòstic i, per tant, podrien ajudar a classificar els pacients en diferents estrats de risc, obrint la possibilitat d'individualitzar estratègies de tractament per a pacients amb sagnat varicos agut. Pel que fa als pacients d'alt risc l'objectiu és reduir el fracàs terapèutic i per tant la mortalitat.⁽⁴⁴⁾

Es considera **resposta hemodinàmica** la reducció de la valor absolut del HVPG per sota 12mmHg i també la disminució percentual, un 20%, del HVPG respecte el valor basal durant el seguiment (de manera espontània o amb tractament). L'avaluació dels canvis en el HVPG durant el seguiment del pacient proporciona important informació pronostica⁽⁷⁷⁾ el que suggereix que la monitorització hemodinàmica, pot ser una eina útil en l'optimització del tractament del pacient sobretot en profilaxis secundària d'hemorràgia. L'avaluació suposa la realització de 2 estudis hemodinàmics, un de basal en el qual s'avaluen les pressions hepàtiques / sistèmiques abans i després (20 min) de l'administració de NSBB (propranolol 0,15mg / kg ev) (resposta hemodinàmica aguda) i una altra de control als 1-3 mesos d'iniciat el tractament amb NSBB (resposta hemodinàmica crònica).

El monitoratge hemodinàmica és una estratègia molt útil per estratificar el risc sobretot en pacients amb antecedents d'hemorràgia varicosa, ja que en aquest subgrup, no arribar a la resposta hemodinàmica s'associa a alt risc de recidiva hemorràgica (entre 52-62%)^(43,78) amb augment de la mortalitat. No obstant això dades publicades mostren com la resposta hemodinàmica aguda, avaluada

abans de l'inici del tractament profilàctic crònic, podria ser una eina útil per augmentar així la seva aplicabilitat, evitant així la necessitat d'un segon estudi hemodinàmic.^(79,80)

IV. JUSTIFICACIÓ

L'hemorràgia aguda del tracta gastrointestinal alt (UGIB) és freqüent en pacients amb cirrosi i està associada a una substancial mobilitat i mortalitat.^(11,14,81) El sagnat agut per varices (AVB) és una causa freqüent de UGIB en la cirrosi, mentre que la hemorràgia aguda per úlcera pèptica (PUB) és una causa no menyspreable ja que comporta entre un 20% a un 30% dels casos d' UGIB en la cirrosi.^(14,82) En els darrers anys, la millora en el maneig terapèutic general dels pacients crítics i en les tècniques hemostàtiques han comportat una reducció marcada de la mortalitat per AVB, passant de taxes superiors al 40% al voltant del 20% dels casos^(9,22,83), mentre que la mortalitat per PUB també ha millorat significativament.^(22,84) Actualment, la comorbiditat contribueix en gran mesura a la mortalitat de la UGIB, mentre que la mort atribuïda a sagnat incontrolat ha disminuït notablement.^(12,13,16,17,85,86) Estudis observacionals han demostrat que la mortalitat entre els pacients amb PUB és molt més gran en aquells amb cirrosi que en els que no presenten malaltia hepàtica crònica.⁽¹¹⁻¹³⁾ En pacients amb cirrosi i PUB, s'han registrat taxes de mortalitat de fins a un 15% -20% dels casos en els darrers anys ^(11,14,87) el que seria comparable a la mortalitat actual per AVB.^(1,15) Tot i això, no s'ha aclarit si actualment, en pacients amb cirrosi, existeixen diferències en el pronòstic dels que presenten AVB enfront els que tenen PUB. Això pot tenir conseqüències rellevants en el maneig dels pacients que podrien contribuir a millorar la supervivència.

Per altra banda, el sagnat per varices és una complicació greu de la cirrosi amb un elevat risc de mortalitat.⁽¹⁵⁾ La recurrència d'hemorràgia varicosa és molt freqüent en els pacients que no reben tractament i és un potent predictor de mort.^(14,62,88) En conseqüència, els pacients que han sobreviscut a un episodi de sagnat per varices haurien de rebre tractament per tal de prevenir la recidiva hemorràgica.^(15,55) Segons els RCT disponibles, la combinació de betabloquejants no cardioselectius (NSBBs) i la lligadura endoscòpica de varices (EVL) s'ha convertit en el tractament de primera línia per prevenir el sagnat recurrent de varices.^(57,89) Tot i això, malgrat aquesta teràpia combinada, el risc de recidiva encara és elevat, oscil·la entre el 15% i el 30%.⁽⁷²⁾ El risc de recurrència hemorràgica per varices és particularment elevat durant les

primeres 6 setmanes després del control inicial de l'episodi índex de sagnat.^(24,83,90) Amb les teràpies actuals de les que disposem, la insuficiència hepàtica contribueix en gran mesura a la mortalitat per sagnat gastrointestinal en pacients amb cirrosi, mentre que la mort atribuïda a un sagnat incontrolat ha disminuït notablement.^(85,91) La insuficiència hepàtica empitjora freqüentment com a conseqüència d'un episodi de sagnat agut.^(85,91,92) El deteriorament de la funció hepàtica pot veure's particularment afectat en els pacients que presenten una recidiva hemorràgica precoç, ja que l'efecte perjudicial de la recurrència hemorràgica sobre la funció hepàtica s'afegeix al provocat per l'hemorràgia índex. Tanmateix, ha estat poc estudiat si la recidiva precoç té diferents implicacions pronòstiques sobre la supervivència a llarg termini. Aquest fet pot tenir repercussions rellevants ja que el tractament preventiu per la recidiva precoç podria ser diferent respecte els que presenten recidiva tardana així com els indicadors de risc.

Aquesta tesi es compon de dos estudis:

El **primer estudi**: *Supervivència dels pacients amb cirrosi i hemorràgia aguda pèptica comparada amb el sagnat per varices esofàgiques utilitzant els tractaments de primera línia.*

El **segon estudi**: *Influència de la recidiva hemorràgica precoç en la supervivència dels pacient en tractament amb betabloquejants i lligadura de varices després de superar un primer episodi d'hemorràgia per varices esofàgiques.*

V. OBJETIUS

L'objectiu principal va ser avaluar la supervivència de l'hemorràgia digestiva en el pacient cirròtic en dos situacions diferents. Referent a l'origen de l'hemorràgia digestiva alta es va avaluar si, la mortalitat dels pacients amb cirrosi i hemorràgia per úlcera pèptica era comparable a la dels pacients amb cirrosi i hemorràgia per varius esofàgiques pel que es va avaluar la mortalitat per qualsevol causa durant els primers 45 dies després de l'ingrés. Pel que fa a la recidiva hemorràgica precoç, es va avaluar les diferències de supervivència entre els pacients amb recidiva precoç respecte els que no van presentar recidiva hemorràgica i enfront els que van presentar recidiva tardana avaluant la mort per qualsevol causa durant el seguiment.

Com a objectius secundaris es va avaluar:

- la taxa de recidiva hemorràgica en els primers 5 dies i la utilització de teràpies de rescat per controlar el resagnat.
- la recidiva hemorràgica del dia 5 al dia 45
- el desenvolupament de descompensacions de la cirrosi no hemorràgiques com l'ascites i canvis en la funció hepàtica avaluats mitjançant les puntuacions de Child-Pugh i MELD.
- l'avaluació de predictors de recidiva precoç.

VI. MATERIAL I MÈTODES

ESTUDI 1: *Supervivència dels pacients amb cirrosi i hemorràgia aguda pèptica comparada amb el sagnat per varices esofàgiques utilitzant els tractaments de primera línia.*

Del juliol del 2005 al juliol del 2012, tots els pacients ingressats per UGIB de forma consecutiva, van ser considerats per incloure en aquest estudi de cohort multicèntric. Van participar cinc hospitals espanyols els quals disposen d un registre de pacients que consulten per sagnat gastrointestinal: Hospital de Sant Pau a Barcelona, Hospital de Bellvitge a l'Hospitalet, Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, Hospital Parc Taulí a Sabadell i Hospital de Mataró. El protocol de l estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de tots els centres inclosos. L'estudi es va realitzar segons les directrius de la Declaració de Hèlsinki i a les disposicions aplicables de Bona Pràctica Clínica en els assaigs clínics. Totes les dades es van recollir en el context de la pràctica clínica estàndard a partir dels registres clínics dels pacients i van ser anonimitzades i recollides en una base de dades protegida. No es van realitzar procediments específics per a l'estudi, i no es requeria consentiment informat.

Selecció de pacients

Tots els pacients admesos amb hematèmesi (o sagnant a través de la sonda nasogàstrica) i / o melena confirmada pel personal de l'hospital, amb cirrosi de qualsevol etiologia i edat de més de 18 anys, es va considerar per ser inclòs. La cirrosi estava diagnosticada mitjançant una biòpsia hepàtica prèvia o per la clínica, per l'analítica i per estudis d'imatge.

Per tal d'adaptar l'estudi a l'entorn del món real, es van utilitzar pocs criteris d'exclusió. Únicament van ser exclosos aquells pacients que complien algun dels següents criteris: sagnat d'origen diferent a les varices esofàgiques o a la ulcera pèptica com ara les varices gàstriques o gastropatia de la hipertensió portal, d'altres com, col·locació prèvia de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), shunt quirúrgic, Child-Pugh > 12, carcinoma hepatocel·lular avançat, sagnat massiu tot i el taponament amb baló o mort

prèvia a l'endoscòpia, hipertensió portal no cirròtica i decisió prèvia d'evitar terapèutica mèdica específica.

Disseny de l'estudi i tractament

A tots els pacients se'ls va realitzar una endoscòpia d'urgència i aquells en els quals la gastroscòpia va revelar sagnat per varices esofàgiques o sagnat per úlcera pèptica van ser inclosos a l'estudi. L'objectiu primari i secundari es van comparar entre els dos grups de pacients mitjançant una revisió retrospectiva dels registres clínics dels pacients inclosos de forma consecutiva en un registre prospectiu d'admissions atribuïdes a UGIB. En tots els centres participants es van atendre als pacients aplicant criteris uniformes pel diagnòstic i tractament, que es van realitzar seguint els estàndards d'atenció segons les recomanacions dels consens internacionals.^(46,48,93,94)

Tots els pacients van rebre des de l'admissió, una infusió intravenosa continua de somatostatina (SMT; 250 µg/h associat a bolus addicionals de 250 µg abans de l'inici de la infusió i cada 6 hores durant tot el període d'infusió) i una infusió intravenosa contínua d'inhibidors de la bomba de protons (PPI) omeprazol 80 mg / 10 hores després d'un bolus inicial de 80 mg. Després de l'endoscòpia diagnòstica, es va mantenir la infusió de SMT durant 5 dies en els pacients amb AVB i es va mantenir la infusió d'PPI durant 72 hores en aquells pacients amb PUB seguit de l'administració oral. Tots els pacients també es van tractar amb profilaxi antibiòtica amb norfloxacina oral (400 mg dos cops al dia) o ceftriaxona intravenosa (1 g/d), que es va mantenir durant 5 dies.

Es va realitzar l'endoscòpia d'urgència durant les 6 primeres hores de l'admissió utilitzant sedació amb propofol. Quan l'endoscòpia va revelar sagnat per varices esofàgiques, es va realitzar lligadura de les varices durant el mateix procediment utilitzant un dispositiu multibanda. Cada variu es va lligar almenys una vegada i es van col·locar fins a 14 bandes. La lligadura s'iniciava a la unió gastroesofàgica o al lloc de l'hemorràgia quan s'identificava, realitzant la lligadura de manera proximal. Quan l'endoscòpia identificava una úlcera pèptica amb sagnat arterial actiu (Forrest Ia-Ib), un vas visible no sagnant (Forrest IIa), o un coàgul adherit (Forrest IIb), els pacients van rebre tractament endoscòpic amb injecció d'adrenalina associat a electrocoagulació multipolar o clips o un segon esclerosant injectat (etanolamina o polidocanol).

Tots els pacients inclosos en l'estudi van ser ingressats a la unitat de sagnants gastrointestinals per a una monitorització més rigorosa. La concentració d'hemoglobina es va mesurar cada 8-12 hores durant els primers 2 dies i posteriorment cada dia.

L'hemoglobina també es va determinar quan hi va haver sospita de resagat. La transfusió d'unitats d'hematies es va realitzar per mantenir els nivells d'hemoglobina aproximadament a 8 g / dL. Durant els 5 primers dies també es va realitzar proves d'imatge hepàtica (principalment ecografia) i, en alguns pacients, es va realitzar estudi d'hemodinàmica hepàtica per avaluar el gradient de pressió venosa hepàtica (HVPG).

Els pacients amb AVB, un cop finalitzada la infusió de SMT, els que van sobreviure, van ser tractats amb β -bloquejants+/- mononitrat d'isosorbide associat a lligadura endoscòpica electiva de varices per a la prevenció de la recidiva hemorràgica. Les sessions de lligadura endoscòpica de varices es van realitzar cada 3-4 setmanes fins a l'erradicació de les varices.

En pacients amb PUB, una vegada finalitzada la infusió de PPI, es va administrar una dosi diària única d'PPI oral durant un període de temps variable segons l'etiologia subjacent de l'úlceres. En tots els casos es va mantenir la teràpia PPI almenys 4 setmanes per les úlceres duodenals i 8 setmanes per a l'úlceres gàstrica. La infecció per *Helicobacter pylori*, quan es va documentar, va ser tractada amb antibioticoteràpia de primera línia (basat en PPI més claritromicina i amoxicil·lina o metronidazol) durant 10 dies. En aquests pacients, els IPP es van suspendre una vegada confirmada l'eradicació de l' *H. pylori*. En pacients que presentaven úlceres en relació al tractament amb àcid acetilsalicílic / antiinflamatoris no esteroideus (AAS / AINE) i que necessitaven teràpia a llarg termini amb aquests fàrmacs, es va associar teràpia de manteniment amb IPP durant aquest tractament. En pacients amb úlceres idiopàtiques, no relacionades amb la presència d' *H. pylori* o NSAID / ASA, la teràpia IPP es va prescriure indefinidament. En pacients amb AVB es va mantenir la teràpia amb IPP fins que es va completar el programa de lligadura endoscòpica electiva. Als pacients que presentaven úlceres gàstrica se'ls va realitzar una biòpsia de l'úlceres a l'admissió per tal de descartar malignitat. Posteriorment, a les 8 setmanes es va repetir l'endoscòpia en aquests pacients

i en els que l'úlcer a inicial presentava signes de no curació, es va repetir la biòpsia.

Tots els pacients inclosos van ser seguits fins al dia 45 després de la inclusió a l'estudi.

Definicions

Es van definir els esdeveniments relacionats amb el sagnat segons les guies de consens. ^(46-48,94)

Un nou sagnat incloïa el fracàs del control del sagnat i / o recidiva precoç i es va definir com a hematèmesi o melena fresca, associada a la inestabilitat hemodinàmica (pressió arterial sistòlica <100 mm Hg i / o pols > 100 bpm) i / o descens de l'hemoglobina ≥ 2 g / dL en un període de 6 hores. El control de l'hemorràgia es va definir com quan no es van produir els criteris que definien un nou sagnat durant les primeres 24hores després de l'admissió a l'hospital. La recidiva precoç es va definir com quan aquests criteris es produïen entre les primeres 24hores des de l'admissió i fins els primers 5 dies. Una nova hemorràgia es va considerar com un fracàs terapèutic i es va tractar repetint el tractament endoscòpic o amb cirurgia d'urgència en el cas de PUB, mentre que es va considerar la col·locació de TIPS en el cas de nova hemorràgia per AVB.

L'AVB es va definir mitjançant l'endoscòpia d'urgència segons els criteris de Baveno IV-V. La PUB es va definir segons el consens internacional quan l'endoscòpia evidenciava una úlcer a amb sagnat arterial actiu, un vas visible no sagnant o un coàgul adherit. El sagnat actiu es va definir com la presència d'un flux continu de sang bategant o en baveig provinent d'una úlcer a. El vas visible no sagnant es va definir com una protuberància vascular a la base de l'úlcer a. Quan en l'endoscòpia es descrivia la presència de varices esofàgiques sense estigmes de sagnat i la presència d'úlcer a amb la base neta, es va considerar que la úlcer a era la lesió causant del sagnat. Aquesta dedició es va prendre considerant que la úlcer a pèptica és una lesió aguda (que pot evolucionar cap a una curació o complicació) mentre que les varices tenen un curs crònic. A més a més, segons les guies actuals, quan no s'evidencien estigmes de sagnant, l'AVB només es pot diagnosticar davant l'absència d'altres causes potencialment sagnants. ^(46,47)

Les complicacions es van definir com qualsevol esdeveniment no esperat que requerís tractament actiu o hospitalització prolongada. Es van considerar com a complicacions greus si la salut o seguretat del pacient es posava en perill (expl, pneumònia, sèpsis, peritonitis bacteriana o sagnat per úlceres esofàgiques). Els símptomes que no van requerir estudi o tractament, no es van considerar com a complicacions.

Anàlisi estadístic

Es van comparar variables categòriques amb la prova de Fisher. Les variables contínues, expressades com a mitjana \pm SD, es van comparar mitjançant la prova *t* Student i la prova de Wilcoxon es va utilitzar per a dades ordinals. Les probabilitats actuarials es van calcular mitjançant el mètode Kaplan-Meier i es van comparar mitjançant la prova de Log-rank. La raó de probabilitat (Hazard Ratio, HR) amb el seu interval de confiança del 95% (CI 95%) i el respectiu nivell de significació es van estimar mitjançant l'anàlisi de Cox. El model de regressió de Cox també es va utilitzar per comparar els dos grups (AVB i PUB) respecte a l'objectiu primari i secundaris ajustat pels factors de risc basals. Les dades es van censurar en el moment en el que es va produir l'esdeveniment analitzat, la darrera visita o finalització del seguiment, qualsevol dels que s'hagués produït en primer lloc. Les variables de pronòstic per cada objectiu establert, incloïen aquelles que ja es coneixien com a predictives en anteriors estudis. La relació entre la causa de l'hemorràgia i les variables basals, respecte el risc de l'esdeveniment objectiu de l'estudi, es va analitzar incloent factors significativament associats amb l'esdeveniment a estudi en l'anàlisi univariat (amb valors $P < 0.05$). Per reduir el risc de saturació els models pronòstics, es va consensuar que la proporció de variables pronòstiques respecte el nombre d'esdeveniments observats hauria de ser d'1:10 o menys en cada model final. El model Cox es va utilitzar també per investigar la consistència de l'efecte de la causa del sagnat (AVB o PUB) en l'objectiu primari, mitjançant el test de doble interacció entre la causa de l'hemorràgia i cada factor basal associat amb la mort en l'anàlisi univariat. Tots els valors de $P \leq 0.05$ indiquen significació estadística. Els càlculs es van realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS 19.0 (SPSS, Chicago, IL).

ESTUDI 2: *Influència de la recidiva hemorràgica precoç en la supervivència dels pacient en tractament amb betabloquejants i lligadura de varices després de superar un primer episodi d'hemorràgia per varices esofàgiques.*

Tots els pacients ingressats al nostre hospital amb hematèmesi i / o melena confirmat pel personal de l'hospital van ser inclosos consecutivament en un registre prospectiu de sagnat gastrointestinal. Els pacients amb cirrosi i hemorràgia aguda per varius es van considerar de forma consecutiva per ser inclosos en aquest estudi. Els pacients es van incloure entre gener de 2000 i juny de 2014 i es va fer un seguiment fins al gener de 2017. Es va obtenir el consentiment informat de tots els pacients i el comitè d'ètica de l'hospital va aprovar el protocol d'estudi. L'estudi s'ha realitzat segons les directrius de la Declaració de Hèlsinki i les disposicions aplicables de Bona Pràctica Clínica en assajos clínics. Totes les dades es van recollir a partir dels registres clínics dels pacients, es van anonimitzar i es van recollir en una base de dades protegida.

Selecció de pacients

Tots els pacients de més de 18 anys ingressats amb cirrosi de qualsevol etiologia i la primera hemorràgia aguda per varius esofàgiques controlada amb el tractament mèdic eren consecutivament elegibles per a la seva inclusió. La cirrosi va ser diagnosticada mitjançant estudis clínics, bioquímics i d'imatge o per biòpsia hepàtica prèvia. El sagnat per varices esofàgiques va ser diagnosticat per endoscòpia segons els criteris de les guies de consens.⁽⁵⁵⁾

Per adaptar l'estudi al món real, es van utilitzar pocs criteris d'exclusió. Es van excloure els pacients amb qualsevol dels criteris següents: previ sagnat varicos, causa de l'hemorràgia diferent a les varices esofàgiques, fracàs terapèutic per controlar l'hemorràgia aguda, teràpia combinada prèvia amb NSBBs i EVL, shunt portosistèmic anterior (TIPS) o shunt quirúrgic, Child-Pugh > 12, carcinoma hepatocel·lular avançat, afeccions associades a la mort esperada en 6 mesos, hipertensió portal sense cirrosi o decisió prèvia d'evitar teràpia mèdica específica.

Disseny de l'estudi i tractament

El 5/6è dia d'ingrés per sagnat agut de varices esofàgiques els pacients es van incloure consecutivament a l'estudi. Tots els pacients van rebre teràpia electiva amb NSBB i EVL per evitar la recidiva hemorràgica i se'ls va fer el seguiment. Es van diferenciar tres grups de pacients: els que van desenvolupar recidiva hemorràgica precoç (és a dir, els que desenvolupen recidiva en les primeres 6 setmanes després de la inclusió), els pacients que van tenir recidiva tardana (és a dir, aquells que presenten el primer episodi de recidiva a les 7 o mes setmanes després de la inclusió) i els pacients que no van presentar cap episodi de recidiva hemorràgica durant el seguiment. Aquest estudi de cohort tenia com a objectiu investigar si la recidiva precoç té una influència diferenciada en la supervivència, en la funció hepàtica i identificar predictors de recidiva precoç.

Els pacients inclosos van rebre tractament electiu amb NSBB a partir del 5 / 6è dia d'ingrés associat EVL, en la majoria dels casos segons l'estratègia terapèutica derivada de la inclusió en RCTs anteriors.^(78,95,96) Previ a l'inici del tractament amb NSBBs es va realitzar un estudi hemodinàmic basal. També es van realitzar inicialment analítiques de sang i proves d'imatge. Les analítiques de sang es van repetir de 3 a 4 setmanes després per avaluar els canvis en la funció hepàtica. Es va repetir un segon estudi hemodinàmic entre 1 i 3 mesos després per avaluar la resposta crònica als NSBBs. La dosi matinal de NSBBs es va administrar abans del segon estudi hemodinàmic. Els estudis hemodinàmics es van realitzar segons els estàndards recomanats⁽⁹⁷⁾ i es va estimar la pressió portal a partir del HVPG. La resposta hemodinàmica es va definir com una disminució de l'HVPG per sota de 12mmHg o > 20% del valora basal.

Tots els pacients van ser tractats amb nadolol o propranolol associat a EVL. A més a mes dels NSBBs, es va administrar ISMN o prazosina en alguns pacients segons la inclusió en els RCTs anteriors.^(78,95,96) Nadolol i Propranolol es van administrar per via oral amb una dosi inicial de 80 mg / dia, augmentant fins a 240 mg / dia. El Nadolol s'administrava un cop al dia. La dosi de Propranolol es va dividir en dues vegades al dia. La dosi de NSBB es va ajustar

cada 2-3 dies fins al màxim tolerat, mantenint una freqüència cardíaca > 55 bpm i una pressió sistòlica > 90 mmHg. El període de titulació va durar fins a una setmana. Es va ajustar la dosificació de medicaments en visites de seguiment.

La EVL es va realitzar mitjançant un dispositiu comercial multibanding. Cada variu es va lligar almenys una vegada. Es van col·locar fins a 14 bandes a la primera sessió (realitzada per tractar l'episodi inicial d'hemorràgia) i fins a set bandes a les següents sessions. Les sessions es van dur a terme cada 3-4 setmanes fins a l'eradicació de les varius. Les varius es consideraven eradicades quan havien desaparegut o no podien ser agafades pel dispositiu de lligadura. A partir de llavors, es van realitzar endoscòpies als 3 i 6 mesos i cada 12 mesos. Es van realitzar sessions addicionals de lligadura si apareixien varius. Tots els procediments es van realitzar sota sedació amb propofol. Es va administrar PPI fins a l'eradicació de les varices.

