

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAT DE MEDICINA**  
**HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU**

**SHUNT TRANSYUGULAR INTRAHEPÀTICO PORTOSISTÈMICO E**  
**INFECCIONES BACTERIANAS EN LA CIRROSIS HEPÀTICA.**  
**PROFILAXIS ANTIBIÒTICA DE ENDOTIPSITIS.**

**Tesis presentada por Carmen Elena Jauregui Juarez para optar al grado de**  
**Doctora en Medicina**



**A mis padres, Eduardo y Mañita.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Germán Soriano y al Dr. Candid Villanueva, directores de esta tesis, por su solidaridad y el gran apoyo que me ha prestado no solo en la realización de esta tesis, sino durante toda la residencia.

Al Dr. Joaquim Balanzó, director del Servicio de Patología Digestiva del Hospital de Sant Pau durante mis años de formación.

Al Dr. Josep Barrios, porque sin su optimismo y su gran apoyo como investigador no hubiese sido posible terminar este proyecto.

A mis hermanos que siempre han estado a mi lado animándome y lo más importante han confiado siempre en mi.

A mis tios Alfredo, Maricarmen y Carmen Elena, por su gran apoyo durante estos 6 años de vida extra-familiar, que me han recordado siempre que estoy en sus corazones.

A mis amigas Karina, Daniela, Pilar, Heidi y Yuly, que han compartido conmigo todos estos años y han sido mi familia en el extranjero.

A mis amigas catalanas Sara y Gema gracias a su apoyo y amistad ha sido mas fácil estar lejos de mi casa.

A la Dra. Begoña Gonzalez, que ha sido mi mejor ejemplo en la realización de esta tesis y además se ha convertido en una gran amiga.

A todos los médicos adjuntos del servicio de Patología Digestiva, que a lo largo de estos años me han dado las bases para lo que será mi vida profesional futura.

A mis compañeros residentes, Fani, Alan, Carmen, David, Meri, Charli e Ingrid y a mis compañeros becarios David y Carlos por los buenos ratos compartidos.

A las enfermeras y auxiliares de la sala del Carmen del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por su ayuda y compañerismo.

A todas aquellas personas que han estado a mi lado durante estos últimos años, que me han apoyado, han confiado en mi y que han sido mi respaldo en momentos difíciles, mil gracias.

Y por último, quiero dedicarles muy especialmente el logro de esta meta a mis padres, gracias a su apoyo, amor y confianza han hecho que culmine no solo esta, si no todas las metas que me he planteado en la vida, son el mejor ejemplo que alguien ha podido tener y sin lugar a dudas el mejor estímulo para ser siempre un poco mejor....los quiero muchísimo.

# ÍNDICE

1.-Introducción.....	9
1.1 Historia.....	9
1.2 Técnica de colocación del TIPS.....	12
1.2.1 Preparación del paciente.....	13
1.2.2 Creación del Shunt.....	14
1.2.3 Cuidados post-procedimiento.....	16
1.2.4 Seguimiento.....	16
1.2.5 Evolución a largo plazo.....	17
1.3 Indicaciones y Contraindicaciones.....	19
1.3.1 Indicaciones del TIPS.....	21
1.3.1.1 Control de la recidiva de la Hemorragia Digestiva Alta por varices gastro-esofágicas.....	21
1.3.1.2 Ascitis refractaria.....	26
1.3.1.3 Síndrome hepatorenal.....	30
1.3.1.4 Síndrome de Budd-Chiari.....	34
1.3.1.5 Hidrotórax hepático.....	36

1.3.1.6	Gastropatía por hipertensión portal.....	38
1.4	Complicaciones post-TIPS.....	40
1.4.1	Complicaciones generales.....	40
1.4.2	Oclusión del TIPS.....	43
1.4.3	Encefalopatía.....	46
1.5	Factores pronósticos en la colocación de un TIPS.....	51
1.6	Infecciones en pacientes cirróticos.....	54
1.6.1	Alteraciones en la barrera intestinal y en la flora entérica.....	60
1.6.2	Alteraciones en el sistema inmune a nivel entérico.....	62
1.6.3	Alteraciones en los mecanismos de defensa inmune local .....	63
1.7	Infecciones y su relación con el TIPS.....	64
1.7.1	Endotipsitis.....	65
2	Hipótesis.....	71
3	Objetivos.....	75
4	Pacientes y Métodos.....	77
5	Resultados.....	86
5.1	Generalidades.....	87

5.2	Características de la colocación.....	88
5.2.1	Fracaso en la colocación.....	89
5.3	Características de los pacientes.....	90
5.4	Complicaciones post-TIPS.....	94
5.4.1	Complicaciones no infecciosas.....	94
5.4.2	Complicaciones infecciosas.....	96
5.5	Tratamiento antibiótico pre-TIPS.....	104
5.6	Tratamiento profiláctico post-TIPS.....	105
5.7	Mortalidad.....	108
6.	Discusión.....	110
7.	Conclusiones.....	120
8.	Bibliografía.....	123

# INTRODUCCION

## 1.1.- Historia

El shunt transyugular intrahepático portosistémico (TIPS) fue desarrollado en 1969 por Rosch y cols (1). Estos autores describieron un nuevo método para inducir una descompresión del sistema venoso portal a través de la colocación percutánea de un shunt entre la vena porta y las venas suprahepáticas. En una serie experimental con perros, ellos demostraron la posibilidad de pasar una aguja desde la vena yugular hasta la vena hepática y luego introducirla en el parénquima hepático hasta una rama de la vena porta.

Cuando los catéteres de angioplastia estuvieron disponibles, a finales de los 70, Burgener y Gutiérrez (2) los usaron para establecer shunts intrahepáticos en perros con hipertensión portal. Al principio, todos los shunts se obstruían rápidamente, pero cuando los investigadores realizaban dilataciones con intervalos de una semana, algunos shunts permanecían funcionantes hasta períodos de un año.

En 1983, Colapinto y cols (3), describieron el primer uso clínico del TIPS. Estos autores mantuvieron un balón de 9 mm inflado en un tracto parenquimal hepático durante 12 horas, con este método lograron bajar la presión portal y controlar la hemorragia por varices en 15 pacientes. Desafortunadamente, la mayoría de sus paciente resangraron y murieron dentro del primer mes de

seguimiento y sólo 2 pacientes sobrevivieron más de 1 año sin experimentar otro episodio de sangrado.

En 1985, Palmaz y cols (4), comenzaron a investigar el uso de las prótesis autoexpandibles como TIPS y encontraron que en perros con hipertensión portal inducida a través de la inyección de alcohol polivinilo intraportal (Ivanol), los shunts podían permanecer permeables y funcionantes por 48 semanas cuando el stent se colocaba en el tracto parenquimatoso. En las autopsias, estos investigadores evidenciaron la presencia de una capa delgada de neoíntima recubriendo la pared endoluminal del stent.

Posteriormente, Rossle y cols (5), usaron la prótesis de Palmaz para realizar un TIPS en 10 pacientes que presentaron recidivas de hemorragia digestiva por varices esofágicas a pesar del tratamiento con esclerosis. En un artículo de seguimiento, estos investigadores expandieron la serie hasta incluir 32 pacientes. En cada caso, se observó una rápida disminución de la presión portal y se controló el sangrado (6).

Posteriormente, estos resultados fueron reproducidos en otros centros y por otros investigadores, creciendo considerablemente el interés por este procedimiento.

Desde estas primeras comunicaciones, se han desarrollado una gran cantidad de mejoras en la técnica para facilitar la realización del procedimiento. Las prótesis flexibles, Wallstent, surgieron como las más adecuadas para unir el parénquima hepático con los vasos portales (7).

