





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>

**OPTIMIZACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS Y TRATAMIENTO DE
LA HEMORRAGIA DIGESTIVA POR VARICES ESOFÁGICAS EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

TESIS DOCTORAL

Doctoranda

Irene Conejo Sosa

Directores

Joan Genescà i Ferrer

Salvador Augustin Recio

Tutor

Joan Genescà i Ferrer



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona, 2021

*Live as if you were to die tomorrow.
Learn as if you were to live forever.*

Mahatma Gandhi

Agradecimientos

Toda tesis doctoral tiene una historia. Y esta historia empezó hace ya unos cuantos años, probablemente en el momento que decidí finalizar mi residencia en Medicina Interna dedicándome a conocer mejor a los pacientes afectos de cirrosis hepática. Y es que el hígado, un órgano a veces un poco olvidado y, sobre todo, maltratado, resulta apasionante. Por eso quiero empezar agradeciendo esta tesis a todas y cada una de las personas que formaron y forman parte del Servicio de Hepatología y que tanto me enseñaron.

Así, quiero agradecer al Dr. Genescà que confiara en mí para iniciar este proyecto, todos sus consejos y sobre todo quiero agradecerle su infinita paciencia conmigo. Al Dr. Salva Augustin, por todas sus correcciones, explicaciones, cálculos... Gracias por dirigir esta tesis.

Cuando finalicé mi residencia, decidí quedarme en el Servicio de Urgencias. Aquí he disfrutado como una niña y también he llorado como si no hubiese un mañana. Aquí no sólo encontré compañeros, sino muchos amigos, cómplices de “aventuras”. Y quería hacer una mención especial a Eli Mena y Sheila Romero, por tantas risas, lágrimas y horas compartidas.

Pero esta tesis nunca habría salido a la luz sin una persona que ha sido lo mejor que me ha dado este hospital. Y es que la Dra. Cristina Pérez acabó en el mismo despacho que yo diremos que “por casualidad”. Así, nos convertimos en Tuco y Tico, esas urracas parlanchinas que no callaban nunca... Ella ha sido mi Pepito Grillo, la voz de mi consciencia. Sin ella, jamás hubiese finalizado este trabajo, porque ha impedido muchas veces que tirara la toalla. Porque me ha enseñado que la vida son prioridades, y que hay cosas “que nadie te va a pagar, ni nadie te va a agradecer”. Porque hemos vivido mucho juntas. Por todo ello, quiero mandarle unas gracias infinitas.

A mis padres, por darme la mejor de las herencias: una educación y unos valores. Dentro de mi familia soy un bicho un poco raro, pero si lo soy es gracias a ellos. Por enseñarme a leer con sólo cuatro años. Por ponerme a multiplicar y dividir cuando casi ni me vestía sola. A mi madre que limpió mil casas, y a mi padre que trabajó un sinfín de horas de más, para pagar unos estudios que, en este país, están muy por encima de las posibilidades de una familia humilde. Y a mi hermano, por ser la sonrisa que nunca ha faltado en casa. A mi abuela, que allí dónde esté espero esté orgullosa de mí.

A mi sobrina Andrea, por todos esos whatsApps de consejos y recomendaciones. Por todas esas horas de aguante sobre un tema que desconoce totalmente.

Y, finalmente, no tengo palabras suficientes para agradecer a Nando que sea mi compañero de viaje. Siempre ha estado ahí. Miles de horas detrás de mi escritorio mientras estudiaba bachillerato, la selectividad, una carrera de seis largos años... Paciencia infinita cuando me presenté al MIR. Cariño y amor cuando llegaba de malhumor a casa después de una guardia infernal. Nunca perdió la sonrisa cuando se nos apagó la luz. Y probablemente todos los días de los últimos dos años me ha recordado que tenía que acabar esta tesis. Gracias, gracias y gracias por ser tú, pero sobre todo gracias por haberme dado lo más importante que existe en nuestra vida, nuestras hijas. Y es que en 2017 Aina nos devolvió a la vida. Y este último año, 2020, en el que tanto y a tantos hemos perdido, Abril, con su mirada, nos ha dado cada día la alegría que nos faltaba. A ellas sólo pedirles perdón por todas esas horas que la realización de esta tesis les ha robado.

Abreviaturas

MELD: Model for End-stage Liver Disease

TIPS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

PTFE: Poli-tetra-fluoro-etileno

IC: Intervalo de Confianza

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

VHC: Virus de la hepatitis C

CBP: Cirrosis biliar primaria

IGV: Varices gástricas

GOV2: Varices gastroesofágicas tipo 2

INR: International normalized ratio

CHH: Carcinoma hepatocelular

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer staging system

CLIF-C ADs: Chronic liver failure consortium score for acute decompensation

ACLF: Acute on chronic liver failure

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina

RESUMEN	9
ABSTRACT	13
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO.....	17
1.2 FISIOPATOLOGÍA.....	17
1.3 DIAGNÓSTICO.....	18
1.4 PROFILAXIS PRIMARIA.....	19
1.5 TRATAMIENTO ESTÁNDAR.....	19
1.6 FACTORES PRONÓSTICOS.....	27
2. HIPÓTESIS	29
3. OBJETIVOS	31
4. PACIENTES Y MÉTODOS	33
4.1 USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA HEMORRAGIA AGUDA POR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.....	33
4.2 CRITERIOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO (CRITERIOS TIPS PRECOZ, CHILDC-C1 Y MELD19) EN EL SANGRADO POR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.....	34
4.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	35
5. RESULTADOS	37
5.1 USO DE ANTIBIÓTICOS.....	37

5.1.1 Desarrollo de infecciones	40
5.1.2 Riesgo de recidiva hemorrágica y muerte según el desarrollo de una infección bacteriana.....	42
5.1.3 Norfloxacino vs Ceftriaxona.....	43
5.1.4 Factores de riesgo de infección.....	46
5.2 CRITERIOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO: CRITERIOS TIPS PRECOZ, CHILDC-C1 Y MELD19	53
5.2.1 Riesgo de Mortalidad.....	55
5.2.2 Riesgo de recidiva hemorrágica	62
6. DISCUSIÓN.....	65
7. CONCLUSIONES.....	73
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	75
9. BIBLIOGRAFÍA.....	77
10. ANEXOS	83
10.1 ARTÍCULO 1: ALCOHOL CONSUMPTION AND RISK OF INFECTION AFTER A VARICEAL BLEEDING IN LOW-RISK PATIENTS	83
10.2 ANEXO 2: AMPLIACIÓN DEL ESTUDIO ORIGINAL: “USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA HEMORRAGIA AGUDA POR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA” ..	93
10.3 ARTÍCULO 2: MULTICENTER EXTERNAL VALIDATION OF RISK STRATIFICATION CRITERIA FOR PATIENTS WITH VARICEAL BLEEDING	95

La hemorragia por varices esofágicas es una complicación frecuente del síndrome de hipertensión portal asociado a las fases avanzadas de la cirrosis hepática. Actualmente, el tratamiento hemostático de dicha hemorragia consiste en el uso combinado de fármacos vasoconstrictores espláncnicos y la ligadura endoscópica de las varices, asociando tratamiento antibiótico profiláctico ya que éste ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes (1).

Con la presente tesis, se pretende abordar la optimización de la terapia estándar de la hemorragia aguda por varices esofágicas, mediante el refinamiento de herramientas de estratificación pronóstica, con el objetivo principal de identificar poblaciones de bajo riesgo tratadas con la terapéutica estándar y en las que pudiera explorarse el beneficio de abordajes menos agresivos.

Dentro de las complicaciones tras una hemorragia aguda por varices esofágicas, una de las más frecuentes es la infección bacteriana, que a su vez favorece la recidiva hemorrágica e incluso puede llegar a producir un fallo multiorgánico que conduzca al fallecimiento del paciente. Múltiples estudios previos a la realización de esta tesis han demostrado que la profilaxis antibiótica en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por hemorragia aguda por varices se asociaba a una disminución de las infecciones y de la mortalidad. Sin embargo, el aumento del uso de antibióticos de amplio espectro se ha asociado a un aumento de la incidencia de infecciones severas por gérmenes multirresistentes y a otras complicaciones potencialmente graves asociadas al uso de antibióticos (2,3). Así, no está claro cuál debería ser el antibiótico de elección en primera instancia, ya que existe controversia respecto a la necesidad de utilizar antibióticos de mayor espectro en pacientes con buen pronóstico (4,5). Un estudio más reciente sugería que los pacientes con mejor función hepática (Child-Pugh A) tenían una muy baja incidencia de infecciones y complicaciones sin tratamiento antibiótico (5), por lo que una adecuada estratificación del riesgo en esta población podría ayudar a optimizar la profilaxis de estos pacientes (5).

De este modo, el objetivo del primer trabajo de la presente tesis será evaluar el riesgo de infección y complicaciones asociadas a éstas en una cohorte amplia de pacientes afectados de cirrosis hepática y que presentan una hemorragia aguda por varices esofágicas, tratados todos con la terapia estándar (fármacos vasoactivos, ligadura endoscópica y antibióticos), con especial énfasis en la identificación de grupos de bajo riesgo en los que se podría plantear una desescalada en la profilaxis antibiótica (6). Nuestro estudio muestra que el riesgo de padecer una infección bacteriana tras una hemorragia aguda por varices esofágicas en los pacientes con buena función hepática no es siempre bajo. Los pacientes con un consumo activo de alcohol tienen un riesgo significativamente mayor de infectarse que los pacientes con cirrosis de otras etiologías, a pesar de estar bajo tratamiento profiláctico. Así mismo, la ceftriaxona es un antibiótico con mayor efectividad a la hora de reducir el número de infecciones en estos pacientes, pero no se traduce en una menor mortalidad ni en un menor índice de recidiva hemorrágica, por lo que en los pacientes con menor riesgo infeccioso podría plantearse restringir su uso por el riesgo de aumentar el número de infecciones por gérmenes multirresistentes.

Por otro lado, numerosos estudios han demostrado que, una vez superada la hemorragia aguda, un porcentaje elevado de pacientes presentan una recidiva del sangrado, ya sea precozmente (en los primeros cinco días) o a corto-medio plazo (entre cinco días y seis semanas y hasta un año). Esto determina un peor pronóstico y una mayor tasa de mortalidad. Estudios previos han planteado practicar, en las primeras 72 horas del inicio del episodio, una derivación intrahepática vía transyugular (TIPS) en pacientes con Child-Pugh B y hemorragia activa en la endoscopia inicial y en pacientes Child-Pugh C con menos de 14 puntos. Este abordaje terapéutico demostró mejorar la supervivencia en esta subpoblación cuando se comparó con la terapia estándar (7,8). Sin embargo, múltiples publicaciones posteriores muestran que la mortalidad de los pacientes Child-Pugh B tratados con la terapia estándar actual es significativamente menor que la del brazo control del estudio del TIPS precoz o preventivo ("Early or Preemptive-TIPS"). Así mismo, en un estudio monocéntrico de

nuestro grupo, se observó que incluso la supervivencia de los pacientes Child-Pugh C con función renal normal (creatinina inferior a 1 mg/dl) tratados con la terapia estándar actual era similar a la que se obtuvo en los pacientes tratados con un TIPS precoz en el citado estudio (clasificación de riesgo ChildC-C1) (9).

En esta línea, el segundo trabajo de esta tesis tuvo como objetivo una reevaluación multicéntrica internacional del pronóstico bajo tratamiento estándar de los pacientes de alto riesgo, según la definición original para la indicación de TIPS precoz, así como la exploración de criterios de riesgo alternativos (MELD19, ChildC-C1) (10). Con nuestros resultados observamos que los pacientes Child-Pugh C, independientemente de su creatinina basal, o aquellos que presentan un MELD superior o igual a 19, han de ser considerados como pacientes de alto riesgo por su alta mortalidad y ser valorados para el tratamiento con un TIPS precoz. En cambio, los pacientes Child-Pugh B, bajo el tratamiento estándar actual, tienen una mortalidad tres veces menor que los pacientes Child-Pugh C (independientemente de la presencia de hemorragia activa en la endoscopia inicial) y similar a la descrita con el uso de TIPS precoz. Por ello, los criterios para la indicación de TIPS precoz tendrían que ser reconsiderados.

Esophageal variceal bleeding is a frequent complication of portal hypertension syndrome associated with advanced stages of liver cirrhosis. Currently, the hemostatic treatment of this hemorrhage consists of the combined use of splanchnic vasoconstrictor drugs and endoscopic ligation of varicose veins, associating prophylactic antibiotic treatment which has been shown to improve the survival of these patients (1).

With this thesis, we aim to address the optimization of the standard therapy for acute variceal bleeding by refining prognostic stratification tools, with the main objective of identifying low-risk populations treated with standard therapy who could benefit of less aggressive approaches.

Among the complications after an acute bleeding, one of the most frequent is bacterial infection, which increases rebleeding index and may lead to multiple organ failure causing the death of the patient. Multiple studies prior to this thesis have shown that antibiotic prophylaxis in patients with liver cirrhosis hospitalized for acute variceal bleeding was associated with a decrease in infections and mortality. However, the increased use of broad-spectrum antibiotics has been associated with an augmented incidence of severe multi-resistant infections and other potentially serious complications associated with antibiotic use (2,3). Thus, it is not clear which should be the antibiotic of choice in the first instance, since there is controversy regarding the need to use broader antibiotics in patients with a good prognosis (4,5). A more recent study suggested that patients with better liver function (Child-Pugh A) had a very low incidence of infections and complications without antibiotic treatment (5), so adequate risk stratification in this population could help optimize the prophylaxis of these patients (5).

Thus, the objective of this first work of the thesis will be to assess the risk of infection associated with acute variceal bleeding in a large cohort of patients with liver cirrhosis, all treated with standard therapy (vasoactive drugs, endoscopic ligation and

antibiotics), with special emphasis on the identification of low-risk groups in which a de-escalation in antibiotic prophylaxis could be considered (6). Our study shows that the risk of developing a bacterial infection after acute variceal bleeding in patients with a good liver function is not always low. Patients with active alcohol intake have a significantly higher risk of infection than patients with cirrhosis of other etiologies, despite being under prophylactic treatment. Likewise, ceftriaxone is an antibiotic with greater effectiveness in reducing infections in these patients, but it does not translate into lower mortality or lower rate of hemorrhagic recurrence. Therefore, in patients with lower risk of infections, ceftriaxone could be considered restricting its use due to the risk of increasing the risk of infections by multidrug-resistant bacteria.

On the other hand, numerous studies have shown that after an acute variceal bleeding, a high percentage of patients have a recurrent bleeding, either early (in the first five days) or in the short-medium term (between five days and six weeks and up to one year). This determines a worse prognosis and a higher mortality rate. Previous studies have proposed placing a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the first 72 hours after admission in patients with Child-Pugh B and active bleeding in the initial endoscopy and in Child-Pugh C patients with less than 14 points. This therapeutic approach was shown to improve survival in this subpopulation when compared to standard therapy (6,7). However, multiple subsequent publications show that the mortality of Child-Pugh B patients treated with current standard therapy is significantly lower than that of the control arm of the Early or Pre-emptive TIPS study. Likewise, in a monocentric study of our group, it was observed that even the survival of Child-Pugh C patients with normal renal function (creatinine less than 1 mg / dl) treated with current standard therapy was similar to that obtained in patients treated with early TIPS in the aforementioned study (ChildC-C1 risk classification) (8).

Within this background, the second work of this thesis was based on an international multicentric re-evaluation of the prognosis under standard treatment of high-risk patients, according to the original definition for the indication of early TIPS, as well as the exploration of alternative risk criteria (MELD19, ChildC-C1) (10). With our

results, we observed that Child-Pugh C patients, regardless of their baseline creatinine, or those with a MELD score greater than or equal to 19, must be considered high-risk patients due to their high mortality and should be evaluated for treatment with an early TIPS. In contrast, Child-Pugh B patients, under the current standard treatment, have three times lower mortality than Child-Pugh C patients, regardless of the presence of active bleeding at first endoscopy, and similar to mortality described with use of early TIPS. Therefore, the criteria for the indication of early TIPS would have to be reconsidered.

1. INTRODUCCIÓN

LA HEMORRAGIA AGUDA POR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES AFECTOS DE CIRROSIS HEPÁTICA

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

La hemorragia aguda por varices esofágicas es una complicación frecuente relacionada directamente con el desarrollo de hipertensión portal, asociándose a fases avanzadas de la cirrosis hepática. Representa la complicación más grave de la hipertensión portal, siendo la primera causa de descompensación clínica hasta en un tercio de los pacientes, y constituye una de las causas de muerte más comunes en los pacientes con cirrosis hepática (11–13), presentando una mortalidad del 10-20% a las seis semanas. Esta mortalidad es más elevada en los pacientes con una peor función hepática (13–16).

1.2 FISIOPATOLOGÍA

La hipertensión portal es el resultado del incremento de la presión hidrostática en el interior del sistema venoso portal. Este aumento determina que el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava se eleve por encima del rango normal (de hasta 5 mmHg). Al alcanzar los 10-12 mmHg, se considerará un gradiente clínicamente significativo, porque es a partir de dichos niveles cuando pueden aparecer las complicaciones clínicas asociadas a la hipertensión portal: la ascitis, la hemorragia varicosa y la encefalopatía hepática (16,17).

Este gradiente de presión entre la vena porta y las venas suprahepáticas es directamente proporcional al flujo sanguíneo que circula por este sistema y a la resistencia que se opone a este flujo, ejercida por la vena porta y la circulación intrahepática. Así, este gradiente de presión aumentará tanto si aumenta el flujo

sanguíneo como si aumentan las resistencias vasculares en cualquier punto del territorio portal.

Una vez establecido este gradiente patológico, se desarrollará una extensa red de circulación colateral, entre la que destacan las varices esofágicas, derivando así una parte del flujo sanguíneo portal hacia la circulación sistémica, sin que esta sangre pase por el hígado y estableciendo así lo que se conoce como derivación portosistémica natural. Además, se producirá una vasodilatación esplácnica e incluso sistémica, lo cual provocará un estado circulatorio hiperkinético que incrementará el flujo sanguíneo en el territorio venoso portal, provocando que la presión portal se mantenga elevada persistentemente (18).

Para que se formen varices gastroesofágicas, el gradiente de presión portal debe elevarse por encima de 10 mmHg. Una vez formadas, crecerán gracias a un aumento de presión en su interior y por el mantenimiento de un elevado flujo sanguíneo porto-colateral.

El riesgo de hemorragia aumenta con el tamaño de las varices: del 10-15% anual en los pacientes con varices pequeñas, para aumentar al 20-30% en los que presentan varices voluminosas (18).

1.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la existencia de varices esofágicas debe hacerse mediante una fibrogastroscoopia, la cual no debe practicarse a todos los pacientes afectados de cirrosis hepática si no a aquellos que tienen un elevado riesgo de presentarlas. Estos pacientes, en los que estaría indicada la realización de una endoscopia de cribaje, serían aquellos en fase compensada y estadio Child-Pugh A que presentasen una rigidez hepática de 20 kPa o más (medida mediante elastografía hepática) y/o un recuento plaquetar de $150.000/\text{mm}^3$ o inferior (19,1). Además, debe realizarse en todos

los pacientes con disfunción hepática (clase Child-Pugh B o C) y en todos aquellos con descompensación de la enfermedad.

1.4 PROFILAXIS PRIMARIA

Las guías clínicas indican que en los pacientes con varices pequeñas pero con puntos rojos en la endoscopia, o aquellos que presenten una clase Child-Pugh C, se administrarán betabloqueantes no selectivos como profilaxis primaria de la hemorragia (propranolol, nadolol o carvedilol) (20). En aquellos en los que esta endoscopia de cribado ya muestre varices grandes, podrán administrarse betabloqueantes no selectivos o realizarse una ligadura endoscópica a pesar de que estas varices aún no hayan sangrado nunca (1).

Sin embargo, la práctica clínica actual es administrar tratamiento profiláctico a todos los pacientes con varices, independientemente del tamaño de éstas.

En la actualidad aún no está indicado el uso de betabloqueantes como tratamiento preventivo del desarrollo de varices esofágicas (20). En pacientes con cirrosis hepática compensada, que no han presentado descompensaciones previas pero que presentan una hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión portal mayor o igual a 10 mmHg en el cateterismo o estimada mediante elastografía, recuento plaquetar y diámetro esplénico) (21), estaría indicado el tratamiento con betabloqueantes para prevenir una primera descompensación, sobre todo en forma de ascitis (22).

1.5 TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El tratamiento de la hemorragia aguda por varices esofágicas se basa en reponer la volemia, conseguir la hemostasia de la lesión sangrante y la profilaxis de las complicaciones secundarias a la hemorragia (20).

1.5.1 Reponer la volemia

Para reponer la volemia, nos basaremos en los expansores plasmáticos y la transfusión de hematíes, con el objetivo de mantener una presión arterial sistólica en torno a 90 mmHg y una presión venosa central sobre 5 cmH₂O, ya que una reposición excesiva de la volemia puede agravar la hipertensión portal y reanudar la hemorragia si ésta había cesado. Así mismo, intentaremos mantener unos niveles de hemoglobina en torno a 7-8 g/dl (20).

1.5.2 Hemostasia de la lesión sangrante

Para conseguir la hemostasia de la lesión, nos basaremos en el uso combinado de fármacos vasoconstrictores de la circulación esplácnica y en la ligadura endoscópica de las varices.

Tratamiento farmacológico

Se administrarán fármacos vasoconstrictores espláncnicos (somatostatina, octreótido o terlipresina) durante los primeros 5 días, con tal de reducir el flujo sanguíneo en el sistema portal y, de esta forma, disminuir el gradiente portosistémico y la presión hidrostática dentro de la variz (20).

Tratamiento endoscópico

La ligadura endoscópica mediante bandas elásticas es el tratamiento endoscópico de elección, habiendo relegado la escleroterapia tanto por su menor riesgo de complicaciones como por su mayor eficacia (23,24,20).

Este procedimiento debería realizarse tan pronto como sea posible tras conseguir la resucitación inicial, a poder ser dentro de las primeras 12 horas del inicio del sangrado.