Qualsevol episodi d'hematèmesi i / o melena que es produís durant el període de seguiment va ser considerat com a episodi de recidiva i es va avaluar mitjançant endoscòpia. Tots els episodis de resagnat que es van produir durant les primeres 6 setmanes després de l'ingrés índex per l'hemorràgia es van considerar com a recidiva precoç. Els episodis de recidiva que es van produir mes tard es van considerar com a recidiva tardana. Els episodis índex d'hemorràgia i els episodis de recidiva es van tractar inicialment amb somatostatina (o terlipressina), EVL d'emergència i profilaxis antibiòtica. La col·locació de TIPS es va considerar en els episodis de recidiva.

Seguiment i definicions

Després de la inclusió, es va visitar als pacients als mesos 1 i 3, i cada 4 mesos després. A cada visita es va determinar la freqüència cardíaca, la pressió arterial, l'aparició de descompensació de la cirrosi o d'esdeveniments adversos i el consum d'alcohol. Es van recollir les dades fins al final de l'estudi, trasplantament de fetge o defunció. Es van realitzar estudis d'imatge i examen de sang cada 4-6 mesos.

La cirrosi descompensada es va definir com l'aparició d'ascites, recurrència hemorràgica relacionada amb la hipertensió portal o encefalopatia hepàtica. La recurrència hemorràgica es va definir com qualsevol episodi d'hematèmesi i / o

melena que es va produir durant el seguiment i es va avaluar mitjançant endoscòpia. El sagnat per varices es va definir segons els criteris de Baveno.⁽⁵⁵⁾ Els episodis de recidiva hemorràgica que van requerir transfusió o van presentar una caiguda de l'hemoglobina ≥ 30 g / l es va definir com a fracàs terapèutic i es va considerar la col·locació de TIPS. L'ascites es confirmava sempre per ultrasonografia i / o paracentesi. Es va registrar qualsevol mort que es produís durant el seguiment. Les morts produïdes durant els 42 dies posteriors a un episodi de sagnat es van atribuir a l'hemorràgia.

Anàlisi estadístic

L'anàlisi estadístic es va realitzar segons una estratègia d'intenció de tractar. Les variables categòriques, s'expressen com a freqüències, es van comparar mitjançant la prova exacta de Fisher. Es van comparar variables contínues, que s'expressen com a valors mitjans \pm desviacions estàndard, mitjançant la prova de Student t no aparellada. El test de Wilcoxon rank-sum es va utilitzar per a dades ordinals. Les probabilitats de supervivència es van calcular mitjançant el mètode Kaplan-Meier i es van comparar amb el test log-rank. Les hazard ratios (HR), que es podria expressar com les proporcions de perillositat, i els intervals de confiança del 95% (IC del 95%) es van estimar amb el model Cox proportional-hazard model. Es va censurar el seguiment en el moment de la mort, el trasplantament de fetge o la darrera visita. Els pacients que van rebre un Cox proportional-hazard model van ser censurats en vida. Els pacients que van perdre el seguiment i els que van retirar el consentiment van ser censurats com si no haguessin desenvolupat cap esdeveniment després de la darrera visita documentada. Es va realitzar una anàlisi de risc competitiu per investigar el desenvolupament de complicacions de la cirrosi durant el seguiment, considerant la mort i el trasplantament de fetge com a esdeveniments competitius. En aquestes anàlisis, les probabilitats es van estimar amb l'ús de funcions d'incidència acumulades i les comparacions es van basar en el test de Gray. Les hazard ratio (HR) d'associació amb la recidiva hemorràgica precoç i la supervivència es van ajustar mitjançant la introducció de variables independents en el models d'anàlisi multivariat de Cox. A l'anàlisi final no es van introduir variables redundants. Es van introduir les variables relacionades amb els esdeveniments analitzats en l'anàlisi univariat ($P \leq 0.1$) o que eren

clínicament rellevants. Per evitar la saturació i la colinearitat es va incloure un màxim d'una variable pronòstica per cada 5 a 10 esdeveniments observats. L'estratificació segons diferents subgrups de risc, pel que fa al risc de recidiva hemorràgica precoç, es va fer mitjançant l'anàlisi d'arbres de regressió i classificació (CART). Tots els valors $P < 0.05$ es considerava significativa. Els càlculs es van realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS19 (SPSS Inc, Chicago) i STATA14.0 (Stata Corp, College Station, TX).

VII. RESULTATS

Durant el període d'estudi de la supervivència dels pacients amb cirrosi i hemorràgia aguda pèptica comparada amb el sagnat per varices esofàgiques utilitzant els tractaments de primera línia, un total de 926 pacients amb cirrosi i UGIB que complien els criteris d'inclusió i exclusió van ser consecutivament avaluats als cinc centres participants i 136 d'ells van ser exclosos, principalment a causa del sagnat de diferent origen que el d'úlceres pèptiques o varices esofàgiques. Finalment, 790 van ser seleccionats per a la seva inclusió en l'estudi, 646 d'ells amb sagnat per varices esofàgiques i 144 amb sagnat per úlceres pèptiques. Les característiques dels pacients dels dos grups en el moment de la inclusió es resumeixen a la Taula 1. Els pacients amb PUB eren més grans d'edat que els que tenien AVB, tenien majors taxes d'ús d'AINE i d'anticoagulants, un índex de Charlson més alt i varius gàstriques més freqüentment. Els pacients amb AVB tenien episodis previs de sagnat més freqüents, un major ús de betabloquejants i taxes més elevades de xoc i ascites a l'ingrés que aquells amb PUB. El temps des d'inici dels símptomes fins a l'admissió hospitalària va ser més curt en els pacients amb AVB que aquells amb PUB. Hi va haver una tendència de taxes més elevades en l'etiologia alcohòlica de la cirrosi entre els que tenien PUB. La funció hepàtica, avaluada per la puntuació Child-Pugh i segons el MELD (model de malaltia hepàtica en etapa final) va ser similar en ambdós grups. Altres característiques basals també eren similars entre els grups (Taula 1). Al subgrup de pacients en que es va mesurar la pressió portal, el HVPG va ser més elevat en aquells pacients amb AVB que en aquells amb PUB (taula 1) i era ≥ 10 mmHg en tots els casos excepte en 2 pacients (7%) amb PUB. Es va realitzar una endoscòpia terapèutica amb més freqüència en els pacients amb AVB que els que tenien PUB: 572 (88%) enfront de 88 (61%; $P < 0.001$). No es va realitzar tractament endoscòpic en 74 pacients (12%) amb AVB per decisió facultativa.

Taula 1. Característiques basals dels pacients en els dos grups *

	Variceal Bleeding Group (N= 646)	Ulcer Bleeding Group (N= 144)	P value
Sex, M / F	431 (67%) / 215 (33%)	107 (74%) / 37 (28%)	0.093
Age (yr)	59 ± 13.2	63 ± 12.6	0.001
NSAID and/or ASA use	97 (15%)	51 (35%)	<0.001
Treatment with β-blockers at admission	229 (35%)	35 (24%)	0.01
Anticoagulants use	22 (3.4%)	17 (12%)	0.001
PPIs use	221 (34%)	53 (37%)	0.56
In-hospital bleeding	68 (10%)	12 (8%)	0.54
Previous bleeding	173 (27%)	25 (17%)	0.019
Associated diseases	425 (66%)	102 (71%)	0.28
Systolic blood pressure at admission	113 ± 23	116 ± 24	0.22
Lowest Systolic blood pressure within 24-h	98 ± 20	101 ± 18	0.05
Heart rate at admission	93.5 ± 21	93 ± 20	0.76
Highest heart rate within 24-h	101 ± 21	98 ± 21	0.12
Shock at admission †	187 (29%)	29 (20%)	0.038
Hours from start of bleeding to admission	18 ± 21	27 ± 18	<0.001
Hours from Admission to gastroscopy	6.2 ± 6	7.1 ± 7	0.23
Complete Rockall score	6.78 ± 1.4	6.5 ± 1.4	0.026
Complete Rockall score >5	601 (94%)	133 (94%)	0.84
Charlson index	4.5 ± 1.7	5.4 ± 1.7	0.001
Etiology of cirrhosis			0.03
Alcohol	324 (50%)	90 (62.5%)	
Viral	159 (25%)	32 (22%)	
Alcohol plus viral	97 (15%)	17 (12%)	
Child-Pugh class, A/B/C	181/ 325/ 140	51 /71 / 22	0.10
Child-Pugh score	7.7 ± 1.8	7.5 ± 2	0.96
MELD score	14.2 ± 6	14.2 ± 6.7	0.94
Ascites	430 (67%)	80 (56%)	0.02
Encephalopathy	126 (19.5%)	26 (18.3%)	0.61
Hepatocellular carcinoma	55 (8.6%)	12 (8.3%)	1.0
Hemoglobin (g/L)	91 ± 25	87 ± 29	0.15
Lowest Hb within 24-hours (g/L)	74 ± 18	75 ± 18	0.72

	Variceal Bleeding Group (N= 646)	Ulcer Bleeding Group (N= 144)	P value
Albumin (G/L)	29 ± 18	28 ± 5	0.23
Bilirubin (µmol/L)	37.7 ± 44	40 ± 45	0.53
Prothrombin Time (INR)	1.6 ± 0.5	1.6 ± 1	0.24
Creatinine (µmol/L)	91 ± 55	97.4 ± 64	0.33
Urea (mmol/L)	27 ± 37	45 ± 100	0.03
AKI	137 (21%)	27 (19%)	0.57
HVPG measurements ‡			
Baseline HVPG (mmHg)	20.2 ± 5	16.4 ± 5	0.001
HVPG > 12 mmHg	246/248 (99%)	26/28 (93%)	0.05
HVPG > 20 mmHg	134/248 (54%)	7/28 (25%)	0.005
Cardiac Output L/min §	8.4 ± 3	8.6 ± 2	0.96
Esophageal varices (no/small/large) (%)	0/47(6)/599(93)	49(34)/43(29)/52(36)	0.001
Gastric varices	127 (20.4%)	9 (6.3%)	0.001
Active bleeding at endoscopy	194 (30%)	41 (28.5%)	0.76
Recent bleeding stigmata ¶	215 (33%)	53 (37%)	0.42
ACLF at admission	122 (19%)	30 (21%)	0.64
Infections **	166 (26%)	38 (19%)	0.92

* Les dades es van presentar com mediana ± desviació estandar. NSAID, antiinflamatoris no esteroideus; MELD model for end-stage liver disease, AKI acute kidney injury, HVPG gradient de pressió de les venes hepàtiques i ACLF acute on chronic liver failure.

† El xoc hipovolèmic es va definir com a pressió arterial sistòlica <100 mmHg i freqüència cardíaca > 100 bpm.

‡ La pressió del portal es va mesurar amb l'HVPG, la diferència entre la pressió venosa hepàtica enclavada i la lliure. Les mesures es van realitzar durant els primers 5 dies en un subgrup de 274 pacients ingressats en un dels hospitals participants, 248 d'ells amb sagnat per varices i 26 amb PUB.

§ Les mesures es van realitzar en un subgrup de 274 pacients ingressats en un dels hospitals participants, 248 d'ells amb sagnat per varices i 26 amb PUB.

¶ En pacients del grup AVB es va observar un coàgul de fibrina en 150 casos (23%) i es va observar un coàgul adherit en 65 casos (10%). En els pacients del grup PUB es va observar un vas visible en 44 casos (30%) i es va observar un coàgul adherit en 9 casos (6%).

|| ACLF = presència acute on chronic liver failure a l'ingrés, definida segons criteris CLIF.

** Infeccions bacterianes diagnosticades a l'ingrés o durant els primers 7 dies.

La cirrosi no havia estat diagnosticada abans de l'hemorràgia en 115 pacients (18%) amb AVB i en 36 (26%) amb PUB ($P = 0.04$). Entre els pacients amb cirrosi ja coneguda a l'ingrés, 491 (92%) amb AVB enfront de 39 (36%) dels que tenien PUB, presentaven varices esofàgiques grans en el moment de la endoscòpia d'urgència ($P < 0.001$) i, respectivament, 168 (32%) enfront 25 (23%) pacients havien tingut una hemorràgia per varices prèviament ($P = 0.08$) i 223 (42%) versus 35 (32%) pacients ($P = 0.07$) estaven en tractament amb betabloquejants. Fins un 34% dels pacients amb PUB no tenien varices esofàgiques.

En 112 pacients, es van detectar, durant l'endoscòpia, la presència de varices esofàgiques i úlceres pèptiques a la vegada. Entre ells, 70 pacients tenien úlceres amb estigmes de sagnat en relació a PUB (33 tenien hemorràgia activa, 31 vas visibles no sagnant i 6 tenien un coàgul adherit) i 17 complien els criteris diagnòstics d'AVB (11 tenien sagnat varicial actiu i 6 tenien un coàgul de fibrina a la variu). En 25 pacients, coexistia la presència de varices esofàgiques i úlceres pèptiques sense estigmes de sagnat en cap de les dues lesions i la causa del sagnant es va atribuir a la PUB.

Entre els pacients amb PUB, l'úlceres pèptica es va relacionar amb la ingesta d'AINEs o ASA en 51 pacients (35%) i va estar relacionada amb la infecció per *H. pylori* en 42 pacients (29%; 15 d'ells també havia utilitzat NSAID / ASA) i era idiopàtica en els 66 pacients restants (46%). La localització de l'úlceres va ser duodenal en 79 pacients (55%), gàstrica en 62 (43%) i a l'anastomosi en 3 (2%). Entre els pacients amb PUB, es va realitzar tractament endoscòpic en 88 pacients: 41 amb sagnat actiu (Forrest Ia-Ib); 37 amb vas visible no sagnant (Forrest IIa); i en 10 amb un coàgul adherit (Forrest IIb). No es va observar cap tipus de malignitat en les biòpsies realitzades en l'endoscòpia índex o durant el seguiment.

Mortalitat

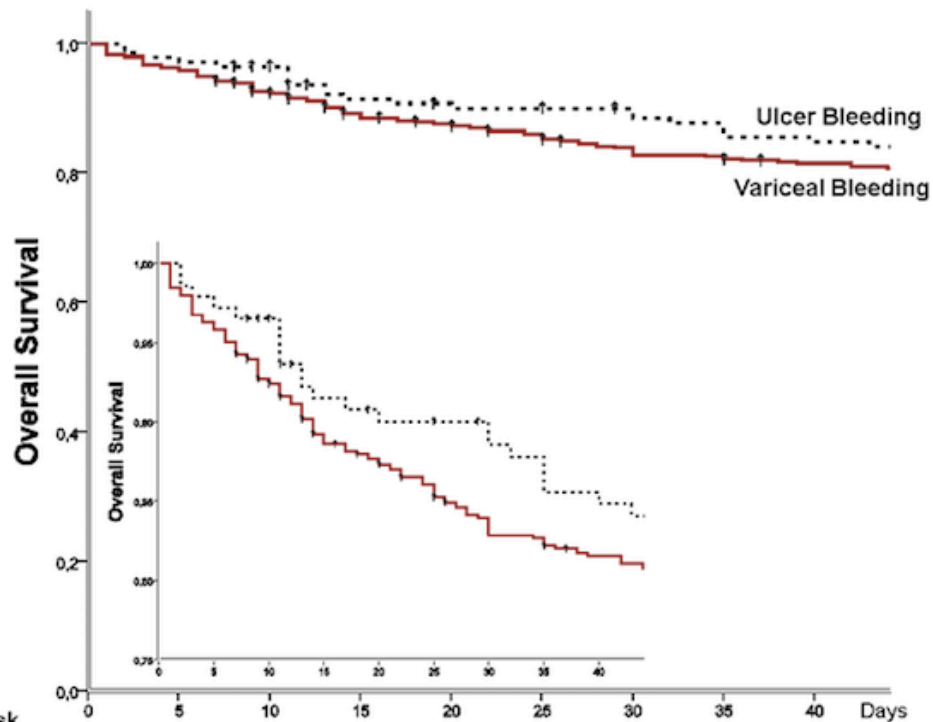
El risc de mortalitat a les 6 setmanes va ser similar en el grup de pacients amb AVB i en el grup de pacients amb PUB (Fig. 1; Taula 2): es va produir la mort en 122 pacients (19%) amb AVB i en 24 (17%) amb PUB (odds ratio [OR] = 0.85; 95% CI = 0.55-1.33; P = 0.48). Un risc similar de mortalitat entre els pacients amb AVB i els que tenien PUB es va observar en els diversos subgrups pel que fa a la insuficiència hepàtica, etiologia de la cirrosi, i sagnant intrahospitalari (Taula 2).

Aquest risc de mortalitat encara era similar en els dos grups de pacients després d'haver-los ajustat pels factors de risc basal de mortalitat (OR = 0,96; 95% CI = 0,76-2,001). Diferents paràmetres, entre els quals no hi havia la causa del sagnat, van estar relacionats amb el risc de mort (Taula 3). Les variables amb capacitat independent de predicció de mort a l'ingrés eren: puntuació Child-Pugh, puntuació MELD, lesió renal aguda (Acute Kidney Injury-AKI), insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (Acute on Chronic liver failure-ACLF), presència de xoc, hemorràgia intrahospitalària, puntuació de Rockall, presència d'infecció bacteriana i presentar un nou sagnat (Taula 3). No es van detectar interaccions bidireccionals entre la causa del sagnat (AVB o PUB) i cadascuna de les altres variables.

Els paràmetres amb una potencial influència sobre la mort, com la disfunció hepàtica, la presència d'infecció bacteriana a l'admissió, la presència d' AKI, ACLF, fracàs multiorgànic o la presència d'una hemorràgia addicional tenien una distribució similar entre pacients que van morir en els dos grups (taula 4). Només 3 pacients (2%) amb PUB enfront 22 (3%) amb AVB van morir per hemorràgia incontrolada (P = 0.39), mentre que la majoria de pacients en cadascun dels grups va morir per insuficiència hepàtica o a causa del fracàs d'un altre òrgan amb l'episodi de sagnat sota control (Taula 5).

Figure 1

A



Patients at Risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Ulcer Bleeding	144	141	139	132	130	130	129	127	124
Variceal Bleeding	646	622	599	577	567	557	544	536	529

B

Subgroup	Ulcer bleeding n° of patients/total n° (%)	Variceal Bleeding n° of patients/total n° (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Overall	24/144 (17)	122/646 (19)	0.85 (0.55-1.33)	0.48
Child-Pugh class A/B	13/122 (11)	55/506 (11)	0.96 (0.53-1.77)	0.91
Child-Pugh class C	11/22 (50)	67/140 (48)	1.01 (0.53-1.91)	0.99
Alcoholic etiology	19/90 (21)	60/324 (18)	1.14 (0.68-1.99)	0.62
Non-alcoholic etiology	5/54 (9)	62/322 (19)	0.45 (0.18-1.12)	0.09
In-Hospital bleeding	5/12 (42)	36/68 (53)	0.73 (0.29-1.87)	0.52
New admissions	19/132 (14)	86/578 (15)	0.95 (0.58-1.56)	0.85

Figura 1. Supervivència global segons la causa del sagnat. (A) mostra les estimacions de Kaplan-Meier sobre la supervivència a les 6 setmanes en ambdós grups. La figura inserida mostra les mateixes dades en un eix y ampliat. La probabilitat va ser similar en ambdós grups (P=0.48 amb la prova de log-rank). (B) mostra els hazard ratios amb el 95% CI de mort segons els subgrups especificats.

Taula 2. Evolució en els dos grups *

	Variceal Bleeding Group (N= 646)	Ulcer Bleeding Group (N= 144)	HR (95% CI) †	P value
Mortality	122 (19%)	24 (17%)	0.85 (0.55-1.33)	0.48
Further bleeding				
Overall	119 (18%)	14 (10%)	0.50 (0.29-0.88)	0.01
Subgroup				
Child-Pugh class A/B	77/506 (15%)	10/122 (8%)	0.52 (0.27-0.99)	0.05
Child-Pugh class C	42/140 (30%)	4/22 (18%)	0.55 (0.19-1.53)	0.25
Alcoholic etiology	60/324 (18%)	10/90 (11%)	0.57 (0.29-1.12)	0.10
Non-alcoholic etiology	59/322 (18%)	4/54 (7%)	0.38 (0.14-1.05)	0.06
In-hospital bleeding	20/68 (29%)	2/12 (17%)	0.53 (0.12-2.27)	0.39
New admissions	99/578 (17%)	12/132 (9%)	0.51 (0.28-0.94)	0.03
Rescue therapies				
Balloon Tamponade	40 (6%)	0		
TIPS	51 (8%)	0		
Second endoscopic therapy	44	11		
Emergency surgery	0	2 (1%)		
Units RBC Transfused				
Patients transfused	470 (73%)	100 (69%)		0.41
Mean	2.9 ± 3.1	2.7 ± 3.8		0.55
Median (Range)	2 (0-28)	2.0 (0-36)		0.55
In patients with further bleeding	5.3 ± 4.4	7.9 ± 9.0		0.07
Days in hospital	13.6 ± 10	11.3 ± 11		0.03

* Els valors més-menys són mitjanes ±SD. † Els valors indiquen el Hazard ratio d'un esdeveniment en el grup d'hemorràgia per úlcera pèptica en comparació amb el grup d'hemorràgia per varices. Abreviacions: ARDS, síndrome de distrés respiratori agut; RBC, glòbuls vermells.

La meitat dels pacients que van morir en cada grup tenien ACLF a l'ingrés i, entre ells, 5 d'aquests amb PUB (21%) i 33 dels que tenien AVB (27%) tenien ACLF grau 2 o 3 segons els criteris d ACLF (P = 0,53). Entre els pacients que van morir en cada grup sense ACLF a l'admissió, 5 amb PUB (42%) versus 25 (40%) amb AVB van desenvolupar disfunció renal abans de la mort (P = 1,0), respectivament, i 8 (67%) versus 36 (58%) tenien comorbiditats (P = 0,17) amb un índex de Charlson ≥ 8 en 6 (50%) enfront de 29 (47%) pacients (P = 1,0).

En 25 pacients, coexistia la presència d ulcera pèptica i varices esofàgiques cap d elles amb estigmes de sagnat. Quan aquests pacients van ser exclosos i només els que tenien una etiologia confirmada de sagnat eren inclòs en l'anàlisi (és a dir, aquells amb una sola lesió o aquells que tot i tenir les dues lesions tenien estigmes de sagnat en 1 d'elles), la mortalitat a les 6 setmanes també va ser similar en els dos grups de pacients. En aquest subgrup, la mort es va produir en 122 pacients (19%) amb sagnat per varices i en 21 (18%) amb sagnat per úlcera (OR = 0,92; 95% CI = 0,55-1,53; P = 0,75).

Quan vam analitzar el seguiment a un any, el risc de la mortalitat també va ser similar entre els pacients amb PUB i en aquells amb AVB (Apèndix de suport): A l'any, la mort es va produir en 175 pacients (27%) amb AVB i en 34 (24%) amb PUB (HR = 0,87; 95% CI = 0,60- 1,26; P = 0,47).