Actualmente, el procedimiento se realiza en la mayoría de los centros hospitalarios de alto nivel, con una tasa de éxitos de más del 90% y una tasa de complicaciones de menos del 10% (8).

Aunque técnicamente exitoso, al principio los TIPS tenían una vida media muy corta y todos se trombosaban en pocos días. Pero fue con el desarrollo de las endoprótesis metálicas autoexpandibles y últimamente con la introducción de las prótesis recubiertas más algunas modificaciones en la técnica, con las que se ha logrado reducir el tiempo del procedimiento, la morbimortalidad del mismo y mejorar considerablemente la permeabilidad del TIPS.

Entre las ventajas de los TIPS respecto al shunt portocava quirúrgico, se incluye el evitar la anestesia general, disminuir la mortalidad y la morbilidad del procedimiento quirúrgico y evitar la cirugía en la región del hilio hepático, siendo esto último muy importante para los candidatos potenciales a transplante hepático.

## 1.2.- Técnica de colocación del TIPS.

En el procedimiento de colocación del TIPS, se construye un canal dentro del parenquima hepático con la endoprótesis para comunicar el sistema venoso portal y el hepático, como se demuestra en el siguiente gráfico. (fig 1)

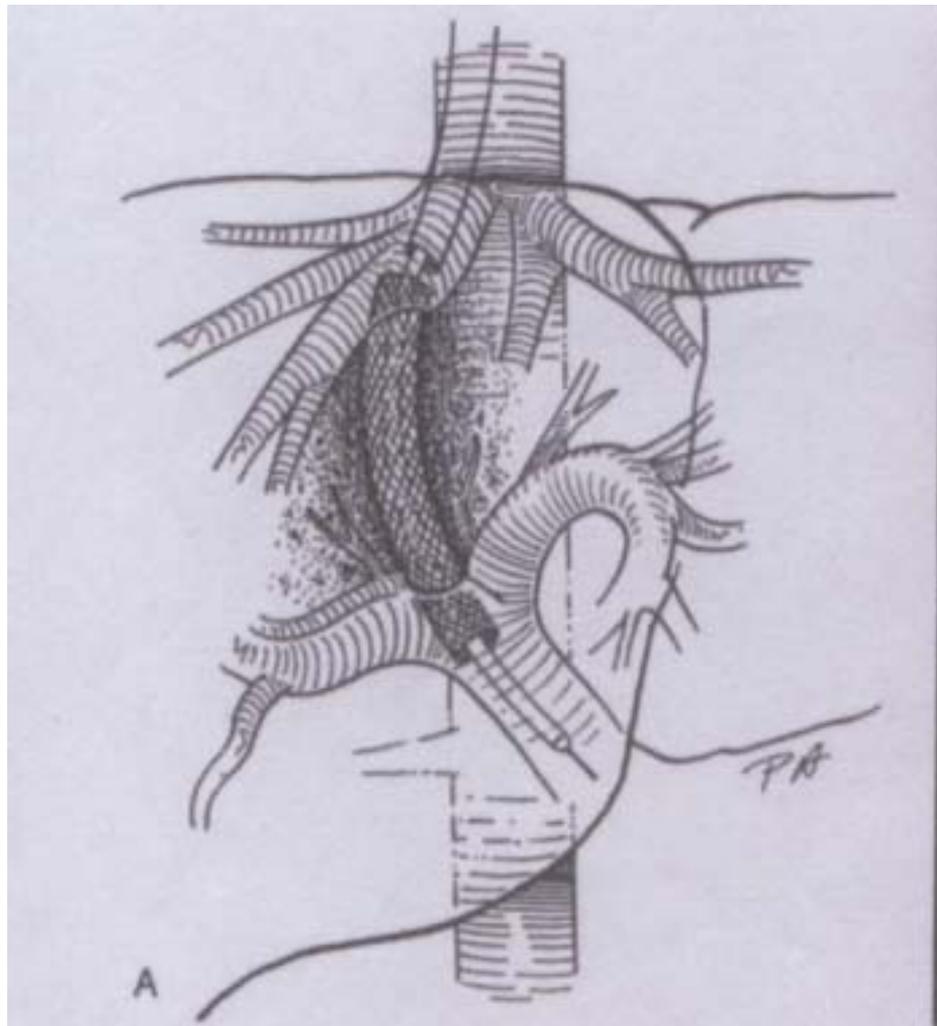


Fig 1

### **1.2.1.- Preparación del paciente:**

Antes de la colocación del TIPS, el paciente debe estar estable hemodinámicamente, pudiéndose realizar tratamiento con transfusiones, vasopresina o somatostatina endovenosa, esclerosis y ligadura de varices y colocación de balones esofágicos si es necesario. A todos los pacientes en los que la indicación de la colocación de un TIPS sea la hemorragia digestiva por hipertensión portal, se les debe haber realizado una endoscopia digestiva alta antes de la colocación del TIPS para confirmar el diagnóstico de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas o gástricas. Previa colocación del TIPS se aconseja realizar una Ecografía Doppler para demostrar la permeabilidad de la vena porta y de las venas suprahepática, con esta prueba se disminuye el riesgo de complicaciones del procedimiento y se asegura el éxito de la técnica (9). La angiografía mesentérica se realiza sólo cuando la ecografía no sirve para demostrar el flujo portal.

Si el paciente presenta coagulopatía, ésta debe ser corregida previamente al procedimiento. Aunque la práctica individual varía, se les administran plaquetas a los pacientes cuando el recuento plaquetar es menor de 50.000/mm<sup>3</sup> y plasma fresco cuando el tiempo de protrombina de mas de 18 segundos o el INR es mayor de 2.0. Inmediatamente antes del procedimiento, algunos autores recomiendan realizar profilaxis antibiótica con un antibiótico de amplio espectro.

### **1.2.2.- Creación del Shunt:**

Se accede a la vena yugular interna a través de una punción percutánea, introduciéndose una guía de 40 cm de largo y 9 French (Fr) de diámetro hasta la vena cava. Un catéter recubierto de angiografía se maneja guiándose por fluoroscopia hasta la vena hepática, con un diámetro suficiente para formar un shunt adecuado. Generalmente se prefiere usar la vena hepática derecha, pero el TIPS se puede colocar en la vena hepática principal o en la vena hepática izquierda.

Una vez que la vena hepática apropiada ha sido cateterizada, una aguja intrayugular se introduce a través de la guía hasta la punción transhepática de la vena porta. La aguja se rota anteromedialmente y se avanza caudalmente fuera de la vena hepática derecha y 4 o 5 cm dentro del parénquima hepático para delimitar la posición de la vena porta. Una jeringa se une a la aguja y se aspira mientras que la aguja se retira lentamente. Cuando la sangre retorna, se inyecta contraste para determinar a que estructura vascular se ha accedido. Cuando se identifica una rama de la porta, una guía se pasa a través de la aguja y se introduce en el interior de la porta principal hasta la vena esplénica o la mesentérica superior. Se retira la aguja, y se coloca un catéter de 5 Fr sobre la guía hasta el sistema venoso portal. Se realiza una venografía portal para valorar la anatomía y determinar la dirección del flujo de la porta, debiéndose tomar una

presión portal inicial. El catéter de 5 Fr se recambia por un balón de angioplastia de 8 mm, que se infla en el tracto entre la vena hepática y la vena porta. El tracto es unido con la endoprótesis metálica y expandido a 8 mm usando el balón de angioplastia. Es ahora cuando se realiza una segunda venografía portal, y se mide la nueva presión. Si la presión portal permanece elevada y continúa el llenado rápido de las varices, el stent debe ser distendido nuevamente hasta un diámetro de 10 mm. El venograma y la toma de la presión se practican otra vez. Si las varices se llenan rápidamente, debe realizarse una cateterización selectiva y embolización de las mismas.