En el caso de las varices gástricas (IGV) y en las gastroesofágicas tipo 2 (GOV2), que se extienden hasta cardias, se recomienda el tratamiento con un adhesivo como el N-butylcyanocrylate (20).

En ausencia de contraindicaciones, se debería considerar la administración de 250 mg endovenosos de eritromicina entre media hora y dos horas antes de la endoscopia (1).

Taponamiento esofágico

Se realiza únicamente en casos de emergencia extrema en que el tratamiento médico fracasa y sólo como puente a la espera del tratamiento endoscópico. Se realiza mediante la colocación de una sonda que comprima directamente las varices. Este tratamiento no se mantendrá más de 24 horas, puesto que tiene un riesgo elevado de complicaciones graves tales como la neumonía broncoaspirativa o la rotura esofágica (1). Las prótesis esofágicas autoexpandibles son una alternativa más eficaz y segura que está substituyendo a las sondas anteriormente citadas en casos de sangrados graves y refractarios (1).

Tratamientos derivativos

La cirugía derivativa es un tratamiento muy eficaz para detener la hemorragia y prevenir nuevos episodios, ya que es el tratamiento que permite un mayor descenso de la presión portal. Pero en la actualidad es un tratamiento en desuso, prácticamente anecdótico, ya que entraña una elevada mortalidad quirúrgica al asociar una alta tasa de desarrollo de encefalopatía e insuficiencia hepáticas.

La derivación portosistémica percutánea intrahepática, conocida como TIPS, consiste en la cateterización de la vena suprahepática a través de la vena yugular interna derecha perforando luego el parénquima hepático hasta alcanzar una rama portal intrahepática, llegando así hasta la vena porta y dilatando posteriormente el

tracto parenquimatoso y las intersecciones vasculares mediante un balón de angioplastia. Para finalizar, se coloca una prótesis metálica, recubierta de PTFE, de 8-10 mm de diámetro, que hará que no colapse la comunicación portosistémica establecida a través del parénquima hepático.

Este procedimiento se utiliza como tratamiento de rescate en la hemorragia por varices esofagogástricas que no ha cesado tras tratamiento médico y endoscópico, pero también puede utilizarse para la prevención de la recidiva hemorrágica en determinado grupo de pacientes con alto riesgo de recidiva del sangrado (1,20).

La realización de un TIPS precoz, en las primeras 72 horas tras el inicio de la hemorragia, ha demostrado ser una estrategia eficaz para mejorar la supervivencia de los pacientes considerados como de alto riesgo. La definición original de “alto riesgo” para la realización de un TIPS precoz incluía a aquellos pacientes Child-Pugh B que presentaban una hemorragia activa en la endoscopia inicial y a los pacientes Child-Pugh C de menos de 14 puntos (7).

Pero desde su publicación, resultados de diferentes estudios han sugerido que los pacientes Child-Pugh B que reciben el tratamiento estándar tienen un riesgo significativamente menor de recidiva hemorrágica y/o muerte que los pacientes Child-Pugh C (8,9,69). En este contexto es necesario redefinir los criterios para identificar a los mejores candidatos a tratamiento con un TIPS precoz (1).

Diferentes alternativas han surgido para redefinir los criterios de alto riesgo para pacientes tributarios de TIPS precoz. En 2014, Reverter, et al. (70) mostraron que los pacientes con una puntuación MELD recalibrado de 19 puntos o más, tenían una mayor tasa de mortalidad (superior al 20%) y deberían ser considerados como pacientes de alto riesgo. Otro estudio de nuestro grupo sugirió que sólo los pacientes Child-Pugh C con unos valores de creatinina basal superiores o iguales a 1 mg/dl eran los que presentaban un mayor riesgo de muerte tras una hemorragia aguda por varices esofágicas (criterio ChildC-C1) (9). Incluso recientemente se ha sugerido como

alternativa estratificar el riesgo de los pacientes Child-Pugh B mediante su puntuación CLIF-C ADs (71), ya que el deterioro de la función hepática al ingreso (ACLF) aumenta la mortalidad de estos pacientes (72,73).

1.5.3 Evitar complicaciones de la hemorragia

Las principales complicaciones de una hemorragia digestiva alta en un paciente afecto de cirrosis hepática son el desarrollo de infecciones y la encefalopatía hepática. Por ello, evitarlas será crucial en el pronóstico de estos pacientes.

Profilaxis antibiótica

Los pacientes afectados de cirrosis hepática tienen un riesgo aumentado de infecciones bacterianas, siendo la incidencia de éstas respecto la población general de 4-5 veces más, además de que estas infecciones presentan una mayor severidad y mayor riesgo de desarrollo de sepsis, con su consecuente mayor mortalidad (31–35).

La probabilidad de que un paciente cirrótico desarrolle una infección bacteriana aumenta en los casos que presentan una peor función hepática, un líquido ascítico bajo en proteínas, en aquellos que hayan padecido previamente una peritonitis bacteriana espontánea, en los pacientes hospitalizados y en los que presentan una hemorragia aguda por varices esofágicas. De hecho, según series históricas, desarrollar una infección bacteriana tras una hemorragia aguda por varices esofágicas era tan frecuente que podía afectar hasta el 45-66% de los pacientes en los primeros 5-7 días tras el sangrado, conllevando a la vez un aumento de la tasa de mortalidad (36,37).

Por este motivo, el uso de profilaxis antibiótica es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de estos pacientes, habiéndose demostrado su relación con el aumento de la supervivencia por esta patología. El uso de antibióticos no sólo ha demostrado disminuir la incidencia de infecciones bacterianas, sino que también

aumenta el control de la hemorragia, disminuye el riesgo de recidiva hemorrágica y aumenta la supervivencia (20,37,38).

Hay diferentes causas por las cuales los pacientes con cirrosis hepática tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas: la progresiva disfunción que sufre su sistema inmunológico, alteraciones de la microbiota intestinal y el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal (2).

En los pacientes con cirrosis hepática, existe un desequilibrio en la homeostasis de su microbiota intestinal. Consecuencia de una alteración en la secreción ácida gástrica, una disminución de la motilidad intestinal, el déficit de determinadas enzimas biliares y antimicrobianas, así como la propia hipertensión portal, provocan que estos pacientes frecuentemente presenten sobrecrecimiento bacteriano, sobre todo en intestino delgado, el cual a su vez aumenta la translocación bacteriana y la inflamación hepática (39–43).

En los estadios avanzados de la enfermedad hepática, está aumentada la permeabilidad intestinal. Esto es consecuencia de diversos factores. Uno de ellos es la alteración en las uniones intercelulares entre las células epiteliales, provocada sobre todo por el factor de necrosis tumoral alfa, aumentado en los pacientes con enfermedad avanzada. Así mismo, las bacterias intestinales pueden interactuar más fácilmente con la superficie epitelial del intestino al existir un déficit de inmunoglobulina A, lípidos biliares y péptidos antimicrobianos (40,44–47).

Cabe destacar además que en los pacientes con abuso de alcohol hay una supresión del péptido antimicrobiano conocido como Reg3g, el cual mantiene una barrera física entre la superficie del epitelio intestinal y las bacterias intestinales (48,49). Consecuentemente, en los pacientes con abuso de alcohol será esperable una mayor tasa de infección.

La disfunción del sistema inmune provoca un estado de inmunodeficiencia adquirida, así como un persistente estado inflamatorio dada la inactivación de las células que producen citoquinas proinflamatorias y el descenso del complemento. Existe además un descenso en el número de células circulantes, sobre todo de neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B de memoria. Así mismo, los neutrófilos existentes presentan mermada su capacidad de fagocitosis y las células natural killer tienen menor actividad citotóxica. También hay una disminución del número de células hepáticas del sistema reticuloendotelial, disminuyendo así la posibilidad de controlar a la microbiota intestinal (50–54).

Las infecciones más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea, la infección del tracto urinario, la infección respiratoria, infecciones de la piel y tejidos blandos y la bacteriemia sin foco. Las bacterias Gram negativas, sobre todo las de origen intestinal, serán los gérmenes más frecuentemente aislados, pero los Gram positivos también son patógenos habituales, sobre todo en pacientes hospitalizados (3,55,56).

En diversos estudios, se demostró que las quinolonas reducían las infecciones causadas por enterobacterias en pacientes afectos de hemorragia aguda por varices esofágicas (36,37,57–59). Posteriormente, se observó que cada vez resultaban más frecuentes las infecciones producidas por cocos Gram positivos de origen extraintestinal, gérmenes que no quedaban bien cubiertos por fármacos como el norfloxacino. Así mismo, existe una tendencia al alza de la incidencia de bacterias resistentes a las quinolonas en nuestro medio. Por todo ello, se sugirió el uso de cefalosporinas de tercera generación, con espectro frente a ambos grupos de bacterias, sobre todo en pacientes con peor función hepática (56).

En la actualidad se recomienda el uso de norfloxacino oral (400 miligramos cada 12 horas durante 7 días) en los pacientes con mejor función hepática. En los pacientes con cirrosis avanzada (aquellos con ascitis, ictericia, hipoalbuminemia o encefalopatía hepática), es preferible el uso de ceftriaxona intravenosa 1 gramo al día durante 7 días,

reduciendo ésta el riesgo de infección del 26 al 11% (4,55), aunque hoy por hoy no existe evidencia de la superioridad de ésta frente a norfloxacino en términos de mortalidad o índice de recidiva hemorrágica (4,60,61). Así mismo, también se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación en aquellos con una infección reciente causada por gérmenes resistentes a las quinolonas y en aquellos que reciben quinolonas de forma profiláctica por otros motivos. En los pacientes que en los 3-6 meses previos hayan presentado alguna infección por una Enterobacteriaceae productora de betalactamasas de espectro extendido, deberá indicarse tratamiento con ertapenem (20,62).

Pero el uso universal de antibióticos no está exento de riesgos, tales como por ejemplo, el desarrollo de colitis por *Clostridium difficile* o el incremento en el número de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes (3).

Así pues, la identificación de pacientes con un bajo riesgo de desarrollo de infecciones y de complicaciones derivadas de las mismas es una estrategia a seguir en los próximos años. Ya existen estudios que abogan por no utilizar la profilaxis antibiótica en estos pacientes de forma universal. Tandon, et al (5) defienden la abstención del uso de antibióticos en pacientes Child-Pugh A, dada la baja probabilidad de infección y la baja mortalidad que presentan estos pacientes. Este mismo estudio postula que, en los pacientes Child-Pugh B, si bien el uso de antibióticos reduce el riesgo de desarrollar infecciones durante el episodio hemorrágico agudo, no mejora la supervivencia de los mismos. Otros trabajos incluso se aventuran a no recomendar el uso de antibióticos de forma universal (63,64), sobre todo en los pacientes con clase Child-Pugh A y B.

Prevención de la encefalopatía hepática

Tanto la lactulosa como la rifaximina previenen la encefalopatía hepática en los pacientes cirróticos con una hemorragia aguda por varices, aunque por el momento las guías clínicas sólo recomiendan el uso de lactulosa (1).

1.6 FACTORES PRONÓSTICOS

Tras una hemorragia aguda por varices esofágicas, a pesar de los avances que se han llevado a cabo en los últimos 20 años, la mortalidad sigue siendo muy elevada, entre un 15 y un 20% (12,13,30,65–68). Pero esta mortalidad no es homogénea y varía de manera muy significativa según la función hepática basal del paciente, siendo la supervivencia de los pacientes en clase Child-Pugh A cercana al 100% y presentando la mayor parte de las muertes los pacientes Child-Pugh C.

Estudios recientes de nuestro grupo y otros han mostrado que es posible estratificar de manera más precisa grupos de pacientes con un mayor riesgo de complicaciones y, por tanto, beneficiarios de un abordaje más agresivo. Así mismo, se puede identificar un subgrupo de pacientes de excelente pronóstico, en los que podría aplicarse un tratamiento más conservador.

En todos estos estudios, los factores pronósticos más relevantes de mortalidad en la hemorragia aguda son aquellos directamente relacionados con la función hepática al ingreso. Una clase C de Child-Pugh y un MELD igual o superior a 19 puntos, son factores de mal pronóstico validados.

Por otro lado, se ha demostrado que la presencia de un gradiente de presión portal superior a 20 mmHg en el momento del sangrado se acompaña de un mal pronóstico, ya que más del 80% de estos pacientes presentarán una hemorragia refractaria al tratamiento médico o una recidiva hemorrágica precoz (en las primeras seis semanas tras la hemorragia inicial) (1,27–30). Sin embargo, la realización de gradientes venosos hepáticos durante el sangrado no es accesible en la mayoría de centros, por lo que se ha hecho mayor énfasis en variables clínicas no invasivas.

De esta forma, se ha propuesto la presencia de hemorragia activa en la endoscopia inicial como una variable de riesgo importante, que podría identificar una subpoblación de peor pronóstico en los pacientes con clase Child-Pugh B (7). Sin

embargo, en estudios observacionales posteriores, la utilidad de esta variable ha sido puesta en cuestión (9). Otra de las variables potencialmente útiles en el momento de la hemorragia es la creatinina como variable independiente o como variable incluida en el cálculo del MELD (9). Un estudio previo de nuestro grupo sugiere que una creatinina inferior a 1 mg/dl permitiría identificar un subgrupo de pacientes de menor riesgo entre la población con clase Child-Pugh C, aunque dicha observación requeriría la validación externa.

Finalmente, existen múltiples variables pronósticas que se han mostrado consistentemente asociadas a una peor supervivencia inicial, tales como el fracaso de las medidas terapéuticas de la fase aguda (fallo del tratamiento antes del día cinco post-hemorragia) o el desarrollo de infecciones bacterianas, pero estas variables son evolutivas y no están presentes en el momento del ingreso, por lo que su uso para la estratificación pronóstica precoz y la decisión rápida sobre tratamientos agresivos es más limitado.

2. HIPÓTESIS

El tratamiento de los pacientes afectados de cirrosis hepática que sufren una hemorragia aguda por varices esofágicas puede ser optimizado según diversos factores pronósticos.

Por un lado, tras la hemorragia, el riesgo de infección bacteriana que presentan estos pacientes puede ser estratificado. Así, es posible identificar subgrupos de pacientes con muy bajo riesgo de infección que podrían beneficiarse de un tratamiento antibiótico con menor espectro o incluso no requerir estar profilaxis antibiótica. Por el contrario, también es posible identificar pacientes con un riesgo elevado de infección, tributarios de abordajes terapéuticos más agresivos.

Por otro lado, los criterios utilizados para seleccionar pacientes con hemorragia aguda por varices esofágicas susceptibles de ser tratados con un TIPS precoz no son óptimos, especialmente los que afectan a los pacientes con clase Child-Pugh B, y pueden ser mejorados con otros criterios alternativos, con tal de optimizar el tratamiento al máximo en cada subgrupo de pacientes.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es encontrar poblaciones de pacientes afectos de cirrosis hepática con diferente riesgo de complicaciones tras presentar una hemorragia aguda por varices esofágicas y, de este modo, poder estratificarlas y optimizar el tratamiento que reciban cada una de ellas.

Así, el primer objetivo secundario ha sido identificar poblaciones de bajo riesgo infeccioso en las que poder plantear, eventualmente, una desescalada en la profilaxis antibiótica, con tal de evitar o minimizar la presión antibiótica poblacional. Para ello, se ha llevado a cabo un primer trabajo (6) que ha consistido en evaluar el riesgo de infecciones y complicaciones asociadas a éstas en una cohorte amplia de pacientes afectos de cirrosis hepática que presentan una hemorragia aguda por varices esofágicas, tratados con la terapia estándar actual (fármacos vasoactivos, ligadura endoscópica y antibiótico).

El segundo objetivo secundario ha sido evaluar la validez externa de los tres criterios de estratificación de riesgo de mortalidad tras una hemorragia aguda por varices esofágicas (TIPS precoz, ChildC-C1 y MELD19) para mejorar la predicción de los pacientes candidatos a recibir un TIPS precoz en una gran cohorte de pacientes tratados con el actual tratamiento estándar, con especial interés en la reevaluación del riesgo de los pacientes Child-Pugh B con o sin hemorragia activa en la endoscopia inicial, y esto se ha llevado a cabo con un segundo trabajo observacional, multicéntrico e internacional (10).

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA HEMORRAGIA AGUDA POR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Para la elaboración de este trabajo se seleccionaron a todos los pacientes que ingresaron en nuestro centro por una hemorragia aguda secundaria a rotura de varices esofágicas entre enero de 2004 y diciembre de 2012. El seguimiento se realizó hasta las seis semanas post-hemorragia (42 días) o hasta el fallecimiento si éste tenía lugar antes de las seis semanas.

Todos los pacientes, tanto a su llegada como a lo largo de su ingreso si presentaron algún signo de infección, fueron examinados minuciosamente y a todos se les realizó una anamnesis detallada. Se practicó analítica completa con hemograma, radiografía de tórax, hemocultivos y, en caso de presentar ascitis, una paracentesis diagnóstica con recuento neutrofílico del líquido y cultivo del mismo. Estas exploraciones se ampliaron en caso de que presentaran signos clínicos de una infección en particular.

Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento, que es el estándar recomendado en la actualidad: fármacos vasoactivos (somatostatina 250 microgramos/hora durante 5 días), ligadura endoscópica en las primeras 12 horas y antibiótico profiláctico. Hasta el año 2008, el antibiótico de elección fue norfloxacino. Posteriormente, por protocolo y tras los estudios publicados entonces (4), se cambió a ceftriaxona. Así, se formaron dos cohortes consecutivas: una de 2004 a 2007, en la que todos los pacientes fueron tratados con norfloxacino 400 mg cada 12 horas vía oral o mediante sonda nasogástrica y otra de 2008 a 2012, que recibió ceftriaxona 1 gramo al día endovenoso. En ambos casos, el antibiótico se administró dentro de la primera hora desde su llegada al centro y ambos se mantuvieron un total de 7 días (excepto en casos que hubo que cambiar el antibiótico por desarrollarse una infección).

En algunos casos, para controlar la hemorragia, se requirió la colocación de una sonda de Sengstaken-Blakemore, de forma temporal y como tratamiento hasta la realización de una nueva endoscopia o de un TIPS de rescate.

Al quinto día post-hemorragia, se inició tratamiento con betabloqueantes a dosis crecientes y, a las 2-3 semanas, se practicó una segunda ligadura endoscópica para conseguir la erradicación de las varices.

4.2 CRITERIOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO (criterios TIPS precoz, ChildC-C1 y MELD19) EN EL SANGRADO POR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Este trabajo (10) es un estudio observacional, multicéntrico e internacional que analizó los datos clínicos de pacientes reclutados previamente en los diferentes centros participantes: Alberta University, Edmonton (Canadá); Ospedale Cardarelli, Nápoles (Italia); Hospital Universitari de Bellvitge y Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) (69,70,80).

Como los criterios ChildC-C1 fueron propuestos a raíz de una cohorte del Hospital Vall d'Hebron que finalizó en 2009 (9), sólo los pacientes admitidos en este centro a partir del 1 de enero de 2010 y hasta diciembre de 2014 han sido incluidos en este estudio, recogidos de forma prospectiva. Los datos del hospital de Nápoles y Bellvitge fueron recogidos de forma prospectiva entre los años 2011-2013 y 2006-2012 respectivamente. Los datos de Alberta se recogieron de forma retrospectiva y cubrían el período 2003-2009.

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio recibieron el tratamiento estándar actual: fármacos vasoactivos, antibiótico profiláctico y ligadura endoscópica de varices, considerando el uso de un TIPS únicamente como terapia de rescate en

casos en que la terapia estándar no fue suficiente para controlar el sangrado. Todos los pacientes fueron seguidos durante 42 días (6 semanas) o hasta el fallecimiento. Tanto la clase Child-Pugh como la puntuación MELD fueron calculadas en el momento del ingreso.

Los pacientes que presentaban criterios de exclusión del estudio de TIPS precoz no se incluyeron en el análisis de estratificación de riesgo: edad superior a 75 años, creatinina mayor de 3 mg/dl, clase Child-Pugh C con más de 13 puntos, presencia de carcinoma hepatocelular estadio BCLC C o D o fuera de los criterios de Milán, existencia de trombosis portal, insuficiencia cardíaca o embarazo.

Para definir los distintos tramos de riesgo en cuanto a mortalidad, para “alto riesgo” se optó por un dintel de mortalidad superior al 20%, de acuerdo con la literatura previa (9,70,80). El “bajo riesgo” se estableció en el 10%, ya que es el límite superior del intervalo de confianza del 95% en los dos primeros estudios publicados usando TIPS precoz (65,66). “Riesgo intermedio” se estableció entre el 10 y el 20%.

4.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las diferencias entre las variables categóricas fueron evaluadas mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se compararon utilizando la t-Student o la prueba de Mann-Whitney según correspondiera, siendo expresadas como medias (para variables distribuidas normalmente) o como mediana (rango intercuartílico) si no se cumplían los criterios de normalidad.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de P bilateral $<0,05$.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software PAWS Statistics (versión 19.0; SPSS Inc., Hong Kong, China).

Para el estudio del riesgo de infección, se llevó a cabo un análisis estratificado basado en la clase Child-Pugh de los pacientes, utilizando las características iniciales de los mismos como factores de riesgo mediante un análisis de regresión logística multivariada. También se utilizó dicho análisis multivariado para ajustar el efecto del antibiótico usado en el riesgo de infección, de recidiva hemorrágica y de mortalidad.

Se realizó además un análisis de supervivencia Kaplan-Meier sobre el riesgo de infección, recidiva hemorrágica y mortalidad de los pacientes del estudio según la profilaxis antibiótica que recibieron.