Taula 3. Factors associats al risc de mortalitat en la sèrie completa de pacients. Anàlisi Univariat i Multivariat *

	Dead (N= 146)	Survive (N =644)	Univariate Analysis HR (95% CI)	Multivariate Analysis † HR (95% CI)	P value
Sex, M	108 (74%)	430 (67%)	0.80 (0.57-1.13)		
Aye (yr)	62 ± 12	59 ± 13	1.01 (0.99-1.02)		
NSAID or ASA use	17 (12%)	131 (20%)	1.80 (1.12-2.91)	1.19 (0.63-2.28)	0.57
Treatment with β-blockers at admission	45 (31%)	219 (34%)	1.15 (0.83-1.60)		
Anticoagulants use	10 (7%)	29 (5%)	0.72 (0.41-1.28)		
In-hospital bleeding	41 (28%)	39 (6%)	3.71 (2.62-5.24)	2.46 (1.51-4.01)	<0.001
Shock at admission	67 (46%)	149 (23%)	2.72 (1.99-3.71)	1.92 (1.21-3.06)	0.006
Rockall score	7.3 ± 1.3	6.5 ± 1.4	1.13 (1.08-1.19)	1.15 (1.02-1.29)	0.02
Child-Pugh score	9.1 ± 2	7.4 ± 2	1.45 (1.38-1.61)	1.23 (1.08-1.39)	0.002
MELD score	19.1 ± 7	13.1 ± 6	1.10 (1.08-1.11)	1.05 (1.01-1.09)	0.01
Etiology of cirrhosis					
Alcohol	80 (55%)	334 (52%)	0.94 (0.69-1.27)		
Viral	34 (24%)	157 (24%)	1.14 (0.78-1.66)		
Ascites	116 (79%)	394 (61%)	1.49 (1.04-2.15)	1.52 (0.92-2.51)	0.10
Encephalopathy	62 (42%)	90 (14%)	3.62 (2.60-5.04)	1.25 (0.89-1.89)	0.16
Shock at admission	67 (46%)	149 (23%)	2.72 (1.99-3.71)	1.92 (1.21-3.06)	0.006
Hepatocellular carcinoma	17 (12%)	50 (8%)	1.76 (1.13-2.74)	1.67 (0.91-3.05)	0.09
Hemoglobin (g/L)	85 ± 25	91 ± 26	0.992 (0.986-0.997)	0.99 (0.98-1.00)	0.11
Albumin (g/L)	27 ± 6	29 ± 5	1.0 (0.99-1.01)		
HVPG ‡	19.8 ± 5	19.7 ± 5	0.99 (0.93-1.08)		
ACLF	72 (49%)	80 (12%)	5.14 (3.79-6.98)	1.57 (1.01-2.68)	0.04
Acute Kidney Injury	80 (55%)	84 (13%)	3.66 (2.46-5.44)	2.72 (1.69-4.33)	<0.001
Infections §	72 (49%)	132 (20%)	2.86 (2.11-3.90)	1.19 (0.75-1.89)	0.46
Further bleeding	71 (49%)	62 (10%)	7.01 (5.22-9.65)	3.88 (2.48-6.07)	<0.001
Cause of bleeding (ulcer/variceal) ¶	24 (16%)/ 122 (84%)	120 (19%)/ 524 (81%)	0.85 (0.55-1.33)	0.96 (0.76-2.01)	0.47

* Els valors més-menys són mitjana ± desviació estandar. AINE indica un medicament antiinflamatori no esteroideu, MELD model for end-stage liver disease, HVPG hepatic venous pressure gradient i ACLF acute on chronic liver failure.

† El model de regressió Cox proportional-hazard es va utilitzar per avaluar factors de risc significativament associats a la mort en l'anàlisi univariat, en la sèrie completa de pacients (els que tenien AVB i els que presentaven PUB). Es va calcular la HR i el 95% de CI amb mètode d'entrada.

‡ La pressió portal es va mesurar amb l'HVPG, la diferència entre la pressió venosa hepàtica enclavada i la lliure. Les mesures es van realitzar durant els primers cinc dies en un subgrup de 291 pacients ingressats en un dels hospitals participants, 248 d'ells amb sagnat per varices i 43 amb PUB.

§ Infeccions bacterianes diagnosticades a l'ingrés o durant els primers 7 dies.

¶ Els valors indiquen el HR del grup d'hemorràgia per úlcera pèptica en comparació amb el grup d'hemorràgia per varices.

Taula 4. Distribució dels factors de risc entre els pacients que van morir en els dos grups de pacients.*

	Ulcer Bleeding Group (N= 24)	Variceal Bleeding Group (N=122)	P value
Child-Pugh Class			0.69
Class A	5 (21%)	19 (16%)	
Class B	8 (33%)	36 (29%)	
Class C	11 (46%)	67 (55%)	
Child-Pugh Score	8.9 ± 2	9.1 ± 2	0.61
MELD	16.5 ± 6	19.5 ± 6	0.05
Rockall score	6.9 ± 1	7.4 ± 1	0.12
Infections	12 (50%)	60 (49%)	1.0
AKI	12 (50%)	68 (56%)	0.66
Further bleeding	10 (42%)	61 (50%)	0.51
Multiorgan Failure	17 (74%)	84 (72%)	1.0
ACLF	12 (50%)	60 (49%)	1.0

* Els valors més-menys són mitjana ± desviació estandar. MELD denotes model for end-stage liver disease, AKI acute kidney injury and ACLF acute on chronic liver failure.

Taula 5. Causes de mort

	Ulcer Bleeding Group (N= 144)	Variceal Bleeding Group (N= 646)	Hazard Ratio (95% CI) *	P value
Cause of death				
Liver failure	13 (9%)	66 (10%)	0.80 (0.44-1.46)	0.47
Uncontrolled Bleeding	3 (2%)	22 (3%)	0.59 (0.18-1.98)	0.39
Other organ failure	8 (6%)	34 (5%)	0.96 (0.44-2.07)	0.91

* Els valors indiquen el hazard ratio de cada causa de mortalitat en el grup de sagnat per úlcera pèptica en comparació amb el grup de sagnat varicos. La CI significa un interval de confiança.

Recidiva hemorràgica

La taxa de recidiva va ser significativament menor en pacients amb PUB que en aquells amb AVB (Fig. 2), es va produir en 14 (10%) enfront de 119 (18%) pacients, respectivament (OR = 0.50; 95% CI = 0.29-0.88). El risc de nou sagnat també va ser menor en els pacients amb PUB després d'ajustar-ho pels factors de risc basals de nou sagnat (OR = 0.48; 95% CI = 0.25-0.96). A més a més de l'etiologia del sagnat, el Child-Pugh, la presència de xoc, la infecció bacteriana, la puntuació Rockall i l'hemoglobina a l'admissió també tenien una capacitat independent de predir un nou sagnat. El fet de tenir menor risc d'una nova hemorràgia en els pacients amb PUB comparat amb els AVB es va mantenir de forma consistentes entre els subgrups i semblava ser particularment pronunciat en els pacients amb disfunció hepàtica poc avançada (classe A / B de Child-Pugh), en aquells amb cirrosi no alcohòlica i en aquells en que el motiu d'ingrés va ser la pròpia hemorràgia (Taula 2).

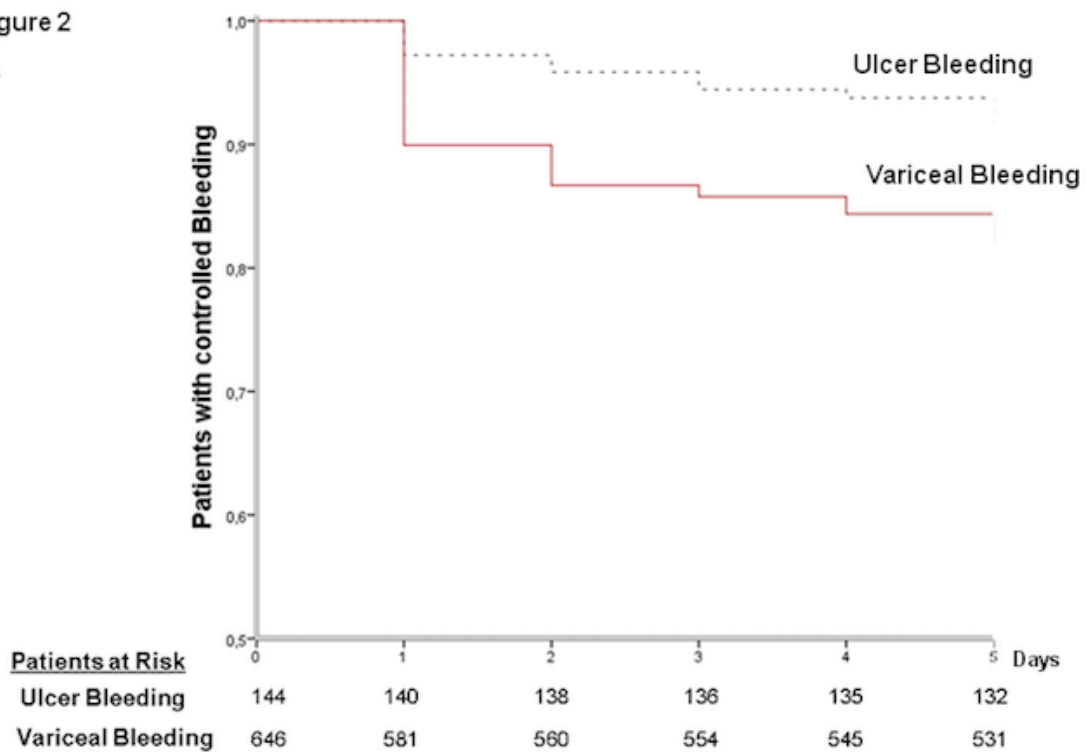
El risc global de recidiva hemorràgica durant els primers 45 dies va ser significativament més gran en pacients amb AVB que en els PUB, es va produir en 167 (26%) enfront de 15 (10%) pacients, respectivament (HR = 2.63; 95% CI = 1.55-4,47; P = 0.01; Fig. 2). En els pacients amb AVB, tots els episodis de recidiva hemorràgica es van atribuir a sagnant per varices, excepte en 9 pacients que van recidivar en context d'úlceres esofàgiques en relació a lligadura endoscòpica prèvia. En pacients amb PUB, tots els episodis de recidiva hemorràgica van ser per úlceres pèptiques, excepte en 2 pacients que van presentar recidiva hemorràgica tardana (al cap de deu dies) de varices esofàgiques.

Entre els pacients amb AVB, la teràpia de rescat amb sonda de taponament esofàgic o amb TIPS va ser freqüent (Taula 2). Entre els pacients amb PUB que van presentar nou sagnat, es va realitzar un segon tractament endoscòpic en el 79% dels casos, mentre que la cirurgia de rescat es va realitzar a 2 pacients (14%) i la embolització arterial en 3 (21%). Entre els pacients amb mes sagnat, un altre episodi de recidiva hemorràgica es va produir es va produir 6 pacients (43%) amb PUB i en 35 (29%) amb AVB (P = 0.56). Entre els pacients amb nou sagnat, es van morir 10 pacients (71%) amb PUB i en 58 (49%) amb AVB (P = 0.15).

Els requeriments transfusionals van ser similars a ambdós grups de pacients, tot i que hi va haver una tendència cap a una necessitat més gran de transfusió en pacients amb PUB que en els que tenien AVB en el subgrup de pacients amb nou sagnat (Taula 2). El temps d'estada hospitalària va ser més curta en pacients amb PUB que en els que tenien AVB.

Figure 2

A



B

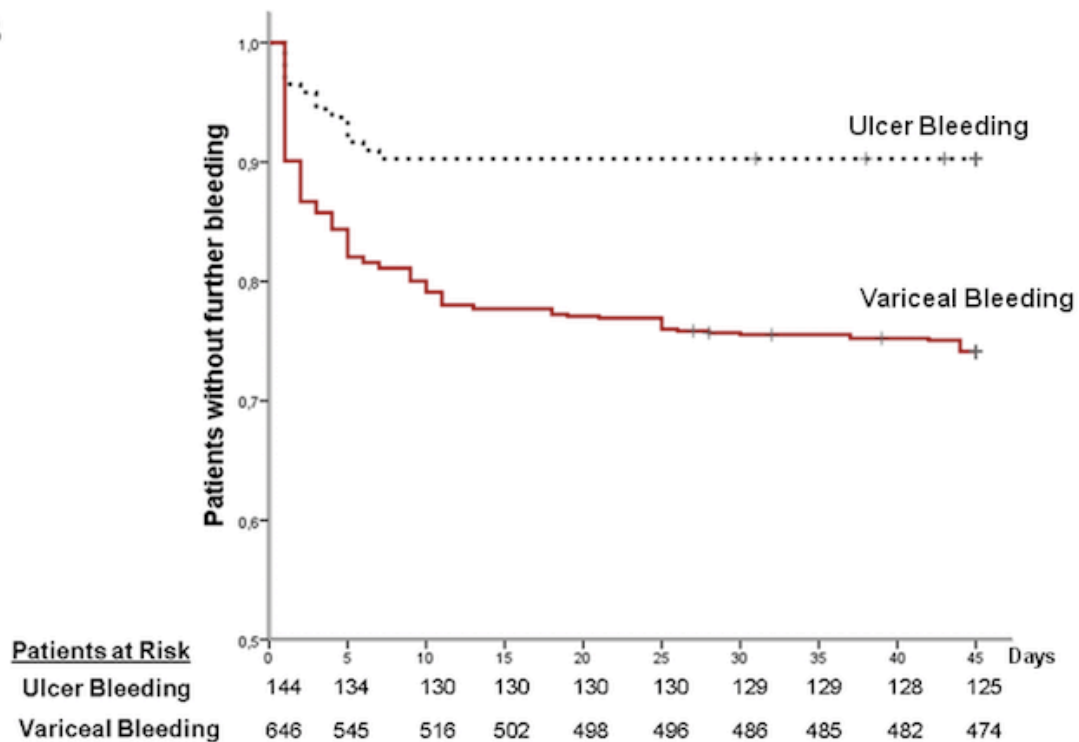


Figura 2. Fracàs terapèutic segons la causa de l'hemorràgia. (A) mostra les estimacions mitjançant Kaplan-Meier de mantenir-se sense fracàs terapèutic durant els 5 primers dies en ambdós grups. La probabilitat era significativament més alta en pacients amb sagnat per úlcera que en aquelles amb hemorràgia variceal ($P=0.01$ amb la prova de log-rank). (B) mostra les estimacions Kaplan-Meier de romandre sense recidiva hemorràgica a les 6 setmanes en ambdós grups. La probabilitat va ser significativament més alta en pacients amb sagnat per úlcera que en aquelles amb sagnat varicos ($P < 0.001$ amb la prova de log-rank).

Esdeveniments adversos

La incidència general de complicacions va ser similar entre en els pacients amb PUB i aquells amb AVB, com també ho va ser la incidència d'esdeveniments adversos greus (Taula 6). Les infeccions bacterianes i l'AKI van ser les complicacions més freqüents i van tenir una incidència similar en ambdós grups. Altres esdeveniments adversos també van ser similars entre els dos grups.

Taula 6. Events adversos durant l'estada hospitalària*

	Variceal Bleeding Group (N = 646)	Ulcer Bleeding Group (N = 144)	P value
Patients with complications	296 (46%)	66 (46%)	0.99
Total nº of complications †	1 ± 1.8	1 ± 1.6	0.62
Serious complications	143 (22%)	31 (21%)	0.43
Cardiac complications	73 (11%)	15 (10%)	0.76
Acute coronary syndrome ‡	10 (2%)	4 (3%)	0.31
Pulmonary edema	23 (4%)	9 (6%)	0.16
Arrhythmia	54 (8%)	11 (8%)	0.87
Pulmonary complications	107 (17%)	19 (13%)	0.38
Acute kidney injury	137 (21%)	27 (19%)	0.57
Ischemic complications §	21 (3%)	3 (2%)	0.59
Transfusion reactions ¶	25 (4%)	7 (5%)	0.58
Multiple organ dysfunction syndrome	116 (18%)	25 (17%)	0.91

* Els valors més-menys són mitjanes ± desviació estandar. L'ARDS denota síndrome de distrés respiratori agut.

† En el grup d'hemorràgia per varices 299 pacients presentaven un total de 695 complicacions. En el grup d'hemorràgia per úlcera pèptica, 66 pacients presentaven un total de 147 complicacions.

‡ Inclou angina inestable i infart de miocardi.

§ Inclou l'ictus, l'atac isquèmic transitori i altres complicacions isquèmiques.

¶ Inclou complicacions que es van atribuir a la transfusió. Sobrecàrrega circulatoria associada a la transfusió també s'inclou en aquesta categoria

Per tal d'avaluar la influència de la recidiva hemorràgica precoç en la supervivència dels pacient en tractament amb betabloquejants i lligadura de varices després de superar un primer episodi d'hemorràgia per varices esofàgiques, van ingressar durant el període d'estudi i de forma consecutiva, 3178 pacients per sagnat gastrointestinal agut alt i es van identificar 531 pacients amb sagnat per varices esofàgiques. D'aquests, es van incloure 369 pacients amb un primer episodi d'hemorràgia per varices esofàgiques que complien els criteris d'inclusió i exclusió. D'ells, 45 pacients (12%) tenien recidiva precoç, 74 pacients (20%) recidiva tardana i 250 (68%) no van sagnar més durant el període d'estudi.

Les característiques dels pacients de cadascun d'aquests 3 grups, a l'ingrés i durant el seguiment, es recullen a la taula 1. Els pacients amb recidiva precoç tenien pitjor funció hepàtica basal que els pacients sense recidiva i pitjor funció hepàtica que els pacients amb recidiva tardana, reflexat per la pitjor puntuació de Child-Pugh i MELD, tot i que altres paràmetres com la bilirubina o l'INR no eren significativament diferents (Taula 1). Els pacients amb recidiva precoç també tenien hipertensió portal més severa. En el moment de l'ingrés, l'AKI, ACLF i el carcinoma hepatocel·lular eren més freqüents en pacients amb recidiva precoç.

Episodis de recidiva hemorràgica i tractament de rescat

En el grup de recidiva precoç, la recidiva va ser deguda a lesions relacionades amb la hipertensió portal en 43 pacients (96%) i es va deure a varices esofàgiques en 40 pacients (89%). En 2 pacients d'aquest grup no es va realitzar endoscòpia.

En el grup de recidiva tardana, la recidiva va ser deguda a lesions relacionades amb la hipertensió portal en 70 pacients (95%) i es va deure a varices esofàgiques en 62 pacients (84%). En 3 pacients d'aquest grup la recidiva va ser deguda a úlceres pèptiques i en 1 pacient no es va realitzar endoscòpia.

El fracàs terapèutic es va produir en 43 pacients (96%) dels 45 amb recidiva precoç i en 70 (95%) dels 74 pacients amb recidiva tardana. Es va utilitzar el taponament amb sonda baló en 10 episodis de recidiva (4 en el grup de recidiva precoç). El TIPS es va col·locar en 17 pacients (38%) en el grup de

recidiva precoç i en 18 pacients (24%) en el grup de recidiva tardana (HR = 4.195, 95% IC = 2.40 a 11.23, P <0.001 pel Gray-test).

TAULA 1. Característiques basals i procedimentals dels pacients amb recidiva precoç, pacients amb recidiva tardana (és a dir, primera recidiva després de 6 setmanes) i pacients sense recidiva.

	Patients WITHOUT REBLEEDING (N= 250)	Patients with LATE REBLEEDING (1 st rebleeding>6 weeks) (N= 74)	Patients with EARLY REBLEEDING (1 st rebleeding≤6 weeks) (N= 45)
Age (years)	60±12	57±13	61±12
Sex male (%)	166 (66)	46 (62)	33 (73)
Etiology of cirrhosis (%)			
Alcoholic	123 (49)	30 (40)	21 (47)
Viral	71 (28)	25 (34)	9 (20)
Alcoholic plus viral	32 (13)	12 (16)	4 (9)
Active alcohol intake (%)	123 (49)	37 (50)	18 (40)
Primary Prophylaxis with β-blockers (%)	30 (12)	11(15)	10 (22)
Bleeding without other decompensation (%)	77 (31)	22 (30)	4 (4) †§
Child-Pugh score	8.1±2	8.2±2	9.2±2 †§
Child-Pugh class (A/B/C) (%)	53/143/54 (21/57/22)	17/37/20 (23/50/27)	2/28/15 *‡ (5/62/33)
MELD score	12.7±5	12.1±4	16.1±3 †§
Ascites (%)	165 (66)	52 (70)	36 (80)
Encephalopathy (%)	58 (23)	14 (19)	17 (38) ‡
Bilirubin (µmol/L)	43±45	41.5±40.5	52±44
Albumin (G/L)	28.7±5	29±5	26±5 *§
Prothrombin time (INR)	1.4±0.3	1.38±0.2 ¶	1.4±0.2
Creatinine, µmol/L	90±68	81±22	97±38 §
Hemoglobin (G/L)	92±19	92±18	91±20
Platelet count x10 ⁻³	102±46	86±47 ¶	114±55 §
Hepatocellular carcinoma (%)	20 (8)	1 (1)	7 (16) ‡
Portal vein thrombosis (%)	6/148 (4)	2/33 (6)	3/26 (11)
Shock (%)**	87/168 (52)	18/48 (37)	17/30 (57)
Active bleeding (%)	47 (19)	20 (27)	14 (31)
AKI at admission (%)‡‡	46 (18)	8 (11)	16 (35) §
ACLF §§			
Overall (%)	43 (17)	10 (13)	15 (33) *‡
Grade (1/2/3) (%)	24/15/5	4/5/1	8/6/1 *‡

	Patients WITHOUT REBLEEDING (N= 250)	Patients with LATE REBLEEDING (1 st rebleeding>6 weeks) (N= 74)	Patients with EARLY REBLEEDING (1 st rebleeding≤6 weeks) (N= 45)
	(10/6/2)	(5/7/1)	(18/13/2)
<i>HVPG</i> ¶¶ Baseline value (mmHg) Baseline HVPG ≥20 mmHg (%)	20.1±4 106/237 (45)	19.9±4 35/70 (50)	21.9±5 *‡ 28/45 (62) *
FOLLOW-UP			
PHARAMACOTHERAPY			
Administration of nadolol (%) Nº reciving nadolol Dose (mg/day) Withdrawal of nadolol	243 (97) 98±50 18 (7)	70 (95) 110±53 9 (12)	42 (93) 87±48 ‡ 8 (18)
Administration of ISMN (%) Nº reciving ISMN Dose (mg/day) Withdrawal of ISMN	236 (95) 51±25 36 (14)	72 (97) 60±22 ¶ 8 (10)	43 (96) 46±21 § 9 (20)
EVL ¶¶ Nº.of session Total nº.of bands Erradication of varices	2.2±2.2 13±12.7 127 (51)	1.6±2 10±14¶ 22 (30) ¶	2.0±2 12.4±11.6 14 (31) *
Abstinence from alcohol (%)	222 (89)	64 (86)	35 (81)
Hepatocellular carcinoma (%)	39 (16)	9 (12)	10 (22)
Follow up Mean Median Range	¶ 45±41 31 1 - 168	§ 63±50 47 3 - 168	* 29±39 17 1 - 168
Lost of follow up (%)	18 (7)	2 (3)	2 (4)

Les dades es presenten com a mitjana ± desviació estàndar o freqüències (%).

HVPG, hepatic venous pressure gradient.

* P value <0.05 comparació recidiva precoç vs no recidiva

† P value <0.01 comparació recidiva precoç vs no recidiva

‡ P value <0.05 comparació recidiva precoç vs recidiva tardana

§ P value <0.01 comparació recidiva precoç vs recidiva tardana

¶ P value <0.05 comparació recidiva tardana vs no recidiva

¶¶ P value <0.01 comparació recidiva tardana vs no recidiva

** El xoc es va definir com la pressió arterial sistòlica <100 mmHg i freqüència cardíaca > 100 bpm.

†† Varius petites significa varices que colapsen amb la insuflació, les varius grans significa varius que no colapsen amb la insuflació.

‡‡ AKI, acute kidney injury.

§§ ACLF, acute on chronic liver failure a l'ingrés, definida segons els criteris CLIF.

¶¶¶ La pressió del portal es va mesurar amb l' HVPG. L'estudi hemodinàmic basal no es va realitzar en 17 pacients (13 sense recidiva i 4 amb recidiva tardana) a causa de la negativa dels pacients o decisió del metge responsable.

¶¶¶ El nombre total de sessions de lligadura de varices esofagiques (EVL) realitzades durant el seguiment i nombre total de bandes posades.

Recidiva precoç i altres descompensacions de la cirrosi

No és d'estranyar, tenint en compte la pitjor funció hepàtica i la pressió portal més elevada dels pacients amb recidiva precoç, la incidència de més descompensacions va ser més alta en pacients amb recidiva precoç que en aquells que no tenien recidiva precoç. Durant el seguiment, es va produir una nova descompensació no hemorràgica en 37 pacients (el 82%) del grup amb recidiva precoç, en 58 (78%) del grup amb recidiva tardana i en 139 pacients (57%) del grup sense recidiva. La incidència acumulada de desenvolupar una nova descompensació no hemorràgica va ser més alta en pacients amb recidiva precoç que en pacients sense recidiva (HR = 1.013, 95% CI = 1.001 a 1.021, P = 0.001 pel Gray-test) i va ser similar entre els pacients amb recidiva precoç i pacients amb recidiva tardana (HR = 1.001, 95% CI = 0.992 a 1.011, P=0.70 per Grey-test). La incidència acumulada d'una descompensació addicional no hemorràgica també va ser més alta en pacients amb recidiva tardana que en pacients sense recidiva (HR = 1.013, 95% CI = 1.001 a 1.020, P= 0.001 per Gray-test).