En aproximadamente un 10% de los pacientes, el shunt con un diámetro de 10 mm, no produce una reducción suficiente del gradiente portosistémico que nos asegure que puede prevenir el resangrado (más de 10 mmHg de gradiente residual). En estos casos, el stent puede ser sobredilatado con un balón de 12 mm, que siempre mejora el gradiente. Si esta maniobra no produce una suficiente descompresión portal, un segundo TIPS puede colocarse en la porta principal o en la porta izquierda.

Para evitar el problema de una inadecuada descompresión portal con un único stent de 10 mm, un stent de un diámetro mayor (12 mm) se puede implantar inicialmente y dilatar solo hasta el diámetro deseado. En la mayoría de los pacientes, de todas maneras, una endoprótesis de 10 mm suele ser adecuada.

Al final de la colocación del TIPS, el catéter de la vena yugular habitualmente se cambia por otro más corto de 8.5 Fr, para que se puedan administrar fluidos y sangre en caso de ser necesarios.

### **1.2.3.- Cuidados post-procedimiento.**

Todos los pacientes deben ser vigilados durante 24 horas en una unidad de cuidados Semi-intensivos. Deben realizarse niveles seriados de hematocrito para identificar sangrado residual o hemorragias secundarias al procedimiento. Además, se deben realizar test de función hepática para valorar descompensaciones hepáticas post-TIPS (7).

### **1.2.4.- Seguimiento**

Antes de que el paciente sea dado de alta, se debe realizar una ultrasonografía para valorar el flujo del shunt. La ecografía doppler se debe repetir cada 3 meses con visitas de seguimiento durante el primer año, luego con intervalos de 6 meses (9).

La proliferación de la íntima en la unión entre la prótesis y el tejido es un fenómeno intrínseco del stent y la causa más importante de insuficiencia de la endoprotesis intrahepática portosistémica. Siegerstetter y cols (10), realizaron un estudio randomizado comparando el uso del tratamiento con heparina, y una combinación de antiagregante plaquetario y un factor inhibidor del crecimiento plaquetario (PDGF). Se randomizaron noventa pacientes con cirrosis a quienes se les colocó un TIPS, de los cuales 84 pacientes completaron el estudio. El grupo 1

(n = 42) recibieron un bolus de heparina (12 a 24 U/kg) en el momento de la colocación del shunt, posteriormente recibieron la misma dosis durante una semana y heparina subcutánea durante 4 semanas. El grupo 2 (n = 42) recibieron el mismo bolus de heparina, seguido por heparina endovenosa durante un día y tratamiento con un antiagregante plaquetario y el PDGF durante 6 meses (trapidil 400 mg/d y ticlopidina 250 mg/d). El funcionamiento del TIPS fue valorado a través del uso de ultrasonografía doppler y angiografía. La estenosis fue clasificada según su localización como tipo 1 (dentro del stent) y tipo 2 (en el drenaje de la vena hepática). La tasa estimada de estenosis general al año mostró una reducción significativa en pacientes que recibieron trapidil y ticlopidine (grupo 2) comparado con el grupo que recibió heparina (33 vs. 57%; P =.047). No hubo diferencias significativas al año en el tipo 1 de estenosis entre los 2 grupos, pero si hubo una reducción significativa de la estenosis tipo 2 (grupo 1: 58%, grupo 2: 19%; P =.016. Este estudio demuestra que la incidencia de estenosis tipo 2 en el TIPS puede ser reducida con una combinación de un inhibidor de la agregación plaquetaria y el factor inhibidor del crecimiento plaquetario.

### **1.2.5.- Evolución a largo plazo.**

La información sobre el funcionamiento del TIPS a largo plazo es realmente escasa. Dentro de los 2 primeros años después su colocación, las reintervenciones para el restablecimiento del flujo sanguíneo o para mantener el funcionamiento del TIPS son necesarias en un 70-90% de los pacientes y entre un

20 a un 40% desarrollaron una oclusión total de la endoprótesis. Sin embargo los últimos estudios informan que alrededor de un 80% de los pacientes presentan un TIPS con buen funcionamiento a los 3-5 años (11). Esto refuerza la premisa de que el TIPS es la principal opción terapéutica para el tratamiento de la hemorragia por varices que no responde al tratamiento médico o endoscópico (12).

Ter Borg y cols (8) realizaron un estudio retrospectivo para valorar los resultados de la colocación de un TIPS en un grupo no seleccionado de pacientes . Se incluyeron en el estudio 82 pacientes a los que se les colocó un TIPS. Los pacientes fueron seguidos por lo menos durante un período de 3 años. A cincuenta y cuatro pacientes se les colocó un TIPS por hemorragia por varices, 24 por ascitis refractaria, y cuatro por otras indicaciones. Los parámetros a evaluar fueron sangrado recurrente, efecto sobre la ascitis, funcionamiento del TIPS a largo plazo, desarrollo de encefalopatía, supervivencia y tasa de complicaciones. La colocación del TIPS fue exitosa en 75 pacientes (91%). El tiempo medio de seguimiento fue de 29.4 meses. La permeabilidad del TIPS fue de 91% y 91% a 1 y 5 años de seguimiento, respectivamente.

La enfermedad hepática no alcohólica y la disminución del recuento plaquetar fueron predictores de mal funcionamiento del TIPS. La tasa de recurrencia de la hemorragia a 1 y 5 años fue 21% y 27%, respectivamente. En la mayoría de los pacientes con ascitis refractaria se evidenció una mejoría post TIPS. El riesgo de encefalopatía fue del 25% al mes de seguimiento y de 52% a los 3 años de seguimiento. El riesgo de encefalopatía severa intermitente fue del 15% al año y de 20% a los 3 años de seguimiento. La tasa de supervivencia fue de 61%, 49%, y

42% a los 1, 3, y 5 años de seguimiento, respectivamente. Las conclusiones fueron que el riesgo de disfunción absoluta del TIPS era de 17% a los 5 años, indicando esto que la supervivencia con revisiones del funcionamiento del TIPS de forma periódica es excelente a largo plazo y el TIPS protege contra la recidiva hemorrágica (8).

### **1.3.- Indicaciones y contraindicaciones.**

Las indicaciones y contraindicaciones del TIPS continúan estando pendientes de definir según resultados de ensayos clínicos.

El TIPS puede ser realizado en casi todas las situaciones que cursen con hipertensión portal sintomática y que requieran de descompresión del sistema portal.

Una vez que se ha quedado demostrado que el shunt puede colocarse con relativa facilidad, el TIPS ha sido rápidamente aplicado para el tratamiento de muchas de las complicaciones de la hipertensión portal.

Estas complicaciones incluyen el sangrado activo por varices gastroesofágicas que no responden al tratamiento endoscópico y médico, la prevención del resangrado de las varices, el control de la ascitis cirrótica refractaria, el hidrotórax hepático y el tratamiento del síndrome hepatorenal y del síndrome hepatopulmonar. El TIPS ha sido también utilizado en el tratamiento del Síndrome de Budd-Chiari y la enfermedad veno-oclusiva, siendo necesarios más estudios para definir su eficacia en estas patologías.

La enfermedad del hígado poliquístico, parece ser la única contraindicación absoluta para colocar un TIPS. También, aquellos pacientes que presenten un hepatocarcinoma de gran tamaño que se interponga entre la confluencia de las venas hepáticas no son candidatos para el procedimiento. Pacientes con tumores lejos de la vía de colocación del shunt pueden ser considerados candidatos adecuados.