5. RESULTADOS

5.1 USO DE ANTIBIÓTICOS

Un total de 240 pacientes con cirrosis hepática y hemorragia aguda por varices esofágicas llegaron a nuestro centro entre enero de 2004 y diciembre de 2012. A 25 de ellos se les diagnosticó una infección concomitante a la hemorragia en el momento de su llegada o en las primeras 12 horas, y considerando que el estudio se basa en la profilaxis antibiótica, estos pacientes fueron excluidos, dejando un total de 215 pacientes para analizar.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (N= 215)		
Edad		62 (49 – 73)
Sexo (Varón) (n,%)		148 (68.8)
Etiología alcohólica (n,%)		108 (50.2)
Hepatitis C (n,%)		102 (47.4)
Infección por HIV (n,%)		13 (6.0)
Child-Pugh A/B/C (n,%)		54 (25) /102 (47) /59 (28)
Child-Pugh score		8 (6 – 10)
MELD score		13 (10 – 17)
Carcinoma hepatocelular (n,%)		33 (15.3)
Primer episodio de hemorragia varicosa (n,%)		148 (68.8)
Creatinina (mg/dL)		0.9 (0.78 – 1.2)
Albúmina (g/dL)		2.68 (2.40 – 3.0)
Bilirrubina (mg/dL)		1.61 (1.04 – 2.43)
International normalized ratio		1.65 (1.39 – 1.99)
Ascitis (n,%)		119 (55.3)
Encefalopatía (n,%)		36 (16.7)
Hemoglobina (g/dL)		8.7 (7.5 – 10.0)
Hemorragia activa en la endoscopia (n,%)		64 (29.8)
Inestabilidad hemodinámica (n,%)		76 (35.3)
Sengstaken-Blakemore (n,%)		26 (12.1)
Profilaxis antibiótica		
Norfloxacin / Ceftriaxona (n,%)		108 (50) / 107 (50)

Las variables continuas están expresadas como mediana (rango intercuartílico)

Estos 215 pacientes tenían una mediana de edad de 62 años, casi el 69% eran varones y el 50% consumían alcohol de forma habitual. El 47% eran pacientes con una infección crónica por virus de la hepatitis C. El 25% presentaban una función hepática que los clasificaba como Child-Pugh A, el 47% Child-Pugh B y el 28% Child-Pugh C. Un total de 108 pacientes recibieron norfloxacino y 107 ceftriaxona (**Tabla 1**).

Al comparar ambas cohortes (**Tabla 2**) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto la edad, el género o la presencia de carcinoma hepatocelular. Sin embargo, en el grupo tratado con norfloxacino se encontró una discreta diferencia en cuanto a la función hepática medida por la puntuación MELD, siendo ésta significativamente peor a expensas de unos mayores niveles de bilirrubina. Así mismo, en el grupo tratado con ceftriaxona, los niveles de hemoglobina resultaron algo menores y también fue mayor la presencia de inestabilidad hemodinámica. En ambos grupos, la presencia de hemorragia activa en la endoscopia inicial fue similar (30%).

Tabla 2. Comparación de las características basales de los pacientes incluidos según el antibiótico que recibieron

	Cohorte 2004-2007 NORFLOXACINO (n=108)	Cohorte 2008-2012 CEFTRIAXONA (n=107)	P*
Edad	61 (48 – 72)	63 (49 – 74)	0.18
Sexo (Varón) (n,%)	72 (66.7)	76 (71)	0.49
Etología alcohólica (n,%)	57 (52.8)	51 (47.7)	0.45
Hepatitis C (n,%)	51 (47.2)	51 (47.7)	0.94
Infección por HIV (n,%)	8 (7.4)	5 (4.7)	0.4
Child-Pugh A/B/C (n,%)	29(27) / 46(43) / 33(31)	25(24) / 56(52) / 26(24)	0.35
Child-Pugh Score	8 (6 – 10)	8 (7 – 9)	0.81
MELD score	14 (11 – 17)	12 (8 – 16)	0.02
Carcinoma Hepatocelular (n,%)	15 (13.9)	18 (16.8)	0.55
Primer episodio de hemorragia varicosa (n,%)	72 (66.7)	76 (71)	0.49
Creatinina (mg/dL)	0.93 (0.80 – 1.20)	0.87 (0.70 – 1.20)	0.07
Albúmina (g/dL)	2.70 (2.40 – 3.00)	2.67 (2.40 – 3.00)	0.95
Bilirrubina (mg/dL)	1.85 (1.20 – 2.80)	1.52 (0.96 – 2.07)	0.002
International normalized ratio	1.70 (1.40 – 1.95)	1.57 (1.33 – 2.04)	0.32
Ascitis (n,%)	59 (54.6)	60 (56.1)	0.83
Encefalopatía (n,%)	13 (12)	23 (21.5)	0.06
Hemoglobina (g/dL)	9.1 (8.02 – 10.37)	8.2 (7.0 – 9.4)	0.002
Hemorragia activa en la endoscopia (n,%)	28 (25.9)	36 (33.6)	0.22
Inestabilidad hemodinámica (n,%)	31 (28.7)	45 (42.1)	0.04
Sengstaken-Blakemore (n,%)	12 (11.1)	14 (13.1)	0.66

Las variables continuas están expresadas como mediana (rango intercuartílico).

5.1.1 Desarrollo de infecciones

Un total de 27 pacientes desarrollaron una infección durante el ingreso. Veinte de ellos estaban siendo tratados con norfloxacino y 7 con ceftriaxona ($p= 0.008$) (**Tabla 3**). Cinco pacientes desarrollaron más de una infección, dando lugar a un total de 32 infecciones.

Tabla 3. Infecciones bacterianas en los 215 pacientes con cirrosis y hemorragia aguda por varices: incidencia, tipo y bacteria aislada		
	Cohorte 2004-07 NORFLOXACINO (n = 108)	Cohorte 2008-12 CEFTRIAXONA (n = 107)
Pacientes con una infección durante el ingreso	20	7
Número total de infecciones durante el ingreso	25	7
Tipo de infección y bacteria aislada		
Peritonitis Bacteriana Espontánea	6 <i>S.pneumoniae</i> 1 Cultivos negativos 5	2 Cultivos negativos 2
Bacteriemia	6 CoNS 2 <i>S.agalactiae</i> 1 SARM 1 <i>E.coli</i> 2	1 <i>Morganella</i> sp BLEE 1
Infección Respiratoria	6 <i>K. pneumoniae</i> 1 Cultivos negativos 5	0
Infección Urinaria	4 <i>E.coli</i> 2 Cultivos negativos 2	0
Otras	3 Flebitis (cultivos negativos) 3	4 Flebitis por SARM 1 Peritonitis Secundaria por <i>E.coli</i> BLEE 1 Peritonitis Secundaria polimicrobiana 1 Colitis por <i>Clostridium difficile</i> 1

CoNS: *Staphylococcus plasmocoagulasa* negativo; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina;

BLEE: *Betalactamasas de espectro extendido*

Del total de 32 infecciones, 23 fueron diagnosticadas durante los primeros siete días de ingreso, es decir, durante el periodo en el que estaban recibiendo antibiótico profiláctico (17 bajo tratamiento con norfloxacino y 6 bajo ceftriaxona, $p= 0.014$). Dieciséis de estas infecciones se desarrollaron entre las 12 y las 48 horas de su llegada al hospital, por lo que fueron consideradas como infecciones adquiridas en la comunidad. Las otras dieciséis infecciones, desarrolladas a partir del tercer día, se consideraron como de adquisición nosocomial, y nueve de ellas tuvieron lugar más allá del séptimo día, cuando los pacientes ya no estaban bajo tratamiento antibiótico profiláctico. Estas nueve infecciones afectaron a un total de cuatro pacientes, tres del grupo norfloxacino y uno del grupo ceftriaxona.

Tal y como se muestra en la tabla 3, la peritonitis bacteriana espontánea fue la infección más prevalente, seguida por la bacteriemia y la infección respiratoria. Las bacterias Gram positivas fueron las más frecuentemente aisladas en el grupo tratado con norfloxacino, sobre todo los cocos Gram positivos. En este grupo, sólo se desarrolló una infección causada por un germen multirresistente, una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), en el día 10 post-hemorragia. A pesar de que no puedan considerarse como multirresistentes, se diagnosticaron además una bacteriemia y una infección urinaria por *E. Coli* resistentes a quinolonas (ambas una vez finalizado el tratamiento antibiótico profiláctico con norfloxacino).

En el grupo tratado con ceftriaxona, se diagnosticaron dos peritonitis bacterianas espontáneas con cultivos negativos. Otra infección resultó polimicrobiana al ser una peritonitis bacteriana secundaria a una pancreatitis. Las otras cuatro infecciones diagnosticadas fueron causadas por gérmenes multirresistentes: una flebitis por SARM, una bacteriemia por *Morganella* BLEE, una peritonitis secundaria a una hernia encarcerada con cultivo positivo para *E. Coli* BLEE y una colitis por *Clostridium difficile*, esta última desarrollada en el día 3 post-hemorragia.

En global, se diagnosticaron un total de 5 infecciones por gérmenes multirresistentes, sólo una en el grupo norfloxacino y 4 en el grupo ceftriaxona (1/25 vs 4/7, $p = 0.004$).

5.1.2 Riesgo de recidiva hemorrágica y muerte según el desarrollo de una infección bacteriana

En la **Tabla 4** observamos que los pacientes que desarrollaron una infección durante el ingreso presentaron una mayor incidencia de recidiva hemorrágica que los pacientes sin infección (9/27, 33.3% vs 29/188, 15.4%; $p = 0.02$). Así, de los nueve pacientes con recidiva hemorrágica e infección, cinco pertenecían al grupo norfloxacino y cuatro al grupo ceftriaxona (5/20, 25% vs 4/7, 57%; $p = 0.17$). Así mismo, estos pacientes infectados, presentaron una mayor mortalidad a las 6 semanas (7/27, 25.9% vs 21/188, 11.2%, $p = 0.03$). Cinco pacientes bajo tratamiento con norfloxacino y dos bajo ceftriaxona (5/20, 25% vs 2/7, 29%; $p = 0.85$).

Tabla 4. Comparación de la mortalidad y la recidiva del sangrado a las 6 semanas post-hemorragia en los pacientes de estudio según si padecieron una infección o no durante el ingreso.			
	INFECTADOS	NO INFECTADOS	P*
MORTALIDAD A LAS 6 SEMANAS	7/27 (25.9%)	21/188 (11.2%)	0.03
Child-Pugh A	0/3	1/51	1
Child-Pugh B	3/13	7/89	0.1
Child-Pugh C	4/11	13/48	0.5
RECIDIVA HEMORRÁGICA A LAS 6 SEMANAS	9/27 (33.3%)	29/188 (15.4%)	0.02
Child-Pugh A	1/3	4/51	0.3
Child-Pugh B	3/13	18/89	0.8
Child-Pugh C	5/11	7/48	0.02

* Comparación Infectados vs No Infectados

5.1.3 Norfloxacin vs Ceftriaxona

En la **Tabla 5** podemos observar que la diferencia entre el número de infecciones en el grupo de pacientes bajo tratamiento con norfloxacin respecto el grupo tratado con ceftriaxona resultó significativa (18.5% vs 6.5%, $p = 0.008$).

Tabla 5. Comparación del desarrollo de infecciones, la mortalidad y la recidiva del sangrado a las 6 semanas post-hemorragia en los pacientes de estudio según si recibieron tratamiento profiláctico con Norfloxacin o Ceftriaxona.				
	COHORTE TOTAL (n = 215)	NORFLOXACINO (n = 108)	CEFTRIAXONA (n = 107)	P*
INFECCIÓN	27/215 (12.6%)	20 (18.5%)	7 (6.5%)	0.008
Child-Pugh A	3/54 (5.6%)	2/29 (6.9%)	1/25 (4%)	1
Child-Pugh B^a	13/102 (12.7%)	9/46 (19.6%)	4/56 (7.1%)	0.06
Child-Pugh C^{b, c}	11/59 (18.6%)	9/33 (27.3%)	2/26 (7.7%)	0.05
Child-Pugh B+C	24/161 (14.9%)	18/79 (22.8%)	6/82 (7.3%)	0.006
MORTALIDAD A LAS 6 SEMANAS	28/215 (13%)	15 (13.9%)	13 (12.1%)	0.7
Child-Pugh A	1/54 (1.8%)	1/29 (3.4%)	0/25	1
Child-Pugh B^d	10/102 (9.8%)	3/46 (6.5%)	7/56 (12.5%)	0.1
Child-Pugh C^{e, f}	17/59 (28.8%)	11/33 (33.3%)	6/26 (23.1%)	0.4
Child-Pugh B+C	27/161 (16.8%)	14/79 (17.7%)	13/82 (15.8%)	0.7
RECIDIVA HEMORRÁGICA A LAS 6 SEMANAS	38/215 (17.7%)	19 (17.6%)	19 (17.8%)	0.97
Child-Pugh A	5/54 (9.3%)	4/29 (13.8%)	1/25 (4%)	0.4
Child-Pugh B^g	21/102 (20.6%)	7/46 (15.2%)	14/56 (25%)	0.2
Child-Pugh C^{h, i}	12/59 (20.3%)	8/33 (24.2%)	4/26 (15.4%)	0.4
Child-Pugh B+C	33/161 (20.5%)	15/79 (19%)	18/82 (22%)	0.6

* Comparación Norfloxacin vs Ceftriaxona

Comparación cohortes totales:

Infección: ^a $p = 0.15$ B vs A; ^b $p = 0.31$ C vs B; ^c $p = 0.035$ C vs A

Mortalidad: ^d $p = 0.06$ B vs A; ^e $p = 0.002$ C vs B; ^f $p < 0.001$ C vs A

Recidiva hemorrágica: ^g $p = 0.07$ B vs A; ^h $p = 0.97$ C vs B; ⁱ $p = 0.10$ C vs A

De forma global, se observó que los pacientes con peor función hepática eran los que tenían más riesgo de infección (Child-Pugh A 5.6% vs Child-Pugh B 12.7% vs Child-Pugh C 18.6%; MELD < 19 11.6% vs MELD ≥ 19 16.7%), aunque sólo se alcanzó la significación estadística al comparar a los pacientes Child-Pugh A con los Child-Pugh C (5.6% vs 18.6%, $p = 0.035$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de infección de pacientes por cada grupo de Child-Pugh según el antibiótico recibido, aunque en términos absolutos los pacientes Child-Pugh B tratados con norfloxacino presentaron casi tres veces más riesgo infeccioso que los tratados con ceftriaxona y, los Child-Pugh C, tres veces y media más.

Cuando sólo tuvimos en cuenta a los pacientes con mala función hepática (Child-Pugh B y C conjuntamente), la ceftriaxona sí mostró superioridad estadística frente a norfloxacino en cuanto a riesgo de infección (22.8% vs 7.3%, $p = 0.006$).

No existieron diferencias entre los pacientes tratados con norfloxacino y los tratados con ceftriaxona en cuanto a la mortalidad a las 6 semanas (13.9% vs 12.1%, $p=0.70$), ni en cuanto al riesgo de recidiva hemorrágica (17.6% vs 17.8%, $p=0.97$), incluso cuando los resultados se ajustaron según la función hepática.

En la **Figura 1** se representa un análisis de Kaplan-Meier sobre el riesgo de infección (panel A), recidiva hemorrágica (panel B) y mortalidad (panel C) de los pacientes del estudio según si la profilaxis que recibieron resultó ser ceftriaxona o norfloxacino.

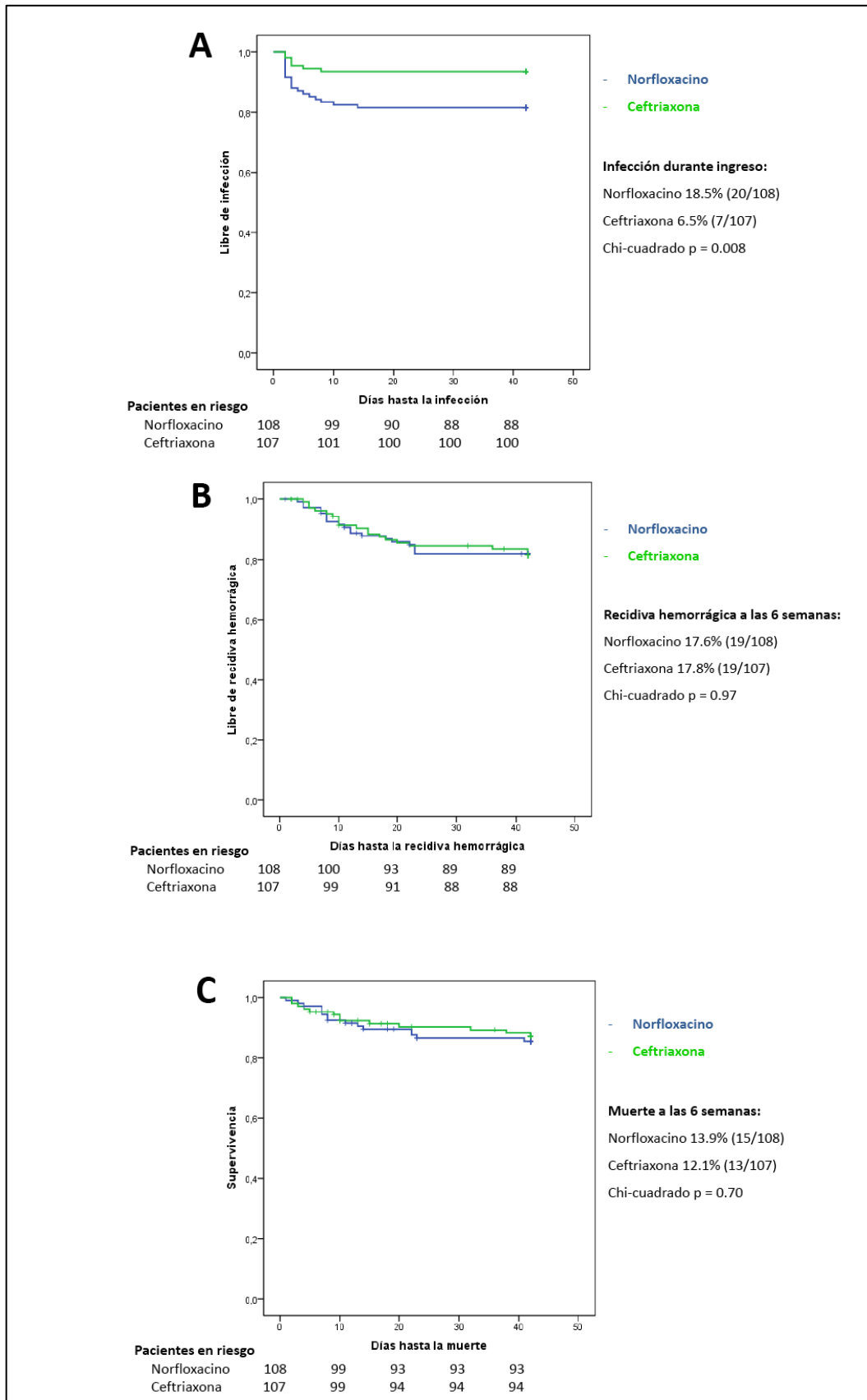


Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier sobre el riesgo de infección (A), recidiva hemorrágica (B) y mortalidad (C) de los pacientes según si la profilaxis recibida fue ceftriaxona o norfloxacin.

5.1.4 Factores de riesgo de infección

En la **Tabla 6** se presenta la prevalencia de infección según las características basales de los pacientes en cada grupo de profilaxis antibiótica.

En ninguna de las etiologías se observaron diferencias en cuanto al riesgo de infección según se utilizase norfloxacino o ceftriaxona. Tampoco en los pacientes con consumo activo de alcohol ni en los abstinentes.

En los pacientes en los que se había desarrollado ascitis, encefalopatía o presentaban una bilirrubina superior a 3 mg/dl, se observó un menor riesgo de infección en los tratados con ceftriaxona.

Tabla 6. Comparación entre cohortes de la incidencia de infección según las características basales de los pacientes				
	Cohorte total	NORFLOXACINO	CEFTRIAXONA	
	n infección/ N características basales (%)	n infección/ N características basales (%)	n infección/ N características basales (%)	P*
Cirrosis alcohólica	23/108 (21.3)	16/57 (28.1)	7/51 (13.7)	0.07
Hepatitis C	7/102 (6.9) ^a	6/51 (11.8)	1/51 (2.0)	0.11
Consumo activo de alcohol	15/63 (23.8)	11/33 (33.3)	4/30 (13.3)	0.08
Abstinentes	12/152 (7.9) ^b	9/75 (12)	3/77 (4)	0.06
Ascitis	22/119 (18.5)	16/59 (27.1)	6/60 (10)	0.02
Encefalopatía	5/36 (13.9)	5/13 (38.5)	0/23 (0.0)	0.003
Bilirrubina > 3 mg/dL	8/34 (23.5)	8/21 (38.1)	0/13 (0.0)	0.01
MELD < 19	20/173 (11.6)	14/87 (16.1)	6/86 (7.0)	0.06
MELD ≥ 19	7/42 (16.7) ^c	6/21 (28.6)	1/21 (4.8)	0.09
Hemorragia activa	12/64 (18.7)	9/28 (32.1)	3/36 (8.3)	0.015

* Comparación Norfloxacino vs. Ceftriaxona

^a p = 0.003 Hepatitis C vs Etiología alcohólica

^b p = 0.008 Consumo activo de alcohol vs Abstinencia

^c p = 0.37 MELD < 19 vs MELD ≥ 19

En el caso de los pacientes con un MELD superior o igual a 19, los pacientes tratados con norfloxacino presentaron casi seis veces un mayor riesgo de infección que los tratados con cefalosporinas, aunque no se alcanzó la significación estadística (28.6% vs 4.8%, $p = 0.09$).

En los pacientes que presentaban una hemorragia activa en la endoscopia inicial, también se demostró superioridad de la ceftriaxona frente a norfloxacino, disminuyendo ésta el riesgo de infección (32.1% vs 8.3%, $p = 0.015$). A pesar de ello, no se observó un aumento de la supervivencia (mortalidad a las 6 semanas de 10.7% vs 13.9%, $p = 1$).

Por otro lado, los pacientes con cirrosis alcohólica mostraron un mayor riesgo de infección que aquellos con cirrosis cuya etiología no era alcohólica (23/108, 21.3% vs 4/107, 3.7%; $p < 0.001$), siendo este riesgo hasta tres veces mayor que en los pacientes afectados de cirrosis secundaria a infección crónica por hepatitis C (21.3% vs 6.9%, $p = 0.003$). A pesar de este mayor riesgo infeccioso, no mostraron una mortalidad ni un índice de recidiva hemorrágica superior ($p = 0.7$ en ambos casos).