De la tercera a la quarta setmana després de l'hemorràgia índex, la funció hepàtica va millorar significativament en pacients sense recidiva i en els pacients amb recidiva tardana, però no en en els pacients amb recidiva precoç, tal com s'indica pels canvis absoluts i relatius en la puntuació Child-Pugh i en el MELD (Taula 2).

TAULA 2. Paràmetres hemodinàmics i de funció hepàtica a la tercera setmana després de l'hemorràgia índex.

	Patients WITHOUT REBLEEDING (N= 250)	Patients with LATE REBLEEDING (1 st rebleeding>6 weeks) (N= 74)	Patients with EARLY REBLEEDING (1 st rebleeding≤6 weeks) (N= 45)
Hepatic Venous Pressure Gradient (mmHg)			
Baseline Value	20.1±4	19.9±4	21.9±5 *
Value under β-blockers ‡‡	16.4 ± 4.1	16.2 ± 4	17.7 ± 5.1
Absolute change vs baseline	-4 ± 4	-3 ± 3	-3 ± 3
% Change vs baseline	-17 ± 19	-15 ± 13	-14 ± 16
Cardiac Output (liters/min)			
Baseline Value	8.0 ± 2.5	8.0 ± 2.6	8.0 ± 2.8
Value under β-blockers ‡‡	6.0 ± 2	6.0 ± 2	5.6 ± 2
Absolute change vs baseline	-2 ± 2	-2 ± 2	-2 ± 2
% Change vs baseline	-25 ± 19	-25 ± 20	-21 ± 21
Mean Arterial Pressure (mmHg)			
Baseline Value	84 ± 12	84 ± 10	82 ± 13
Value under β-blockers	77 ± 11	76 ± 10	73 ± 10 *
Absolute change vs baseline	-7 ± 13	-7 ± 9	-9 ± 12
% Change vs baseline	-8 ± 14	-8 ± 10	-9 ± 13
Heart Rate (beats/min)			
Baseline Value	87 ± 14	84 ± 14	87 ± 16
Value under β-blockers	61 ± 10	61 ± 10	65 ± 13
Absolute change vs baseline	-25 ± 14	-23 ± 13	-21 ± 16
% Change vs baseline	-28 ± 13	-27 ± 13	-23 ± 16
Pulmonary Artery Pressure (mmHg)			
Baseline Value	17.5 ± 6	16.4 ± 4	16.0 ± 4
Value under β-blockers ‡‡	19.7± 7	18.0 ± 6	18.0 ± 5
Absolute change vs baseline	2 ± 7	2 ± 7	3.2 ± 5
% Change vs baseline	19 ± 44	16 ± 43	29 ± 38
Child Pugh score			
Baseline Value	8.1±2	8.2±2	9.2±2 †§
Value under β-blockers §§	6.8 ± 2††	6.8 ± 2††	9.1 ± 2†§
Absolute change vs baseline	-1.2 ± 1	-1.4 ± 2	-0.12 ± 2†§
% Change vs baseline	-15 ± 17	-15 ± 20	-1 ± 21†§
MELD score			
Baseline Value	12.7±5	12.1±4	16.1±3 †§
Value under β-blockers §§	9.9 ± 4††	11.3 ± 4**	17.3 ± 4 †‡
Absolute change vs baseline	-2 ± 4	-0.5 ± 3	2 ± 3 †§
% Change vs baseline	-13 ± 30	-2 ± 29	17 ± 20 †§

Les dades es presenten com a mitjana ± desviació estàndar o freqüències (%).

* P value <0.05 comparació recidiva precoç vs no recidiva

† P value <0.01 comparació recidiva precoç vs no recidiva

‡ P value <0.05 comparació recidiva precoç vs recidiva tardana

§ P value <0.01 comparació recidiva precoç vs recidiva tardana

¶ P value <0.05 comparació recidiva tardana vs no recidiva

|| P value <0.01 comparació recidiva tardana vs no recidiva

** P value <0.05 per a la comparació amb el valor basal del mateix grup

†† P value <0.01 per a la comparació amb el valor basal del mateix grup

‡‡ L'estudi hemodinàmic crònic no es va realitzar en 47 pacients sense recidiva, en 9 pacients amb recidiva tardana i en 14 pacients amb recidiva precoç, a causa d'una descompensació previa, perdua de seguiment, la negativa dels pacients o decisió del metge assistent.

§§ La funció hepàtica no es va poder avaluar entre la 3^a i la 4^a setmana en 8 pacients sense recidiva i en 3 pacients amb recidiva precoç, per mort prèvia o per decisió del metge assistent. Es va registrar tots els pacients amb recidiva tardana.

Influència de la recidiva precoç en la supervivència

Durant el seguiment a llarg termini, es va produir la mort en 30 pacients (67%) del grup de recidiva precoç, en 37 (50%) del grup de recidiva tardana i en 117 pacients (47%) del grup sense recidiva. La probabilitat de supervivència va ser significativament menor en pacients amb recidiva precoç que en pacients sense recidiva (HR = 0.476, 95%CI=0.318 a 0.712, P <0.001 per log-rank test) i també va ser significativament menor en pacients amb recidiva precoç que en pacients amb recidiva tardana (HR = 0.403, 95% IC= 0.246 a 0.658, P <0.001 per log-rank test) (Figura 1). La probabilitat de supervivència va ser similar en pacients amb recidiva tardana i en pacients sense recidiva (HR = 0.902, 95% CI= 0.749 a 1.086, P = 0.271 per log-rank test). La probabilitat de supervivència sense trasplantament de fetge va ser significativament menor en pacients amb recidiva precoç que en els que no tenien recidiva, i també va ser significativament menor en pacients amb recidiva precoç que en els que es van recidivar de forma més tardana (Figura 1). L'anàlisi de subgrups va demostrar que la recidiva precoç augmentava el risc de morir particularment en aquells pacients amb insuficiència hepàtica avançada (puntuació Child-Pugh ≥8), en aquells amb hipertensió portal greu (HVPG ≥20 mmHg) i en aquelles amb cirrosi alcohòlica (Figura 2).

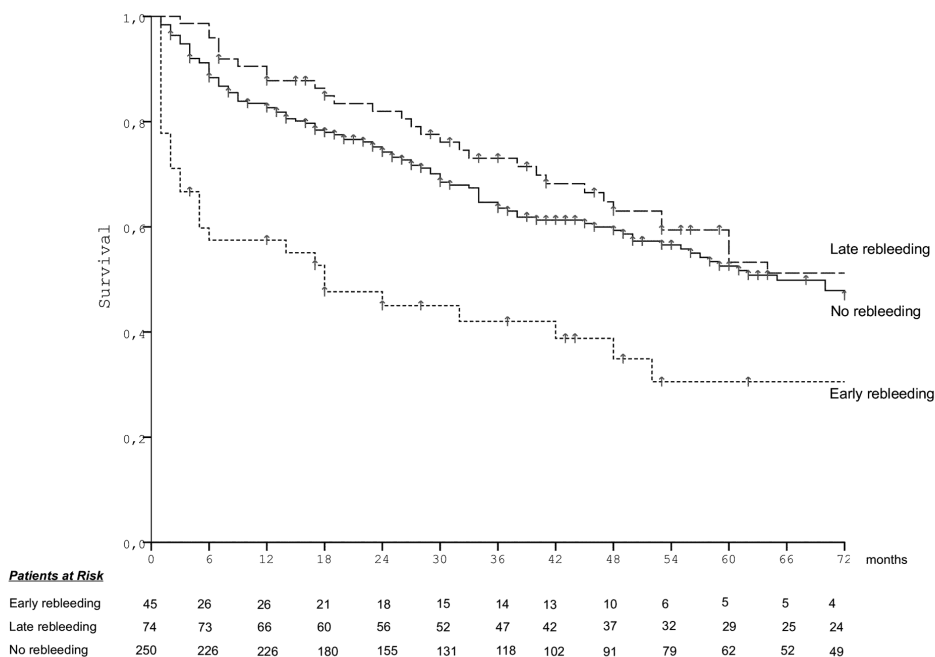
El sagnat per varius va ser la causa de la mort en 20 dels 30 pacients (67%) que van morir en el grup de recidiva precoç respecte 13 dels 37 pacients (35%) que van morir en el grup de recidiva tardana (HR = 3.44,95%CI = 1.79 a 6.61, P<0.001) vs 12 dels 117 pacients (11%) que van morir en el grup sense

recidiva ($P < 0.001$). En la majoria dels casos la mort es va produir amb el sagnat controlat. No obstant això, es van produir més morts amb el sagnat no controlat entre els pacients amb recidiva precoç (33%) que entre els pacients sense recidiva (2%) ($P < 0.001$).

En el conjunt de les sèries, la incidència de recidiva precoç va ser significativament més gran entre els 184 pacients que van morir durant el seguiment que entre els 185 pacients que van sobreviure, mentre que la incidència de recidiva tardana va ser similar (Taula 3). A més a més en comparació amb els pacients que van sobreviure, els que van morir eren més vells, tenien una taxa més baixa de cirrosi alcohòlica i d'alcoholisme actiu, utilitzaven més freqüentment betabloquejants previ a l'hemorràgia índex, tenien pitjor funció hepàtica i tenien major HVPG i menor taxa de resposta hemodinàmica als betabloquejants (Taula 3). A l'ingrés, els pacients que van morir també presentaven una taxa més elevada d'ascites i / o encefalopatia a més a més de l'hemorràgia varicosa i tenien una incidència més gran d'AKI i d'ACLF. La recidiva precoç es va associar de manera independent amb el risc de mort ($HR = 1.58$, $95\%CI = 1.02-2.45$; $P = 0.04$) en una anàlisi multivariada ajustat pels factors de risc basals, inclosa l'edat, la puntuació inicial de MELD, HVPG, la ingesta d'alcohol activa, tractament previ amb betabloquejants, presència d'ascites i / o encefalopatia a més a més del sagnat, insuficiència renal, HCC i ACLF.

La majoria d'episodis de recidiva es van produir durant les primeres 6 setmanes després de l'ingrés (és a dir, recidiva precoç) (figura 3). El risc de mortalitat va ser significativament més elevat en pacients amb recidiva precoç que en pacients en els quals es va produir la primera recidiva entre les 6 setmanes i els 6 mesos. El risc de mortalitat va ser similar entre els pacients que recidivaven entre les 6 setmanes i els 6 mesos i els que la primera recidiva es va produir després dels 6 mesos (Figura 3).

A



B

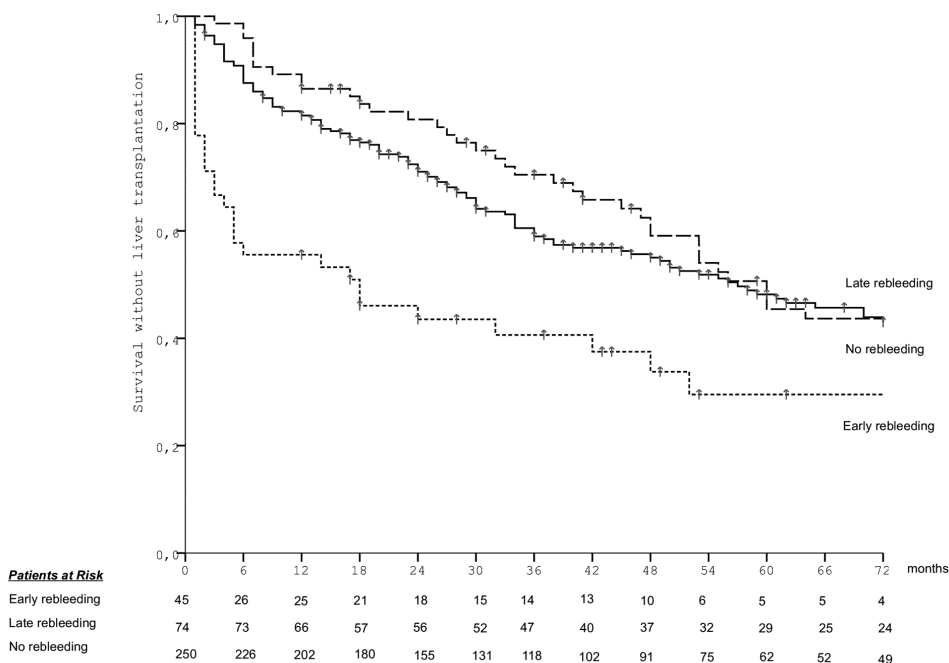


Figura 1. Supervivència en pacients amb recidiva precoç, en pacients amb recidiva tardana i en pacients sense recidiva.

Panell A mostra les estimacions de Kaplan-Meier sobre la supervivència en pacients amb recidiva precoç vs aquells en els quals el primer episodi de recidiva es va produir després de 6 setmanes i vs aquells que no van tenir recidiva. La probabilitat de supervivència va ser menor en pacients amb recidiva precoç que en pacients que van tenir la primera recidiva després de 6 setmanes (HR = 0.403, CI del 95% = 0.246 a 0.658, P <0.001 per log rank) i va ser menor en pacients amb recidiva precoç que en pacients sense recidiva (HR = 0.476, CI del 95% = 0.318 a 0.712, P <0.001 per log rank). La probabilitat de supervivència va ser similar en pacients que van tenir la primera recidiva després de 6 setmanes i en pacients sense recidiva (HR = 0.902, CI del 95% = 0.749 a 1.086, P = 0.271 per log rank).

Panel B mostra les estimacions de Kaplan-Meier de la supervivència lliure de trasplantament hepàtic en pacients amb recidiva precoç davant aquells en els quals es va produir el primer episodi de recidiva després de 6 setmanes i en aquells que no tenien recidiva. La probabilitat va ser menor en pacients amb recidiva precoç que en pacients que van tenir la primera recidiva després de 6 setmanes (HR=0.453, 95%CI=0.286-0.718, P<0.001 per log-rank) i va ser menor en pacients amb recidiva precoç que en pacients sense recidiva (HR=1.952, 95%CI=1.324-2.877, P<0.001 by log-rank). La probabilitat va ser similar en pacients que van tenir la primera recidiva després de 6 setmanes i en pacients sense recidiva (HR=0.937, 95%CI=0.791-1.109, P=0.271 by log-rank).

TAULA 3. Factors associats al risc de mortalitat en la sèrie completa de pacients.

	DEATH (N=184)	SURVIVAL (N=185)	HR (95% CI)	P value
Without Rebleeding (%)	117 (64)	133 (72)	1.14 (0.84-1.54)	0.38
Early Rebleeding (%)	30 (16)	15 (8)	2.24 (1.51-3.3)	<0.001
Late Rebleeding (%)	37 (20)	37 (20)	0.74 (0.51-1.06)	0.10
Age (years)	65 ± 11.6	55 ± 11.6	1.06 (1.04-1.07)	<0.001
Sex male (%)	119 (65)	126 (68)	1.03 (0.76-1.39)	0.83
Etiology of cirrhosis				
Alcoholic (%)	96 (52)	126 (68)	0.62 (0.46-0.83)	0.002
Viral (%)	68 (37)	37 (20)	1.68 (1.24-2.27)	0.001
Alcoholic plus viral (%)	21 (11)	27 (15)	0.91 (0.58-1.44)	0.70
Active alcohol intake (%)	64 (34)	115 (62)	0.42 (0.31-0.57)	<0.001
Prophylaxis β-blockers (%) *	34 (18)	16 (9)	1.63 (1.12-2.36)	0.010
Bleeding with other decompensation (%) †	149 (81)	117 (63)	0.44 (0.31-0.63)	<0.001
Child-Pugh score	8.5 ± 2	8.0 ± 2	1.23 (1.14-1.34)	<0.001
Child-Pugh class (A/B/C) (%)	22/113/49 (12/61/27)	50/95/40 (27/51/22)	1.66 (1.34-2.06)	
MELD score	13.8 ± 5	12.1 ± 4	1.07 (1.05-1.09)	<0.001
Ascites (%)	141 (76)	112 (60)	2.22 (1.57-3.13)	<0.001
AKI at admission (%)	48 (26)	22 (12)	2.16 (1.55-3.01)	<0.001
Encephalopathy (%)	51 (28)	38 (20)	1.50 (1.07-2.06)	0.01
Bilirubin (μmol/L)	47.4 ± 48	41.0 ± 41	1.005 (1.002-1.008)	0.001
Albumin (G/L)	28.0 ± 5	29.0 ± 6	0.93 (0.91-0.96)	<0.001
Prothrombin time (INR)	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.06 (0.66-1.69)	0.80
Creatinine, μmol/L	97.6 ± 71	81.7 ± 42	1.003 (1.001-1.004)	0.001
Hemoglobin (G/L)	91.3 ± 19	93.2 ± 20	0.99 (0.98-1.003)	0.19
Platelet count x10 ⁻³	101.6 ± 49	99.6 ± 47	1.00 (0.99-1.003)	0.76
Hepatocellular carcinoma (%)	22 (12)	3 (2)	4.94 (3.12-7.82)	<0.001
Portal vein thrombosis (%)	7 (7)	4 (3)	2.61 (1.20-5.70)	0.016
Shock (%)	63/121 (52)	59/125 (47)	1.13 (0.79-1.62)	0.48
Active bleeding (%)	46 (25)	35 (19)	1.21 (0.87-1.69)	0.25
ACLF (%)	49 (26)	19 (10)	2.65 (1.90-3.69)	<0.001
<i>HVPG</i>				
Baseline value (mmHg)	21.1 ± 4	19.5 ± 4	1.06 (1.03-1.09)	<0.001
Baseline HVPG ≥20 mmHg (%)	97/174 (56)	72/178 (40)	1.52 (1.13-2.05)	0.006
Hemodynamic response ‡	56/145 (38)	71/154 (46)	0.72 (0.51-1.00)	0.05
Dose of β-blockers (mg/day)	86.3 ± 51	111.3 ± 48	0.991 (0.988-0.994)	<0.001

Les dades es presenten com a mitjana ± desviació estàndard o freqüències (%). AKI, acute kidney injury i ACLF, acute on chronic liver failure.

* Pacients que reben betabloquejants a l'ingrés com a profilaxi primària de sagnat.

† Pacients amb ascites i / o encefalopatia a l'ingrés.

‡ Resposta hemodinàmica definida com una disminució de l'HVPG ≥20% respecte el valor basal o fins a <12 mmHg amb tractament crònic amb betabloquejants.

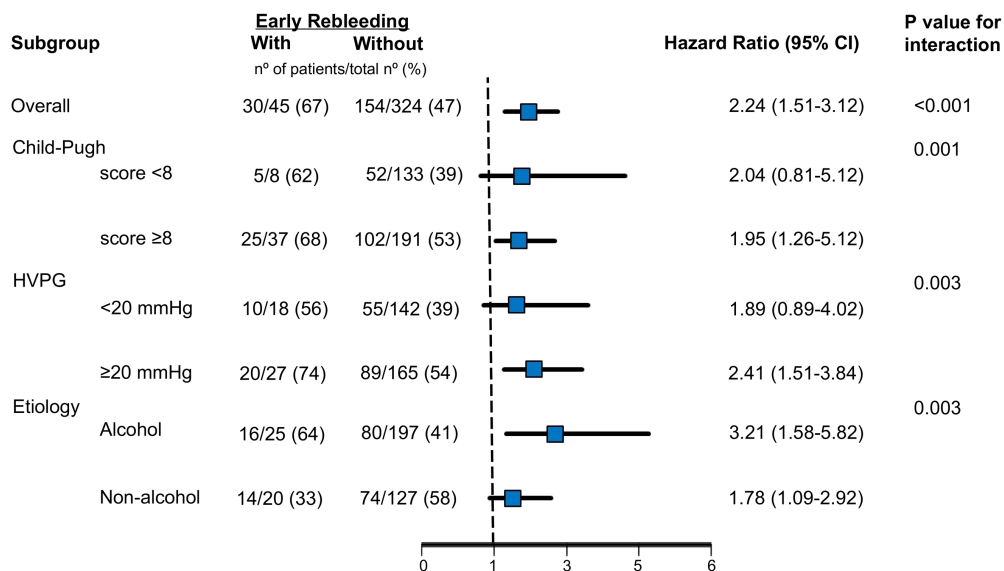


Figure 2: Supervivència segons la recidiva precoç en subgrups específics.

El Forrest plot mostra els hazard ratios amb el CI del 95% de mort en funció de la presència o no de recidiva precoç en els subgrups especificats. El risc de mort va ser més gran en pacients amb recidiva precoç que en aquells que no tenien recidiva precoç, especialment en pacients amb pitjor funció hepàtica, en pacients amb hipertensió portal més pronunciada i en pacients amb cirrosi alcohòlica.

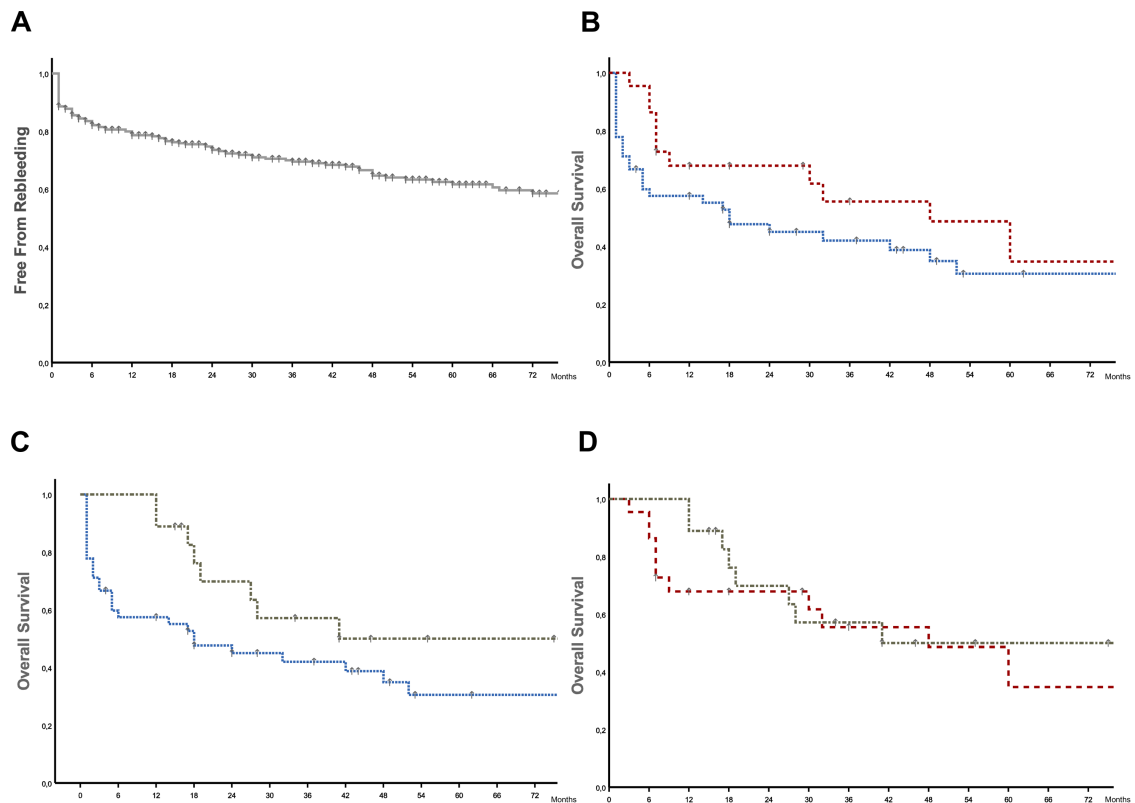


Figura 3 . Probabilitat de supervivència i recidiva : Influència del moment en què es produeix la recidiva sobre la supervivència.

Panell A mostra les estimacions de Kaplan-Meier de la possibilitat de restar lliures de recidiva a la sèrie general de pacients inclosos en l'estudi. El 38% dels episodis de recidiva es van produir en les primeres 6 setmanes després de l'ingrés (és a dir, recidiva precoç), el 16% es va produir entre les 6 setmanes i els 6 mesos, el 9% entre els 6 i els 12 mesos, el 14% dels episodis de recidiva ocorreguts dins del segon any. La incidència anual va ser del <10% dels casos després dels primers 18 mesos de seguiment.

Panell B mostra les estimacions de Kaplan-Meier de la supervivència en pacients amb recidiva precoç (línia blava) vs aquells en els quals el primer episodi de recidiva es va produir entre les 6 setmanes i els 6 mesos després de l'ingrés (línia vermella). La probabilitat de supervivència va ser menor en pacients amb recidiva precoç ($P = 0.044$ per log rank).