Los problemas anatómicos que pueden hacer la colocación del TIPS más dificultosa, incluyen la oclusión de la vena yugular interna, (requiriendo el uso de la vena yugular interna izquierda o la externa para la aproximación), y la dilatación del ducto biliar.

Además otras tres circunstancias en las que la colocación del TIPS amerita una especial consideración son:

- Oclusión de la vena porta.
- Oclusión de la vena hepática.
- Hipertensión portal en pacientes pediátricos.

### **1.3.1.- INDICACIONES DEL TIPS**

#### **3.1.1.- Control de la recidiva de la hemorragia digestiva alta por varices gastro-esofágicas.**

El sangrado por varices esofágicas es una complicación frecuente y en muchas ocasiones mortal de la cirrosis hepática. El factor clave en la historia natural de las varices esofágicas es el aumento de la presión portal, que en la cirrosis es debido a la combinación del aumento de la resistencia vascular y un aumento del flujo sanguíneo de la circulación esplácnica. La persistencia y el empeoramiento de esta situación deja paso a una progresiva dilatación de las varices y a un adelgazamiento de la pared variceal, cuando la tensión ejercida sobre la pared de la variz excede el límite de elasticidad del vaso, se produce la ruptura de la pared de la vena y la hemorragia. La mortalidad secundaria a un episodio de sangrado por varices esofágicas ha disminuido en las últimas dos décadas de un 40% a un 20% debido a la implementación de tratamientos efectivos y el mejoramiento de los cuidados médicos generales (13). El tratamiento inicial debe incluir un adecuado tratamiento de reposición de líquidos y transfusión sanguínea para mantener un hematocrito entre 25% y 30%, así como profilaxis antibiótica (norfloxacino o amoxicillin-clavulanico). Se recomienda también el uso de drogas vasoactivas que deben iniciarse desde el momento del ingreso del paciente. La terlipresina, un derivado vasoactivo, es el medicamento

de elección debido a su seguridad y probada eficacia en aumentar la sobrevida (14) La somatostatina es tan efectiva como la terlipresina (15). El octreotide es efectivo cuando se usa en conjunto con el tratamiento endoscópico, pero es de segunda elección ya que no ha demostrado disminuir la mortalidad (16). La vasopresina puede ser usada en los casos en los que no se disponga de terlipresina, pero debe darse en combinación con nitroglicerida transdérmica (17). La ligadura endoscópica con bandas es el tratamiento endoscópico recomendado, aunque el uso de la escleroterapia es aún común en muchos centros (18). Cuando se produce un fallo en la terapia médica (drogas más tratamiento endoscópico) se debe realizar un segundo tratamiento endoscópico antes de proceder a la colocación de un TIPS (13).

Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices tienen un elevado riesgo de recidiva hemorrágica y de muerte por esta causa. Por tanto, es necesario tratar a estos pacientes con el fin de prevenir la recidiva hemorrágica, y en este sentido, el tratamiento farmacológico con betabloqueantes ha sido considerado de elección en las sucesivas conferencias de consenso entre expertos (19,20).

Los nitratos de acción prolongada, como el dinitrato de isosorbide y el 5-mononitrato de isosorbide, son los más utilizados para tratamientos a largo plazo, debido a su administración oral. Estudios hemodinámicos han demostrado que la disminución de la presión portal alcanzada por los nitratos es similar a la producida por los betabloqueantes (21,22). En cuanto a la profilaxis secundaria, no existen evidencias hasta la fecha de la eficacia de estos fármacos como único tratamiento.

La combinación farmacológica en el tratamiento de la hipertensión portal a largo plazo con la que se tiene más experiencia, tanto en estudios hemodinámicos como en la práctica clínica, es la de  $\beta$ -bloqueantes no cardioselectivos (propranolol o nadolol) con nitratos de acción prolongada (5-mononitrato de isosorbide). De esta manera se consigue una reducción de la presión portal muy superior a la que produciría cualquiera de los dos fármacos aisladamente. Se ha demostrado que esta asociación aumenta el porcentaje de pacientes respondedores al tratamiento (es decir, de aquellos en los que se aprecia un descenso del gradiente de presión portal superior al 20 % de su valor basal o por debajo de los 12 mmHg) (23). Incluso pacientes que no responden a la administración aislada de  $\beta$ -bloqueantes, al añadir 5-mononitrato de isosorbide al tratamiento, pueden tener una adecuada reducción de la presión portal (24). En la administración a largo plazo del 5-mononitrato de isosorbide con propranolol (25) o con nadolol (26) no se ha constatado deterioro de la función renal ni aumento de la retención de sodio, incluso en pacientes con ascitis. Este hecho convierte al 5-mononitrato de isosorbide en el fármaco de elección como tratamiento combinado con betabloqueantes.

Desde el principio de su utilización el uso más importante del TIPS ha sido el tratamiento de la hemorragia digestiva alta recidivante secundaria a varices y hasta ahora continúa siendo su principal indicación.

De acuerdo con la conferencia de consenso de Baveno (27), el fallo en el tratamiento convencional se define como la continuación del sangrado o la existencia de un sangrado significativo con afectación clínica dentro de un

intervalo de 48 horas desde el momento del ingreso. Asimismo, un sangrado significativo con afectación clínica se define por una caída de la hemoglobina de más de 2 puntos, necesidad de transfusión de más de 2 unidades de concentrados de hematíes en un periodo de 24 horas, un pulso mayor de 100 lpm, y una presión sistólica menor de 100 mmHg.

La definición de fracaso en el control de un episodio de hemorragia digestiva es controvertida (28,29) pero puede definirse de manera pragmática como evidencia clínica de sangrado activo después de que el paciente haya estado en tratamiento farmacológico y haya recibido dos sesiones de tratamiento endoscópico dentro de los primeros 5 a 7 días después del sangrado inicial. La hemorragia digestiva incontrolada ocurre en un 5 a un 20 % de las hemorragias por varices (30,31,32)

La hemorragia aguda por varices gastroesofágicas es la complicación más letal de la cirrosis hepática.

Las tasas de mortalidad en el primer episodio de hemorragia por varices están en un rango del 17 al 57% (33). Asimismo, la mortalidad posterior al primer episodio de sangrado, en aquellos pacientes que no reciben tratamiento es mayor del 70% el primer año. Un importante factor que contribuye a aumentar el riesgo de mortalidad es la recidiva hemorrágica durante el primer año (33). La mayoría de las muertes, ocurre en los primeros días después del resangrado, con una tasa de mortalidad del 20 al 50% dentro de los primeros 7 a 10 días (28,34,35).

Hasta ahora se han realizado muchos estudios randomizados para comparar el uso del TIPS y el tratamiento médico o endoscópico para los episodios de recidiva de sangrado de varices esofágicas. (36-46). Estos estudios difieren en diseño, población, tiempo de randomización, tratamiento endoscópico (escleroterapia o

ligadura con bandas), medicación (beta-bloqueantes, nitratos, o ambos) y en la finalidad. A pesar de esas diferencias, en todos los estudios los pacientes que recibieron tratamiento con TIPS tuvieron una tasa más baja de recidiva hemorrágica comparada con aquellos que recibieron tratamiento médico o endoscópico. Sin embargo, las tasas de supervivencia a los 2 años son similares y los pacientes con TIPS presentaron generalmente, más episodios de encefalopatía hepática. Como conclusión de estos estudios, el beneficio del uso de los TIPS para prevenir la recidiva hemorrágica comparada con la terapia endoscópica, es la reducción de 2 de los casos de recidiva pero un aumento de un caso de encefalopatía grave por cada 8 TIPS colocados, sin evidenciarse ganancias en la supervivencia (47).