Así mismo, los pacientes que tenían un consumo activo de alcohol también mostraron mayor riesgo de infección que los pacientes que se encontraban abstinentes (23.8% vs 7.9%, $p = 0.008$), pero no así una mayor mortalidad ni tasa de recidiva hemorrágica.

En el caso de los pacientes con cirrosis por alcohol y con consumo activo del mismo, que recibieron tratamiento con norfloxacino, el riesgo infeccioso alcanzó el 33.3%, mientras que en el grupo tratado con ceftriaxona fue del 13.3%, pero sin llegar a mostrar significación estadística ($p = 0.08$).

En la **Figura 2** se muestra el riesgo de infección bacteriana tras una hemorragia aguda por varices según la etiología alcohólica o no y la clasificación de Child-Pugh.

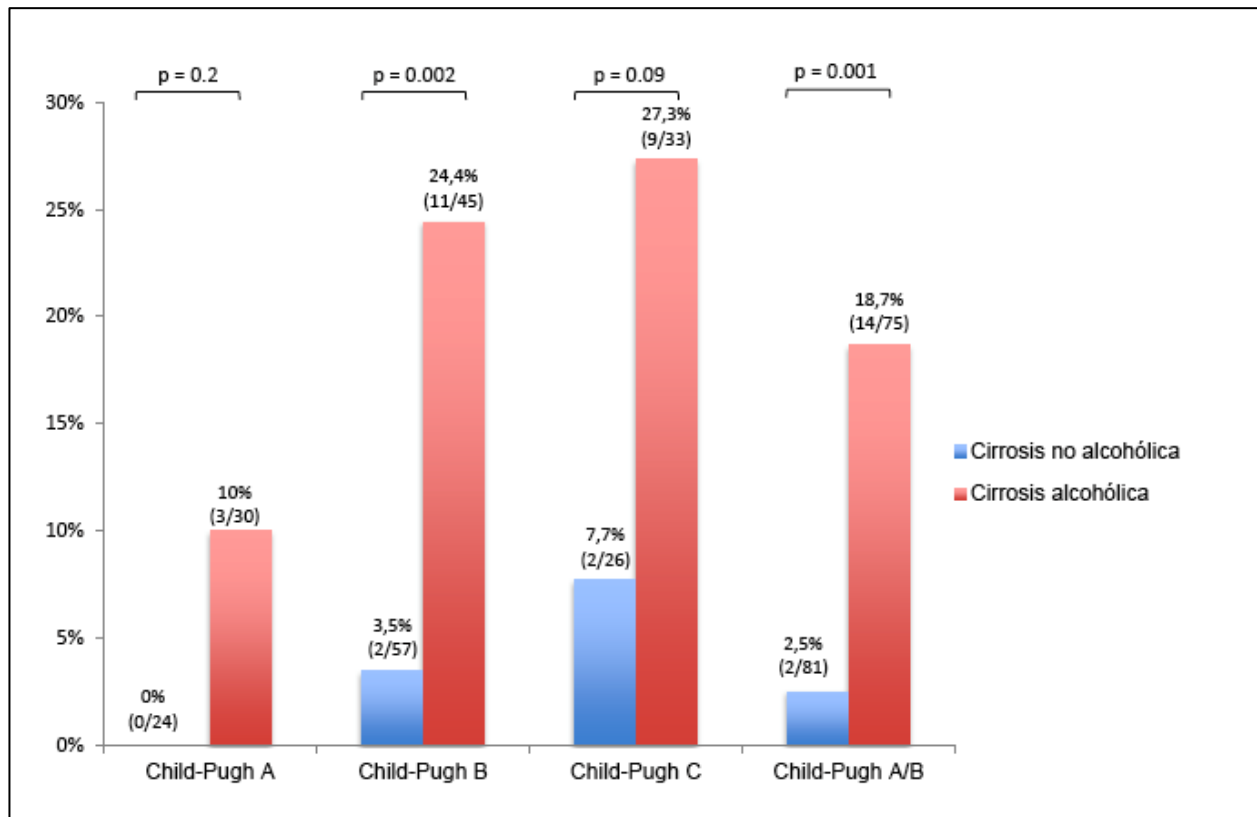


Figura 2. Riesgo de infección bacteriana tras una hemorragia aguda por varices esofágicas según la etiología de la cirrosis y su clasificación Child-Pugh.

Los pacientes con cirrosis alcohólica y clase Child-Pugh A/B, en su conjunto, mostraron un mayor riesgo de infección comparados con los pacientes con cirrosis de otras etiologías (18.7% vs 2.5%, $p = 0.001$).

Si los observamos por separado, en el grupo de pacientes Child-Pugh A, únicamente fueron diagnosticadas un total de tres infecciones, siendo las tres en pacientes afectados de cirrosis de etiología alcohólica y con una ingesta alcohólica activa. Dos de estos pacientes estaban recibiendo profilaxis antibiótica con norfloxacino y presentaron fiebre sin foco con hemocultivos positivos para *E. Coli* y *Enterococcus* sp., por lo que se cambió el tratamiento a ceftriaxona. El tercer paciente, que había recibido profilaxis antibiótica con ceftriaxona, tuvo una neumonía en el día 8 post-hemorragia, es decir, un día tras la suspensión del tratamiento con ceftriaxona y se indicó meropenem. Los cultivos resultaron negativos. Ninguno de los tres pacientes presentó una recidiva hemorrágica o falleció en las seis semanas post-hemorragia.

En los pacientes Child-Pugh B, se observó que los que padecían cirrosis de etiología alcohólica tenían un riesgo de infección del 24.4%, mientras que los pacientes con cirrosis de otro origen mostraban un porcentaje de infección del 3.5% ($p = 0.002$).

Si clasificamos estos pacientes en relación con su consumo actual de alcohol encontramos, como ya hemos dicho y según vemos en la **Figura 3**, que los tres pacientes Child-Pugh A que presentaron una infección tenían un consumo activo, siendo nula la prevalencia de infección en los abstinentes de este grupo (0/40 vs 3/14, $p = 0.015$).

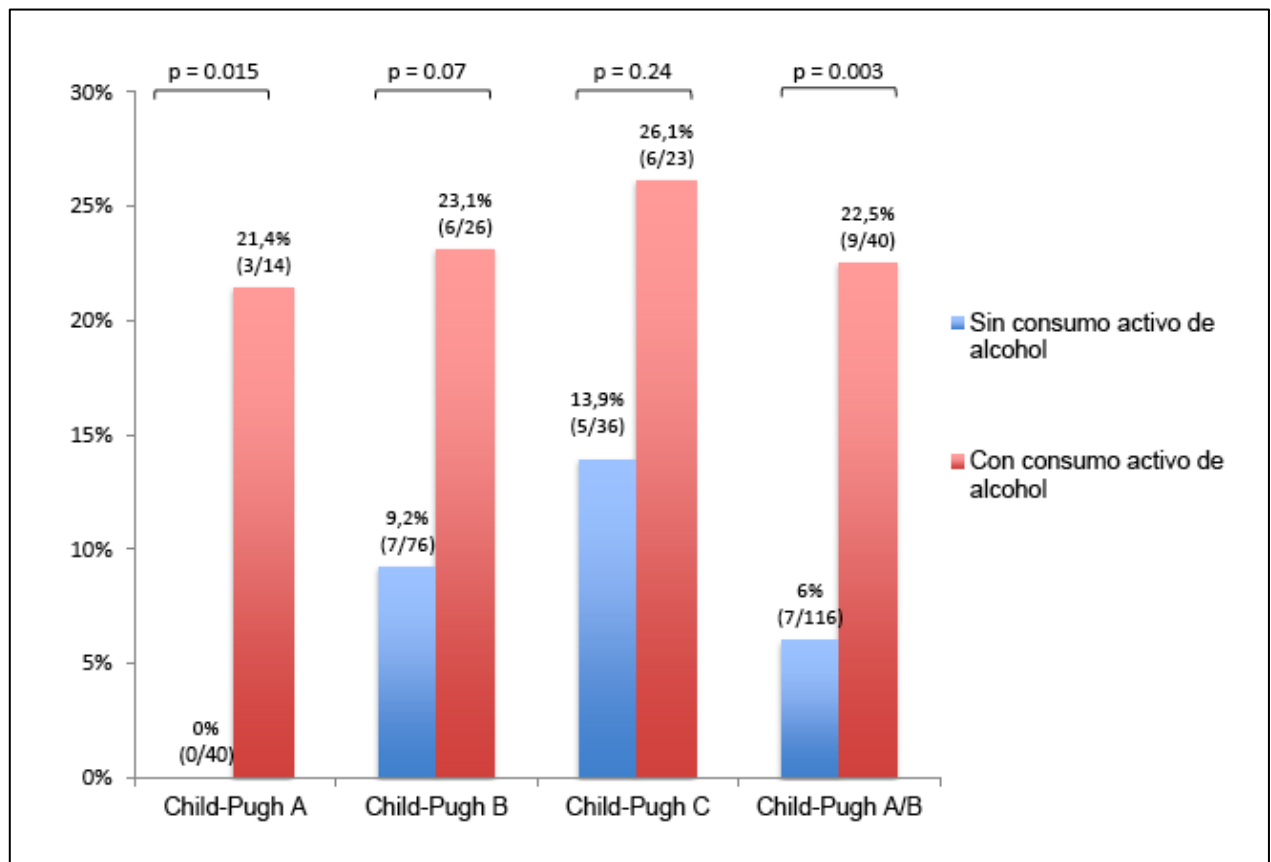


Figura 3. Riesgo de infección bacteriana tras una hemorragia aguda por varices esofágicas según el consumo activo de alcohol.

Entre los pacientes Child-Pugh B, se infectaron 7 de los 76 pacientes abstinentes, mientras que entre los 26 pacientes que consumían alcohol de forma habitual se diagnosticaron seis infecciones, de forma que los que presentaban un

consumo activo tenían un riesgo 2.5 veces mayor de sufrir una infección, aunque esto no alcanzó la significación estadística (9.2% vs 23.1%, $p = 0.07$). Si tenemos en cuenta los pacientes Child-Pugh A y B en su conjunto, sí observamos que los pacientes con un consumo activo mostraban un mayor riesgo de infección (6% vs 22.5%, $p = 0.003$).

En los pacientes de alto riesgo (Child-Pugh C) la tendencia es la misma que en el resto de clases, con mayor riesgo infeccioso tanto en los pacientes con cirrosis alcohólica como en los pacientes con consumo activo de alcohol. Así, los pacientes que padecen una cirrosis cuya etiología es el alcohol, observamos que presentan un riesgo casi cuatro veces mayor de padecer una infección (7.7% vs 27.3%), pero sin alcanzar la significación estadística ($p = 0.09$). En el caso de los pacientes con consumo activo, objetivamos también el doble de incidencia de infección que en los pacientes abstinentes (13.9% vs 26.1%, $p = 0.24$), pero una vez más sin diferencias estadísticamente significativas.

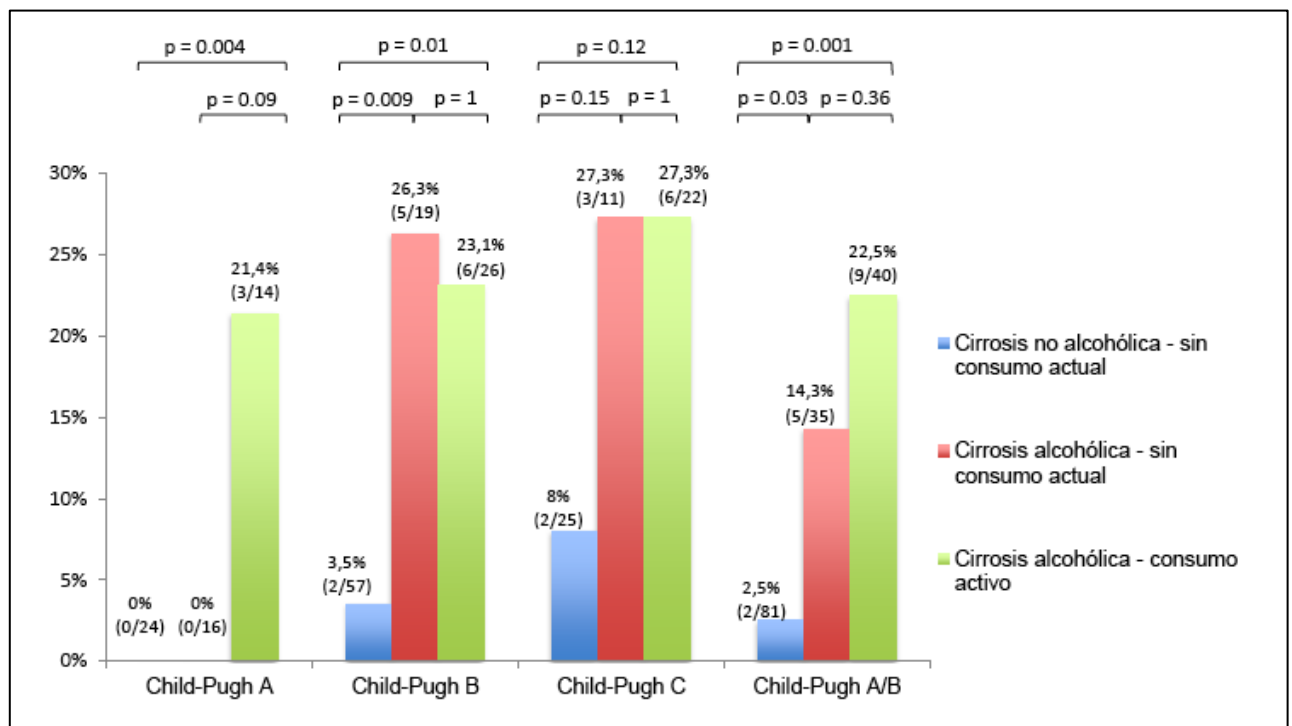


Figura 4. Riesgo de infección bacteriana tras una hemorragia aguda por varices esofágicas según la etiología de la cirrosis y el consumo activo de alcohol.

Tal y como hemos descrito anteriormente, en el grupo de pacientes Child-Pugh A sólo se produjeron infecciones en pacientes afectados de cirrosis alcohólica. Al observar la **Figura 4**, además, observamos que estas infecciones sólo afectaron a los pacientes que además de una etiología alcohólica de la cirrosis, tenían un consumo activo de alcohol en el momento de la hemorragia, sin producirse ninguna infección si en el momento del sangrado se encontraban abstinentes (0/16). El número de infecciones fue tan reducido en este grupo, que las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Tanto en el grupo de pacientes Child-Pugh B como en el grupo Child-Pugh C, no se observaron grandes diferencias entre los pacientes afectados de cirrosis alcohólica que presentaban un consumo activo y los abstinentes. En los pacientes Child-Pugh B, se produjeron 2 infecciones entre los 57 afectados de cirrosis no alcohólica (3.5%). En el caso de pacientes con cirrosis de etiología alcohólica, se produjeron un total de 5 infecciones en el grupo abstinentes y 6 en el grupo con consumo activo (5/19, 26.3% vs 6/26, 23.1%, $p = 1$). En los pacientes Child-Pugh C y con cirrosis alcohólica, se produjeron 3 infecciones entre los abstinentes y 6 entre los consumidores activos (3/11, 27.3% vs 6/22, 27.3%, $p = 1$).

Finalmente, en las **Tablas 7 y 8** observamos que el mayor riesgo infeccioso que presentaron los pacientes con cirrosis de etiología alcohólica no se asoció con una mayor mortalidad (12% vs 14%, $p = 0.67$), ni con un mayor índice de recidiva hemorrágica (16.7% vs 18.7%, $p = 0.7$). El consumo activo de alcohol tampoco se asoció con una mayor mortalidad global (11.1% vs 13.8%, $p = 0.6$), ni con un mayor riesgo de recidiva hemorrágica (12.7% vs 19.7%, $p = 0.21$). Los mismos resultados se obtuvieron cuando se ajustó a los pacientes según su función hepática, aunque el escaso número de eventos en los pacientes no considerados de alto riesgo limitó los resultados obtenidos.

Tabla 7. Comparación de la mortalidad y la recidiva del sangrado a las 6 semanas post-hemorragia en los pacientes de estudio según la etiología de la cirrosis.

	CIRROSIS ALCOHÓLICA	CIRROSIS NO ALCOHÓLICA	P
MORTALIDAD A LAS 6 SEMANAS	13/108 (12%)	15/107 (14%)	0.67
Child-Pugh A	0/30	1/24	0.4
Child-Pugh B	7/45	3/57	0.1
Child-Pugh C	6/33	11/26	0.05
RESANGRADO A LAS 6 SEMANAS	18/108 (16.7%)	20/107 (18.7%)	0.7
Child-Pugh A	3/30	2/24	1
Child-Pugh B	9/45	12/57	0.9
Child-Pugh C	6/33	6/26	0.6

Tabla 8. Comparación de la mortalidad y la recidiva del sangrado a las 6 semanas post-hemorragia en los pacientes de estudio según si consumían o no alcohol de forma activa.

	CONSUMIDORES DE ALCOHOL	ABSTINENTES	P
MORTALIDAD A LAS 6 SEMANAS	7/63 (11.1%)	21/152 (13.8%)	0.6
Child-Pugh A	0/14	1/40	1
Child-Pugh B	2/26	8/76	1
Child-Pugh C	5/23	12/36	0.34
RESANGRADO A LAS 6 SEMANAS	8/63 (12.7%)	30/152 (19.7%)	0.21
Child-Pugh A	1/14	4/40	1
Child-Pugh B	3/26	18/76	0.19
Child-Pugh C	4/23	8/36	0.65

5.2 CRITERIOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO: criterios TIPS precoz, ChildC-C1 y MELD19

Un total de 915 pacientes fueron incluidos inicialmente. Once pacientes fueron excluidos porque no se disponía del dato de mortalidad a las 6 semanas, dejando un total de 904 pacientes para analizar (288 de Nápoles, 269 de Alberta, 215 de Bellvitge y 132 de Vall d'Hebron).

En la **Tabla 9** se pueden ver las características basales de los pacientes. El 70% fueron varones, con una mediana de edad de 59 años. La causa más frecuente de cirrosis fue la infección crónica por VHC (38%), seguida por la etiología alcohólica (35%), coexistiendo las dos causas en el 12.4% de los casos. Aproximadamente la mitad de los pacientes (53%) presentaban una clase Child-Pugh B, siendo Child-Pugh A el 19% y Child-Pugh C el 27%. La mediana de puntuación MELD fue de 14 puntos. El 36.4% de los pacientes presentaba una hemorragia activa en la endoscopia inicial (este dato no estaba disponible para la cohorte de Alberta). Un total de 89 pacientes requirieron una endoscopia de rescate (9.8%) y 33 (3.7%) requirieron un TIPS de rescate por sangrado incontrolable. En los centros que participaron, no se realizó ningún TIPS precoz. La mortalidad global a las seis semanas del total de 904 pacientes resultó del 18.5% (167 de 904; 95% CI, 16.0 - 21.0).

Tabla 9. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (N= 904)

Edad	59 (50 – 70)
Sexo (Varón) (n,%)	633/904 (70)
Etiología (n, %)	
<i>Alcohólica</i>	312/903 (34.6)
<i>Vírica</i>	347/903 (38.4)
<i>Vírica + Alcohol</i>	112/903 (12.4)
<i>Otras</i>	132/903 (14.6)
Child-Pugh (n, %)	
A	169/872 (19.4)
B	464/872 (53.2)
C	239/872 (27.4)
Child B con hemorragia activa (n, %)	127/749 (37)
Child-Pugh score	8 (7 – 10)
MELD score	14 (10 – 18)
Primer episodio de hemorragia varicosa (n,%)	602/904 (66.6)
Profilaxis previa para la recidiva hemorrágica (n, %)	175/463 (37.8)
<i>Betabloqueantes/ligadura/ambas (%)</i>	75.6/9.8/14.6
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.72 – 1.22)
Albúmina (g/dL)	2.8 (2.40 – 3.1)
Bilirrubina (mg/dL)	1.66 (1.0 – 3.04)
INR	1.42 (1.24 – 1.70)
Ascitis (n,%)	546/904 (60)
Encefalopatía (n,%)	151/904 (16.7)
Hemoglobina (g/dL)	8.4 (7.1 – 10.0)
Trombosis portal (n, %)	98/627 (15.6)
Carcinoma hepatocelular (n, %)	148/901 (16.4)
Sengstaken-Blakemore (n,%)	38/904 (4.2)
Fármacos vasoactivos (n, %)	
<i>Somatostatina</i>	627/866 (72.4)
<i>Terlipresina</i>	8/866 (0.9)
<i>Octreótido</i>	231/866 (26.7)
Profilaxis antibiótica (n, %)	
<i>Quinolonas</i>	108/819 (13.2)
<i>Cefalosporinas 3ª generación</i>	694/819 (84.7)
<i>Otros</i>	17/819 (2.1)
Endoscopia de rescate (n, %)	89/904 (9.8)
TIPS de rescate (n, %)	33/904 (3.7)

Las variables continuas están expresadas como mediana (rango intercuartílico)

5.2.1 Riesgo de Mortalidad

Tras la inclusión inicial, 238 pacientes fueron excluidos del análisis por presentar uno o más criterios de exclusión para TIPS precoz y 143 más fueron excluidos ya que presentaban una clase Child-Pugh B y no se disponía de información sobre el sangrado activo en la endoscopia inicial o no se podía calcular el MELD por falta de algún dato. Finalmente, resultó una cohorte de 523 pacientes para análisis del riesgo de mortalidad (**Figura 5**).