Panell C mostra les estimacions de Kaplan-Meier de la supervivència en pacients amb recidiva precoç (línia blava) davant aquells en els quals el primer episodi de recidiva es va produir entre els 6 i els 18 mesos després de l'ingrés (línia grisa). La probabilitat de supervivència va ser menor en pacients amb recidiva precoç ($P = 0.026$ per log rank).

Panell D mostra les estimacions de Kaplan-Meier sobre la supervivència en pacients amb els quals es va produir el primer episodi de recidiva entre les 6 setmanes i els 6 mesos (línia vermella) enfront en els quals es va produir el primer episodi de recidiva entre els 6 i els 18 mesos de l'ingrés (línia grisa). La probabilitat de supervivència va ser similar en aquests dos grups de pacients ($P = 0.54$ per log rank).

Factors determinants de la recidiva precoç

La presència d'ascites i / o encefalopatia basal a més a més de l'hemorràgia índex, així com d'altres paràmetres indicatius de disfunció hepàtica, com ara la puntuació Child-Pugh o MELD, van ser pitjors en pacients que van presentar recidiva precoç que en aquells que no van desenvolupar recidiva precoç (Taula 4). Els pacients que van presentar una recidiva precoç també tenien hipertensió portal més severa que els pacients que no ho van fer, com indica un HVPG basal més elevat i van tenir una taxa més baixa de resposta hemodinàmica crònica al tractament farmacològic. En el moment de l'ingrés, els pacients que van patir recidiva precoç també van tenir una incidència més gran d'AKI i d'ACLF i van utilitzar amb més freqüència betabloquejants (Taula 4).

Mitjançant l'anàlisi de regressió dels riscos proporcionals de Cox, el MELD basal (HR = 1.09, 95%CI = 1.03 a 1.14), EL HVPG basal (HR=1.07, 95%CI= 1.01 a 1.15) i la presència d'ascites i/o encefalopatia a més a més del sagnat índex (HR = 2.07, 95% CI= 0.99 a 6.06) van ser predictors independents de recidiva precoç. Utilitzant l'arbre de classificació i regressió (CART, classification and regression Trees), la presència d'únicament sagnat o aquesta per sobre d'altres descompensacions de cirrosi, la puntuació inicial de MELD > 12 o ≤12 i el HVPG basal > 20 o ≤20 mmHg van aconseguir la millor predicció de recidiva precoç. En un arbre de risc simple es van identificar grups amb recidiva precoç que van del 4% al 40% dels casos (Figura 4). El model final va ser bo per identificar pacients amb baix risc de desenvolupar recidiva precoç (PNV del 96%), però el valor per identificar pacients amb alt risc només va ser moderat (PPV del 40%).

Recidiva precoç i TIPS precoç

Aquest estudi es va realitzar abans de la implantació del TIPS precoç. Es va estimar l'aplicabilitat dels TIPS precoç entre els pacients que van presentar recidiva precoç en el nostre estudi segons els criteris proposats inicialment, (18) per avaluar la proporció de pacients en els quals els TIPS precoç podrien haver evitat la recidiva precoç. Dels 45 pacients que van presentar recidiva precoç, 15 eren Child-Pugh C i 5 tenien Child-Pugh B i hemorràgia activa. D'aquests 20 pacients elegibles per a TIPS precoç, 2 tenien una creatinina superior a 3 mg / dl, 6 tenien una bilirubina superior a 6 mg / dl, 1 tenia un HCC

que no complia els criteris de Milan per al trasplantament i 1 tenia hipertensió pulmonar. Dels 10 pacients restants, 3 tenien un HVPG basal <20 mmHg i, per tant, un risc baix de mort. Així, finalment s'hagués pogut utilitzar el TIPS precoç en 7 dels 45 pacients (15%) que van presentar una recidiva precoç.

TAULA 4. Característiques basals dels pacients amb recidiva precoç vs els pacients sense recidiva precoç.

	NO EARLY REBLEEDING (N= 324)	EARLY REBLEEDING (N= 45)	Univariate Analysis HR(95% CI)	P value
Age (years)	59±12	61±12	1.01 (0.99-1.03)	0.31
Sex male (%)	212 (65)	33 (73)	0.71 (0.37-1.38)	0.32
Etiology of cirrhosis (%)				
Alcoholic	197 (61)	25 (55)	1.2 (0.67-2.17)	0.52
Viral	96 (30)	9 (20)	1.6 (0.77-3.31)	0.20
Alcoholic plus viral	44 (13)	4 (9)	1.5 (0.54-4.20)	0.43
Active alcohol intake (%)	160 (49)	18 (40)	0.71 (0.39-1.29)	0.26
Prophylaxis β-blockers (%) *	40 (12)	10 (22)	1.83 (0.91-3.71)	0.09
Bleeding without other decompensation (%) †	99 (31)	4 (9)	0.32 (0.12-0.80)	0.015
Child-Pugh score	8±1.7	9±2	1.32 (1.13-1.55)	<0.001
Child-Pugh class (A/B/C) (%)	70/181/74 (22/55/23)	2/28/15 (5/62/33)	1.78 (1.12-2.82)	0.013
MELD score	12.8±4	16.1±3	1.10 (1.05-1.16)	<0.001
Ascites at admission (%)	217 (67)	36 (80)	1.84 (0.89-3.83)	0.10
Encephalopathy at admission (%)	72 (22)	17 (38)	1.92 (1.05-3.51)	0.034
AKI at admission (%)	54 (17)	16 (35)	2.38 (1.29-4.38)	0.005
Bilirubin (µmol/L)	43±44	52±44	1.003 (0.99-1.009)	0.23
Albumin (G/L)	28±5	26±5	0.92 (0.86-0.98)	0.013
Prothrombin time (INR)	1.4±0.3	1.4±0.2	0.89 (0.33-2.39)	0.81
Creatinine, µmol/L	88±61	97±38	1.002 (0.99-1.005)	0.38
Hemoglobin (G/L)	92±18	91±20	0.99 (0.98-1.01)	0.75
Platelet count x10 ⁻³	98±47	114±55	1.005 (1.000-1.011)	0.06
Hepatocellular carcinoma at admission (%)	19 (6)	6 (13)	2.15 (0.91-5.08)	0.081
Portal vein thrombosis (%)	8/181 (4)	3/26 (11)	2.35 (0.70-7.84)	0.16
Shock (%)	17/30 (56)	105/216 (48)	1.32 (0.64-2.73)	0.44
Active bleeding (%)	67 (21)	14 (31)	1.61 (0.85-3.03)	0.13
ACLF (%)	53 (16)	15 (33)	2.24 (1.20-4.16)	0.011
<i>HVPG</i>				
Mean Baseline value mmHg	19.5±4	21.1±4	1.07 (1.01-1.14)	0.014
Baseline HVPG≥16 mmHg	252/307 (82)	42/45 (93)	3.08 (1.01-9.09)	0.047
Baseline HVPG≥20 mmHg	140/307 (46)	29/45 (66)	2.10 (1.13-3.92)	0.020

Hemodynamic response ‡	119/268 (44)	8/31 (26)	2.13 (1.00-4.78)	0.05
Nadolol dose (mg/day)	101±51	87±48	0.995 (0.988-1.001)	0.12

Les dades es presenten com a mitjana ± desviació estàndard o freqüències (%). AKI, acute kidney injury i ACLF, acute on chronic liver failure.

* Pacients que reben betabloquejants a l'ingrés com a profilaxi primària de sagnat.

† Pacients amb ascites i / o encefalopatia a l'ingrés.

‡ ‡ Resposta hemodinàmica definida com una disminució de l'HVPG ≥20% respecte el valor basal o fins a <12 mmHg amb tractament crònic amb betabloquejants

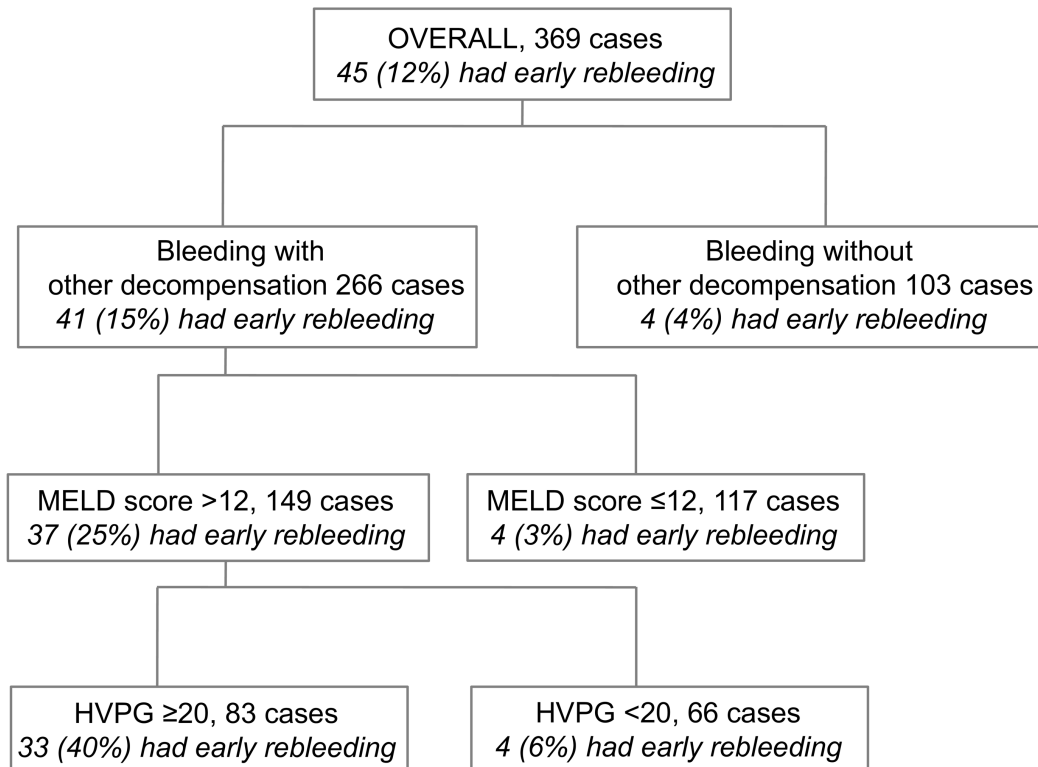


Figura 4. Anàlisi dels factors de risc per a la recidiva precoç a partir de l'anàlisi de l'arbre de classificació i regressió (CART)

L'anàlisi del pronòstic per a la recidiva precoç es va basar en un arbre intuïtiu generat per l'anàlisi CART. L'hemorràgia aguda per varices esofàgiques, per damunt d'altres descompensacions de la cirrosi, va ser la primera variable de risc de recidiva precoç. La puntuació MELD proporcionava un valor pronòstic addicional i l'HVPG va completar el model final. Per identificar els pacients de màxim risc (és a dir, amb ascites o encefalopatia a més a més del sagnat, amb puntuació MELD > 12 i amb HVPG ≥20 mmHg), el model va tenir una sensibilitat del 73%, una especificitat del 85%, una PPV del 40% i un NPV del 96%.



VIII. DISCUSSIÓ

L'avaluació de la supervivència dels pacients amb cirrosi i hemorràgia aguda pèptica comparada amb el sagnat per varices esofàgiques utilitzant els tractaments de primera línia, mostra que, utilitzant aquest tractament, la supervivència dels pacients amb cirrosi i PUB és similar al dels AVB. El risc d'una nova hemorràgia és significativament més gran en pacients amb AVB que en aquells amb PUB. Tot i això, només una petita proporció de pacients va morir a conseqüència de l'hemorràgia no controlada, incloent aquells pacients amb sagnant variceal o per úlcera, mentre que la majoria van morir per les comorbiditats, per les complicacions relacionades amb el sagnat o per insuficiència hepàtica.

En els darrers anys s'ha documentat un descens en la mortalitat global per UGIB, tant en pacients amb PUB com en els que presenten AVB.^(9,22,83) Aquest descens es pot estar relacionat amb les millores en el maneig terapèutic general dels pacients crítics, així com també a les millores en les tècniques hemostàtiques específiques.^(1,15,84) No obstant això, les taxes actuals de mortalitat no són menyspreables i freqüentment es relacionen amb les comorbiditats més que amb l'hemorràgia no controlada.^(12,13,16,17,85) Això s'ha demostrat en pacients amb PUB com també amb els AVB.^(13,17,85) En els pacients amb PUB, les comorbiditats concurrents són actualment un dels principals contribuïdors a la mortalitat i, entre aquestes comorbiditats, la malaltia hepàtica crònica hi té un paper rellevant.^(12,13) S'han registrat taxes de mortalitat de fins a un 15% -20% en pacients amb cirrosi hepàtica i sagnant per úlcera pèptica.^(11,14,87) Aquestes taxes de mortalitat són molt més altes que les observades en pacients amb PUB i que no tenen comorbiditats.^(12,84) D'altra banda, aquestes taxes de mortalitat són comparables a les observades en pacients amb cirrosi i AVB tractades amb el tractament de primera línia recomanat que combina fàrmacs vasoactius, lligadura endoscòpica i profilaxis antibiòtica.^(85,86) En relació a l'esmentat anteriorment, el present estudi suggereix clarament que, entre els pacients amb cirrosi i UGIB, el risc de morir és similar ja sigui l'etiologia de la l'hemorràgia una úlcera pèptica o sigui per varices.

Anteriors estudis, d'acord amb les recomanacions actuals pel tractament de la AVB, han observat que la mort s'atribueix a l'hemorràgia no controlada només en una petita proporció dels casos, el que està probablement relacionat amb

l'alta eficàcia hemostàtica de les teràpies disponibles amb les quals només es produeix una nova hemorràgia al voltant del 15% dels casos.^(85,86,92) En la majoria dels casos, la mortalitat està relacionada amb complicacions derivades de l'hemorràgia o amb les comorbiditats.^(85,92) En el present estudi, també vam observar que la mort es va atribuir a la hemorràgia no controlada només en una petita proporció dels pacients, tant en aquells amb AVB com en aquells amb PUB. En més del 80% dels casos, es va produir la mort relacionada amb la insuficiència hepàtica o amb les complicacions derivades de l'hemorràgia, amb el sagnat sota control. Això suggereix que en pacients amb cirrosi i UGIB, sigui quina sigui la causa de l'hemorràgia, la mortalitat s'atribueix principalment a l'impacte perjudicial de l'hemorràgia aguda sobre la funció hepàtica o al desenvolupament de complicacions com ara les infeccions bacterianes, el dany renal o el fracàs d'altres òrgans associat a la cirrosi descompensada, o s'atribueix a l'empitjorament de les comorbiditats com a conseqüència d'aquestes complicacions. D'acord amb això, en el present estudi, vam observar una disfunció hepàtica similar i una incidència similar d'infeccions bacterianes, fracàs d'òrgans i ACLF en pacients amb PUB i en aquells amb AVB. A més a més, entre els pacients que van morir, la incidència d'aquests paràmetres potencialment relacionats amb la mort també va ser similar en ambdós grups de pacients, així com la causa per la qual finalment es va produir la mort. Tots aquests factors poden ajudar a explicar el per què, tal com suggereixen els nostres resultats, el risc de mortalitat en pacients amb cirrosi i UGIB és similar independentment de la etiologia de l'hemorràgia, ja sigui d'origen per ulcera pèptica o per varices esofàgiques. Això reforça l'afirmació que el nivell d'atenció i el maneig general dels pacients amb cirrosi i UGIB hauria de ser el mateix tant en aquelles amb PUB com amb AVB, requerint una monitorització estricta i l'adopció de mesures per tal de prevenir o tractar les complicacions, ja que poden influir en l'evolució final.^(1,15)

Les taxes de nou sagnat observades en ambdós grups van ser similars a les publicades prèviament per cadascuna de les causes de l'hemorràgia.^(1,15,84) La taxa de nou sagnat va ser significativament més elevada en pacients amb AVB que en aquells amb PUB. Tanmateix, la menor taxa de fracàs observada en pacients amb PUB no es va traduir en una millor supervivència. Aquests resultats pot ser que estiguin en relació al fet que, entre els pacients amb una

nova hemorràgia, hi va haver una tendència a una major mortalitat en les pacients amb PUB que els que tenien AVB, que pot ser atribuïda a la disponibilitat de tractaments de rescat efectius, com els TIPS, quan es produeix la recidiva per varices. D'altra banda, el fet de presentar un nou sagnat es va associar clarament amb la mort en els dos grups de pacients i es van produir entre el 40% i el 50% dels que van morir.

Això suggereix que, tot i que es controli finalment el sagnant en la majoria dels casos, un nou sagnat pot tenir efectes perjudicials sobre la funció hepàtica i també poden induir un altre fracàs orgànic, especialment quan és difícil el control definitiu de l'hemorràgia com pot passar en els pacients amb PUB recurrent.

Al 2010 es va fer un assaig clínic controlat i aleatoritzat (RCT) que va demostrar que, en pacients seleccionats d'alt risc amb AVB, el TIPS precoç preventiu podia evitar noves hemorràgies i millorar la supervivència.⁽²⁵⁾ D'acord amb això, les guies més recents recomanen tenir en compte el TIPS precoç en els pacients amb AVB i alt risc de fracàs.⁽⁵⁵⁾ No obstant això, el present estudi es va realitzar abans de la implementació de TIPS precoç i va el RCT suggeria eficàcia en el darrer període de l'estudi. D'altra banda, estudis observacionals també suggereixen que, en pacients seleccionats d'alt risc amb PUB, un segon tractament endoscòpic preventiu o el tractament angiogràfic es podrien tenir en compte.⁽⁸⁴⁾ Caldria realitzar estudis que investiguessin com poden afectar aquestes prometedores teràpies sobre el pronòstic en pacients amb cirrosi i AVB o PUB.

Estudis recents suggereixen que la cirrosi avançada, entre altres comorbiditats, pot augmentar el risc de sagnat no varicos, atribuït a úlceres pèptiques i lesions no ulceroses.^(81,98) Diversos factors poden predisposar a que els pacients amb cirrosi presentin sagnat de causa no varicosa, com ara el deteriorament de la defensa mucosa gàstrica, la trombocitopènia, la disfunció vascular, les infeccions bacterianes associades o la insuficiència renal.^(33,35,99-101) A més a més, diversos estudis també han observat que una gran proporció d'úlceres pèptiques en la cirrosi són idiopàtiques i no es relacionen amb la infecció per *H. pylori* o amb l'ús d'AINEs.^(10,81) S'ha suggerit que la fisiopatologia de l'úlceres pèptica en la cirrosi pot implicar, almenys en part, una relació amb la HTP, que pot afavorir el deteriorament de la defensa mucosa gàstrica.^(10,33,35) En relació

amb lo anterior, en el present estudi, hem observat HTP clínicament significativa en la majoria dels pacients amb PUB. En el subgrup de pacients que en que vam mesurar el HVPG, la pressió portal va ser menor en els pacients amb PUB que en aquells amb AVB. Tanmateix, en la majoria dels pacients amb PUB (93% dels casos), el HVPG era superior a 10 mmHg (que és el nivell que defineix l'HTP clínicament significativa) i fins i tot era ≥ 12 mmHg (nivell relacionat amb el risc de sagnat per lesions secundaries a HTP, com les varius esofàgiques). Els estudis realitzats en models experimentals també suggereixen que la HTP pot induir a la formació d'úlceres en la mucosa gàstrica i hemorràgia.^(34,102,103) Aquesta és una qüestió rellevant que s'ha d'aclarir en futurs estudis i que haurien de dilucidar la relació de la HTP i PUB en la cirrosi, així com les seves derivades implicacions terapèutiques. En aquest sentit, un estudi recent de cohorts ha demostrat que la cirrosi hepàtica està associada a un augment del risc a llarg termini de PUB recurrent, que pot estar relacionat amb HTP.⁽⁸¹⁾ Aquest mateix estudi també suggereix que l'ús simultani de betabloquejants pot estar relacionat amb una reducció del risc a llarg termini de PUB recurrent en la cirrosi, que no ha estat observat amb l'eradicació de *H. pylori* o amb el manteniment de tractament antisecretor.^(37,81,104)

El present estudi té diverses limitacions potencials. És un estudi de cohort multicèntric retrospectiu que utilitza un registre prospectiu de dades, el que comporta diverses limitacions intrínseques a aquest tipus d'anàlisi. La qualitat variable de les dades pot imposar dificultats d'interpretació. Tot i això, el registre prospectiu de pacients mitjançant registres d'entrada ben organitzats i seguint un protocol clar garanteix la qualitat de la informació per a l'anàlisi, així com l'objectivitat de l'objectiu primari. Una altra limitació potencial, tenint en compte el disseny observacional d'aquest estudi, podria ser el risc de biaix de selecció. Tot i això, els hospitals participants van considerar de forma consecutiva tots els pacients amb cirrosi i UGIB confirmada, utilitzant pocs criteris d'exclusió per adaptar l'estudi al món real. Només el 15% dels pacients elegibles van ser exclosos, principalment a causa de l'origen del sagnat diferent a l'úlceres pèptica o varices esofàgiques. Això es va fer per evitar l'heterogeneïtat en la població de pacients, atès que en aquests casos poden existir diferents implicacions pronòstiques. Una altra limitació potencial és que els resultats no es poden generalitzar a tots els pacients amb HTP, atès que els

pacients amb HTP no cirròtica no es van incloure. El pronòstic de l'AVB és millor en aquests pacients que en els que presenten cirrosi i podria ser que també sigues el cas en pacients amb sagnat per úlcera. La limitada precisió diagnòstica quan ambdues lesions (varices esofàgiques i úlcera pèptica) coexisteixen sense cap estigma de sagnat pot haver introduït biaixos en l'estudi. Aquest fet es va produir en 25 pacients (3% dels inclosos). En aquests pacients, l'hemorràgia es va atribuir a l'úlcera pèptica perquè es va considerar que es tracta d'una lesió amb un curs relativament agut que condueix a la curació o a una complicació, mentre que les varices segueixen a curs crònic. A més, atenent a les guies actuals, quan no s'observa cap estigma hemorràgic només es pot diagnosticar una hemorràgia per varices en absència de qualsevol altra causa potencial de sagnat. No obstant, en pacients en què ambdues lesions coexisteixen sense cap estigma de sagnat, el diagnòstic de la causa de l'hemorràgia no es pot fer amb certesa i això podria haver comportat un biaix. Tanmateix, quan l'anàlisi es restringia a pacients amb estigmes de sagnat i per tant amb un diagnòstic verdader, els resultats van ser similars.

D'altra banda es va avaluar la influència de la recidiva hemorràgica precoç en la supervivència dels pacients en tractament amb betabloquejants i lligadura de varices després de superar un primer episodi d'hemorràgia per varices esofàgiques. Els resultats demostren que els pacients que van desenvolupar recidiva precoç (és a dir, dins de les primeres 6 setmanes) després de l'hemorràgia per varices índex tenien un risc significativament més elevat de mort que els pacients sense recidiva i fins i tot superior als pacients en què es va produir una recidiva després de les primeres 6 setmanes. L'estudi demostra que probablement això està relacionat amb l'impacte de la recidiva precoç en la disfunció hepàtica, tal com s'observa en una millora en les puntuacions de Child-Pugh i MELD als 3-4 dies a partir de l'ingrés en pacients sense recidiva i en aquelles amb recidiva tardana, però no en aquells pacients amb recidiva precoç. Aquest estudi també identifica un subconjunt de variables per estratificar el risc de recidiva precoç, que podria ajudar a guiar el tractament, i que inclouen la presència d'ascites i / o encefalopatia a més a més d'hemorràgia varicosa més una puntuació inicial de MELD > 12 i un HVPG basal ≥ 20 mmHg.