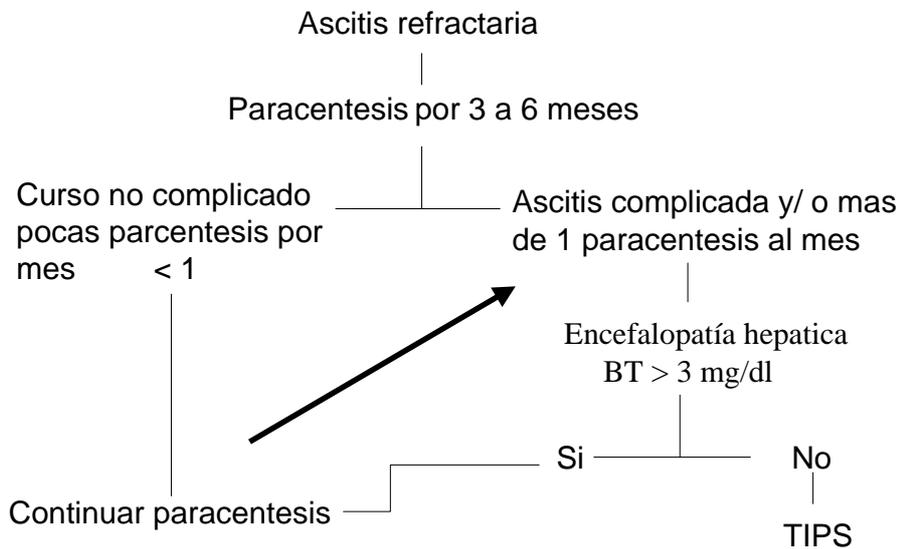
Asimismo, el último estudio realizado por Escorsell y cols (44), demostró que el coste del tratamiento con TIPS es el doble del costo del tratamiento médico o endoscópico. Además, con respecto a la calidad de vida no hay diferencias entre los tratamientos. Estos datos indican que el TIPS no debe ser usado como tratamiento de primera línea en la hemorragia digestiva por varices esofágicas, sino como medida de rescate en caso de que fracase el tratamiento médico y endoscópico.

### **1.3.1.2.- Ascitis refractaria.**

La segunda indicación más importante del TIPS es la ascitis refractaria.

Definimos la ascitis refractaria como aquella acumulación de líquido peritoneal que no responde al tratamiento con diuréticos a dosis altas (espironolactona 400 mgr/día y furosemida 160 mgr/día) o que desarrolle complicaciones inducidas por los diuréticos (48) y que necesita de la realización de paracentesis evacuadoras de repetición para su control (49).

La patogénesis de la formación de la ascitis en pacientes con cirrosis es multifactorial, pero las dos etiologías más conocidas son la alteración del sistema neurohormonal y la hipertensión de los sinusoides hepáticos y los capilares esplácnicos. Es por esto razonable asumir que el TIPS, al reducir el gradiente venoso portal, puede disminuir la formación de ascitis en pacientes que no responden o no toleran las dosis máximas de diuréticos y las restricciones sódicas. Además, el TIPS ha demostrado que mejora la excreción renal de sodio en pacientes con ascitis, asociado a una reducción en la actividad de la renina plasmática, la angiotensina II y los niveles de aldosterona, (50,51) disminuyendo también otros vasoconstrictores endógenos, aumentando así la perfusión renal y la tasa de filtración glomerular (52). (Fig 2)



Además, el TIPS también descomprime la microcirculación esplácnica y hepática, produciendo una disminución en la formación linfática tanto en el hígado como en los órganos espláncnicos. La ascitis refractaria habitualmente se desarrolla en estados avanzados de la enfermedad hepatocelular y el único tratamiento definitivo es el trasplante hepático. Afortunadamente sólo alrededor del 10 % de los pacientes con cirrosis progresan a ascitis refractaria (52).

El papel del TIPS en el tratamiento de la ascitis refractaria ha sido bien estudiado y se han realizado muchos estudios en los últimos años. Sin embargo sólo 3 estudios randomizados han comparado el TIPS con la paracentesis (53,54,55). El primer estudio realizado en Francia (53) publica que el TIPS fue más efectivo en controlar la ascitis en pacientes con Child-Pugh B, pero la supervivencia fue menor comparada con el grupo tratado con paracentesis, especialmente en pacientes

con Child C. Sin embargo, este estudio incluía a un grupo muy pequeño, con solo 13 pacientes asignados para TIPS y 12 para paracentesis.

En un estudio randomizado Rossle y cols (54), estudiaron 60 pacientes (29 TIPS y 31 paracentesis) con un tiempo medio de seguimiento de 45 meses. El control de la ascitis se observó en 84% de los pacientes con TIPS y en 43% de los pacientes del grupo de las paracentesis. Los pacientes no transplantados del grupo de TIPS tuvieron una supervivencia al primer y segundo año del 69 y 58% respectivamente, comparado con 52% y 32% en el grupo de las paracentesis, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En un estudio multicéntrico randomizado realizado por El Grupo Norteamericano para el estudio y Tratamiento de la Ascitis Refractaria (NASTA) (55), se incluyeron 109 pacientes (52 tratados con TIPS vs 57 con paracentesis). Los grupos eran similares respecto a la edad, el sexo, raza, causas de cirrosis y volumen de ascitis extraído en los 2 últimos meses previos al estudio, función hepática y función renal. El objetivo era valorar la recurrencia de la ascitis sintomática a tensión y la mortalidad. La colocación del TIPS fue posible en 49 de los 52 pacientes y se evidenció que el TIPS era superior a la paracentesis en la prevención de la recurrencia de la ascitis. Sin embargo no se observaron diferencias en la supervivencia ni en la calidad de vida. Otra ventaja relacionada con el TIPS son la mejoría del estado nutricional y una reducción de la probabilidad de presentar peritonitis bacteriana espontánea (56).

Otro estudio randomizado realizado por Rossle y cols (57), incluía 60 pacientes con cirrosis y ascitis refractaria (42 pacientes Child-Pugh B y 18 Child-Pugh C), realizando tratamiento con TIPS a 29 pacientes y paracentesis a 31

pacientes. Encontraron que la tasa de supervivencia era mayor en los pacientes a los que se les colocó un TIPS que entre los pacientes a los que se les realizaba paracentesis de repetición. Además, la eficacia clínica, indicada por la resolución de la ascitis (definida por los autores como la ausencia de ascitis tres meses después de haberse iniciado el estudio), fue significativamente mayor en el grupo del TIPS que en el grupo de las paracentesis. Finalmente, y de alguna manera sorprendente la incidencia de encefalopatía hepática fue igual en ambos grupos. Lake y cols (58), haciendo un análisis de este estudio concluyen que la eficacia del tratamiento en la ascitis refractaria se basa en la selección del paciente, siendo “seleccionados” la palabra clave. Los pacientes más beneficiados tras la colocación de un TIPS fueron aquellos que presentaban una función hepática relativamente conservada, Pugh B, sin antecedentes de cuadros de encefalopatía previa, sin evidencia de trombosis portal, función renal conservada o en aquellos pacientes con evidencia de hidrotórax.

El TIPS ha sido utilizado en otras patologías secundarias a la hipertensión portal sin embargo no se han demostrado claros beneficios.