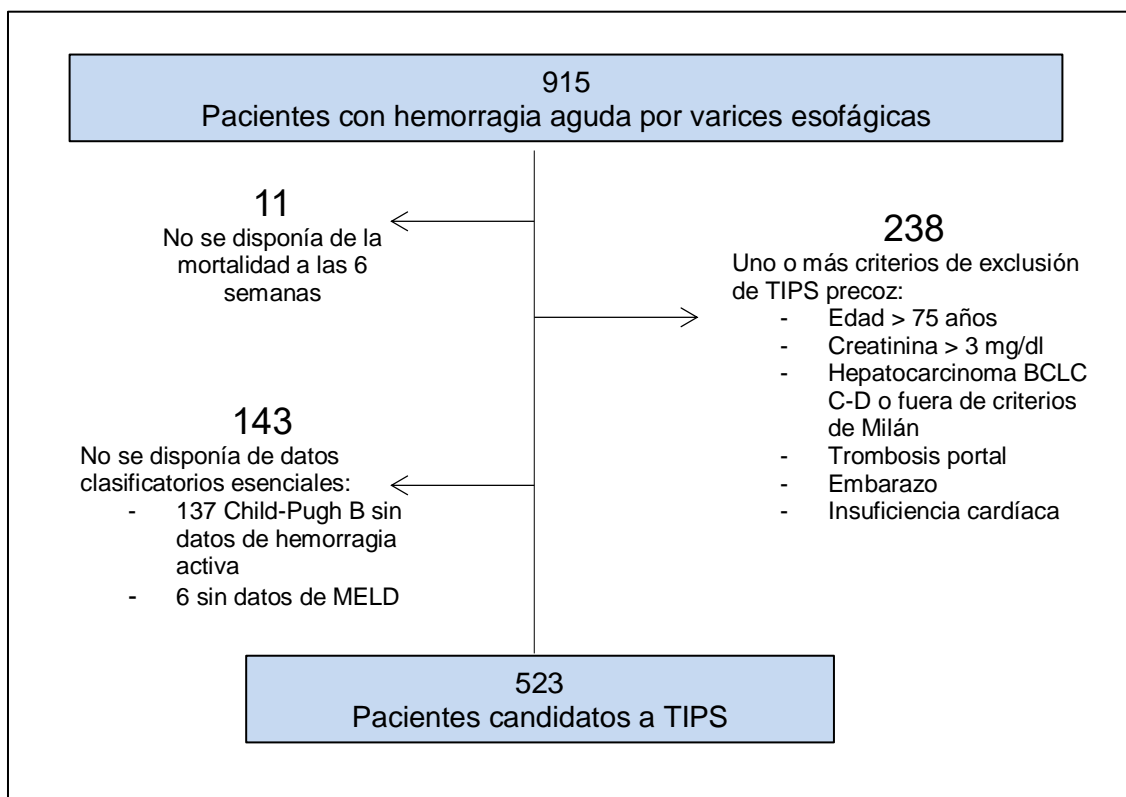


Figura 5

La cohorte final de 523 pacientes está representada en la **Tabla 10**. En ella, observamos que no se produjeron diferencias en cuanto a las características basales de la cohorte inicial. La gran mayoría de pacientes fueron varones, con una edad mediana de 56 años. El alcohol y la infección por VHC fueron las etiologías más frecuentes de la cirrosis, o la combinación de ambas. Aproximadamente el 40% presentaban una clase Child-Pugh B. La mediana de puntuación MELD fue de 14 puntos. En esta cohorte final, la mortalidad global resultó del 17.2% (90 de 523; 95%

IC, 14.0 – 20.4). La mortalidad en los pacientes con sangrado incontrolable que requirieron un TIPS de rescate fue muy similar (17.6%).

Tabla 10. Características basales y tratamiento de los pacientes incluidos finalmente en el estudio para análisis del riesgo (N= 523)	
Edad	56 (48 – 65)
Sexo (Varón) (n, %)	379 (72.5)
Etiología (n, %)	
<i>Alcohólica</i>	204 (39.0)
<i>Vírica</i>	194 (37.1)
<i>Vírica + Alcohol</i>	69 (13.2)
<i>Otras</i>	56 (10.7)
Child-Pugh (n, %)	
A	135 (25.8)
B	214 (40.9)
C	174 (33.3)
Child B con Hemorragia activa (n, %)	77/214 (36.0)
Child-Pugh score	8 (6 – 10)
MELD score	14 (10 – 19)
Primer episodio de hemorragia varicosa (n, %)	352 (67.3)
Profilaxis previa para la recidiva hemorrágica (n, %)	113/302 (21.6)
<i>Betabloqueantes/ligadura/ambas (%)</i>	73.8/9.8/16.4
Creatinina (mg/dL)	0.87 (0.70 – 1.15)
Albúmina (g/dL)	2.80 (2.50 – 3.10)
Bilirrubina (mg/dL)	1.71 (1.05 – 3.33)
INR	1.45 (1.24 – 1.74)
Ascitis (n, %)	283 (54.1)
Encefalopatía (n, %)	85 (16.3)
Hemoglobina (g/dL)	8.5 (7.0 – 10.2)
Hemorragia activa en la endoscopia (n, %)	141/420 (33.6)
Carcinoma hepatocelular (n, %)	55 (10.5)
Sengstaken-Blakemore (n, %)	26 (5.0)
Fármacos vasoactivos (n, %)	
<i>Somatostatina</i>	416 (81.9)
<i>Terlipresina</i>	4 (0.8)
<i>Octreótido</i>	88 (17.3)
Profilaxis antibiótica (n, %)	
<i>Quinolonas</i>	53 (10.1)
<i>Cefalosporinas 3ª generación</i>	459 (87.8)
<i>Otros</i>	11 (2.1)
Endoscopia de rescate (n, %)	45 (8.6)
TIPS de rescate (n, %)	17 (3.3)

Las variables continuas están expresadas como la mediana (rango intercuartílico)

Según la clase Child-Pugh y considerando sólo los 523 pacientes que podrían ser candidatos a un TIPS precoz, la mortalidad a las seis semanas la podemos ver en la **Tabla 11**, siendo muy baja en los pacientes Child-Pugh A (2.2%; 3 de 135; 95% IC, - 0.3 a 4.7). En cambio, la mortalidad en los pacientes Child-Pugh B, comparada con los de clase A, fue significativamente mayor (11.7%, 25 de 214; 95% CI; 7.4 – 16; p = 0.002) y esta mortalidad fue tres veces menor que la encontrada en los pacientes Child-Pugh C (35.6%, 62 de 174; 95% IC; 28.5 – 42.7; p < 0.001).

Tabla 11. Mortalidad a las 6 semanas en la cohorte final para análisis del riesgo en pacientes candidatos a TIPS precoz (N = 523)	
	Mortalidad a 6-semanas
Clase Child-Pugh	
A	2.2% (3/135)
B	11.7% (25/214)
Sin sangrado activo	11.7% (16/137)
Con sangrado activo	11.7% (9/77)
C	35.6% (62/174)
Early-TIPS^a	
Bajo Riesgo	7.0% (19/272)
Alto Riesgo	28.3% (71/251) ^d
MELD19^b	
Bajo Riesgo	8.1% (32/397)
Alto Riesgo	46% (58/126) ^d
ChildC-C1^c	
Bajo Riesgo	10.9% (48/442)
Alto Riesgo	51.9% (42/81) ^d

Criterios de exclusión para TIPS precoz: edad mayor de 75 años, creatinina mayor a 3 mg/dl, Child-Pugh mayor de 13 puntos, hepatocarcinoma BCLC C o D o fuera de los criterios de Milan, trombosis portal, embarazo o fallo cardíaco.

^a Bajo Riesgo: Child-Pugh A y Child-Pugh B sin hemorragia activa en la endoscopia inicial; Alto riesgo: Child-Pugh B con hemorragia activa en la endoscopia inicial y Child-Pugh C.

^b Bajo Riesgo: MELD < 19 al ingreso; Alto riesgo: MELD ≥ 19 al ingreso.

^c Bajo Riesgo: Child-Pugh A o B y Child-Pugh C con Creatinina < 1 mg/dl; Alto riesgo: Child-Pugh C con Creatinina ≥ 1 mg/dl.

^d p < 0.001 bajo vs alto riesgo tanto en criterio Early-TIPS como en criterio MELD19 y en ChildC-C1.

La presencia de sangrado activo en la endoscopia inicial no confirió mayor riesgo en el grupo de pacientes Child-Pugh B, siendo del 11.7% presentasen hemorragia activa o no ($p = 1$).

Se realizó un análisis de sensibilidad con tal de analizar la mortalidad a seis semanas de los pacientes Child-Pugh B de la cohorte de Alberta, los cuales fueron excluidos previamente dado que no se disponía del dato sobre el estado del sangrado en la endoscopia inicial. En esta subcohorte, la mortalidad resultó baja, del 6.6% (7 de 106; 95% IC, 1.9 – 11.3) y no fue diferente del resto de centros participantes ($p = 0.22$).

En la **Figura 6** se muestran los diferentes grupos de pacientes según su riesgo de mortalidad. Así encontramos pacientes con bajo riesgo: < 10% de mortalidad; riesgo intermedio: 10-20% de mortalidad; alto riesgo: > 20% de mortalidad.

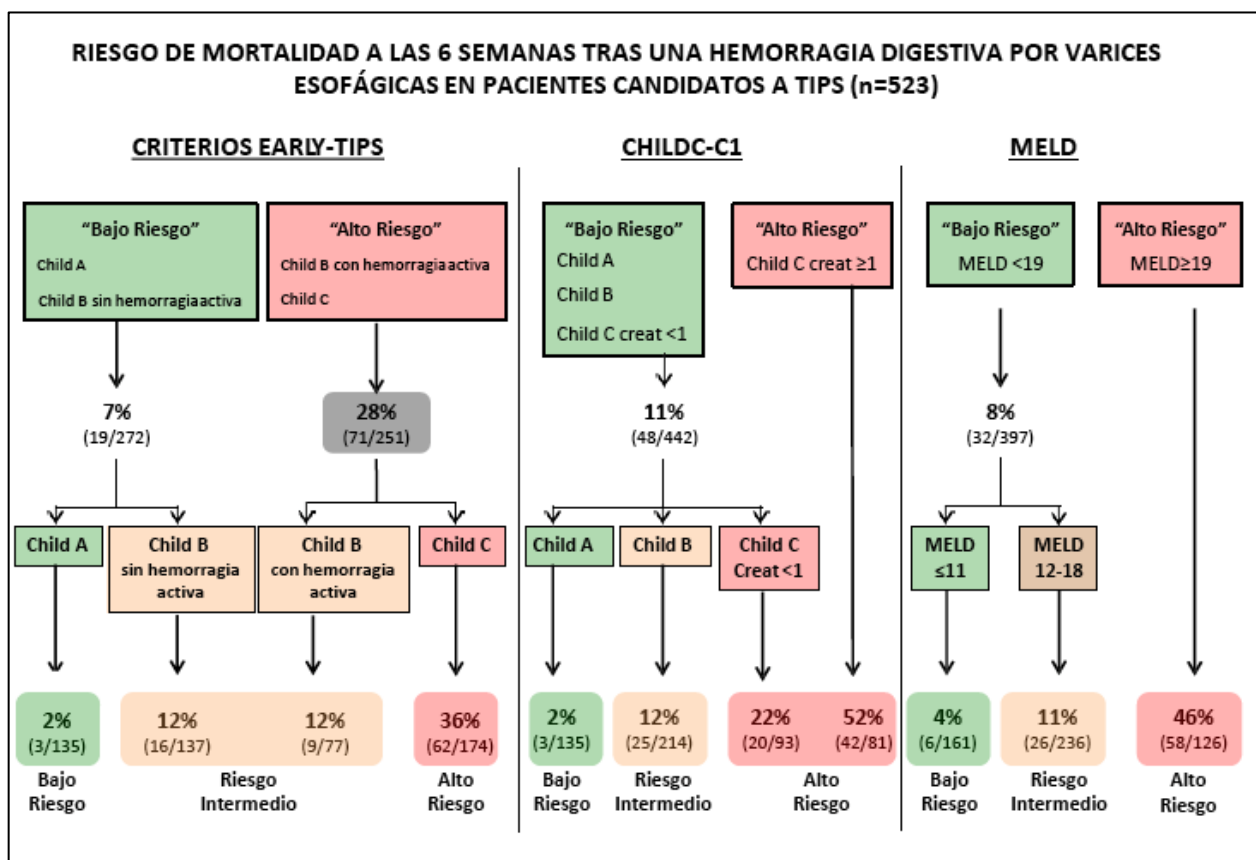


Figura 6. Grupos de Bajo, Intermedio y Alto Riesgo (mortalidad a 6 semanas) en 523 pacientes candidatos a TIPS con criterios clasificatorios de riesgo válidos. Los criterios de riesgo de TIPS precoz incluyen: edad menor a 75 años, niveles de creatinina inferiores a 3 mg/dl, Child-Pugh menor de 14 puntos, presencia de hepatocarcinoma que cumpla los criterios de Milán o no sea BCLC C o D, ausencia de trombosis portal, fallo cardíaco o embarazo.

Según los criterios de TIPS precoz, que considera como pacientes de alto riesgo a aquellos pacientes Child-Pugh B con hemorragia activa y aquellos pacientes Child-Pugh C, fueron considerados pacientes de alto riesgo 251 pacientes de los 523 totales (el 48%), los cuales presentaban una mortalidad del 28%. Los otros 272 pacientes (Child-Pugh A y Child-Pugh B sin hemorragia activa) fueron considerados como de bajo riesgo, con una mortalidad del 7%. Pero como ya habíamos visto anteriormente, existían claras diferencias entre los pacientes del mismo grupo de riesgo según su clasificación Child-Pugh.

Por ello, los 272 pacientes considerados como de bajo riesgo se clasificaron en Child-Pugh A (3/135) y en Child-Pugh B sin hemorragia activa (16/137). Los primeros mostraron una mortalidad muy baja, del 2.2%, mientras que los segundos pudieron catalogarse como de riesgo intermedio ya que la mortalidad resultó del 11.7% ($p = 0.002$). Por otro lado, de los 251 pacientes considerados como de alto riesgo inicialmente, un total de 77 eran Child-Pugh B con hemorragia activa en la endoscopia inicial, y mostraron una mortalidad del 11.7%, por lo que se consideraron de riesgo intermedio y no de alto riesgo como se había postulado previamente.

Además, como ya hemos dicho previamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad a seis semanas entre los pacientes Child-Pugh B si presentaban o no hemorragia activa en la endoscopia inicial, y todos ellos mostraron una diferencia significativa con respecto a la mortalidad de los pacientes Child-Pugh C ($p < 0.001$).

Con relación a los criterios ChildC-C1, si sólo tenemos en cuenta los pacientes catalogados como de bajo riesgo (Child-Pugh A, Child-Pugh B y Child-Pugh C con creatinina inferior a 1 mg/dl), encontramos una mortalidad del 10.9%, que no nos permitiría etiquetarlos como un grupo de bajo riesgo. Así, subdividimos este grupo, observando que los pacientes Child-Pugh A podían continuar siendo considerados como pacientes de bajo riesgo (mortalidad del 2.2%), pero los pacientes Child-Pugh B fueron catalogados como de riesgo intermedio (mortalidad del 11.7%). Los pacientes

Child-Pugh C con creatinina menor de 1 mg/dl, en cambio, fueron considerados como de alto riesgo, puesto que mostraron una mortalidad del 21.5% (mientras que en el estudio original mostraron una mortalidad únicamente del 10%). A pesar de este resultado, estos pacientes presentaban una mortalidad significativamente menor que aquellos pacientes Child-Pugh C con creatinina superior a 1 mg/dl (52%, 42/81; $p < 0.001$).

Si utilizamos los criterios de riesgo según el modelo MELD, serán considerados de bajo riesgo aquellos con una puntuación inferior a 19 puntos, mostrando estos una mortalidad global del 8% (32/397), significativamente menor que aquellos catalogados como de alto riesgo, con un MELD superior o igual a 19 puntos (46%, 58/126; $p < 0.001$). Intentando buscar entre los pacientes considerados como de bajo riesgo, a aquellos que realmente mostrasen un riesgo intermedio, observamos que aquellos que presentaban un MELD superior o igual a 12 puntos pero menor a 19 tenían una mortalidad del 11% (26/236), casi tres veces superior a la de los pacientes con menos de 12 puntos (4%, 6/161; $p = 0.009$) y muy inferior a la de los pacientes de 19 puntos o más ($p < 0.001$).

En la **Tabla 12** se muestra la mortalidad a las 6 semanas según la clasificación de los criterios de riesgo en cada uno de los centros participantes de forma individual.

En ninguno de los centros participantes se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a las 6 semanas entre los pacientes Child-Pugh B, ya tuviesen una hemorragia activa en el momento de la endoscopia o no (Bellvitge, $p = 0.42$; Nápoles, $p = 0.51$; Vall d'Hebron, $p = 0.31$). Así mismo, en todos los casos, los pacientes Child-Pugh A y los que presentaban un MELD menor a 12 puntos mostraron una baja mortalidad, pudiendo ser considerados como de bajo riesgo.

Tabla 12. Mortalidad a las 6 semanas en la cohorte final para análisis del riesgo en pacientes candidatos a TIPS precoz (N = 523) en cada uno de los centros participantes

	Alberta	Bellvitge	Nápoles	Vall d'Hebron
Clase Child-Pugh^a				
A	0/28	2.9% (1/34)	3.9% (2/51)	0/22
B Sin sangrado activo		1.9% (1/52)	23.6% (13/55)	6.7% (2/30)
B Con sangrado activo		5.6% (1/18)	18.2% (8/44)	0/15
C	33.3% (25/75)	40.4% (21/52)	40% (12/30)	23.5% (4/17)
Early-TIPS^c				
Bajo Riesgo		2.0% (2/86)	14.1% (15/106)	3.8% (2/52)
Alto Riesgo		31.4% (22/70)	27% (20/74)	12.5% (4/32)
MELD19^b				
Bajo Riesgo	5.3% (3/56)	5.0% (6/120)	13.1% (20/153)	4.4% (3/68)
MELD ≤ 11	0/20	3.1% (1/32)	5.9% (5/84)	0/25
MELD 12-18	8.3% (3/36)	5.7% (5/88)	21.7% (15/69)	7% (3/43)
Alto Riesgo	46.8% (22/47)	50% (18/36)	56% (15/27)	18.7% (3/16)
ChildC-C1^c				
Bajo Riesgo		8.3% (11/133)	16.4% (28/171)	3.9% (3/77)
A	0/28	2.9% (1/34)	3.9% (2/51)	0/22
B		2.9% (2/70)	21.2% (21/99)	4.4% (2/45)
C con Cr < 1 mg/dl	18.2% (6/33)	27.6% (8/29)	23.8% (5/21)	10% (1/10)
Alto Riesgo	45.2% (19/42)	56.5% (13/23)	77.8% (7/9)	42.9% (3/7)

Los criterios para ser candidato a TIPS precoz son los siguientes: edad menor de 75 años, Cr < a 3 mg/dl, Child-Pugh < 14 puntos, si existe HCC no puede ser BCLC C o D o estar fuera de los criterios de Milan y no debe existir trombosis portal, fallo cardíaco o embarazo.

^a Bajo Riesgo: Child-Pugh A y Child-Pugh B sin hemorragia activa en la endoscopia inicial; Alto riesgo: Child-Pugh B con hemorragia activa en la endoscopia y Child-Pugh C.

^b Bajo Riesgo: MELD < 19 al ingreso; Alto riesgo: MELD ≥ 19.

^c Bajo Riesgo: Pacientes Child-Pugh A o B y Child-Pugh C con Creatinina < 1 mg/dl; Alto riesgo: Child-Pugh C con Creatinina ≥ 1 mg/dl.

Para completar el estudio y con tal de valorar si la presencia de sangrado activo en la endoscopia inicial podía conferir un mayor riesgo de muerte, se analizó la mortalidad en cada grupo de pacientes según la presencia o no de este factor, excluyendo siempre a los pacientes de Alberta puesto que no se disponía de este dato. Tal y como observamos en la **Tabla 13**, la presencia de sangrado activo en la endoscopia inicial no confirió mayor riesgo en ninguno de los grupos.

Tabla 13. Mortalidad a las 6 semanas en pacientes candidatos a TIPS precoz según la presencia o no de hemorragia activa en la endoscopia inicial (N=420)

	NO hemorragia activa	SÍ hemorragia activa	p
Cohorte total	14% (39/279)	18.4% (26/141)	0.23
Clase Child-Pugh			
A	0/28	3.8% (3/79)	0.29
B	11.7% (16/137)	11.7% (9/77)	0.99
C	31.7% (20/63)	47.2% (17/36)	0.13
MELD score			
≤ 11	4.3% (4/93)	4.2% (2/48)	0.97
12 – 18	11.7% (16/137)	11.1% (7/63)	0.91
≥ 19	38.8% (19/49)	56.7% (17/30)	0.12

5.2.2 Riesgo de recidiva hemorrágica

Con relación al riesgo de recidiva hemorrágica a las 6 semanas, se consideraron un total de 418 pacientes como candidatos a TIPS precoz y no 523, dado que este dato se desconocía en un total de 105 pacientes.

Como se muestra en la **Figura 7**, ningún grupo mostró un riesgo de recidiva hemorrágica inferior al 10%. Además, mostraron un alto índice de recidiva hemorrágica los pacientes que de igual modo presentaron una mortalidad mayor.