Els nostres resultats mostren que el fet de presentar recidiva precoç augmenta notablement el risc de mort. Els pacients amb recidiva precoç tenien un risc més elevat de mort que els que no tenien recidiva i fins i tot més elevat que els que patien la recidiva més endavant. Els estudis realitzats abans dels tractaments disponibles actuals per prevenir la recidiva per varices havien demostrat que la majoria de morts per hemorràgia per varices es van produir després de presentar la recidiva, que es va produir fins en un 50% dels casos i va ser més freqüent en les primeres 6 setmanes.^(14,24,90,105) Els tractaments actuals han reduït molt el risc de recidiva i han millorat la supervivència en pacients amb sagnat per varices.^(22,106,107) Tot i això, el present estudi demostra que fins i tot amb el tractament de primera línia encara es produeix recidiva precoç fins a un 15% dels casos, que és una taxa poc menyspreable. A més a més, aquest estudi demostra que no només es tracta de presentar la recidiva, sinó del temps en què es produeix, el que determina el risc de mort. Els nostres resultats mostren que la recidiva precoç augmenta notablement el risc de mort en comparació amb la recidiva que es produeix més endavant. Probablement això està relacionat amb l'impacte d'ambdós, el sagnat d'índex i la recidiva hemorràgica, sobre la funció hepàtica. El nostre estudi mostra una relació estreta i complexa entre la recidiva i el moment en què es produeix amb la disfunció hepàtica i el risc de mort. Utilitzant el tractament actual de primera línia per l'hemorràgia aguda varicosa, la causa de mort relacionada amb l'hemorràgia s'atribueix a un sagnant incontrolat només en una petita proporció dels casos, el que probablement estigui relacionat amb la gran eficàcia hemostàtica dels tractaments disponibles.^(85,91) En pacients amb cirrosi i hemorràgia aguda digestiva, sigui quina sigui la causa de l'hemorràgia, la mortalitat en l'actualitat es deu principalment a l'efecte perjudicial de l'hemorràgia aguda sobre la funció hepàtica o al desenvolupament de complicacions com infeccions bacterianes, lesions renals o al fracàs d'altres òrgans associades a la cirrosi descompensada.^(57,85,91) En concordança amb estudis anteriors, també vam observar que una disfunció hepàtica severa augmenta notablement el risc de desenvolupar una recidiva precoç.^(18,65,108) A més a més, els nostres resultats suggereixen que l'afegit d'una recidiva precoç sobre l'impacte en la funció hepàtica en cara no recuperada de l'hemorràgia

índex, comporta un efecte més marcat i perjudicial sobre la disfunció hepàtica, augmentant així el risc de mort encara que finalment es controli l'hemorràgia.

Els estudis realitzats abans de la introducció dels betabloquejants i el tractament endoscòpic van demostrar que el risc de recidiva hemorràgica per varices és especialment elevat en les primeres 6 setmanes a partir de l'hemorràgia índex.^(90,105) De la mateixa manera, el nostre estudi demostra que amb el tractament actual de primera línia combinant betabloquejants i EVL el risc de recidiva per varices és superior durant les primeres setmanes presentant un ràpid descens posteriorment. Els nostres resultats mostren que després dels primers 18 mesos de seguiment, el risc de recidiva disminueix notablement amb una incidència anual inferior al 10% dels casos, el que és comparable a la observada en pacients amb varius d'alt risc que mai no han sagnat.⁽⁵⁷⁾ Aquestes dades suggereixen que els assaigs centrats en la prevenció de la recidiva hemorràgica per varices, es podria limitar el seguiment als primers 18 mesos. Un seguiment més llarg pot ser útil per investigar altres complicacions de la cirrosi, però difícilment contribuirà a l'hora de centrar-se en la prevenció de la recidiva hemorràgica per varices. Així, els nostres resultats suggereixen que l'objectiu principal del tractament electiu després de l'hemorràgia varicosa hauria d'anar canviant amb l'evolució del temps. Durant els primers mesos després de l'hemorràgia, la prevenció de la recidiva és un objectiu fort quan es pretén millorar la supervivència. Després dels primers mesos, la recidiva és molt menys freqüent i s'associa a una menor mortalitat. Això suggereix que en aquests darrers moment d'altres objectius podrien ser més rellevants, com prevenir l'ascites o les seves complicacions, o disminuir la translocació bacteriana i / o la inflamació, que en aquesta fase constitueixen els principals mecanismes fisiopatològics del risc de mortalitat.⁽¹⁰⁹⁾

El nostre estudi suggereix que l'estratificació del risc de recidiva precoç pot proporcionar la possibilitat de guiar el tractament preventiu per millorar la supervivència, utilitzant opcions terapèutiques efectives però invasives per tractar pacients d'alt risc i evitar així aquests procediments en pacients de baix risc.^(1,57,110) Tanmateix, per poder assolir aquest objectiu és essencial una selecció adequada de pacients d' alt risc de recidiva (precoç). Els estudis realitzats en els que s'utilitza el tractament de primera línia pel maneig de l'hemorràgia per varices han demostrat que els indicadors de risc de mort són

similars als indicadors de risc de fracàs de control de l'hemorràgia aguda, el que reflecteix l'estreta relació entre recidiva i mort.^(14,62,85,108,111-114) Aquests indicadors de risc inclouen variables que reflecteixen la gravetat de la disfunció hepàtica, com ara el Child-Pugh o MELD o els seus components, o la gravetat de la hipertensió portal (estimada per l'HVPG), així com factors que reflecteixen la gravetat de l'hemorràgia, com ara l'hemorràgia activa a l'endoscòpia o el xoc hipovolèmic.^(86,111,112,114) També s'han identificat com a paràmetres predictors la insuficiència renal, les infeccions bacterianes i el carcinoma hepatocel·lular.^(111,112)

L'interès dels indicadors per estratificar el risc de mort amb el tractament actual per l'hemorràgia varicosa, s'ha vist reforçat amb la introducció del TIPS precoç^(86,92) que ha sorgit com una estratègia eficaç per millorar els resultats en la població d'alt risc.⁽¹¹⁵⁾ De fet, el valor d'alguns criteris de risc clàssics, com ara el Child-Pugh B més sagnat actiu, ha estat posat en dubte en estudis recents.^(86,92,114) Les controvèrsies sobre factors pronòstics poden augmentar quan es centren en la prevenció de la recidiva (precoç), atès que l'estratificació del risc a partir d'indicadors de probabilitat de mort pot ser confusa quan es concentra en les teràpies preventives de la recidiva. Amb el tractament actual, una proporció rellevant de pacients amb la mort relacionada amb el sagnat, és a dir, la mort en les sis primeres setmanes de l'hemorràgia índex, moren en realitat a causa d'una disfunció hepàtica o per complicacions relacionades amb el sagnat amb l'hemorràgia controlada i sense presentar recidiva hemorràgica. Els tractaments per prevenir la mort en pacients d'alt risc poden ser diferents de les teràpies per evitar la recidiva. Els procediments derivatius, com ara els TIPS precoç, poden ser òptims per evitar la recidiva hemorràgica per hipertensió portal però difícilment poden millorar la funció hepàtica quan el sagnat està permanentment controlat. Idealment, estratificar els pacients per evitar la recidiva hemorràgica dirigint les teràpies invasives (com els TIPS precoç) a aquells pacients d'alt risc, requereix conèixer els indicadors pronòstics específics per recidiva hemorràgica. Tanmateix, identificar aquests indicadors específics de risc de recidiva o recidiva precoç és una tasca difícil, davant l'estreta relació entre la recidiva i la mort. En el nostre estudi, utilitzant els indicadors pronòstics disponibles actualment, el model pronòstic final per estratificar el risc de recidiva precoç va ser bo per identificar pacients de baix

risc (NPV del 96%), però va ser moderat per identificar pacients d'alt risc (PPV de 40 %). Per optimitzar els beneficis dels tractaments amb un perfil de seguretat més estret, seria desitjable investigar més sobre indicadors específics de risc d'hemorràgia.

El present estudi té diverses limitacions potencials. És un estudi de cohort retrospectiu, observacional i no cec, que té limitacions intrínseques a aquest tipus d'anàlisi com ara el risc de biaix de selecció. Tanmateix, el registre prospectiu de pacients mitjançant un registre d'entrada ben organitzat i seguint un protocol clar, garanteix la qualitat de la informació per a l'anàlisi, així com l'objectivitat de l'objectiu primari. A més a més, el gran nombre de pacients inclosos proporciona una solidesa estadística als nostres resultats. Una altra limitació potencial és que els resultats no es poden generalitzar a tots els pacients amb HTP, ja que no es van incloure pacients amb HTP no cirròtica ni aquells amb HTP pre-sinusoidal (com els que tenen cirrosi biliar primària). El pronòstic de l'hemorràgia varicosa és millor en aquests pacients que en els que tenen cirrosi i si s'hauria d'investigar específicament si la recidiva precoç en aquests pacients té efectes deleteris similars.

IX. CONCLUSIONS

- La supervivència dels pacients amb cirrosi i hemorràgia per úlcera pèptica és similar a la dels que tenen hemorràgia per varices esofàgiques.

- Tot i que el risc de presentar un nou sagnant va ser significativament més gran en pacients amb hemorràgia per varices esofàgiques, només una petita proporció de pacients van morir a causa de l'hemorràgia no controlada, tant en els que van tenir hemorràgia per varices com per ulcera i la majoria van morir per comorbiditats, complicacions relacionades amb l'hemorràgia o per insuficiència hepàtica.

- Aquests resultats suggereix que, per tal de millorar la supervivència dels pacients amb hemorràgia digestiva alta aguda, ja sigui per úlcera pèptica o per varices esofàgiques, els esforços futurs haurien de centrar-se en mesures per limitar l'impacte de l'hemorràgia sobre la disfunció hepàtica, sobre les complicacions relacionades amb l'hemorràgia, i sobre les comorbiditats.

- Els pacients que presenten recidiva hemorràgica precoç per varices amb el tractament actual de primera línia tenen un risc significativament més elevat de mort que els pacients sense recidiva i un risc encara més gran de mort que els pacients que presenten la recidiva després de les primeres 6 setmanes.

- Probablement aquest risc més elevat de mort en pacients amb recidiva hemorràgica precoç està relacionat amb l'impacte d'aquesta recidiva precoç sobre la disfunció hepàtica existent en pacients no recuperats de l'hemorràgia índex.

- Es suggereix que seria desitjable estratificar el risc de recidiva (precoç) per tal de poder fer un tractament guiat.

X. LINIES DE FUTUR

- Dissenyar estudis per tal de poder dilucidar la relació etiopatogènica de l'úlceres pèptica en el pacient cirròtic i la presència d'hipertensió portal o d'insuficiència hepàtica ja que podria tractar-se del principal determinant en l'evolució de l'hemorràgia en els pacients cirròtics.
- Plantejar estudis per avaluar si es poden utilitzar betabloquejants o agents per suprimir la secreció d' àcid en la prevenció d'úlceres pèptiques recurrents i hemorràgia per úlceres pèptiques recurrents.
- Avaluar en futurs estudis si estratègies com el TIPS precoç o altres teràpies amb un perfil de seguretat alt, poden millorar el pronòstic en pacients amb alt risc de recidiva precoç.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-1761.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
4. García-Álvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, et al. Obesity and overweight trends in Catalonia, Spain (1992-2003): Gender and socio-economic determinants. *Public Health Nutr*. 2007;10:1368-1378.
5. Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology*. 2012; 55:184-191.
6. Loren L. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2016;374:2367-2376.
7. Sbrozzi-Vanni A, Zullo A, Di Giulio E, et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: An Italian endoscopic survey. *Dig Liver Dis*. 2010;42:773-776.
8. Kirchner GI, Beil W, Bleck JS, Manns MP, Wagner S. Prevalence of helicobacter pylori and occurrence of gastroduodenal lesions in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4:26-31.
9. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatol*. 2004;40:652-659.
10. Rudler M, Rousseau G, Benosman H, et al. Peptic ulcer bleeding in patients with or without cirrhosis: different diseases but the same prognosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:166-172.
11. Holland-Bill L, Christiansen CF, Gammelager H, Mortensen RN, Pedersen L, Sørensen HT. Chronic liver disease and 90-day mortality in 21,359 patients following peptic ulcer bleeding--a Nationwide Cohort Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:564-572.

12. Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of Comorbidity on Mortality in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:331-345.
13. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1639-1647.
14. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599-612.
15. Villanueva C, Escorsell À. Optimizing General Management of Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Curr Hepatol Reports*. 2014; 13:198-207.
16. Lanas A. Upper GI Bleeding-associated mortality: challenges to improving a resistant outcome. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 90-92.
17. Sung JJY, Tsoi KKF, Ma TKW, Yung M-Y, Lau JYW, Chiu PWY. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:84-89.
18. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-231.
19. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1147-1158.
20. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1997;11:243-256.
21. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:503-508.
22. Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-Day Mortality Following Hospital Admission for Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2011;141:62-70.

23. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008;48:S68–S92
24. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003;361:952-954.
25. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding for the Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2010;362:2370-2379.
26. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35:478-491.
27. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57:458-461.
28. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol*. 1994;267:G416-22.
29. Harrison DG. Cellular and Molecular Mechanisms of Endothelial Cell Dysfunction Perspective Series: Nitric Oxide and Nitric Oxide Synthases Cellular and Molecular Mechanisms of Endothelial Cell Dysfunction. *J Clin Invest*. 1997;100:2153-2157.
30. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999;117:1222-1228.
31. Lee F -Y, Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology*. 1992;16:1043-1048.
32. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43:S121-31.
33. Weiler H, Weiler C, Gerok W. Gastric mucosal prostaglandin E2 levels in cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. 1990;11:58-64.
34. Kitano S, Dolgor B. Does portal hypertension contribute to the pathogenesis of gastric ulcer associated with liver cirrhosis? *J*

- Gastroenterol.* 2000;35:79-86.
35. Guslandi M, Foppa L, Sorghi M, Pellegrini A, Fanti L, Tittobello A. Breakdown of mucosal gastropathy in cirrhotics. *Liver* 1992;12:303-305.
 36. Batmanabane V, Kate V, Ananthakrishnan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with portal hypertensive gastropathy—a study from south India. *Med Sci Monit* 2004;10: 133–6.
 37. Lo GH, Yu HC, Chan YC, Chen WC, Hsu PI, Lin CK, et al. The effects of eradication of *Helicobacter pylori* on the recurrence of duodenal ulcers in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:350-356.
 38. Noda T. Angioarchitectural study of esophageal varices. With special reference to variceal rupture. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1984;404:381-392.
 39. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis.* 1986;6:318-331.
 40. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1989;96:873- 880.
 41. Mahl TC, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding. *Surg Clin North Am.* 1990;70:251-266.
 42. Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407.
 43. D’Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2006;131:1611-1624.
 44. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A, García-Pagán JC. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). *Hepatol Int.* 2018;12:81-90.
 45. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11-21.
 46. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the

- Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005;43:167-176.
47. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46:922-938.
 48. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
 49. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs a K. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut.* 2005;54:556-563.
 50. Hou MC, Lin HC, Liu T Te, et al. Antibiotic Prophylaxis after Endoscopic Therapy Prevents Rebleeding in Acute Variceal Hemorrhage: A Randomized Trial. *Hepatology.* 2004;39:746-753.
 51. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999;29:1655-1661.
 52. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology.* 2006;131:1049-1056.
 53. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects ofAntibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1189-1196.
 54. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:1-21.
 55. de Franchis R, Baveno VI Faculty R de, Pascal JP, et al. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743-752.
 56. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a

- meta-analysis. *Hepatology*. 2002;35:609-615.
57. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65:310-335.
 58. Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: Vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1267-1278.
 59. Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014;60:954-963.
 60. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43:167-176.
 61. Abraldes JG, Angermayr B, Bosch J. The management of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2005;9:685-713.
 62. Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, et al. Predicting Early Mortality After Acute Variceal Hemorrhage Based on Classification and Regression Tree Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1347-1354.
 63. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno v consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2010:762-768.
 64. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013;58:45-50.
 65. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008;48:229-236.
 66. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1074-1080.
 67. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. 2019;69:282-293.

68. Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63:1957-1967.
69. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346:1056-1059.
70. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2001;345:647-655.
71. Baiges A, Hernández-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatol Int*. 2018;12:68-80.
72. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int*. 2014;34:823-833.
73. Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: Isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:859-871.
74. Bosch J, Carlos Garcia-PagBn J, Bosch J. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatology*. 2000;32:141-156.
75. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:573-582.
76. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481-488.
77. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Clinical trial: A randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:397-408.
78. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65:1693-1707.
79. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to

- beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2009;137:119-128.
80. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. 2009;51:279-287.
 81. Hsu Y-C, Lin J-T, Chen T-T, Wu M-S, Wu C-Y. Long-term risk of recurrent peptic ulcer bleeding in patients with liver cirrhosis: a 10-year nationwide cohort study. *Hepatol*. 2012;56:698-705.
 82. Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol* 2000;95:484-489.
 83. Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:653-659.
 84. Lau JYW, Barkun A, Fan D-M, Kuipers EJ, Yang Y-S, Chan FKL. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013;381:2033-2043.
 85. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: Refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1872-1878.
 86. Augustin S, Altamirano J, González A, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1787-1795.
 87. Pariente A, Nahon S. Letter: Peptic ulcer bleeding and liver cirrhosis - Different diseases and different prognosis, too? *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:368-369.
 88. Olmo JAD, Peña A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2000;32:19-24.
 89. de Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743-752.
 90. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage.

- Gastroenterology*. 1981;80:800-809.
91. Ardevol A, Ibañez-Sanz G, Profitos J, et al. Survival of patients with cirrhosis and acute peptic ulcer bleeding compared with variceal bleeding using current first-line therapies. *Hepatology*. 2018;67:1458-1471.
 92. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146:412-19.
 93. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of Varices. *Hepatology*. 2007;46:922-938.
 94. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2003;139:843-857.
 95. García-Pagán JC, Villanueva C, Albillos A, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: A multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2009;58:1144-1150.
 96. Abrales JG, Villanueva C, Aracil C, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150:1160-1170.e3.
 97. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology*. 2004;39:280-282.
 98. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of non- variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2013; 144:1384-1393.
 99. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol*. 2002;37:463-470.
 100. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006;44:1039-1046.
 101. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:927-934.
 102. Calatayud S, Carmen Ramirez M, Jesus Sanz M, Moreno L, Hernandez

- C, Bosch J, et al. Gastric mucosal resistance to acute injury in experimental portal hypertension. *Br J Pharmacol* 2001; 132:309-317.
103. Chen LS, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11:59-64.
104. Tzathas C, Triantafyllou K, Mallas E, Triantafyllou G, Ladas SD. Effect of *Helicobacter pylori* eradication and antisecretory maintenance therapy on peptic ulcer recurrence in cirrhotic patients: a prospective, cohort 2-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:744-749.
105. Burroughs AK, Mezzanotte G, Phillips A, McCormick PA, McIntyre N. Cirrhotics with variceal hemorrhage: the importance of the time interval between admission and the start of analysis for survival and rebleeding rates. *Hepatology*. 1989;9:801-807.
106. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: An updated systematic review. *Liver Int*. 2014;34:823-833.
107. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med*. 2008;149:109-122.
108. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut*. 2008;57:814-820.
109. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63:1272-1284.
110. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1693–1707.
111. Burroughs AK, Triantos CK. Predicting failure to control bleeding and mortality in acute variceal bleeding. *J Hepatol*. 2008;48:185-188.

112. Cerqueira RM, Andrade L, Correia MR, Fernandes CD, Manso MC. Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:551-557.
113. Augustin S, Gonz A, Dot J, et al. Effectiveness of Combined Pharmacologic and Ligation Therapy in High-Risk Patients With Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(10):1787–95.
114. Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, et al. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):132-139.
115. Trebicka J. Emergency TIPS in a Child-B patient: When opens and when closes the window of opportunity? *J Hepatol* 2017;66:442–450.

XII.ANNEX

Publicacions:

* Ardevol A, Ibañez-Sanz G, Profitos J, et al. *Hepatology*.2018;67(4):1458-1471

Survival of Patients With Cirrhosis and Acute Peptic Ulcer Bleeding Compared With Variceal Bleeding Using Current First-Line Therapies

Alba Ardevol,^{1,6,7} Gemma Ibañez-Sanz,³ Joaquim Profitos,³ Carles Aracil,⁴ Josep M. Castellví,⁵ Edilmar Alvarado,^{1,6,7}

Alba Cachero,² Diana Horta,³ Josep Miñana,⁴ Bárbara Gomez-Pastrana,⁵ Oana Pavel,^{1,6} Eva Dueñas,² Meritxell Casas,³ Montserrat Planella,⁴ Jose Castellote,² and Candid Villanueva^{1,6,7}

The presence of cirrhosis increases the mortality of patients with peptic ulcer bleeding (PUB). Both acute variceal bleeding (AVB) and PUB are associated with substantial mortality in cirrhosis. This multicenter cohort study was performed to assess whether the mortality of patients with cirrhosis with PUB is different from that of those with AVB. Patients with cirrhosis and acute gastrointestinal bleeding were consecutively included and treated with somatostatin and proton pump inhibitor infusion from admission and with antibiotic prophylaxis. Emergency endoscopy with endoscopic therapy was performed within the first 6 hours. 646 patients with AVB and 144 with PUB were included. There were baseline differences between groups, such as use of gastroerosive drugs or β -blockers. Child-Pugh and Model for End-Stage Liver Disease MELD scores were similar. Further bleeding was more frequent in the AVB group than those in the PUB group (18% vs. 10%; odds ratio [OR] = 0.50; 95% confidence interval [CI] = 0.29-0.88). However, mortality risk at 45 days was similar in both groups (19% in the AVB group vs. 17% in the PUB group; OR = 0.85; 95% CI = 0.55-1.33; $P = 0.48$). Different parameters, such as Child-Pugh score, acute kidney injury, acute on chronic liver failure, or presence of shock or bacterial infection, but not the cause of bleeding, were related to the risk of death. Only 2% of the PUB group versus 3% of the AVB group died with uncontrolled bleeding ($P = 0.39$), whereas the majority of patients in either group died from liver failure or attributed to other comorbidities. **Conclusion:** Using current first-line therapy, patients with cirrhosis and acute peptic ulcer bleeding have a similar survival than those with variceal bleeding. The risk of further bleeding is higher in patients with variceal hemorrhage. However, few patients in both groups died from uncontrolled bleeding, rather the cause of death was usually related to liver failure or comorbidities. (*HEPATOLOGY* 2018;67:1458-1471).

SEE EDITORIAL ON PAGE 1219

Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is common in patients with cirrhosis and is associated with substantial morbidity and

mortality.⁽¹⁻³⁾ Acute variceal bleeding (AVB) is a frequent cause of UGIB in cirrhosis, whereas peptic ulcer bleeding (PUB) is a non-negligible cause accounting for up to 20%-30% of cases with UGIB in cirrhosis.^(3,4) In recent years, improvements in the general

Abbreviations: ACLF, acute on chronic liver failure; AKI, acute kidney injury; ASA, acetylsalicylic acid; AVB, acute variceal bleeding; CI, confidence interval; CLIF, Chronic Liver Failure criteria; HR, hazard ratio; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR, odds ratio; PHT, portal hypertension; PPIs, proton pump inhibitors; PUB, peptic ulcer bleeding; RCT, randomized, controlled trial; SMT, somatostatin; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; UGIB, upper gastrointestinal bleeding.

Received January 5, 2017; accepted July 11, 2017.

Additional Supporting Information may be found at onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29370/suppmat.

Supported, in part, by grants from the Instituto de Salud Carlos III (P11001552, P113/02535) and by the Fundació Investigació Sant Pau CAIBER. The CIBERehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Copyright © 2017 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

DOI 10.1002/hep.29370

Potential conflict of interest: Nothing to report.

therapeutic management of critically ill patients and in specific hemostatic therapy have led to a marked reduction in mortality from AVB, from rates greater than 40% to around 20% of cases,⁽⁵⁻⁷⁾ whereas mortality from PUB has also improved significantly.^(7,8) Currently, comorbidity largely contributes to mortality from UGIB, whereas death attributed to uncontrolled bleeding has decreased markedly.⁽⁹⁻¹⁴⁾

Observational studies have shown that mortality among patients with PUB is much higher in those with cirrhosis than in those without chronic liver disease.^(2,9,11) In patients with cirrhosis and PUB, mortality rates of up to 15%-20% of cases have been reported in recent years,^(2,3,15) which are comparable with current mortality from AVB.^(16,17) However, it has not been clarified whether at present, in patients with cirrhosis, the prognosis of those with AVB differs from those with PUB. This may have relevant implications in the management of patients that could contribute to further improvements in survival.

The aim of this study was to assess whether, with current first-line therapies, the risk of mortality, and the risk of further bleeding of patients with cirrhosis with acute PUB are comparable to those of patients with cirrhosis with AVB.

Patients and Methods

From July 2005 to July 2012, all consecutive patients admitted with UGIB were considered for inclusion in this multicenter cohort study involving five Spanish hospitals with a gastrointestinal bleeding register (Hospital de Sant Pau in Barcelona, Hospital de Bellvitge in Hospitalet, Hospital Arnau de Vilanova in Lleida, Hospital Parc Taulí in Sabadell, and Hospital de Mataró). The Ethics Committee of all the included centers approved the study protocol. The study was conducted according

to the guidelines of the Declaration of Helsinki and the applicable provisions of Good Clinical Practice in clinical trials. All data were gathered in the context of standard practice from the clinical records of the patients and were anonymized and collected in a protected database. No specific procedures were conducted for the study, and informed consent was not required.