Entre los otros usos del TIPS tenemos:

### **1.3.1.3.-Síndrome Hepatorrenal:**

El síndrome hepatorrenal tipo I se caracteriza por la aparición de un fallo renal rápidamente progresivo y que cuando no se trata presenta una alta tasa de mortalidad. En el síndrome hepatorrenal tipo II, la insuficiencia renal es estable o bien no cumple los criterios de progresión definidos para el tipo I. Tabla1.

### **Criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal de acuerdo con el Club internacional de Ascitis (59)**

#### **Criterios Mayores.**

1.- Hepatopatía aguda o crónica con insuficiencia hepática avanzada e hipertensión portal.

2.- Filtrado glomerular bajo, estimado por una creatinina sérica  $> 1.5$  mg/dl ( $133\mu\text{mol/L}$ ) o aclaramiento de creatinina de 24 horas  $< 40$  ml/min.

3.- Ausencia de shock, infección bacteriana activa y tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos. Ausencia de pérdidas de líquido por vía gastrointestinal (vómitos repetidos o diarrea intensa) o renal (pérdida de peso  $> 500$  mg/día durante varios días en pacientes con ascitis sin edema periférico o  $> 1000$  g/día en pacientes con edema periférico).

4.- Ausencia de mejoría de la función renal (disminución de la creatinina sérica hasta un valor  $< 1.5$  mgr/dl o aumento del aclaramiento de creatinina hasta un valor  $>40$  ml/min después de la retirada del tratamiento diurético y expansión del volumen plasmático con 1.5 ml de solución salina isotónica.

5.- Proteinuria  $< 500$  mgr/día.

6.- Ausencia de signos ecográficos sugestivos de enfermedad renal crónica o uropatía obstructiva.

**Criterios menores:**

1.- Diuresis  $< 500$  ml/min.

2.- Sodio urinario  $< 10$  mEq/L.

3.- osmolaridad urinaria  $<$  osmolaridad plasmática.

4.- Hematíes  $< 50/$  campo.

5.- Concentración sérica de sodio  $< 130$  mEq/L.

Los pacientes cirróticos con ascitis pueden progresar a un síndrome hepatorenal ya sea un tipo II o a un tipo I, con el consiguiente deterioro de la función renal. Está bien demostrado que el TIPS mejora la función renal en los dos tipos de síndrome hepatorenal, además sirve de puente para el trasplante hepático (39).

Algunas terapias prometedoras son el uso de expansores del plasma en combinación con vasoconstrictores periféricos, los TIPS o el uso del sistema recirculante de absorción molecular (MARS). El uso de vasoconstrictores periféricos en combinación con albumina ha demostrado que mejora la función renal en pacientes con síndrome hepatorenal (62,63).

La eficacia de los agentes agonistas alfa adrenérgicos (noradrenalina) en el manejo del síndrome hepatorenal tipo I también se ha demostrado en algunos estudios pequeños no controlados (64,65).

Otra modalidad terapéutica para el síndrome hepatorenal es la colocación de un TIPS, que ha demostrado que produce efectos beneficiosos en la hemodinámica renal. La colocación de un TIPS permite disminuir los niveles plasmáticos de renina y aldosterona y aumentar la natriuresis. Aunque algunos investigadores han sugerido el potencial beneficio del TIPS en estos pacientes, son muy pocos los estudios que logran concretar sus ventajas con datos valorables.

Se han publicado algunos estudios sobre el beneficio del TIPS en el síndrome hepatorenal.

Breising y cols (66) realizaron un estudio prospectivo no randomizado donde evaluaban los resultados a largo plazo después de la colocación de un TIPS en 31 pacientes con síndrome hepatorenal no candidatos a transplante hepático (14 con síndrome hepatorenal tipo 1 y 17 con tipo 2). Durante el seguimiento analizaron la función renal y la supervivencia. Demostrando que el TIPS producía una marcada reducción del gradiente de presión porta ( $21 \pm 5$  a  $13 \pm 4$ ) mmHg.

La función renal mejoró dentro de las 2 primeras semanas después del TIPS manteniéndose igual posteriormente. En el seguimiento la tasa de supervivencia a los 3, 6, 12, y 18 meses fue de 81%, 71%, 48%, y 35%, respectivamente. Un análisis multivariante demostró que los valores de bilirrubina y el tipo de síndrome hepatorenal fueron variables predictoras independientes después de la colocación del TIPS.

En otro estudio prospectivo de Guevara y cols (67), estudiaron la función renal y los sistemas vasoactivos en pacientes con síndrome hepatorenal tipo I. Valoraron la tasa de filtración glomerular, el flujo plasmático renal, la actividad plasmática de la renina, aldosterona, norepinefrina, y endotelina basales a diferentes intervalos después de la colocación del TIPS en 7 pacientes con síndrome hepatorenal tipo I, concluyendo que el TIPS mejora la función renal y reduce la actividad del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático en pacientes cirróticos con síndrome hepatorenal tipo I. Sin embargo, en ambos artículos la probabilidad de supervivencia no fue diferente entre los pacientes con o sin colocación de TIPS.

Es necesario realizar estudios randomizados para establecer el impacto del TIPS en esta patología. Basado en los datos actuales, el TIPS no puede ser recomendado como tratamiento de primera línea del síndrome hepatorenal. Claramente, sólo el trasplante hepático está asociado a una mejoría en la supervivencia a largo plazo en pacientes con síndrome hepatorenal. Probablemente debería reservarse para los pacientes que no responden al tratamiento con albumina más vasoconstrictores.

#### **1.3.1.4.- El Síndrome de Budd-Chiari:**

El síndrome de Budd-Chiari representa una serie de cambios patológicos que son consecuencia de lesiones oclusivas de la vena hepática y/o de la vena cava inferior. Es una enfermedad poco frecuente y se ha asociado a síndromes mieloproliferativos primarios, estados de hipercoagulabilidad y al uso de contraceptivos esteroideos. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Budd-Chiari incluyen hepatomegalia, dolor abdominal, ascitis y edema en extremidades inferiores. El pronóstico del Síndrome de Budd-Chiari es pobre y habitualmente es de difícil tratamiento. En los últimos años, las terapias de radiología intervencionista se han utilizado ampliamente para el tratamiento del síndrome de Budd-Chiari como técnicas efectivas y seguras. Sin embargo, hay aún discrepancias no sólo en la indicación del tratamiento sino también en el pronóstico de supervivencia al aplicar estas técnicas (68).

El tratamiento del síndrome de Budd-Chiari depende de su presentación clínica.

Cuando la forma de presentación es aguda y está asociada a una hipercoagulopatía subyacente o estados mieloproliferativos, progresa inexorablemente a la muerte en la mayoría de los casos y el mejor tratamiento es el trasplante hepático ortotópico (69). La presentación crónica está siempre asociada a una estenosis de la vena hepática o de la vena cava causada por una trombosis y responde a una descompresión portal o a una dilatación de la estenosis.

Muchos trabajos con pequeños grupos de pacientes sugieren que el TIPS puede ser usado con éxito en pacientes con síndrome de Budd-Chiari (49,70,71). Algunos autores indican que el TIPS puede efectivamente producir una descompresión hepática. El TIPS puede ser usado particularmente en pacientes en los que la necesidad de realizar un trasplante hepático no está claramente establecida. Incluso con aquellos con indicación de trasplante hepático, el TIPS puede servir como un puente para la estabilización del paciente mientras se espera la disponibilidad de un órgano. Siempre debe recordarse que el mejor tratamiento del síndrome de Budd-Chiari continúa siendo la dilatación de la estenosis.