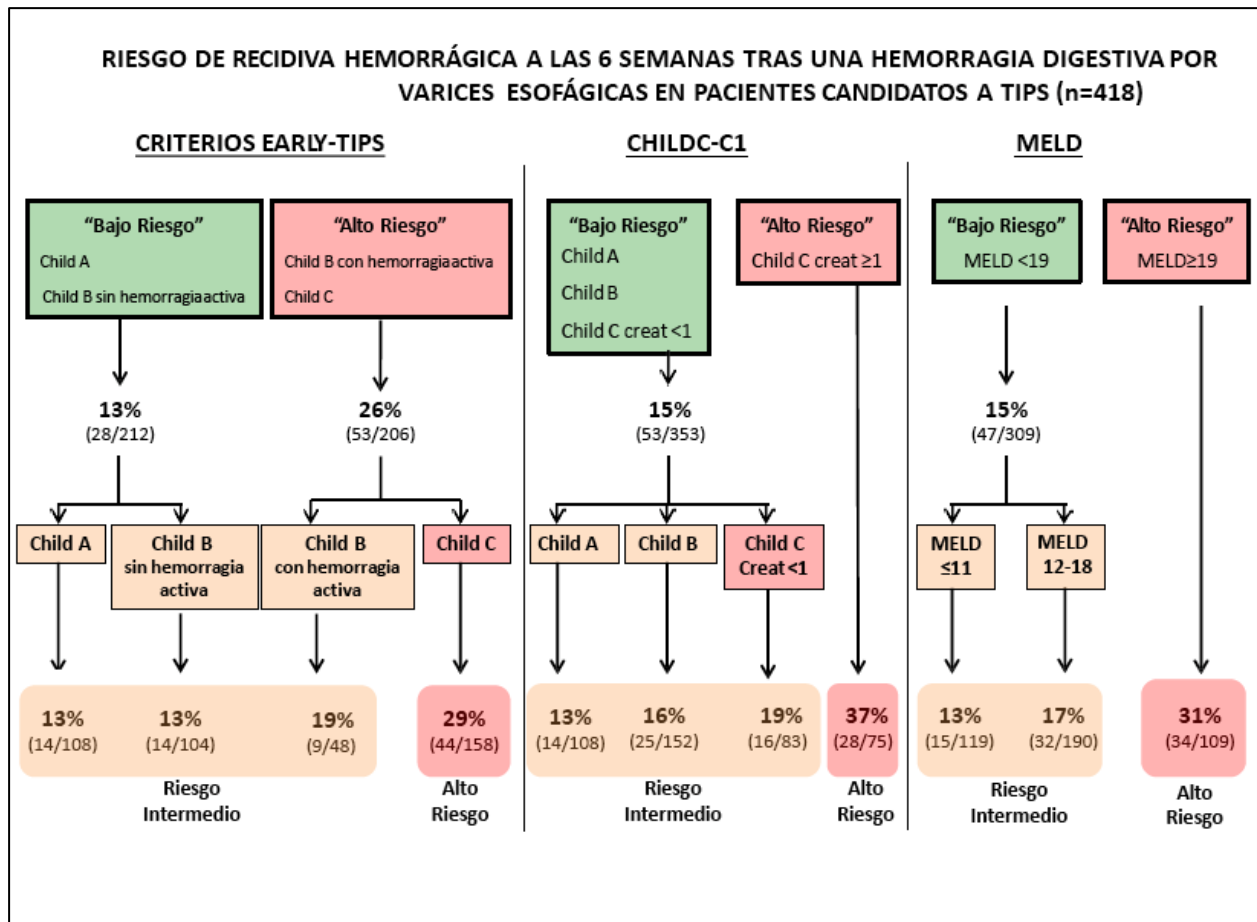


Figura 7. Grupos de Bajo, Intermedio y Alto Riesgo (mortalidad a 6 semanas) en 523 pacientes candidatos a TIPS con criterios clasificatorios de riesgo válidos. Los criterios de riesgo de TIPS precoz incluyen: edad menor a 75 años, niveles de creatinina inferiores a 3 mg/dl, Child-Pugh menor de 14 puntos, presencia de hepatocarcinoma que cumpla los criterios de Milán o no sea BCLC C o D, ausencia de trombosis portal, fallo cardíaco o embarazo.

Así, los pacientes considerados de alto riesgo por presentar una mortalidad superior al 20%, también presentaron un riesgo de recidiva del sangrado superior a este mismo porcentaje (29%, 44/158, los pacientes Child-Pugh C y 31%, 34/109, aquellos con un MELD superior o igual 19). En cambio, el subgrupo de pacientes Child-Pugh C con una creatinina inferior a 1 mg/dl mostraron un riesgo de recidiva hemorrágica menor, del 19%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes Child-Pugh C con creatinina superior o igual a 1 mg/dl (37%, 28/75; $p = 0.011$).

En cuanto a los pacientes Child-Pugh B, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los que presentaban una hemorragia activa en la endoscopia inicial y los que no (19%, 9/48 vs 13%, 14/104; $p = 0.40$), ni en global ni en ninguno de los centros participantes.

Tal y como se valoró en el caso del riesgo de mortalidad, la presencia de sangrado activo en la endoscopia inicial no confirió un mayor riesgo de recidiva hemorrágica en ninguno de los grupos evaluados (Child-Pugh A 16% vs 10%, $p = 0.53$; Child-Pugh B 15% vs 19%, $p = 0.4$; Child-Pugh C 19% vs 33%, $p = 0.14$).

6. DISCUSIÓN

La profilaxis antibiótica en una hemorragia aguda por varices esofágicas es parte fundamental del tratamiento estándar. A pesar de ello, el uso generalizado de antibióticos en estos pacientes conlleva un aumento de infecciones por gérmenes multirresistentes, además de complicaciones propias del uso de antibióticos. De este modo, es importante la búsqueda de subgrupos de pacientes con menor riesgo de infección para usar antibióticos de menor espectro o incluso valorar evitar la profilaxis. En esta línea, el estudio de Tandon, et al. mostró que los pacientes Child-Pugh A que no reciben antibiótico profiláctico tienen una tasa de infección muy baja tras una hemorragia aguda por varices (5).

Los resultados de nuestro estudio confirman que en la práctica clínica la ceftriaxona es superior al norfloxacinó en la prevención de infecciones, pero sólo en los pacientes con peor función hepática (Child-Pugh B y C), sobre todo si presentan ascitis, encefalopatía o bilirrubina superior o igual a 3 mg/dl, y también en caso de que presenten una hemorragia activa en la endoscopia inicial.

A pesar de conseguir esta menor tasa de infección, el uso de ceftriaxona no se asocia a un menor riesgo de recidiva hemorrágica ni de muerte en estos pacientes, es decir, no aumenta la tasa de supervivencia.

Así mismo, el uso de ceftriaxona se asoció a un mayor riesgo de infección por gérmenes multirresistentes, aunque el número de infecciones de este tipo resultó muy limitado y la mayor inestabilidad hemodinámica que presentó este grupo de pacientes pudo resultar un sesgo en el resultado por un mayor requerimiento de instrumentalización.

Por otro lado, en este estudio, el riesgo de infección en los pacientes Child-Pugh A fue del 5.6%. La prevalencia de infección en los pacientes no alcohólicos en esta clase Child-Pugh fue cero (0/40 pacientes). En cambio, en los pacientes Child-Pugh A

con consumo activo de alcohol, el riesgo de infección se incrementó hasta el 21.4%, aunque el escaso número de eventos limita los resultados.

Si tenemos en cuenta los pacientes Child-Pugh B, estos presentaron una tasa de infección del 12.7%, pero este riesgo se redujo al 3.5% en los no alcohólicos y ascendió hasta el 24.4% en los pacientes con cirrosis por alcohol, $p = 0.002$.

De esta forma, observamos que a pesar de que los pacientes con una mejor función hepática (Child-Pugh A) se han considerado de menor riesgo, cuando presentan un consumo activo de alcohol, tienen una tasa de infección incluso mayor que los pacientes Child-Pugh B no alcohólicos (21.4% vs 3.5%, $p = 0.049$).

Este riesgo aumentado de infección en los pacientes con cirrosis por alcohol probablemente se deba a diversos factores, como una alteración de la microbiota intestinal (42,74), una disrupción de la barrera intestinal (49) y una alteración en la función y regulación de los macrófagos y las células de Kupffer (75–79).

Nuestro estudio sugiere que los pacientes con cirrosis no alcohólica y sin consumo activo de alcohol, ya sean clase Child-Pugh A o Child-Pugh B, podrían ser considerados como pacientes de bajo riesgo infeccioso y serían candidatos para participar en estudios aleatorizados sobre el uso de tratamientos de menor espectro antibiótico.

Posteriormente a la realización de nuestro trabajo, han surgido otros estudios abogando por la abstinencia del uso de antibióticos en pacientes con clase Child-Pugh A y B (63), aunque este trabajo no diferencia a los pacientes según la etiología de la cirrosis. También hay quién incluso sugiere que el uso de antibióticos, en la actualidad, podría dejar de ser necesario ya que la supervivencia de estos enfermos ha mejorado mucho sin tener en cuenta el uso de antibióticos (64).

En resumen, nuestro estudio muestra que el riesgo de padecer una infección bacteriana tras una hemorragia aguda por varices esofágicas en los pacientes con buena función hepática no es siempre bajo. Los pacientes con un consumo activo de alcohol tienen un riesgo significativamente mayor de infectarse que los pacientes con cirrosis de otras etiologías, a pesar de estar bajo tratamiento profiláctico.

Por otro lado, la ceftriaxona es un antibiótico con mayor efectividad a la hora de reducir el número de infecciones en estos pacientes, pero no se traduce en una menor mortalidad ni en un menor índice de recidiva hemorrágica, por lo que en los pacientes con menor riesgo infeccioso podría plantearse restringir su uso por el riesgo de aumentar el número de infecciones por gérmenes multirresistentes.

La eficacia y seguridad del tratamiento con TIPS precoz en los pacientes con hemorragia aguda por varices esofágicas en los estudios originales (7) ha supuesto un gran avance en el tratamiento de estos pacientes y su eficacia ha sido confirmada después en diferentes estudios (8,81–84). A pesar de ello, la definición de pacientes de alto riesgo ha sido motivo de debate. Más específicamente, ha sido cuestionada la consideración como de alto riesgo de los pacientes con clase Child-Pugh B y hemorragia activa en la endoscopia inicial (9,69,80). Así, estudios como el ChildC-C1 fueron concebidos para optimizar la selección de pacientes candidatos a la realización de un TIPS precoz por su alto riesgo de muerte (9).

El presente estudio pretende estratificar el riesgo de muerte y recidiva hemorrágica de los pacientes con una hemorragia aguda por varices esofágicas e identificar los candidatos ideales para la realización de un TIPS precoz.

En cuanto a la mortalidad, podemos establecer tres grupos de riesgo. Riesgo bajo, definido por una mortalidad inferior al 10%; riesgo intermedio, con una mortalidad entre un 10 y un 20%; y riesgo alto, superior al 20%. Teniendo en cuenta nuestros resultados, se considerarían pacientes de bajo riesgo y, por tanto, no beneficiarios de

la realización de un TIPS precoz, los pacientes con clase Child-Pugh A y los pacientes con un MELD inferior o igual a 11 puntos. Por el contrario, se considerarían pacientes de alto riesgo, potencialmente candidatos a TIPS precoz, los pacientes con clase Child-Pugh C (dando igual su valor basal de creatinina en sangre) y los pacientes con un MELD superior o igual a 19 puntos.

Entre ambos grupos de pacientes, encontraríamos aquellos en los que podríamos hablar de un riesgo intermedio. Estos serían los pacientes con clase Child-Pugh B y aquellos con una puntuación MELD entre 12 y 18 puntos. Así, los pacientes con una clase Child-Pugh B, bajo el tratamiento estándar actual, tienen un riesgo de muerte significativamente menor que los pacientes Child-Pugh C (35.6% vs 11.7%, $p < 0.001$); y los pacientes con un MELD entre 12 y 18 puntos significativamente menor que aquellos con un MELD superior o igual a 19 (11% vs 46%, $p < 0.001$).

En cuanto a la presencia de hemorragia activa en la endoscopia inicial, no confirió mayor riesgo de muerte a ninguno de los grupos de pacientes estudiados, ya estuviesen clasificados según su clase Child-Pugh o según su puntuación MELD. Así mismo, los pacientes considerados como de riesgo intermedio y que presentaban un sangrado activo en la endoscopia inicial (pacientes Child-Pugh B o con una puntuación MELD entre 12 y 18 puntos) presentaron una mortalidad significativamente menor que aquellos considerados como de alto riesgo (pacientes Child-Pugh C o con una puntuación MELD superior o igual a 19 puntos).

Estos datos sugieren que los pacientes Child-Pugh B con sangrado activo en la endoscopia inicial no parecen presentar un mayor riesgo de muerte que los que no lo presentan, tal y como se había postulado previamente (9,69,73,80).

Posteriormente a la publicación de nuestro estudio, nuevos trabajos han explorado el pronóstico asociado a la hemorragia según la clasificación Child-Pugh y/o su puntuación MELD basal en el contexto de la utilización del TIPS precoz. En estos estudios se confirma, por un lado, el alto riesgo de los pacientes con Child-Pugh C o

MELD superior o igual a 19 (81–83,85), así como el buen pronóstico en los pacientes Child-Pugh A o con MELD inferior a 12 puntos. En el caso de los pacientes con MELD entre 12 y 18 puntos, algunos estudios sugieren que la realización de un TIPS precoz aumenta la supervivencia a seis semanas pero no a un año (83).

En el caso concreto de los pacientes Child-Pugh B, se han obtenido resultados discordantes, ya que varios trabajos publicados no mostraron un aumento de la supervivencia tras la realización de un TIPS precoz en los pacientes que presentaban una hemorragia activa a su ingreso (73,81,86), pero otros sí, aunque matizando que dicho aumento de supervivencia se restringía a pacientes que presentaban una clase Child-Pugh B de más de 7 puntos (83,85).

Estas diferencias en cuanto a si la hemorragia activa puede ser un factor que empeora el pronóstico en pacientes con la misma función hepática, pueden deberse a múltiples causas, teniendo en cuenta que la presencia de sangrado activo está sujeta a una gran variabilidad inter-observador o al tiempo que ha pasado entre el inicio de la terapia farmacológica y la realización del procedimiento. Por dichos motivos, de cara a futuros estudios sobre el valor pronóstico de la objetivación endoscópica de hemorragia varicosa activa, se hace necesaria una estandarización del concepto de “hemorragia activa en la endoscopia” (73).

En cuanto al riesgo de recidiva hemorrágica, no encontramos ningún grupo que pudiese considerarse realmente como de riesgo bajo, ya que ninguno mostró un riesgo inferior al 10%. Sí observamos que los pacientes con mayor riesgo de muerte también tenían un mayor riesgo de recidiva hemorrágica. Al igual que en el caso del riesgo de muerte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes que pertenecían al mismo grupo (clasificados según su función hepática) según si presentaban una hemorragia activa o no en la endoscopia inicial. A pesar de ello, estudios posteriores al nuestro muestran que los pacientes Child-Pugh B con hemorragia activa en la endoscopia inicial, a pesar de no mostrar una peor supervivencia sin someterse a un TIPS precoz, la realización de este procedimiento

podría disminuir el número de recidivas hemorrágicas, así como la aparición o empeoramiento de la ascitis, sin aumentar el riesgo de encefalopatía hepática (81–83,85).

Por otro lado, el estudio original sobre ChildC-C1 proponía que los pacientes Child-Pugh C con una creatinina basal superior o igual a 1 mg/dl presentaban un alto riesgo de muerte si eran tratados con la terapia estándar. En cambio, los que presentaban una creatinina inferior a 1, tenían una mortalidad similar a los Child-Pugh B (10% vs 7%). Sin embargo, en el presente estudio, en una cohorte externa más extensa, se ha objetivado que los pacientes Child-Pugh C con una creatinina inferior a 1 mg/dl tienen una marcada mayor mortalidad que en el estudio original (21.5% vs 10%). Por ello, estos pacientes han de ser considerados como de alto riesgo de muerte, aunque su índice de recidiva hemorrágica sí resulta menor que en los que presentan una creatinina superior o igual a 1 mg/dl (19.3% vs 37.3%, $p = 0.011$).

Respecto a la estratificación del riesgo, los resultados confirman la necesidad de la existencia de tres grupos: bajo, intermedio y alto riesgo, con importantes diferencias respecto a la mortalidad en cada uno de ellos. Así pues, está claro que los pacientes Child-Pugh A y aquellos con un MELD inferior a 12, considerados como pacientes de bajo riesgo, están adecuadamente tratados con la terapia estándar actual. En cambio, los potenciales beneficios que obtendrían los pacientes bajo tratamiento con TIPS precoz en las clases Child-Pugh B no está clara y se requieren más estudios. Así, se postulan varias alternativas para clasificar a estos pacientes. Por un lado, se ha planteado que sólo los pacientes Child-Pugh B de más de 7 puntos y con hemorragia activa en la endoscopia inicial serían los potenciales candidatos a TIPS precoz (85). Por otro lado, también se ha sugerido como alternativa estratificar el riesgo de los pacientes Child-Pugh B mediante su puntuación CLIF-C ADs (71), ya que el deterioro de la función hepática al ingreso (ACLF) aumenta la mortalidad de estos pacientes (72,73).

Para los pacientes Child-Pugh C, la mortalidad sin TIPS es muy alta (35.6%), y significativamente mayor que la observada en los estudios publicados acerca del uso de TIPS precoz en esta subpoblación (alrededor del 20%) (7,8,81–83,86,87). En función de estos resultados, la realización de un TIPS precoz es la terapia recomendada en pacientes Child-Pugh C con una hemorragia aguda por varices esofágicas.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, los resultados han sido evaluados a las seis semanas, cuando los beneficios del tratamiento con TIPS se extienden hasta el año en los estudios previos (7,8,87) y en otros posteriores (81–83,85,86). A pesar de ello, en los mismos estudios se ha visto que la mortalidad se concentra en las primeras semanas tras el sangrado y la curva de supervivencia se aplana tras estas seis semanas. Por tanto, parece que la mortalidad a un año en nuestra cohorte no debería ser significativamente diferente.

En segundo lugar, la inclusión de pacientes con sangrado incontrolable rescatados mediante TIPS sobreestima el efecto del tratamiento con fármacos vasoactivos, ligadura y antibioterapia. En nuestro estudio se ha incluido de esta manera puesto que el tratamiento con TIPS de rescate se considera parte integral del tratamiento estándar en las actuales guías clínicas internacionales (1,70). Cabe añadir que el número de pacientes rescatados mediante TIPS en nuestra cohorte fue muy pequeño (3.6% del total) y la mortalidad en este subgrupo de pacientes fue muy similar a la observada en el resto de la cohorte, por lo que consideramos que el efecto de este grupo en los resultados finales no es significativo.

En resumen, los resultados de este estudio sobre estratificación de riesgo en pacientes con hemorragia aguda por varices esofágicas muestran que los pacientes Child-Pugh C o aquellos que presentan un MELD superior o igual a 19, han de ser considerados como pacientes de alto riesgo por su alta mortalidad y ser valorados para el tratamiento con un TIPS precoz. En cambio, los pacientes Child-Pugh B, bajo el tratamiento estándar actual, tienen una mortalidad tres veces menor que los pacientes

Child-Pugh C (independientemente de la presencia de hemorragia activa en la endoscopia) y similar a la descrita con el uso de TIPS precoz, por lo que muy probablemente no se beneficien de forma global de la realización de un TIPS precoz en cuanto a mejoría de supervivencia se refiere. Si existen subgrupos de pacientes Child-Pugh B con más riesgo de muerte y que puedan beneficiarse de un TIPS precoz no está del todo claro y se precisan más estudios.

En la cohorte multicéntrica de este estudio, la presencia de hemorragia activa en el primer examen endoscópico no parece empeorar el pronóstico y, basándonos en estos datos, se podría plantear la revisión de los criterios de alto riesgo para la identificación de pacientes que más se pudiesen beneficiar de la colocación de un TIPS precoz. A pesar de que este estudio se ha realizado con una amplia muestra de pacientes de diferentes países, estudios posteriores sugieren que la presencia de hemorragia activa en la primera endoscopia sí podría tener valor pronóstico en determinados pacientes Child-Pugh B, por lo que serán necesarios más estudios al respecto.

Nuestros resultados podrían ser utilizados como herramienta de estratificación de riesgo en nuevos estudios comparativos de efectividad en la práctica clínica real y así optimizar al máximo el uso de TIPS precoz en los pacientes afectados de cirrosis hepática con un episodio de sangrado por varices esofágicas.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes afectados de cirrosis hepática que padecen una hemorragia aguda por varices esofágicas y presentan buena función hepática (Child-Pugh A) no siempre tienen un riesgo de infección bajo. Los pacientes que además consumen alcohol de forma activa, tienen un riesgo mayor de infectarse que los pacientes con cirrosis de otras etiologías.
2. A pesar de que el tratamiento profiláctico con ceftriaxona disminuye significativamente el riesgo de infección asociado a la hemorragia por varices respecto a la profilaxis con norfloxacino, no demuestra superioridad en cuanto a supervivencia o incidencia de recidiva hemorrágica y podría representar un mayor riesgo de infección por gérmenes multirresistentes.
3. Los pacientes afectados de cirrosis hepática con clase Child-Pugh C, independientemente de su creatinina basal, o aquellos que presentan una puntuación MELD superior o igual a 19, tras presentar una hemorragia aguda por varices esofágicas, tienen una alta mortalidad y han de ser considerados como de alto riesgo y candidatos a la implantación de un TIPS precoz. En cambio, los pacientes Child-Pugh A y aquellos con un MELD score inferior a 12 puntos presentan un buen pronóstico bajo el tratamiento estándar actual (mortalidad a las 6 semanas inferior al 10%).
4. En nuestro estudio, los pacientes Child-Pugh B tratados con terapia estándar presentan un riesgo intermedio (mortalidad a las 6 semanas 11.7%) y similar al descrito con TIPS precoz en esta subpoblación. La presencia de hemorragia activa en la endoscopia inicial no asoció un peor pronóstico en los pacientes Child-Pugh B de nuestra cohorte. Son necesarios más estudios para valorar el riesgo/beneficio del uso del TIPS precoz en pacientes Child-Pugh B.

8. LÍNEAS DE FUTURO

Tras la valoración de nuestros dos trabajos, se abren varias vías posibles para futuras investigaciones en el campo de optimización del tratamiento en los pacientes cirróticos que presentan una hemorragia aguda por varices esofágicas.

Por un lado, hemos observado que los pacientes con buena función hepática, si son consumidores activos de alcohol, presentan un riesgo elevado de infección. Por ello, por el momento no se puede recomendar la desescalada del tratamiento en este grupo de pacientes. Pero dado que nuestra muestra de pacientes con buena función hepática es limitada, se tendrían que realizar más estudios, multicéntricos e internacionales, con tal de objetivar si los pacientes con esta buena función hepática y no consumidores de alcohol pueden beneficiarse de una simplificación en su tratamiento y así disminuir la presión antibiótica poblacional.