SELECTION OF PATIENTS

All patients admitted with hematemesis (or bloody nasogastric aspirate) and/or melena confirmed by the hospital staff, with cirrhosis of any etiology and aged over 18 years, were considered for inclusion. Cirrhosis was diagnosed by previous liver biopsy or by clinical, biochemical, and imaging studies.

In order to adapt the study to the real-world setting, few exclusion criteria were used. Patients only were excluded if they had one or more of the following criteria: bleeding from sources different to esophageal varices or peptic ulcersuch as gastric varices or portal hypertension (PHT) gastropathy, among others, previous transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) or surgical shunt, Child-Pugh >12, advanced hepatocellular carcinoma, massive bleeding resulting in balloon tamponade or death before endoscopy, noncirrhotic PHT, and previous decision to avoid specific medical therapy.

STUDY DESIGN AND TREATMENTS

All patients underwent emergency endoscopy, and those in whom gastroscopy disclosed bleeding from esophageal varices or bleeding from a peptic ulcer were included in the study. Primary and secondary outcomes were compared between these two groups of patients by a retrospective review of the clinical records of patients consecutively included in a prospective register of

ARTICLE INFORMATION:

From the ¹Department of Gastroenterology, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain; ²Hepatology and Liver Transplant Unit, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ³Department of Gastroenterology, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain; ⁴Department of Gastroenterology, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain; ⁵Department of Gastroenterology, Hospital de Mataró, Barcelona, Spain; ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain; ⁷Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

ADDRESS CORRESPONDENCE AND REPRINT REQUESTS TO:

Càndid Villanueva, M.D.
Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Mas Casanovas, 90

08025 Barcelona, Spain
E-mail: cvillanueva@santpau.cat
Tel: (34) 93 556 59 20/620 955 006

admissions attributed to UGIB. In all the participating hospitals, patients were managed applying uniform criteria for diagnosis and treatment, which were performed following standards of care according to recommendations from international consensus workshops.⁽¹⁸⁻²¹⁾

All patients received from admission a continuous intravenous infusion of somatostatin (SMT; 250 μ g/h plus additional boluses of 250 μ g before starting the infusion and every 6 hours throughout the infusion period) and a continuous intravenous infusion of proton pump inhibitor (PPI) omeprazole 80 mg/10 hours after an initial bolus of 80 mg. After diagnostic endoscopy, SMT infusion was maintained for 5 days in patients with AVB and PPI infusion was maintained for 72 hours in those with PUB followed by oral administration. All patients were also treated with antibiotic prophylaxis with oral norfloxacin (400 mg twice-daily) or intravenous ceftriaxone (1 g/d), which were maintained for 5 days.

Emergency gastroscopy was performed within the first 6 hours of admission under conscious sedation with propofol. When endoscopy disclosed bleeding esophageal varices, band ligation was performed during the same procedure with a multiband ligating device. Each varix was ligated at least once, and up to 14 bands were placed. Ligation was started in the gastroesophageal junction or at the site of bleeding when it was identified, with subsequent ligatures applied proximally within the distal esophagus. When endoscopy disclosed a peptic ulcer with active arterial bleeding (Forrest Ia-Ib), a nonbleeding visible vessel (Forrest IIa), or an adherent clot (Forrest IIb), patients underwent endoscopic therapy with adrenaline injection plus multipolar electrocoagulation or clips or a second sclerosant injection (ethanolamine or polidocanol).

All patients included in the study were admitted to a gastrointestinal bleeding unit for close monitoring. Hemoglobin concentration was measured every 8-12 hours during the first 2 days and every day thereafter. Hemoglobin was also determined when further bleeding was suspected. Transfusion of units of packed red cells was administered to maintain hemoglobin levels at approximately 8 g/dL. Hepatic imaging studies (mainly ultrasonography) and, in some patients, hemodynamic studies to assess the hepatic venous pressure gradient (HVPG) were performed during the first 5 days.

In patients with AVB, once SMT infusion was completed, those surviving were treated with β -blockers \pm isosorbide mononitrate plus elective endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding. Sessions of endoscopic variceal ligation were conducted every 3-4 weeks until variceal eradication.

In patients with PUB, once PPI infusion was completed, a single daily dose of oral PPI was administered during a variable time period according to the underlying ulcer etiology. In all cases, PPI therapy was maintained at least 4 weeks for a duodenal ulcer and 8 weeks for a gastric ulcer. *Helicobacter pylori* infection, when documented, was treated with first-line antibiotic therapy (based on PPI plus clarithromycin and amoxicillin or metronidazole) during 10 days. In these patients, PPI therapy could be discontinued once *H. pylori* eradication was documented. In patients with acetylsalicylic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ASA/NSAIDs)-related ulcers who required long-term therapy with these drugs, maintenance therapy with PPI was associated during such treatment. In patients with idiopathic ulcers, not related to *H. pylori* or NSAID/ASA, maintenance PPI therapy was prescribed indefinitely. In patients with AVB, therapy with PPI was maintained until the elective endoscopic ligation program was completed. In patients with gastric ulcers, ulcer biopsy was performed at admission to rule out malignancy. A repeated follow-up endoscopy at 8 weeks was scheduled only in these patients. Those with an unhealed ulcer at follow-up examination underwent repeated biopsy.

All the patients included were followed up to day 45 after inclusion in the study.

OUTCOME MEASURES AND DEFINITIONS

The primary outcome measure was death from any cause within the first 45 days after admission. Secondary outcomes included the rate of further bleeding within the first 5 days, use of rescue therapies to control further bleeding, rebleeding from 5 to 45 days, and 1-year survival. Bleeding-related events were defined according to consensuated guidelines.⁽¹⁸⁻²¹⁾

Further bleeding included failure to control bleeding and/or early rebleeding and was defined as hematemesis or fresh melena, associated with hemodynamic instability (systolic blood pressure <100 mm Hg and/or pulse rate >100 bpm) and/or hemoglobin drop ≥ 2 g/dL within a 6-hour period. Control of acute bleeding was defined when criteria for further bleeding did not occur within the first 24 hours of hospital admission. Early rebleeding was defined when these criteria occurred between 24 hours after admission and within the first 5 days. Further bleeding was considered therapeutic failure and was treated with repeated endoscopic therapy or emergency surgery in the case of PUB, whereas TIPS was considered in the case of further AVB.

AVB was defined by emergency endoscopy according to Baveno IV-V criteria. PUB was defined according to international consensus when endoscopy disclosed an ulcer with active arterial bleeding, a non-bleeding visible vessel, or an adherent clot. Active bleeding was defined as a continuous flow of blood pumping or oozing from the ulcer floor. Nonbleeding visible vessel was defined as a protuberant mound on the ulcer base. When endoscopy disclosed both clean varices and a peptic ulcer with a clean base, the ulcer was considered to be the source of bleeding. This was decided considering that peptic ulcer is an acute lesion (that may evolve to healing or complication) whereas varices have a chronic course. Furthermore, according to current guidelines, when no bleeding stigmata is observed, AVB can only be diagnosed in the absence of any other potential source of bleeding.^(18,19)

Complications were defined as any untoward event requiring active therapy or prolonged hospitalization. Complications were considered severe if the health or safety of the patient was endangered (i.e., pneumonia, sepsis, bacterial peritonitis, or bleeding from esophageal ulcers). Symptoms that did not merit investigation or treatment were not considered complications.

STATISTICAL ANALYSIS

Categorical variables were compared using Fisher's exact test. Continuous variables, reported as mean \pm SD, were compared using the Student *t* test, and the Wilcoxon rank-sum test was used for skewed or ordinal data. Actuarial probabilities were calculated using the Kaplan-Meier method, and event rates of endpoints were compared with the use of the log-rank test. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were estimated with the Cox proportional-hazard model. The Cox regression model was also used to compare the two groups (AVB and PUB) with respect to primary and secondary endpoints adjusting for baseline risk factors. Data were censored at the time of the endpoint, last visit, or end of follow-up, whichever occurred earliest. Candidate prognostic variables for each outcome of interest included those already known as predictive from previous studies. The relationship between the cause of bleeding and baseline variables (plus development of further bleeding), with respect to the risk of the outcome, was analyzed including factors significantly associated with the outcome in the univariate analysis (with *P* values <0.05). To reduce the risk of overfitting the prognostic models, it was stated that the ratio of candidate

prognostic variables to the number of observed events should be 1:10 or less in each final model. Colinearity was assessed with the tolerance value and the variance inflation factor. Step-wise regression analyses were performed with the backward procedure. The Cox model was also used to investigate the consistency of the effect of the cause of bleeding (AVB or PUB) on the primary outcome, by testing for two-way interactions between the cause of bleeding and each baseline factor associated with death on univariate analysis. All *P* values were two-tailed, and values ≤ 0.05 were considered to indicate statistical significance. Calculations were performed using the SPSS 19.0 statistical package (SPSS, Chicago, IL).

Results

During the study period, a total of 926 consecutive patients with cirrhosis and UGIB who fulfilled the inclusion and exclusion criteria were screened at the five participating centers and 136 of them were excluded, mainly because of bleeding from different sources than peptic ulcer or esophageal varices (Supporting Appendix). Finally, 790 were selected for inclusion in the study, 646 of them bleeding from esophageal varices and 144 bleeding from a peptic ulcer. The characteristics of patients in both groups at the time of inclusion are summarized in Table 1. Patients with PUB were older than those with AVB, had greater rates of NSAID use and anticoagulant use, a higher Charlson index, and more-frequent gastric varices. Patients with AVB had more-frequent previous bleeding episodes, a greater use of β -blockers, and higher rates of shock and ascites at admission than those with PUB. Time from start of symptoms to hospital admission was shorter in patients with AVB than in those with PUB. There was a trend toward higher rates of alcoholic etiology of cirrhosis among those with PUB. Liver function, assessed by Child-Pugh score and by Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, was similar in both groups. Other baseline characteristics were also similar between groups (Table 1). In the subgroup of patients who had portal pressure measurements, the HVPG was higher in those with AVB than in those with PUB (Table 1) and was ≥ 10 mm Hg in all cases except in 2 patients (7%) with PUB. Endoscopic therapy was given more frequently to patients with AVB than to those with PUB: 572 (88%) versus 88 (61%; *P* < 0.001). Endoscopic therapy was not performed in 74 patients (12%) with AVB because of a decision of the attending physician.

TABLE 1. Baseline Characteristics of Patients in the Two Groups*

	Variceal Bleeding Group (N = 646)	Ulcer Bleeding Group (N = 144)	P Value
Sex, MF	431 (67%)/215 (33%)	107 (74%)/37 (28%)	0.093
Age (years)	59.0 ± 13.2	63.0 ± 12.6	0.001
NSAID and/or ASA use	97 (15%)	51 (35%)	<0.001
Treatment with β -blockers at admission	229 (35%)	35 (24%)	0.01
Anticoagulants use	22 (3.4%)	17 (12%)	0.001
PPIs use	221 (34%)	53 (37%)	0.56
In-hospital bleeding	68 (10%)	12 (8%)	0.54
Previous bleeding	173 (27%)	25 (17%)	0.019
Associated diseases	425 (66%)	102 (71%)	0.28
Systolic blood pressure at admission	113 ± 23	116 ± 24	0.22
Lowest systolic blood pressure within 24 hours	98 ± 20	101 ± 18	0.06
Heart rate at admission	93.5 ± 21.0	93 ± 20	0.76
Highest heart rate within 24 hours	101 ± 21	98 ± 21	0.12
Shock at admission [†]	187 (29%)	29 (20%)	0.038
Hours from start of bleeding to admission	18 ± 21	27 ± 18	<0.001
Hours from admission to gastroscopy	6.2 ± 6.0	7.1 ± 7.0	0.23
Complete Rockall score	6.78 ± 1.40	6.5 ± 1.4	0.026
Complete Rockall score >5	601 (94%)	133 (94%)	0.84
Charlson index	4.5 ± 1.7	5.4 ± 1.7	0.001
Etiology of cirrhosis			0.03
Alcohol	324 (50%)	90 (62.5%)	
Viral	159 (25%)	32 (22%)	
Alcohol plus viral	97 (15%)	17 (12%)	
Child-Pugh class, A/B/C	181/325/140	51/71/22	0.10
Child-Pugh score	7.7 ± 1.8	7.5 ± 2.0	0.96
MELD score	14.2 ± 6.0	14.2 ± 6.7	0.94
Ascites	430 (67%)	80 (56%)	0.02
Encephalopathy	126 (19.5%)	26 (18.3%)	0.61
Hepatocellular carcinoma	55 (8.6%)	12 (8.3%)	1.0
Hemoglobin (g/L)	91 ± 25	87 ± 29	0.15
Lowest hemoglobin within 24-hours (g/L)	74 ± 18	75 ± 18	0.72
Albumin (g/L)	29 ± 18	28 ± 5	0.23
Bilirubin (μ mol/L)	37.7 ± 44.0	40 ± 45	0.53
Prothrombin time (INR)	1.6 ± 0.5	1.6 ± 1.0	0.24
Creatinine (μ mol/L)	91 ± 55	97.4 ± 64.0	0.33
Urea (mmol/L)	27 ± 37	45 ± 100	0.03
AKI	137 (21%)	27 (19%)	0.57
HVPG measurements [‡]			
Baseline HVPG (mm Hg)	20.2 ± 5.0	16.4 ± 5.0	0.001
HVPG >12 mm Hg	246/248 (99%)	26/28 (93%)	0.05
HVPG >20 mm Hg	134/248 (54%)	7/28 (25%)	0.005
Cardiac output (L/min) [§]	8.4 ± 3.0	8.6 ± 2.0	0.96
Esophageal varices (no/small/large) (%)	0/47 (6)/599 (93)	49 (34)/43 (29)/52 (36)	0.001
Gastric varices	127 (20.4%)	9 (6.3%)	0.001
Active bleeding at endoscopy	194 (30%)	41 (28.5%)	0.76
Recent bleeding stigmata [¶]	215 (33%)	53 (37%)	0.42
ACLF at admission	122 (19%)	30 (21%)	0.64
Infections ^{**}	166 (26%)	38 (19%)	0.92

*Plus-minus values are means \pm SD.

[†]Hypovolemic shock was defined as systolic blood pressure <100 mm Hg and heart rate >100 bpm.

[‡]Portal pressure was measured by the HVPG, the difference between the wedged and free hepatic venous pressure. Measurements were performed within the first 5 days in a subgroup of 274 patients admitted to one of the participating hospitals, 248 with variceal bleeding and 26 with PUB.

[§]Measurements were performed in a subgroup of 274 patients admitted to one of the participating hospitals, 248 with variceal bleeding and 26 with PUB.

[¶]In patients of the AVB group, a white nipple was observed in 150 cases (23%) and an adherent clot was observed in 65 cases (10%).

In patients of the PUB group, a visible vessel was observed in 44 cases (30%) and an adherent clot was observed in 9 cases (6%).

^{||}ACLF = presence of acute on chronic liver failure at admission, defined according to CLIF criteria.

^{**}Bacterial infections diagnosed at admission or during the first 7 days.

Abbreviation: INR, international normalized ratio.

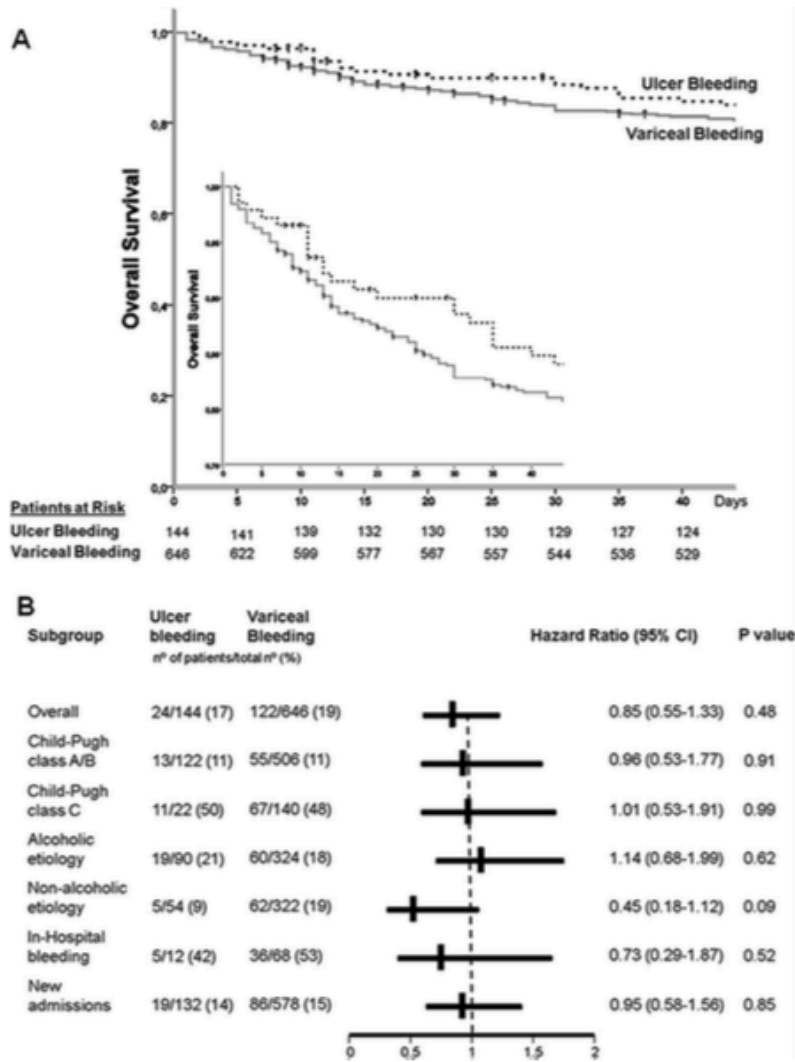


FIG. 1. Overall survival according to the cause of bleeding. (A) shows the Kaplan-Meier estimates of 6-week survival in both groups. The inset figure shows the same data on an enlarged y axis. The probability was similar in both groups ($P=0.48$ by the log-rank test). (B) shows hazard ratios with the 95% CI for death according to prespecified subgroups.

TABLE 2. Outcomes in the Two Groups*

	Variceal Bleeding Group (N = 646)	Ulcer Bleeding Group (N = 144)	HR (95% CI) [†]	P Value
Mortality	122 (19%)	24 (17%)	0.85 (0.55-1.33)	0.48
Further bleeding				
Overall	119 (18%)	14 (10%)	0.50 (0.29-0.88)	0.01
Subgroup				
Child-Pugh class A/B	77/506 (15%)	10/122 (8%)	0.52 (0.27-0.99)	0.05
Child-Pugh class C	42/140 (30%)	4/22 (18%)	0.55 (0.19-1.53)	0.25
Alcoholic etiology	60/324 (18%)	10/90 (11%)	0.57 (0.29-1.12)	0.10
Nonalcoholic etiology	59/322 (18%)	4/54 (7%)	0.38 (0.14-1.05)	0.06
In-hospital bleeding	20/68 (29%)	2/12 (17%)	0.53 (0.12-2.27)	0.39
New admissions	99/578 (17%)	12/132 (9%)	0.51 (0.28-0.94)	0.03
Rescue therapies				
Balloon tamponade	40 (6%)	0		
TIPS	51 (8%)	0		
Second endoscopic therapy	44	11		
Emergency surgery	0	2 (1%)		
Units RBC transfused				
Patients transfused	470 (73%)	100 (69%)		0.41
Mean	2.9 ± 3.1	2.7 ± 3.8		0.55
Median (range)	2 (0-28)	2.0 (0-36)		0.55
In patients with further bleeding	5.3 ± 4.4	7.9 ± 9.0		0.07
Days in hospital	13.6 ± 10.0	11.3 ± 11.0		0.03

*Plus-minus values are means ± SD.

[†]Values indicate the HR of an outcome in the peptic ulcer bleeding group as compared to the variceal bleeding group. Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; RBC, red blood cells.

Cirrhosis had not been diagnosed before hemorrhage in 115 patients (18%) with AVB and in 36 (26%) with PUB ($P = 0.04$). Among patients with cirrhosis already known at admission, 491 (92%) of those with AVB versus 39 (36%) of those with PUB had large varices at emergency endoscopy ($P < 0.001$) and, respectively, 168 (32%) versus 25 (23%) patients had previous variceal bleeding ($P = 0.08$) and 223 (42%) versus 35 (32%) patients ($P = 0.07$) were on treatment with β -blockers. Up to 34% of PUB patients had no esophageal varices.

In 112 patients, both esophageal varices and peptic ulcer were identified at endoscopy. Among them, 70 patients had ulcers with bleeding stigmata defining PUB (33 had active bleeding, 31 a nonbleeding visible vessel, and 6 had an adherent clot) and 17 fulfilled diagnostic criteria of AVB (11 had active variceal bleeding and 6 had a white nipple on a varix). In 25 patients, both a peptic ulcer and varices coexisted without bleeding stigmata in either of the two lesions and bleeding was attributed to PUB.

Among patients with PUB, ulcer was related with NSAID or with ASA in 51 patients (35%) and was related with *H. pylori* infection in 42 (29%); 15 of them also had NSAID/ASA use) and was idiopathic in the

remaining 66 patients (46%). Ulcer location was duodenal in 79 patients (55%), gastric in 62 (43%), and stomal in 3 (2%). In patients with PUB, endoscopic therapy was performed in 88 patients: 41 with active bleeding (Forrest Ia-Ib); 37 with a nonbleeding visible vessel (Forrest IIa); and in 10 with an adherent clot (Forrest IIb). No malignancy was observed in the biopsies performed at the index endoscopy or during follow-up.

MORTALITY

Risk of mortality at 6 weeks was similar in the group of patients with AVB and in the group of patients with PUB (Fig. 1; Table 2): death occurred in 122 patients (19%) with AVB and in 24 (17%) with PUB (odds ratio [OR] = 0.85; 95% CI = 0.55-1.33; $P = 0.48$). A similar risk of death between patients with AVB and those with PUB was consistently observed across different subgroups according to liver dysfunction, etiology of cirrhosis, and in-hospital bleeding (Table 2).

This risk of mortality was still similar in the two groups of patients after adjustment for baseline risk factors for death (OR = 0.96; 95% CI = 0.76-2.01). Different parameters, among which there was not the

TABLE 3. Factors Associated With Risk of Mortality in the Complete Series of Patients (Univariate and Multivariate Analysis)*

	Dead (N = 146)	Survive (N = 644)	Univariate Analysis HR (95% CI)	Multivariate Analysis [†] HR (95% CI)	P Value
Sex, MF	108 (74%)/38 (26%)	430 (67%)/214 (33%)	0.80 (0.57-1.13)		
Age (years)	62 ± 12	59 ± 13	1.01 (0.99-1.02)		
NSAID or ASA use	17 (12%)	131 (20%)	1.80 (1.12-2.91)	1.19 (0.63-2.28)	0.57
Treatment with β -blockers at admission	45 (31%)	219 (34%)	1.15 (0.83-1.60)		
Anticoagulants use	10 (7%)	29 (5%)	0.72 (0.41-1.28)		
In-hospital bleeding	41 (28%)	39 (6%)	3.71 (2.62-5.24)	2.46 (1.51-4.01)	<0.001
Shock at admission	67 (46%)	149 (23%)	2.72 (1.99-3.71)	1.92 (1.21-3.06)	0.006
Rockall score	7.3 ± 1.3	6.5 ± 1.4	1.13 (1.08-1.19)	1.15 (1.02-1.29)	0.02
Child-Pugh score	9.1 ± 2.0	7.4 ± 2.0	1.45 (1.38-1.61)	1.23 (1.08-1.39)	0.002
MELD score	19.1 ± 7.0	13.1 ± 6.0	1.10 (1.08-1.11)	1.05 (1.01-1.09)	0.01
Etiology of cirrhosis					
Alcohol	80 (56%)	334 (52%)	0.94 (0.69-1.27)		
Viral	34 (24%)	157 (24%)	1.14 (0.78-1.66)		
Ascites	116 (79%)	394 (61%)	1.49 (1.04-2.15)	1.52 (0.92-2.51)	0.10
Encephalopathy	62 (42%)	90 (14%)	3.62 (2.60-5.04)	1.25 (0.89-1.89)	0.16
Shock at admission	67 (46%)	149 (23%)	2.72 (1.99-3.71)	1.92 (1.21-3.06)	0.006
Hepatocellular carcinoma	17 (12%)	50 (8%)	1.76 (1.13-2.74)	1.67 (0.91-3.05)	0.09
Hemoglobin (g/L)	85 ± 25	91 ± 26	0.992 (0.986-0.997)	0.99 (0.98-1.00)	0.11
Albumin (g/L)	27 ± 6	29 ± 5	1.0 (0.99-1.01)		
HVPG [‡]	19.8 ± 5.0	19.7 ± 5.0	0.99 (0.93-1.06)		
ACLF	72 (49%)	80 (12%)	5.14 (3.79-6.98)	1.57 (1.01-2.68)	0.04
AKI	80 (55%)	84 (13%)	3.66 (2.46-5.44)	2.72 (1.69-4.33)	<0.001
Infections [§]	72 (49%)	132 (20%)	2.86 (2.11-3.90)	1.19 (0.75-1.89)	0.46
Further bleeding	71 (49%)	62 (10%)	7.01 (5.22-9.65)	3.88 (2.48-6.07)	<0.001
Cause of bleeding (ulcer/variceal) [¶]	24 (16%)/122 (84%)	120 (19%)/524 (81%)	0.85 (0.55-1.33)	0.96 (0.76-2.01)	0.47

*Plus-minus values are means ± SD.