En un estudio realizado por Rossle y cols (72), se incluyeron 35 pacientes con síndrome de Budd-Chiari severo y puntuaciones en la escala de Child-Pugh de  $9,2 \pm 1,9$ , que no respondían al tratamiento médico y que podían ser candidatos a la colocación de un TIPS. De los 35 pacientes, se logró colocar exitosamente el TIPS en 33. Once pacientes presentaban un fallo hepático fulminante agudo (historia <2 meses); 13, subagudo (<6 meses); y 11, un curso crónico de la enfermedad. Se colocó una prótesis autoexpandible convencional en 25 pacientes y prótesis recubiertas con politetrafluoroetileno en 8 pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de  $37 \pm 29$  meses. El TIPS produjo una reducción del gradiente de presión portal de  $29 \pm 7$  a  $10 \pm 4$  mm Hg y mejoró la velocidad del flujo portal de  $9,2 \pm 11$  a  $51 \pm 17$  cm/s. Tanto los síntomas como los resultados analíticos mejoraron significativamente durante las 4 semanas después de la colocación del TIPS. Tres pacientes murieron y a 2 se les realizó trasplante hepático. La probabilidad de supervivencia al año y a los 5 años, sin trasplante hepático, fue

de 93% y 74%, respectivamente, y en pacientes con fallo hepático fulminante y/o agudo fue de 91% y 91% respectivamente. Se realizaron un promedio de 1,4+/- 2,2 revisiones por paciente durante unos 3 años. Se concluyó que el TIPS presenta excelentes resultados en pacientes con síndrome de Budd-Chiari con fallo hepático severo fulminante, agudo y subagudo, por lo que puede tenerse en cuenta como tratamiento en el manejo agudo y a largo plazo de estos pacientes.

#### **1.3.1.5.- Hidrotórax Hepático:**

El hidrotórax hepático se define como la presencia de líquido pleural que se desarrolla en pacientes con cirrosis e hipertensión portal en ausencia de una enfermedad cardiopulmonar.

El derrame pleural procede del líquido ascítico que entra en la cavidad pleural debido a la presión negativa dentro del espacio pleural producida durante la inspiración y a la presencia de pequeños defectos en el diafragma.

El hidrotórax hepático en la cirrosis esta normalmente localizado en el hemitorax derecho y el líquido pleural habitualmente tiene las características de un trasudado. En ocasiones el paciente con un hidrotórax hepático puede desarrollar un empiema bacteriano espontáneo que se manifiesta por el aumento de los neutrófilos en el líquido pleural con o sin un cultivo bacteriológico positivo y requiere de tratamiento antibiótico.

El tratamiento del hidrotórax está relacionado con el tratamiento de la enfermedad

hepática subyacente, y se basa en el uso de diuréticos y la realización de toracocentesis o paracentesis. Cuando la terapia médica falla, el trasplante hepático es el tratamiento de elección. Tanto el TIPS como la toracoscopia con reparación de los defectos del diafragma con pleurodesis pueden mejorar la sintomatología, pero la morbilidad y la mortalidad de esos procedimientos es alta debido a la asociación de esta complicación con estadios evolucionados de la cirrosis (73).

El uso del TIPS en el tratamiento del hidrotórax refractario se ha estudiado en tres pequeñas series (74,75,76). La mejoría del hidrotórax o la disminución de la necesidad de toracocentesis se ha visto en 58%-100% de los pacientes. (73-76).

El valor terapéutico del TIPS en los pacientes cirróticos con hidrotórax ha sido publicado en algunos estudios (74,77,78,79,80). Siegerstetter y cols (79) comunicaron que 40 pacientes presentaron resultados favorables, evidenciando que 84% mostraron una respuesta temprana (3 meses) (55% resolución completa) y 82% respuesta tardía (1 año). Seis de 40 no respondieron al TIPS, de éstos 4 murieron rápidamente (<30 días). Un estudio más reciente informa que el 64% de los pacientes presentaron una respuesta completa con resolución de los síntomas respiratorios, 10% tuvieron una respuesta parcial y 26% no respondieron al tratamiento (80). Concluyendo que el TIPS es un método relativamente seguro y efectivo para controlar el hidrotórax hepático. La mayoría de los pacientes presentan una mejoría o incluso resolución de los síntomas con una reducción variable de la formación del líquido pleural.

### **1.3.1.6.- Gastropatía por Hipertensión Portal:**

La gastropatía por hipertensión portal ocurre en un 70% de los paciente que presentan hipertensión portal, pero sólo ocasionalmente causa problemas importantes como el sangrado que requiera transfusiones. La gastropatía leve, se caracteriza por la presencia de patrón en mosaico en la mucosa gástrica, mientras que la gastropatía severa, se caracteriza por la presencia de manchas rojas en asociación con mucosa con patrón en mosaico. Cuando las manchas rojas tienen un patrón lineal y se disponen en el antro se denominan ectasias vasculares antrales gástricas (GAVE) o estomago en sandía (81).

Las opciones terapéuticas incluyen los  $\beta$ -bloqueantes, el uso de la ablación térmica y más recientemente el uso del TIPS. Hay un estudio que refiere que en pacientes con problemas de sangrado por gastropatía, el TIPS debe ser considerado si el requerimiento de transfusiones no mejora tras el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes y el paciente no es candidato a transplante hepático (82).

Kamath y cols, realizaron un estudio para valorar la respuesta de las lesiones de gastropatía por hipertensión portal en pacientes con hipertensión portal tratados con TIPS. Realizaron ecografía doppler y gastroscopia antes de colocar un TIPS, a las 6 semanas a los 3 meses y a los 6 meses post-TIPS en 54 pacientes.

Dividieron a los pacientes en tres grupos, según el grado de gastropatía, así trece pacientes presentaban una gastropatía moderada, 10 tenía una gastropatía severa y 14 presentaban GAVE. Encontraron que el 75% de los pacientes con gastropatía severa presentaban una respuesta favorable al TIPS con mejoría de los hallazgos

endoscópicos y disminución de las necesidades de transfusión y el 89% de los pacientes con gastropatía moderada presentaron desaparición de los hallazgos endoscópicos. Pero los pacientes con GAVE no presentaron ni mejoría endoscópica ni disminución de los requerimientos de transfusiones. No hubo diferencias en las tasas de mortalidad entre los grupos, concluyendo que la gastropatía tanto moderada como severa responde bien al tratamiento con TIPS, no recomendando el uso de TIPS para pacientes con GAVE (83). Estos autores concluyen que ambos, la gastropatía por hipertensión portal y el GAVE, aparecen en pacientes cirróticos con hipertensión portal. Sin embargo, solo la gastropatía por hipertensión portal responde a la descompresión portal que produce el TIPS. Ya que el GAVE no responde al TIPS, ellos sugieren que el GAVE y la gastropatía por hipertensión portal presentan dos mecanismos patogénicos diferentes, recomendando que el TIPS sea evitado como tratamiento de la hemorragia digestiva alta secundaria a GAVE.

## **1.4.- COMPLICACIONES DEL TIPS**

### **1.4.1.- Complicaciones generales.**

El aumento en el uso del TIPS ha demostrado el espectro de complicaciones que pueden aparecer tras su colocación. Estas complicaciones pueden o bien estar relacionadas con la técnica o el procedimiento o bien pueden ser complicaciones secundarias al propio shunt portosistémico. En general la mayoría de las complicaciones aparecen en fases tempranas post-inserción de la prótesis y son relativamente raras a medida que se va adquiriendo experiencia en la técnica.

Desde el punto de vista de la técnica la colocación exitosa del TIPS se evidencia en más del 90% de los casos implantados por los grupos con experiencia. Afortunadamente, las complicaciones de la técnica ocurren sólomente en 1% a 2% de los pacientes.