Por otro lado, los resultados de nuestro estudio sobre estratificación de riesgo podrían ser utilizados como herramienta de estratificación de riesgo en nuevos estudios comparativos de efectividad en la práctica clínica real y así optimizar al máximo el uso de TIPS precoz en los pacientes afectados de cirrosis hepática con un episodio de sangrado por varices esofágicas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* septiembre de 2015;63(3):743-52.
2. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* junio de 2014;60(6):1310-24.
3. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatol Baltim Md.* mayo de 2012;55(5):1551-61.
4. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology.* octubre de 2006;131(4):1049-56; quiz 1285.
5. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 21 de noviembre de 2014;
6. Conejo I, Augustin S, Pons M, Meritxell V, González A, Esteban R, et al. Alcohol consumption and risk of infection after a variceal bleeding in low-risk patients. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 8 de diciembre de 2015;
7. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 24 de junio de 2010;362(25):2370-9.
8. García-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol.* enero de 2013;58(1):45-50.
9. Augustin S, Altamirano J, González A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2011;106(10):1787-95.
10. Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, Cachero A, Castellote J, Abraldes JG, et al. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* enero de 2018;16(1):132-139.e8.
11. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol.* mayo de 2004;40(5):823-30.
12. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* abril de 1981;80(4):800-9.
13. 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.* enero de 2006;44(1):217-31.
14. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices

- and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* Baltim Md. septiembre de 2007;46(3):922-38.
15. Austin MJ, Shawcross DL. Outcome of patients with cirrhosis admitted to intensive care. *Curr Opin Crit Care*. abril de 2008;14(2):202-7.
 16. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2013;7(2):141-55.
 17. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. octubre de 2009;6(10):573-82.
 18. García-Pagán J-C, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. agosto de 2012;57(2):458-61.
 19. Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol*. marzo de 2014;60(3):561-9.
 20. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. octubre de 2010;53(4):762-8.
 21. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The «Anticipate» study. *Hepatology* Baltim Md. 2016;64(6):2173-84.
 22. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 20 de abril de 2019;393(10181):1597-608.
 23. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* Baltim Md. mayo de 1997;25(5):1101-4.
 24. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol*. octubre de 2006;45(4):560-7.
 25. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology*. junio de 1995;108(6):1828-34.
 26. 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* Baltim Md. junio de 1999;29(6):1655-61.
 27. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* Baltim Md. septiembre de 2003;38(3):599-612.
 28. Leclaire S, Di Fiore F, Merle V, Hervé S, Duhamel C, Rudelli A, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. *J Clin Gastroenterol*. abril de 2005;39(4):321-7.
 29. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. febrero de 2008;48(2):229-36.
 30. 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*. junio de 2008;57(6):814-20.

31. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. octubre de 2010;139(4):1246-56, 1256.e1-5.

32. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG*. 14 de marzo de 2014;20(10):2542-54.

33. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. noviembre de 2014;34(10):1496-503.

34. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. julio de 1993;18(3):353-8.

35. Lee YY, Tee H-P, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol WJG*. 21 de febrero de 2014;20(7):1790-6.

36. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatol Baltim Md*. julio de 1994;20(1 Pt 1):34-8.

37. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 de septiembre de 2010;(9):CD002907.

38. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. septiembre de 2007;133(3):818-24.

39. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatol Baltim Md*. noviembre de 1998;28(5):1187-90.

40. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatol Baltim Md*. abril de 2012;55(4):1154-63.

41. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 de marzo de 2006;103(10):3920-5.

42. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatol Baltim Md*. enero de 2011;53(1):96-105.

43. Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, Schwab JH. Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology*. febrero de 1990;98(2):414-23.

44. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest*. abril de 2012;42(4):439-46.

45. Assimakopoulos SF, Charonis AS. Uncovering the molecular events associated with increased intestinal permeability in liver cirrhosis: the pivotal role of enterocyte tight junctions and future perspectives. *J Hepatol*. noviembre de 2013;59(5):1144-6.

46. Saitoh O, Sugi K, Lojima K, Matsumoto H, Nakagawa K, Kayazawa M, et al. Increased prevalence of intestinal inflammation in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. octubre de 1999;5(5):391-6.

47. Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* Baltimore Md. marzo de 2003;37(3):551-7.
48. Du Plessis J, Vanheel H, Janssen CEI, Roos L, Slavik T, Stivaktas PI, et al. Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function. *J Hepatol*. junio de 2013;58(6):1125-32.
49. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med*. noviembre de 2007;13(11):1324-32.
50. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol*. septiembre de 2011;55(3):574-81.
51. Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang K-M, Vonderheide RH, et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology* Baltimore Md. marzo de 2012;55(3):709-19.
52. Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology* Baltimore Md. abril de 2013;57(4):1654-62.
53. Lario M, Muñoz L, Ubeda M, Borrero M-J, Martínez J, Monserrat J, et al. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol*. octubre de 2013;59(4):723-30.
54. Muñoz L, José Borrero M, Ubeda M, Lario M, Díaz D, Francés R, et al. Interaction between intestinal dendritic cells and bacteria translocated from the gut in rats with cirrhosis. *Hepatology* Baltimore Md. noviembre de 2012;56(5):1861-9.
55. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S1-12.
56. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* Baltimore Md. enero de 2002;35(1):140-8.
57. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. octubre de 1992;103(4):1267-72.
58. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. junio de 1998;93(6):962-6.
59. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Lévy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* Baltimore Md. octubre de 1996;24(4):802-6.
60. Jun C-H, Park C-H, Lee W-S, Joo Y-E, Kim H-S, Choi S-K, et al. Antibiotic prophylaxis using third generation cephalosporins can reduce the risk of early rebleeding in the first acute gastroesophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *J Korean Med Sci*. octubre de 2006;21(5):883-90.
61. Sàbat M, Kalle L, Soriano G, Ortiz J, Pamplona J, Novella MT, et al. Parenteral antibiotic prophylaxis of bacterial infections does not improve cost-efficacy of oral norfloxacin in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. diciembre de 1998;93(12):2457-62.
62. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology* Baltimore Md. junio de 2016;63(6):2019-31.
63. Chang T-S, Tsai Y-H, Lin Y-H, Chen C-H, Lu C-K, Huang W-S, et al. Limited effects of

antibiotic prophylaxis in patients with Child-Pugh class A/B cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding. *PloS One*. 2020;15(2):e0229101.

64. Ueno M, Kayahara T, Sunami T, Takayama H, Takabatake H, Morimoto Y, et al. Universal antibiotic prophylaxis may no longer be necessary for patients with acute variceal bleeding: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2020;99(20):e19981.

65. El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol*. diciembre de 2000;95(12):3566-73.

66. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut*. noviembre de 2001;49(5):682-5.

67. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol*. marzo de 2003;98(3):653-9.

68. 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. *Hepatology*. septiembre de 2004;40(3):652-9.

69. Castellote J, Girbau A, Rota R, Dueñas E, Baliellas C, Xiol X. Usefulness of active bleeding as prognostic factor in Child-Pugh B cirrhotic patients with acute variceal bleeding. Is early TIPS justified? *J Hepatol* 2013; 58: S250-S251. En.

70. 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*. febrero de 2014;146(2):412-419.e3.

71. Lv Y, Wang Z, Li K, Wang Q, Bai W, Yuan X, et al. Risk Stratification based on CLIF Consortium Acute Decompensation score in Patients with Child-Pugh B Cirrhosis and Acute Variceal Bleeding. *Hepatology* [Internet]. 24 de julio de 2020 [citado 10 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.31478>

72. Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, Hernández-Gea V, Pitarch C, Garcia E, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol* [Internet]. abril de 2020 [citado 10 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827820302361>

73. Rudler M, Bureau C, Carbonell N, Mathurin P, Saliba F, Mallat A, et al. Recalibrated MELD and hepatic encephalopathy are prognostic factors in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Liver Int*. marzo de 2018;38(3):469-76.

74. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 de mayo de 2012;302(9):G966-978.

75. Albillos A, Hera Ad A de la, Reyes E, Monserrat J, Muñoz L, Nieto M, et al. Tumour necrosis factor- α expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J Hepatol*. abril de 2004;40(4):624-31.

76. Le Moine O, Marchant A, De Groote D, Azar C, Goldman M, Devière J. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor- α overproduction in alcoholics cirrhosis. *Hepatology*. noviembre de 1995;22(5):1436-9.

77. Tazi KA, Quioc J-J, Abdel-Razek W, Tellier Z, Guichard C, Ogier-Denis E, et al. Protein array technology to investigate cytokine production by monocytes from patients with advanced alcoholic cirrhosis: An ex vivo pilot study. *Hepatology Res Off J Jpn Soc Hepatol*. julio de 2009;39(7):706-15.

78. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med.* 27 de octubre de 1994;331(17):1122-8.
79. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *HepatoL Baltim Md.* agosto de 1994;20(2):453-60.
80. Amitrano L, Guardascione MA, 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.* diciembre de 2012;107(12):1872-8.
81. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *HepatoL Baltim Md.* 2019;69(1):282-93.
82. Lv Y, Yang Z, Liu L, Li K, He C, Wang Z, et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(8):587-98.
83. Lv Y, Zuo L, Zhu X, Zhao J, Xue H, Jiang Z, et al. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. *Gut.* 2019;68(7):1297-310.
84. Bucsics T, Schoder M, Goeschl N, Schwabl P, Mandorfer M, Diermayr M, et al. Re-bleeding rates and survival after early transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in clinical practice. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* diciembre de 2017;49(12):1360-7.
85. Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, et al. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology.* enero de 2021;160(1):193-205.e10.
86. Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol.* 14 de 2017;68(1):73-81.
87. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther.* noviembre de 2014;40(9):1074-80.

10. ANEXOS

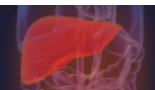
10.1 ARTÍCULO 1

ALCOHOL CONSUMPTION AND RISK OF INFECTION AFTER A VARICEAL BLEEDING IN LOW-RISK PATIENTS

Conejo I, Augustin S, Pons M, Meritxell V, González A, Esteban R, et al. Alcohol consumption and risk of infection after a variceal bleeding in low-risk patients. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 8 de diciembre de 2015

PMID: 26643867

DOI: [10.1111/liv.13038](https://doi.org/10.1111/liv.13038)



ORIGINAL ARTICLE

Alcohol consumption and risk of infection after a variceal bleeding in low-risk patientsIrene Conejo^{1,*}, Salvador Augustin^{1,2,*}, Mónica Pons¹, Meritxell Ventura-Cots¹, Antonio González¹, Rafael Esteban^{1,2} and Joan Genescà^{1,2}

1 Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Abstract

Background & Aims: Antibiotic prophylaxis is a cornerstone in the management of acute variceal bleeding. However, emergence of multiresistant bacteria and antibiotic-associated complications is a growing problem in cirrhosis. It has been proposed that certain low-risk populations may have good outcomes without antibiotic. We aimed to analyse the stratified risk of bacterial infection after a variceal bleeding in previously considered low-risk patients. **Methods:** We analysed prospective data from all consecutive cirrhotic patients with acute variceal bleeding admitted to our tertiary hospital between 2004 and 2012. All patients received somatostatin, variceal ligation and antibiotic prophylaxis. Patients were followed until day 42 or death. Patients were stratified based on Child–Pugh class. Within the low-risk strata, further one-step stratification was performed using baseline risk factors identified through logistic regression multivariate adjustment. **Results:** Two hundred and fifteen patients were included. Twenty-seven patients (12.5%) developed 32 bacterial infections within 6 weeks after the index bleeding. Multivariate adjustment identified alcohol consumption as a significant risk factor for infection. Within previously considered low-risk patients (Child–Pugh A), the risk of infection was significantly higher in patients with active alcohol consumption (21.4% vs. 0% in non-drinkers, $P = 0.015$). The risk of infection in Child–Pugh A and B patients with non-alcohol cirrhosis receiving antibiotics was very low (2/81, 2.5%). **Conclusions:** Alcohol consumption significantly increased the risk of infection after a variceal bleeding in previously considered low-risk patients. Within Child–Pugh A class, patients with active alcohol consumption should not be considered at low risk of infection.

Keywords

alcohol–antibiotic resistance – cirrhosis – risk stratification – variceal bleeding

The development in the last few years of better clinical tools for risk stratification in patients with cirrhosis and acute variceal bleeding has clearly shown that the risk of serious complications in this setting is not uniform and may vary greatly among different subpopulations. Different prognostic approaches based on clinical variables allow an early identification of large subpopulations of patients in whom the risk of severe complications is

markedly reduced (1–3). However, current guidelines still recommend the use of the same therapy for all patients (4, 5). In order to individualize therapeutic approaches, more information about the stratified risk associated to currently available therapies a strategy is urgently needed.

In this regard, antibiotic prophylaxis would represent an ideal target to attempt a therapeutic

Abbreviations

MELD, model for end-stage liver disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Correspondence

Salvador Augustin, MD, Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119, 08035 Barcelona, Spain

Tel: +34 93 274 6140; Fax: +34 93 274 60 68

e-mail: salva.augustin@gmail.com

*Both authors contributed equally to this manuscript.

Handling Editor: Vincent Wong

Received 6 October 2015; Accepted 27 November 2015

Additional Supporting Information may be found at onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13038/supinfo

Key points

- It has been reported that Child–Pugh A patients as a group are at low risk of bacterial infection after a variceal bleeding.
- Child–Pugh A patients with active alcohol consumption had a significant increased risk of bacterial infection compared with non-drinkers (21.4% vs. 0%).
- The risk of bacterial infection was very low (2.5%) in non-drinkers among Child–Pugh A and B patients receiving antibiotic prophylaxis.
- Our results suggest that after a variceal bleeding, active alcohol drinkers within the apparent low-risk Child–Pugh A and B classes should not be considered at low risk of bacterial infection.

optimization in variceal bleeding. An early systematic instauration of antibiotic prophylaxis has been shown to improve survival in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding, becoming a cornerstone in the therapeutic approach in this setting (4–8). Nonetheless, the universal application of antibiotic prophylaxis in these patients is not devoid of risk of serious side effects. The increased use of broad-spectrum antibiotics for this indication has been linked to a steady rise in the incidence of severe infections by multiresistant bacteria as well as of other potentially lethal antibiotic-associated conditions (such as *Clostridium difficile* colitis) (9, 10).

Thus, the identification of patients at low risk of infection and associated complications would provide a safe ground for the design of randomized trials de-escalating the use of antibiotics in this setting. In this line, the only article published to date showed that Child–Pugh A patients not receiving antibiotics were at very low risk of infection (11), setting the base for prospective randomized studies evaluating the safety and efficacy of avoiding antibiotic prophylaxis these selected patients.

In the present observational trial, we studied the outcomes of a large cohort of cirrhotic patients with acute variceal bleeding universally treated with the current standard of care: vasoactive drug plus endoscopic ligation plus antibiotic prophylaxis. The aim of the study was to analyse the stratified risk of bacterial infection after a variceal bleeding in previously considered low-risk patients.

Patients and methods**Patients and settings**

All patients consecutively admitted to our hospital from January 2004 to December 2012 for cirrhosis and acute oesophageal variceal bleeding were considered (cirrhotic patients with bleeding from a source

different from oesophageal varices were excluded). Data from these patients had been recorded in our unit for several different studies on the prognosis of variceal bleeding. The database has been updated since the publication of previous article by our group (1, 2, 12). The data collection protocol was designed before recruitment of the cohort. For each patient, baseline data were recorded right at admission by the team at charge of the patient, and data on treatments and outcomes were recorded as occurring during follow-up (while hospitalized and by outpatient visit and/or telephone contact afterwards) by the same physicians. All patients were followed until day 42 (week 6) or death.

This study was approved by the Institutional Review Board of the Hospital Vall d'Hebron. This study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. No specific research procedures were conducted for the study, and informed consent was not required.

Procedures*Management of the bleeding episode, secondary prophylaxis and follow-up*

All patients were treated with the currently recommended standard strategy: vasoactive drug (somatostatin) plus band ligation plus prophylactic antibiotic (4, 5). The choice of antibiotic was not made based on baseline patient characteristics, but on a systematic *per protocol* decision: in January 2008, it was determined in our centre to stop giving norfloxacin and start using ceftriaxone in all cirrhotic patients with variceal bleeding. Therefore, two successive cohorts of consecutive patients were generated: the 2004–2007 cohort of patients who universally received norfloxacin (400 mg bd, orally or through nasogastric tube) and the 2008–2012 cohort receiving ceftriaxone (1 g intravenous qd). In both cohorts, the antibiotic was initiated in the first hour of admission and maintained for 7 days (or until changed in case of infection for an appropriate therapy).

Somatostatin was started in the first hour of admission, with a continuous intravenous infusion at a dose of 250 mcg/h (increased to 500 mcg/h if needed) for 5 days. An upper endoscopy with variceal ligation was performed within a 12-h period by a senior endoscopist. A Sengstaken–Blakemore tube was placed as a bridge to a new endoscopy or to transjugular intrahepatic portosystemic shunting when necessary. At day 5, combined secondary prophylaxis with β -blockers \pm nitrates was initiated, and variceal ligation at 2–3 weeks intervals was performed until variceal eradication was achieved. After discharge, patients were followed up in our outpatient clinics and outcomes for the present study were monitored until day 42 after the index bleeding.

Screening and diagnosis of infections

Screening of bacterial infection in patients with cirrhosis admitted with gastrointestinal bleeding is performed per protocol in our centre. The standard procedure consists on a careful physical examination with temperature capture (repeated three-fold daily during the whole period of admission) and at minimum the following tests: white blood cell count, chest radiography, urine sediment and culture, blood cultures and, whenever ascites was clinically present, a diagnostic paracentesis with ascitic fluid neutrophil count was performed. These procedures were conducted at least once (at admission) in all patients and additionally whenever an infection was suspected.

Definitions

Diagnosis of cirrhosis was based on liver biopsy or the usual clinical and imaging criteria. Bleeding from oesophageal varices was confirmed by emergency endoscopy according to Baveno I criteria (13). Mortality was defined as death from any cause occurring within 6 weeks (42 days) after admission. Rebleeding was defined as a new hematemesis or melena after a period of 24 h of stable vital signs and haemoglobin levels (13). Haemodynamic instability was defined as systolic blood pressure < 90 mmHg and heart rate > 100 bpm and/or presence of clinical signs of peripheral hypoperfusion. Bacterial infection was defined by one of the following criteria during admission for the index haemorrhage: spontaneous bacterial peritonitis (ascitic fluid with a polymorphonuclear count $\geq 250/\text{mm}^3$ or positive ascitic fluid cultures), bacteremia (positive blood cultures), urinary tract infection (leucocyturia and positive urine culture) and/or pneumonia on chest radiograph. Other infections were diagnosed according to clinical, radiologic and bacteriologic data. Active alcohol consumption was defined as a regular alcohol consumption of a quantity equal or more than 30 g/day. Alcohol consumption was monitored through chart reviews, directed interviews with the patient and relatives and alcoholemia determinations when needed.

Statistical analysis

For statistical analyses and presentation of results, differences between categorical variables were assessed by Chi-square test or Fisher's exact test when necessary. Continuous variables were compared using the Student's *t*-test or Mann-Whitney test as appropriate. A two-sided *P* value < 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using PAWS Statistics (version 19.0; spss Inc., Hong Kong, China) software.

For the study of the risk of infection, a stratified analysis was conducted. The whole population was stratified

based on Child-Pugh class. Within the low-risk strata (Child-Pugh A but also Child-Pugh B), further one-step stratification was performed using baseline characteristics identified as risk factors through logistic regression multivariate adjustment. A maximum of 1 variable per 10 events was allowed to enter logistic regression equations, in order to avoid overfitting. All analyses included at least one variable relative to the degree of liver dysfunction [model for end-stage liver disease (MELD), Child-Pugh class or score]. Combined scores (MELD, Child-Pugh) were preferred to their individual components given the constraint set by the risk of overfitting and to avoid colinearities. Additional variables were selected based also on results from univariate analysis and knowledge from previous studies (aetiology of liver disease, hepatocellular carcinoma, active bleeding at endoscopy, haemoglobin, haemodynamic instability and the antibiotic used). Additional stratification steps were avoided in order to minimize the width of confidence intervals within subgroups.

In order to adjust the effect of each antibiotic on the incidence of infection, a propensity score analysis was deemed unnecessary, since the choice of antibiotics was not made on the basis of patient characteristics or physicians preferences, but on a systematic *per protocol* decision that was modified only once during the study period. This yielded two successive cohorts of consecutive patients differing only in the year period in which the index bleeding occurred. A multivariate analysis to adjust the effect of the antibiotic used on infection, rebleeding and mortality was conducted following the same strategy discussed above.

Results

Study cohort

A total of 240 patients with cirrhosis and acute oesophageal variceal bleeding were admitted to our hospital during the study period. In 25 of the 240 patients, a bacterial infection was present before the bleeding episode or it was diagnosed during the first 12 h after admission. Among these patients, three (12%) rebled and nine (36%) died within 6 weeks. Being the study focused on the prophylaxis of bacterial infection, these patients were excluded from the analysis. The final study cohort consisted in 215 patients. Basal characteristics of patients in the study and treatments are shown in Table 1.