[†]The Cox proportional-hazard regression model was used to assess risk factors significantly associated with death on the univariate analysis, in the complete series of patients (those with AVB and those with PUB). HR and 95% CI were calculated with entry method.[‡]Portal pressure was measured by the HVPG, the difference between the wedged and free hepatic venous pressure. Measurements were performed within the first 5 days in a subgroup of 291 patients admitted to one of the participating hospitals, 248 with variceal bleeding and 43 with PUB.[§]Bacterial infections diagnosed at admission or during the first 7 days.[¶]Values indicate the HR in the peptic ulcer bleeding group as compared to the variceal bleeding group.

cause of bleeding, were related to the risk of death (Table 3). Variables with an independent capacity to predict death at admission were: Child-Pugh score, MELD score, acute kidney injury (AKI), acute on chronic liver failure (ACLF), presence of shock, in-hospital bleeding, Rockall score, the presence of bacterial infection, and development of further bleeding (Table 3). No two-way interactions between the cause of bleeding (AVB or PUB) and each one of the other variables were detected (Supporting Appendix).

Parameters with a potential influence on death, such as liver dysfunction, the presence of bacterial infection at admission, the presence of AKI, ACLF, multiorgan failure, or the presence of further bleeding had a similar distribution among patients who died in the two groups (Table 4). Only 3 patients (2%) with PUB versus 22 (3%) with AVB died with uncontrolled bleeding

TABLE 4. Distribution of Risk Factors Among Patients Who Died in the Two Groups of Patients*

	Ulcer Bleeding Group (N = 24)	Variceal Bleeding Group (N = 122)	P Value
Child-Pugh Class			
Class A	5 (21%)	19 (16%)	0.69
Class B	8 (33%)	36 (29%)	
Class C	11 (46%)	67 (55%)	
Child-Pugh score	8.9 ± 2.0	9.1 ± 2.0	0.61
MELD	16.5 ± 6.0	19.5 ± 6.0	0.05
Rockall score	6.9 ± 1.0	7.4 ± 1.0	0.12
Infections	12 (50%)	60 (49%)	1.0
AKI	12 (50%)	68 (56%)	0.66
Further bleeding	10 (42%)	61 (50%)	0.51
Multiorgan failure	17 (74%)	84 (72%)	1.0
ACLF	12 (50%)	60 (49%)	1.0

*Plus-minus values are means ± SD.

TABLE 5. Causes of Death

Cause of death	Ulcer Bleeding Group (N = 144)	Variceal Bleeding Group (N = 646)	HR (95% CI)*	P Value
Liver failure	13 (9%)	66 (10%)	0.80 (0.44-1.46)	0.47
Uncontrolled bleeding	3 (2%)	22 (3%)	0.59 (0.18-1.98)	0.39
Other organ failure	8 (6%)	34 (5%)	0.96 (0.44-2.07)	0.91

*Values indicate the HR of each cause of mortality in the peptic ulcer bleeding group as compared to the variceal bleeding group.

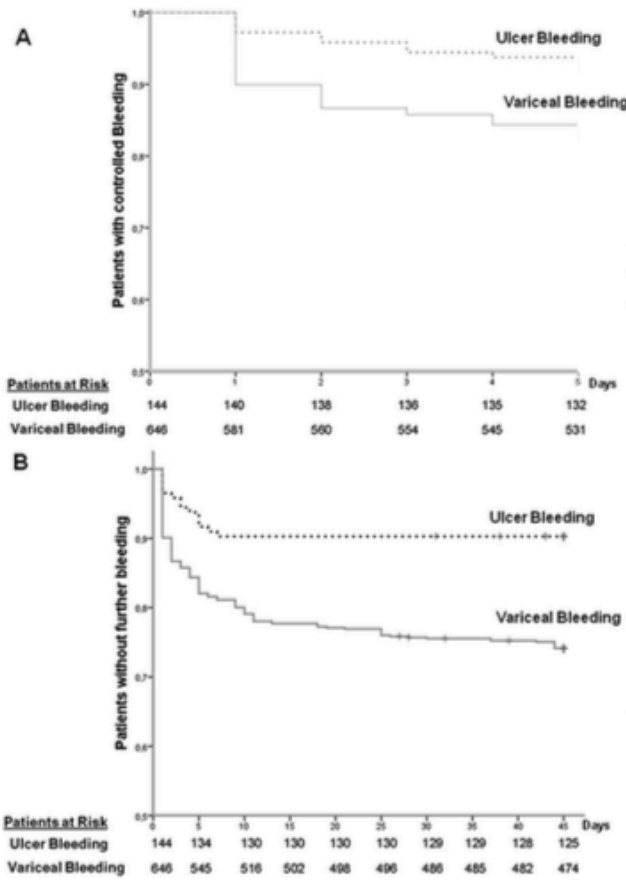


FIG. 2. Therapeutic failure according to the cause of bleeding. (A) shows the Kaplan-Meier estimates of remaining without 5 days failure to control bleeding in both groups. The probability was significantly higher in patients with ulcer bleeding than in those with variceal bleeding ($P = 0.01$ by log-rank test). (B) shows the Kaplan-Meier estimates of remaining without rebleeding at 6 weeks in both groups. The probability was significantly higher in patients with ulcer bleeding than in those with variceal bleeding ($P < 0.001$ by log-rank test).

($P = 0.39$), whereas the majority of patients in each group died from liver failure or because of other organ failure with the bleeding episode under control (Table 5). Half of the patients who died in each group had ACLF at admission, and, among them, 5 of those with PUB (21%) and 33 of those with AVB (27%) had ACLF grade 2 or 3 according to Chronic Liver Failure criteria ($P = 0.53$). Among the patients who died in each group without ACLF at admission, 5 with PUB (42%) versus 25 (40%) with AVB developed renal dysfunction before death ($P = 1.0$), respectively, and 8 (67%) versus 36 (58%) had comorbidities ($P = 0.17$) with a Charlson index ≥ 8 in 6 (50%) versus 29 (47%) patients ($P = 1.0$).

In 25 patients both a peptic ulcer and varices coexisted without bleeding stigmata in either of the two lesions. When these patients were excluded and only those with a confirmed source of bleeding were included in the analysis (i.e., those with a single lesion or those who despite having both lesions had bleeding stigmata in 1 of them), mortality at 6 weeks was also similar in both groups of patients. In this subgroup, death occurred in 122 patients (19%) with variceal bleeding and in 21 (18%) with ulcer bleeding (OR = 0.92; 95% CI = 0.55-1.53; $P = 0.75$).

When follow-up was extended to 1 year, risk of mortality was also similar in patients with PUB and in those with AVB (Supporting Appendix): At 1 year, death occurred in 175 patients (27%) with AVB and in 34 (24%) with PUB (HR = 0.87; 95% CI = 0.60-1.26; $P = 0.47$).

FURTHER BLEEDING

Rate of further bleeding was significantly lower in patients with PUB than in those with AVB (Fig. 2), occurring in 14 (10%) versus 119 (18%) patients, respectively (OR = 0.50; 95% CI = 0.29-0.88). The risk of further bleeding was also lower in patients with PUB after adjustment for baseline risk factors for further bleeding (OR = 0.48; 95% CI = 0.25-0.96). In addition to the source of bleeding, the Child-Pugh score, presence of shock, bacterial infection, Rockall score, and hemoglobin at admission also had an independent capacity to predict further bleeding (Supporting Appendix). The lower risk of further bleeding in patients with PUB than in those with AVB was consistent across subgroups and appeared to be particularly pronounced in patients with less-advanced liver dysfunction (Child-Pugh class A/B), in those with

nonalcoholic cirrhosis, and in those admitted because of bleeding (Table 2).

The overall risk of rebleeding at 45 days was significantly higher in patients with AVB than in those with PUB, occurring in 167 (26%) versus 15 (10%) patients, respectively (HR = 2.63; 95% CI = 1.55-4.47; $P = 0.01$; Fig. 2). In patients with AVB, all the rebleeding episodes were attributed to varices, except in 9 patients who had rebleeding from endoscopic variceal ligation-related esophageal ulcers. In patients with PUB, all the rebleeding episodes were from peptic ulcer, except in 2 patients who had late rebleeding (after 10 days) from esophageal varices.

Among patients with AVB, rescue therapy with balloon tamponade and/or with TIPS was frequently required (Table 2). Among patients with PUB who had further bleeding, a second endoscopic treatment was carried out in up to 79% of cases, whereas salvage surgery was performed in 2 patients (14%) and arterial embolization in another 3 (21%). Among patients with further bleeding, a new rebleeding episode occurred in 6 patients (43%) with PUB and in 35 (29%) with AVB ($P = 0.56$). Among patients with further bleeding, death occurred in 10 patients (71%) with PUB and in 58 (49%) with AVB ($P = 0.15$).

Overall transfusion requirements were similar in both groups of patients, although there was a trend toward higher transfusion requirement in patients with PUB than in those with AVB in the subgroup of patients with further bleeding (Table 2). Length of hospital stay was shorter in patients with PUB than in those with AVB.

ADVERSE EVENTS

Overall incidence of complications was similar in patients with PUB and in those with AVB, as was the incidence of serious adverse events (Table 6). Bacterial infections and acute kidney failure were the more frequent complications and had a similar incidence in both groups. Other adverse events were also similar between groups.

Discussion

The present study shows that, using current first-line therapy, the survival of patients with cirrhosis and PUB is similar to that of those with AVB. The risk of further bleeding is significantly higher in patients with AVB than in those with PUB. However, only a small proportion of patients died from uncontrolled

TABLE 6. Adverse Events During Hospital Admission*

	Variceal Bleeding Group (N = 646)	Ulcer Bleeding Group (N = 144)	P Value
Patients with complications	296 (46%)	66 (46%)	0.99
Total no. of complications [†]	1.0 ± 1.8	1.0 ± 1.6	0.62
Serious complications	143 (22%)	31 (21%)	0.43
Cardiac complications	73 (11%)	15 (10%)	0.76
Acute coronary syndrome [‡]	10 (2%)	4 (3%)	0.31
Pulmonary edema	23 (4%)	9 (6%)	0.16
Arrhythmia	54 (8%)	11 (8%)	0.87
Pulmonary complications	107 (17%)	19 (13%)	0.38
AKI	137 (21%)	27 (19%)	0.57
Ischemic complications [§]	21 (3%)	3 (2%)	0.59
Transfusion reactions [¶]	25 (4%)	7 (5%)	0.58
Multiple organ dysfunction syndrome	116 (18%)	25 (17%)	0.91

*Plus-minus values are means ± SD.

[†]In the variceal bleeding group, 299 patients had a total of 695 complications. In the ulcer bleeding group, 66 patients had a total of 147 complications.

[‡]Includes unstable angina and myocardial infarction.

[§]Includes stroke, transient ischemic attack, and other ischemic complications.

[¶]Include complications that were attributed to transfusion.

Transfusion-associated circulatory overload is also included in this category.

hemorrhage, including those with variceal or ulcer bleeding, whereas the majority died from comorbidities, from complications related to bleeding or because of liver failure.

A decrease in overall mortality rates from UGIB has been documented in recent years, both in patients with PUB and in those with AVB.⁽⁵⁻⁷⁾ This can be related to improvements in the general therapeutic management of critically ill patients, as well as to improvements in specific hemostatic therapies.^(8,16,17) However, current mortality rates are still non-negligible and are frequently related to comorbidities rather than to uncontrolled bleeding.⁽⁹⁻¹³⁾ This has been shown in patients with PUB and in those with AVB.⁽¹¹⁻¹³⁾ In patients with PUB, concurrent comorbidity is currently a major contributor to mortality, and, among such comorbidities, chronic liver disease has a relevant role.^(9,11) Mortality rates of up to 15%-20% have been reported in patients with liver cirrhosis bleeding from peptic ulcers.^(2,3,15) Such mortality rates are much higher than those observed in patients with PUB who have no comorbidities.^(8,9) On the other hand, these mortality rates are comparable to those observed in patients with cirrhosis with AVB using the currently recommended first-line therapy with a combination of vasoactive drugs, endoscopic ligation, and antibiotic prophylaxis.^(13,14) In

concordance with this, the present study clearly suggests that, among patients with cirrhosis and UGIB, the risk of death is similar whether the source of hemorrhage is a peptic ulcer or whether it is variceal.

Previous studies, using the currently consensuated recommendations for treating AVB, have observed that death is attributed to uncontrolled bleeding in only a small proportion of cases, which is probably related to the high hemostatic efficacy of available therapies with which further bleeding only occurs in around 15% of cases.^(13,14,22) In the majority of cases, mortality is related to complications derived from bleeding or to comorbidities.^(13,22) Accordingly, in the present study, we also observed that death was attributed to uncontrolled bleeding in only a small proportion of patients, both in those with AVB and in those with PUB. In more than 80% of cases, death was related to liver failure or to complications derived from hemorrhage, with bleeding under control. This suggests that in patients with cirrhosis and UGIB, whatever the cause of bleeding, mortality is mainly attributed to the detrimental impact of acute bleeding on liver function, or to the development of complications such as bacterial infections, kidney injury, or other organ failures associated with decompensated cirrhosis, or is attributed to comorbidities worsened as a result of these complications. Accordingly, in the present study, we observed a similar hepatic dysfunction and a similar incidence of bacterial infections, organ failures, and ACLF in patients with PUB and in those with AVB. Furthermore, among patients who died, the incidence of these parameters potentially related to death was also similar in both groups of patients, as well as the cause to which death was finally attributed. All these factors may help to explain why, as suggested by our results, the risk of mortality in patients with cirrhosis and UGIB is similar whatever the source of bleeding, whether from esophageal varices or a peptic ulcer. This reinforces the assertion that the level of care and general management of patients with cirrhosis with UGIB should be the same in those with PUB as in those with AVB, requiring close monitoring and measures to prevent or treat complications, which may influence the final outcome.^(16,17)

The rates of further bleeding observed in both groups were similar to those previously reported for each of these hemorrhagic sources.^(8,16,17) Such a further bleeding rate was significantly higher in patients with AVB than in those with PUB. However, the lower rate of failure observed in patients with PUB did not translate into better survival. This may be related

to the fact that, among patients who had further bleeding, there was a trend toward a greater mortality in those with PUB than in those with AVB, which may be attributed to the availability of effective rescue therapies, such as TIPS, when variceal rebleeding occurs. On the other hand, further bleeding was clearly associated with death in both groups of patients and occurred in between 40% and 50% of those who died. This suggests that, even though bleeding is finally controlled in the majority of cases, further bleeding may have detrimental effects on liver function and may also induce other organ failure, particularly when the definitive control of bleeding is difficult such as in patients with recurrent PUB.

In 2010 a randomized, controlled trial (RCT) shown that, in selected high-risk patients with AVB, early preventive TIPS may avoid further bleeding and improve survival.⁽²³⁾ In keeping with this, recent guidelines recommend to consider early TIPS in patients with AVB at high risk of failure.⁽²⁴⁾ However, the present study was performed before implementation of early TIPS, with the RCT suggesting efficacy appearing in the very last period of the study. On the other hand, observational studies also suggest that, in selected high-risk patients with PUB, a second preventive endoscopic therapy or angiographic therapy could be valuable.⁽⁸⁾ Future studies should be performed to investigate how these promising therapies may impact prognosis in patients with cirrhosis with both AVB or PUB.

Recent studies suggest that advanced cirrhosis, among other comorbidities, may increase the risk of nonvariceal bleeding attributed to peptic ulcer and nonulcer lesions.^(1,25) Several factors may predispose patients with cirrhosis to bleed from nonvariceal sources, such as an impaired mucosal defence, thrombocytopenia, vascular dysfunction, associated bacterial infections, or renal impairment.⁽²⁶⁻³⁰⁾ Furthermore, several studies have also observed that a large proportion of peptic ulcers in cirrhosis are idiopathic and not related to *H. pylori* infection or to the use of NSAIDs.^(1,31) It has been suggested that the pathophysiology of peptic ulcer in cirrhosis may involve, at least in part, a relationship with PHT, which may favor the impairment of gastric mucosal defences.^(26,30,31) In concordance with this, in the present study, we found clinically significant PHT in the majority of patients with PUB. In the subgroup of patients who had measurements of HVPG, portal pressure was lower in those with PUB than in those with AVB. However, in the majority of patients with PUB (93% of cases), the

HVPG was greater than 10 mm Hg (which is the level defining clinically significant PHT) and was even ≥ 12 mm Hg (the level related with risk of bleeding from portal hypertensive lesions, such as esophageal varices). Studies in experimental models also suggest that PHT may induce gastric mucosal ulceration and hemorrhage.⁽³²⁻³⁴⁾ This is a relevant issue that should be clarified in future studies, which should elucidate the relationship of PHT and PUB in cirrhosis, as well as its derived therapeutic implications. In this regard, a recent cohort study has demonstrated that liver cirrhosis is associated with an increased long-term risk of recurrent PUB, which may be related to PHT.⁽¹⁾ This study has also suggested that the concomitant use of β -blockers may be linked with a reduction in the long-term risk of recurrent PUB in cirrhosis, which has not been observed with *H. pylori* eradication or with the maintenance of antisecretory therapy.^(1,35,36)

The present study has several potential limitations. It is a retrospective, multicenter cohort study using a prospective register of data, which have several limitations intrinsic to this type of analysis. The variable quality of data may impose difficulties in interpretation. However, the prospective register of patients through well-organized entry registries and following a clear protocol guarantees the quality of the information for analysis, as well as the objectivity of the primary outcome. Another potential limitation, considering the observational design of this study, can be the risk of selection bias. However, the participating hospitals consecutively considered all patients with cirrhosis with confirmed UGIB using few exclusion criteria to adapt the study to the real-world setting. Only 15% of eligible patients were excluded, mainly because of bleeding from sources other than peptic ulcers or esophageal varices. This was done to avoid heterogeneity of the patient population, given that different prognostic implications can exist in such cases. Another potential limitation is that the results cannot be generalized to all patients with PHT, given that patients with noncirrhotic PHT were not included. The prognosis of AVB is better in such patients than in those with cirrhosis, and this may also be the case in patients with ulcer bleeding. The limited diagnostic accuracy when both lesions (esophageal varices and peptic ulcer) coexist without any bleeding stigmata also may have introduced bias into the study. This occurred in 25 patients (3% of the included). In these patients, the hemorrhage was attributed to peptic ulcer because this is a lesion with a relatively acute course leading to healing or to a complication, whereas varices follow a

chronic course. Furthermore, attending to current guidelines, when no bleeding stigmata is observed variceal hemorrhage can only be diagnosed in the absence of any other potential source of bleeding. Nevertheless, in patients in whom both lesions coexist without any bleeding stigmata, the diagnosis of the source of bleeding cannot be certain and this may have led to a bias. However, when the analysis was restricted only to patients with bleeding stigmata and thus with a certain diagnosis, similar results were observed.

In conclusion, the present study shows that the survival of patients with cirrhosis and PUB is similar to that of those with AVB. Although the risk of further bleeding was significantly higher in patients with AVB, only a small proportion of patients died from an uncontrolled hemorrhage, either among those with variceal or ulcer bleeding, whereas the majority died from comorbidities, complications related to bleeding, or because of liver failure. This suggests that, in order to improve the survival of patients with acute UGIB, whether PUB or AVB, future efforts should focus on measures to limit the impact of bleeding on liver dysfunction, on complications related to bleeding, and on comorbidities.

Acknowledgments: We thank the nursing and medical staff from the Department of Gastroenterology and the Emergency and Semi-Critical Units at the participating Hospitals.

REFERENCES

- Hsu YC, Lin JT, Chen TT, Wu MS, Wu CY. Long-term risk of recurrent peptic ulcer bleeding in patients with liver cirrhosis: a 10-year nationwide cohort study. *HEPATOLOGY* 2012;56:698-705.
- Holland-Bill L, Christiansen CF, Gammelager H, Mortensen RN, Pedersen L, Sørensen HT. Chronic liver disease and 90-day mortality in 21 359 patients following peptic ulcer bleeding—a Nationwide Cohort Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:564-572.
- D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *HEPATOLOGY* 2003;38:599-612.
- Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol* 2000;95:484-489.
- Chalasan N, Kahi C, François F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:653-659.
- Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Foundan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *HEPATOLOGY* 2004;40:652-659.
- Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2011;141:62-70.
- Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013;381:2033-2043.
- Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:331-345.
- Lanas A. Upper GI Bleeding-associated mortality: challenges to improving a resistant outcome. *Am J Gastroenterol* 2010;105:90-92.
- Marmo R, Koch L, Cipolletta L, Capurso A, Pera MA, Bianco MA, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1639-1647.
- Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol* 2010;105:84-89.
- Amitrano L, Anna Guardascione M, Manguso F, Bennato R, Bove A, DeNucci C, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1872-1878.
- Augustin S, Gontz A, Dot J, Abu-Suboh M, Ram J, Azpiroz F, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1787-1795.
- Pariante A, Nahon S; Groupe des hémorragies digestives hautes de l'ANGH. Letter: Peptic ulcer bleeding and liver cirrhosis—different diseases and different prognosis, too? *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:368-369.
- Villanueva C, Escorsell À. Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. *Curr Hepatology Rep*. 2014;13:198-207.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-1761.
- De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
- García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Shuhart MC, Davis GL, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2007;46:922-938.
- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-857.
- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
- Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014;146:412-419.
- García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al.; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in

patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-2379.

24) De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.

25) Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2013;144:1384-1393.

26) Weiler H, Weiler C, Gerok W. Gastric mucosal prostaglandin E2 levels in cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 1990;11:58-64.

27) **Montalto P**, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, **Burroughs AK**. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002;37:463-470.

28) Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *HEPATOLOGY* 2006;44:1039-1046.

29) **Iwakiri Y**, **Groszmann RJ**. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:927-934.

30) Guslandi M, Foppa L, Sorghi M, Pellegrini A, Fanti L, Tittobello A. Breakdown of mucosal gastropathy in cirrhotics. *Liver* 1992;12:303-305.

31) Rudler M, Rousseau G, Benosman H, Massard J, Deforges L, Lebray P, et al. Peptic ulcer bleeding in patients with or without cirrhosis: different diseases but the same prognosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:166-172.

32) Calatayud S, Carmen Ramirez M, Jesus Sanz M, Moreno L, Hernandez C, Bosch J, et al. Gastric mucosal resistance to acute injury in experimental portal hypertension. *Br J Pharmacol* 2001;132:309-317.

33) Chen LS, Lin IE, Hwang SJ, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:59-64.

34) Kitano S, Dolgor B. Does portal hypertension contribute to the pathogenesis of gastric ulcer associated with liver cirrhosis? *J Gastroenterol* 2000;35:79-86.

35) Lo GH, Yu HC, Chan YC, Chen WC, Hsu PI, Lin CK, et al. The effects of eradication of *Helicobacter pylori* on the recurrence of duodenal ulcers in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:350-356.

36) Tzathas C, Triantafyllou K, Mallas E, Triantafyllou G, Ladas SD. Effect of *Helicobacter pylori* eradication and antisecretory maintenance therapy on peptic ulcer recurrence in cirrhotic patients. A prospective, cohort 2-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:744-749.

Author names in bold designate shared co-first authorship.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found at onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29370/supinfo.