The choice of antibiotic during the study period was determined *per protocol* and not based on patient characteristics (see Patients and methods). The univariate comparison of patient characteristics according to the antibiotic received is shown in the Table S1. Patients treated with either norfloxacin or ceftriaxone were not different in age, gender, Child-Pugh class distribution or hepatocellular carcinoma prevalence. On average, patients receiving norfloxacin showed slightly worse

Table 1. Basal characteristics of the 215 consecutive patients with cirrhosis and acute variceal bleeding treated with somatostatin, endoscopic ligation and antibiotic prophylaxis

	n = 215
Age	62 (49–73)
Sex (male) (n, %)	148 (68.8)
Alcohol aetiology (n, %)	108 (50.2)
Hepatitis C (n, %)	102 (47.4)
HIV infection (n, %)	13 (6.0)
Child–Pugh class A/B/C (n, %)	54 (25)/102 (47)/59 (28)
Child score	8 (6–10)
MELD score	13 (10–17)
Hepatocellular carcinoma (n, %)	33 (15.3)
First variceal episode (n, %)	148 (68.8)
Creatinine (mg/dl)	0.9 (0.78–1.2)
Albumin (g/dl)	2.68 (2.40–3.0)
Bilirubin (mg/dl)	1.61 (1.04–2.43)
International normalized ratio	1.65 (1.39–1.99)
Ascites (n, %)	119 (55.3)
Encephalopathy (n, %)	36 (16.7)
Haemoglobin (g/dl)	8.7 (7.5–10.0)
Active bleeding at endoscopy (n, %)	64 (29.8)
Haemodynamic instability (n, %)	76 (35.3)
Sengstaken–Blakemore (n, %)	26 (12.1)
Antibiotic prophylaxis	
Norfloracin/ceftriaxone (n, %)	108 (50)/107 (50)

Continuous variables are expressed as median (interquartile range).

HIV, human immunodeficiency virus; MELD, model for end-stage liver disease.

liver function, as suggested by higher bilirubin levels and MELD score. In contrast, patients receiving ceftriaxone showed lower haemoglobin and a higher proportion presented with haemodynamic instability, suggesting a more severe haemorrhage, although the presence of active bleeding at endoscopy was similar between the two groups. Data on previous use of antibiotics were not available. No adverse effects related to norfloracin or ceftriaxone administration were observed during the study period.

Infections

Characteristics of infections

A total of 27 (12.5%) patients developed new infections during admission: 20 patients (18.5%) treated with norfloracin and seven patients (6.5%) with ceftriaxone ($P = 0.007$) (Table 2). Five patients developed more than one infection, yielding a total of 32 new infections. Among these, 23 infections were diagnosed while the patient was receiving antibiotic prophylaxis (18, 66.7% between days 2 and 3); 17 (15.5%) while on norfloracin and 6 (5.5%) receiving ceftriaxone ($P = 0.014$). Four patients developed an infection after the antibiotic prophylaxis was stopped (three in the norfloracin group, one in the ceftriaxone group). Among the 32 infections, 16 occurred <48 h after

Table 2. Bacterial infections in the 215 consecutive patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: incidence, type and bacteria isolated

	Cohort 2004–2007 Norfloracin (n = 108)	Cohort 2008–2012 Ceftriaxone (n = 107)
Patients with infection during admission	20	7
Total number of infections during admission	25*	7
Type of infection and isolated bacteria		
Spontaneous bacterial peritonitis	6	2
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1	
	Negative cultures 5	Negative cultures 2
Bacteremia	6	1
	CoNS 2	0
	<i>Streptococcus agalactiae</i> 1	
	MRSA 1	
	<i>Escherichia coli</i> 2	ESBL <i>Morganella</i> sp 1
Respiratory infection	6	0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1	
	Negative cultures 5	
Urinary tract infection	4	0
	<i>E. coli</i> 2	
	Negative cultures 2	
Other	3	4
	Phlebitis 3	Phlebitis 1 (MRSA 1)
		Secondary peritonitis 2 (ESBL <i>E. coli</i> 1, Polymicrobial 1)
		<i>Clostridium difficile</i> colitis 1

*Five patients had more than one infection during admission (see text for details).

CoNS, coagulase-negative Staphylococci; ESBL, extended-spectrum β -lactamases; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

admission (fulfilling criteria for community-acquired infections) and 16 between days 3 and 14 (nosocomial infections). Kaplan–Meier analysis of the incidence of bacterial infection according to the use of either antibiotic is shown in Figure S1a.

The incidence, site and aetiology of infections are displayed in Table 2. As seen, spontaneous bacterial peritonitis was the most prevalent type of infection. Gram-positive cocci were the most frequent bacteria isolated on norfloracin group. In the ceftriaxone cohort, only five bacteria were isolated. Of note, these were all antibiotic-resistant or associated infections (one of which was *C. difficile* colitis).

Stratification of the risk of bacterial infection within low-risk patients

The incidence of infection according to aetiology of cirrhosis, liver function and antibiotic received are presented in Table 3. As seen, the beneficial effects of ceftriaxone on the risk of infection were evident only in patients with worse liver function. The rate of infection in Child A patients was very low overall (3/54, 5.6%) and did not change significantly with the use of either norfloxacin or ceftriaxone. However, the use of ceftriaxone in Child–Pugh B and C patients was associated with a significant decrease in the risk of infection. Of note, the incidence of infections in patients with alcoholic cirrhosis was three-fold higher than that of patients with hepatitis C (21.3% vs. 6.9%, $P = 0.003$). After multivariate adjustment, active alcohol consumption and use of norfloxacin remained significantly associated with an increased risk of infection (Table S3).

The whole population was then stratified based on Child–Pugh class. Within the low-risk strata (Child–Pugh A and B), further stratification was performed using alcohol aetiology of cirrhosis, active alcohol consumption or both. Since the effect of the antibiotic used on the risk of infection was negligible in Child–Pugh A patients, only alcohol use was considered for further risk stratification within these low-risk patients.

Figure 1 illustrates the risk of infection according to aetiology within Child–Pugh A and B. Among non-alcohol cirrhosis, 73% (59/81) were viral. Patients with alcohol cirrhosis within Child–Pugh A/B classes had significantly more infections than patients with cirrhosis of other aetiologies (18.7% vs. 2.5%, $P = 0.001$). Of note, the risk of infection in Child–Pugh B with non-alcohol cirrhosis was very low (3.5%, 95% CI, 1–11%). However, when only Child–Pugh A patients were considered, the observed differences were non-significant. There were three infections in Child A patients. Two of these

Table 3. Comparisons of the incidence of bacterial infection at 6 weeks according to baseline characteristics of patients between the norfloxacin and ceftriaxone cohorts

	Norfloxacin <i>n</i> infection/ <i>n</i> baseline characteristics (%)	Ceftriaxone <i>n</i> infection/ <i>n</i> baseline characteristics (%)	<i>P</i>
Alcoholic cirrhosis	16/57 (28.1)	7/51 (13.7)	0.07
Hepatitis C	6/51 (11.8)	1/51 (2.0)	0.4
Active alcohol consumption	9/75 (12.0)	3/77 (3.9)	0.08
Child A	2/29 (6.9)	1/25 (4)	1.0
Child B	9/46 (19.6)	4/56 (7.1)	0.06
Child C	9/33 (27.3)	2/26 (7.7)	0.06
Child B + C	18/79 (22.8)	6/82 (7.3)	0.006
Ascites	16/59 (27.1)	6/60 (10)	0.02
Encephalopathy	5/13 (38.5)	0/23 (0.0)	0.003
Creatinine > 1 mg/dl	8/44 (18.2)	2/39 (5.1)	0.07

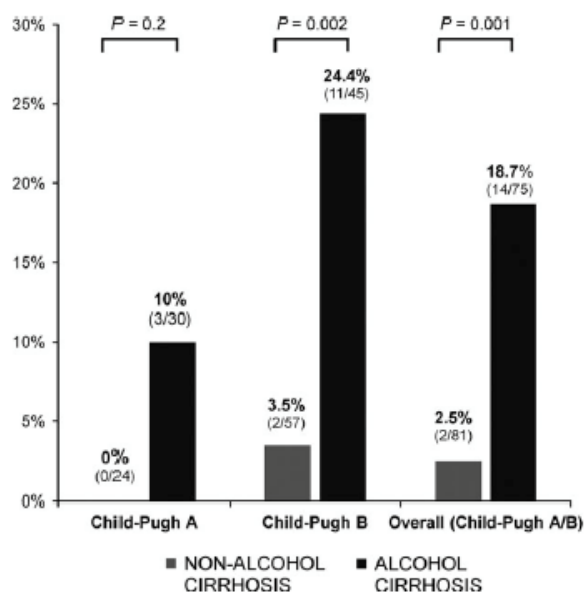


Fig. 1. Risk of bacterial infection after an acute variceal bleeding according to aetiology of cirrhosis in Child–Pugh A and B patients.

patients had fever and a positive haemoculture (to *Escherichia coli* and *Enterococcus* sp. respectively) while receiving norfloxacin and were switched to ceftriaxone. The third patient was diagnosed with pneumonia (with hypoxaemia and negative cultures) on day 8, 1 day after stopping ceftriaxone, and received meropenem afterwards. None of these three patients rebelled or died during the 6-week follow-up period. All three patients were active alcohol drinkers.

Figure 2 shows the effect of active alcohol according to Child–Pugh class. Within the apparently low-risk Child–Pugh A population, the risk of bacterial infection was nil in non-drinkers (0%, 0/40 patients). However, this risk was significantly higher in active drinkers (21.4%, 3/14, $P = 0.015$). Both subpopulations (non-drinkers and active drinkers with Child–Pugh A) were similar in regard to all their baseline characteristics, except for gender (Table S4). The same differences in the incidence of infection between drinkers and non-drinkers were found when either the Child–Pugh B or the overall Child–Pugh A/B populations were considered (Fig. 2).

Figure 3 illustrates the interaction of past and active alcohol intake on the risk of infection according to Child–Pugh class. As shown, within Child–Pugh A class, active alcohol consumption was associated with a significant increase in the risk of infection as compared with non-drinkers, regardless of the aetiology of cirrhosis. Of note, patients with alcohol cirrhosis with no current active alcohol intake at the time of the index bleeding did not develop any infection (under antibiotic prophylaxis).

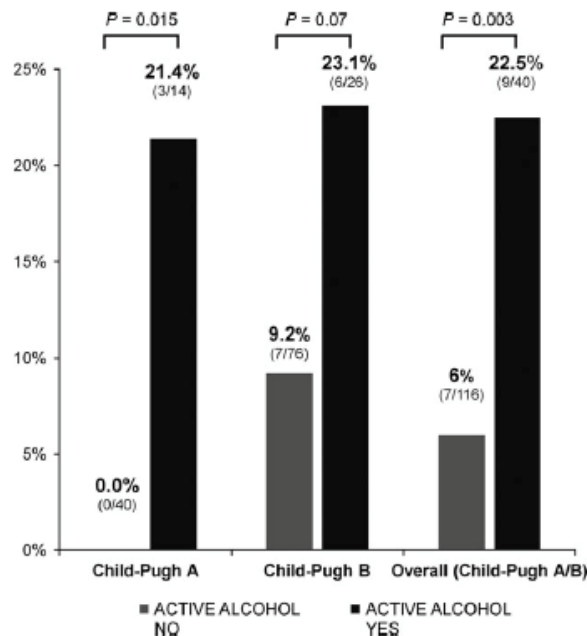


Fig. 2. Risk of bacterial infection after an acute variceal bleeding according to active alcohol consumption in Child-Pugh A and B patients.

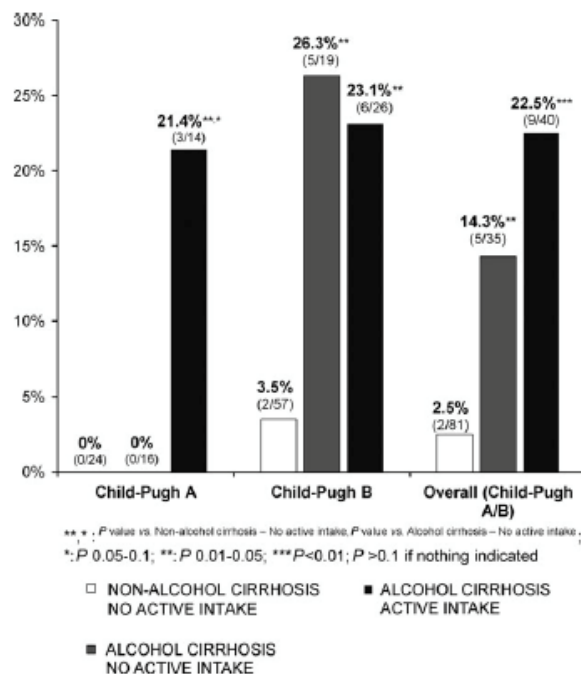


Fig. 3. Risk of bacterial infection after an acute variceal bleeding according to aetiology of cirrhosis and active alcohol consumption in Child-Pugh A and B patients.

In high-risk patients (Child-Pugh C), the trend of the effect of alcohol consumption on risk of infection was similar, although it did not reach statistical signifi-

cance, probably due to the already high baseline risk in non-drinkers (incidence of infection 13.9%, 5/36 in non-drinkers vs. 26.1%, 6/23 in drinkers, $P = 0.3$).

Rebleeding and mortality

Patients who developed an infection during admission presented a higher incidence of rebleeding as compared with non-infected patients (9/27, 33.3% vs. 29/188, 15.4%; $P = 0.03$). Patients who developed an infection also presented a higher 6-week mortality rate (7/27, 25.9% vs. 21/188, 11.2%; $P = 0.06$). However, 6-week rebleeding and mortality rates were similar between the norfloxacin and ceftriaxone groups (Fig. S1b and 1c, respectively). Even when the analysis was adjusted according to liver function, there were no significant differences in the incidence of 6-week rebleeding or mortality between both cohorts (Table S2).

Finally, the increased risk of infection in alcohol drinkers was not associated with increased mortality in either Child-Pugh A (0%, 0/14 vs. 2.5%, 1/40; $P = 1.0$) or B patients (7.8%, 2/26, vs. 10.5%, 8/76; $P = 1.0$). The low number of events did not allow analysing the effect of alcohol consumption on mortality in patients who developed an infection.

Discussion

The use of antibiotic prophylaxis of bacterial infection is a cornerstone in the management of patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. However, concerns have been raised about the risks associated to the universal use of antibiotics in this population, leading to a search of subgroups of patients at lower risk of infection in whom antibiotic de-escalation might be attempted in adequately designed trials. In this line, the results of a recent pioneer study by Tandon *et al.* (11) showed that Child-Pugh A patients not receiving antibiotic prophylaxis had very low rates of infection after a variceal bleeding. These findings suggest Child-Pugh A patients may be a safe target population for antibiotic de-escalation trials in acute variceal bleeding.

The key finding of our study is that alcoholic patients within these apparently low-risk strata are at a significantly higher risk of developing a bacterial infection, even when adequate antibiotic prophylaxis is given. In the present study, the overall infection risk in Child-Pugh A class was 5.6%. The risk of infection in non-active drinkers within this class was nil (0 of 40 patients). Nonetheless, the risk in Child-Pugh A patients with active alcohol drinking was as high as 21%, a risk that was even higher than the risk observed for patients with non-alcoholic cirrhosis in Child-Pugh B in our study (3.5%, $P = 0.049$). Within the Child-Pugh B class, the effect of alcohol on the risk of infection followed the same pattern (overall risk 12.7%, but 24.4% in alcohol cirrhosis vs. 3.5% in non-alcohol cirrhosis, $P = 0.002$).

The exact reasons for the observed higher risk of infection in alcoholic patients are unclear from our results, and the study design is not suited for answering this question. However, the association between alcohol consumption in cirrhosis and bacterial infection has been well described previously. The increased risk of infection in alcoholic cirrhosis has been linked to several different factors, such as altered gut microbiome (14, 15), disruption of the intestinal barrier (16), impaired macrophage and Kupffer cell functions (17, 18), and altered cytokine profiles (19–21). From a clinical point of view, all these results suggest that only non-alcoholic patients within these low-risk strata could serve as a safe target in specifically designed randomized trials studying the suitability of de-escalating the antibiotic pressure in this setting.

Our study suggests nonetheless that a good proportion of patients with acute variceal bleeding (Child–Pugh A with no active alcohol drinking in our cohort and even non-alcoholic Child–Pugh B cirrhotics) might be indeed at a low risk of bacterial infection and associated outcomes. To this regard, it is worth noting the absence of a subcohort of patients not treated with antibiotics in our study. In contrast to previous reports (11), the therapeutic approach in our cohort from its inception has been based on the universal use of antibiotic prophylaxis in all patients with variceal bleeding, as recommended by all practice guidelines (4, 5, 9). Despite these differences in the implementation of antibiotic prophylaxis, it is worth remarking that in the study by Tandon *et al.* (11) the rates of infection in low-risk patients were not changed by the use of antibiotic prophylaxis. In that study, the incidence of infection in Child–Pugh A patients not receiving antibiotics was as low as 2% as compared with 1% in patients receiving antibiotics. This risk is very similar to the observed risks in non-alcoholics within low-risk strata from our study. This is in contrast to the clear beneficial effects of antibiotic prophylaxis in patients with more advanced liver disease, both in the study by Tandon *et al.* (11) and in our cohort.

In addition to the information provided on the risk of infection associated to alcohol consumption, the results from our study confirm in a large scale and in a clinical practice setting that ceftriaxone is superior to norfloxacin in preventing bacterial infection, but only in those patients with poorer liver function and not in Child–Pugh A patients. For the aim of the present study, and in the same line, the use of ceftriaxone was not associated to a significant decrease in the rate of infection in low-risk strata. Finally, our study also confirms that despite the observed reduction in the risk of infection in Child–Pugh B and C patients, ceftriaxone was not associated to a decrease in the risk of either rebleeding or death in these patients. This is in keeping with previous studies where the use of ceftriaxone has not been associated with any significant improvement of survival after a variceal haemorrhage (7, 8).

The two main limitations of our study are its single-centre nature and the lack of external validation. Given the low number of events, our observations should be confirmed in adequately designed studies. However, in our view, and even after acknowledging for these clear limitations, our observations should serve as cautionary sign when planning antibiotic de-escalation in this setting. The consideration as low risk of Child–Pugh A patients without accounting for the alcohol intake could expose alcoholic patients within this group to an excessive risk compared to that of their non-alcoholic counterparts.

In summary, our study shows that the risk of a bacterial infection after a variceal bleeding in Child–Pugh class A and B patients is not uniformly low. Patients with active alcohol drinking are at a significantly higher risk of infection than non-drinkers, even under adequate antibiotic prophylaxis. This information could facilitate the identification of safe target populations for the design of specific trials evaluating the possibility of de-escalating the antibiotic pressure in this setting.

Acknowledgements

Financial support: Salvador Augustin is a recipient of a Juan Rodés grant from Instituto de Salud Carlos III, Spain. Irene Conejo, Meritxell Ventura-Cots and Mònica Pons are PhD students at Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. The study was partially funded by grants PI13/01289, PI14/00331 and PI12/01759 from Instituto de Salud Carlos III, Spain, co-financed by the European Regional Development Fund (FEDER). CIBERehd is supported by Instituto de Salud Carlos III, Spain.

Conflict of interest: The authors do not have any disclosures to report.

References

- 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**: 1787–95.
- 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**: 412–9.
- García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, *et al.* Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2370–9.
- García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; **46**: 922–38.
- De Franchis R, Baveno V. Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; **53**: 762–8.
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, *et al.* Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding -

- an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34**: 509–18.
7. 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**: 1049–56.
 8. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, *et al.* Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; **29**: 1655–61.
 9. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; **60**: 1310–24.
 10. Fernández J, Acevedo J, Castro M, *et al.* Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; **55**: 1551–61.
 11. 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 of antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**: 1189–96.
 12. 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**: 1347–54.
 13. De Franchis R, Pascal JP, Ancona E, *et al.* Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992; **15**: 256–61.
 14. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, *et al.* Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011; **53**: 96–105.
 15. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, *et al.* Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; **302**: G966–78.
 16. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, *et al.* TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007; **13**: 1324–32.
 17. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1122–8.
 18. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology* 1994; **20**: 453–60.
 19. Albillos A, Hera Ad Ade L, Reyes E, *et al.* Tumour necrosis factor-alpha expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J Hepatol* 2004; **40**: 624–31.
 20. Le Moine O, Marchant A, De Groote D, *et al.* Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholics cirrhosis. *Hepatology* 1995; **22**: 1436–9.
 21. Tazi KA, Quioc J-J, Abdel-Razek W, *et al.* Protein array technology to investigate cytokine production by monocytes from patients with advanced alcoholic cirrhosis: an ex vivo pilot study. *Hepatol Res* 2009; **39**: 706–15.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found at onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13038/supinfo

Ampliación del estudio original “Uso de antibióticos en la hemorragia aguda por varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática”

Posteriormente a la realización del trabajo inicial, que englobó pacientes hasta el año 2012, nuestro grupo siguió recogiendo a todos los pacientes afectados de cirrosis hepática y que llegaron a nuestro centro con una hemorragia aguda por varices esofágicas hasta el año 2015. Fueron un total de 64 pacientes más, ocho de los cuales presentaban una infección en el momento de su ingreso por lo que no se tuvieron en cuenta para análisis posteriores. El tratamiento antibiótico profiláctico que recibieron todos los pacientes de forma sistemática fue la ceftriaxona, a excepción de uno de ellos que recibió quinolonas dado que era alérgico a los betalactámicos.

Los 56 pacientes de la cohorte final desarrollaron 16 infecciones, que afectaron a un total de 12 pacientes. De estas 16 infecciones, el 50% estuvieron causadas por gérmenes multirresistentes, destacando entre ellas el desarrollo de cuatro episodios de colitis por *Clostridium difficile* y dos infecciones generadas por bacilos Gram negativos productores de BLEE.

El paciente que siguió profilaxis antibiótica con norfloxacino se trató de un paciente que ya seguía tratamiento con dicho antibiótico de forma ambulatoria y crónica por PBE previa. Este paciente desarrolló una infección respiratoria causada por una *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

Al ampliar el estudio con los pacientes reclutados entre 2013 y 2015, se hace evidente el aumento del número de infecciones generadas por gérmenes multirresistentes.

**MULTICENTER EXTERNAL VALIDATION OF RISK STRATIFICATION CRITERIA
FOR PATIENTS WITH VARICEAL BLEEDING**

Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, Cachero A, Castellote J, Abraldes JG, et al. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. enero de 2018;16(1):132-139.e8.

PMID: 28501536

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

DOI: [10.1016/j.cgh.2017.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.042)