La tasa de mortalidad al primer año en los pacientes a los que se les ha colocado un TIPS por hemorragia digestiva por varices varía de un 10 a un 52%; cuando la indicación es la ascitis refractaria, la tasa de mortalidad al año es del 24 al 54%. (84,85).

Son raras las complicaciones del procedimiento que impliquen un riesgo de muerte, como la perforación de estructuras anatómicas como el corazón (88,89). Raramente se produce la perforación de la cápsula hepática y en pacientes con

fallos en la coagulación o ascitis, el sangrado intraperitoneal grave puede requerir tratamiento quirúrgico.

La formación de fístulas secundarias a la implantación de las prótesis son bastante comunes, debido a la proximidad de estructuras vasculares (90,91,92). La presencia de una fístula arterio-portal se puede suponer en los casos con un muy buen funcionamiento del TIPS pero sorprendentemente baja reducción del gradiente de presión portal. Los hallazgos en el doppler de flujo de alta velocidad dentro del stent y comparablemente baja velocidad de flujo portal, flujo pulsátil en la vena porta o imágenes de color de la fístula en la ecografía deben ser seguidos de la realización de una arteriografía de la arteria hepática con oclusión de la fístula usando coils.

La hemobilia secundaria a una fístula arterio-biliar, suele estar acompañada de dolor en el cuadrante abdominal derecho alto, así como de ictericia y colestasis. En muchos pacientes, se autolimita con mejoría de las pruebas de la función hepática en un período de 4 semanas.

Se han publicado 3 casos de migración del Wallstent dentro de la válvula tricúspide y el ventrículo derecho (93,94,95), a 2 de estos pacientes se les extrajo la prótesis por cardiectomía después del trasplante hepático. Otra complicación cardiovascular fue la reportada por Sehgal y cols (96), que describe el desarrollo de una fístula aorto-atrial que se produjo por la protrusión del extremo libre del TIPS en la aurícula derecha, produciendo un fallo del corazón derecho falleciendo posteriormente el paciente a consecuencia de las complicaciones. Fitt y cols reportaron un caso de laceración portal (97).

La hemorragia intraperitoneal es la complicación más importante y potencialmente mortal que puede ocurrir durante el procedimiento o inmediatamente después. Es rara y tiene una incidencia de menos del 2%.

Otra complicación de la colocación de un TIPS es la inducción de fallo hepático. Suele ocurrir ocasionalmente y tiene un desenlace fatal si no se realiza un trasplante hepático. Aquellos pacientes con bilirrubina por encima de 3 mg/dl son más susceptibles a esta complicación. Por eso, el TIPS debe ser usado con precaución en pacientes con función hepática muy deteriorada.

También se ha descrito un deterioro en la circulación hiperdinámica ya existente. Inmediatamente después de colocar el shunt la presión venosa sistémica y el gasto cardíaco aumentan en un 30%, acompañado de una reducción de la resistencia vascular periférica. Estos cambios aumentan en las primeras horas en un 10% más. Esto se puede atribuir a disminución de la resistencia vascular esplácnica secundaria al shunt y a los agentes vasoactivos que escapan al filtro hepático (98). Estos cambios pueden precipitar un fallo cardíaco especialmente en pacientes con cardiopatía previa.

Finalmente, la hemólisis puede ocurrir en un 10% de los pacientes después de la colocación de un TIPS (99). Afortunadamente, esta complicación usualmente se corrige espontáneamente en 8 a 12 semanas. Ocasionalmente, es severa y no desaparece, requiriendo trasplante hepático para su tratamiento.

#### **1.4.2.- Oclusión del TIPS.**

El factor más limitante en el éxito del TIPS es la disfunción del TIPS por obstrucción del flujo que además, es la complicación más frecuente (100).

La disfunción del TIPS puede ocurrir de forma temprana (dentro de los primeros 30 días) o durante el período de seguimiento. La oclusión temprana del TIPS tiene una incidencia de 0 a 15%. La trombosis aguda del stent se puede extender hasta la vena porta, requiriendo tratamiento trombolítico con o sin colocación de un nuevo stent habiendo un alto riesgo de que se desprenda un coágulo y llegue a los pulmones produciendo un tromboembolismo pulmonar. Esta complicación se puede prevenir con la utilización de anticoagulantes como heparina o inhibidores plaquetarios inmediatamente después de la realización de la prueba. En estudios que han usado profilaxis con heparina, han encontrado una incidencia más baja, un 0 a 3%, comparado con estudios que no usan anticoagulantes peri-intervención (10-15%) (101).

La oclusión tardía del shunt (al año de colocación) se ha visto en un 31 a 80% de los pacientes. Es debida a la proliferación de neo-íntima dentro del stent que está frecuentemente asociada con una comunicación entre el ducto biliar y el TIPS o con la vena hepática (102,103). La oclusión tardía también puede estar causada por el roce producido por el alto flujo en el drenaje de la vena hepática. La incidencia de la oclusión del TIPS puede disminuirse en un 50% con el uso de heparina de bajo peso molecular subcutánea durante 4 semanas acompañado de antiagregantes plaquetarios por 12 meses.

El tratamiento de la estenosis u oclusión del TIPS, consiste en la redilatación o colocación de un TIPS coaxial y/o el uso de tratamiento trombolítico local, presentando una tasa de permeabilidad de 80-90% a los 1 y 2 años. La estenosis del shunt no necesariamente indica la necesidad de reimplantar un nuevo TIPS, se debe restablecer el flujo sólo si reaparecen los síntomas de la hipertensión portal. Además, en pacientes con antecedente de hemorragias por varices, la evaluación endoscópica es imprescindible para decidir si la intervención radiológica esta indicada o no.

Ya que la estenosis del TIPS es la causa más importante de recurrencia de las complicaciones de la hipertensión portal, realizar un programa frecuente de valoración de la permeabilidad de TIPS es muy importante. La ecografía abdominal e intervenciones percutáneas son frecuentemente requeridas para valorar y mantener la permeabilidad de la endoprótesis.

Actualmente se está estudiando el beneficio del uso de las prótesis recubiertas. La prótesis autoexpandible recubierta con politetrafluoretileno (PTFE), fue patentada recientemente en Europa. Estudios no controlados sugieren que la tasa de permeabilidad de la prótesis puede llegar a ser del 90% al año, cuando la prótesis es colocada correctamente (104,105). Sin embargo no se ha difundido su uso debido a su alto coste. Se ha especulado que el uso de las prótesis recubiertas pueden aumentar la incidencia de encefalopatía hepática debido a la poca proliferación de la íntima. La proliferación de la íntima ocurre en todos los stents no recubiertos y produce una reducción gradual del diámetro del stent y de su función. Esta es la razón por la cual al colocar un stent de novo no recubierto se deja un diámetro que asegure proporcionar un flujo inicial que disminuya la

presión portal por debajo de 12 mmHg y que permita que se mantenga un buen flujo a pesar de la reducción natural del diámetro secundario al crecimiento de la neoíntima. Los stents recubiertos nos dan la posibilidad de insertar el TIPS con el diámetro estipulado desde el primer momento, ya que estos no sufren cambios posteriores en el diámetro de la luz. Hasta ahora se colocaban los TIPS con un diámetro de 10 mm, sin embargo, desde ahora, al utilizar una prótesis recubierta, se puede establecer como norma el uso de stent con 8 mm de diámetro (106).

Se puede pensar que el riesgo de encefalopatía se vea reducido con la inserción de las prótesis recubiertas. En los últimos estudios el uso de prótesis recubiertas con politetrafluoroetileno ha demostrado que aumentan el tiempo de permeabilidad de la endoprótesis disminuyendo el número de recidivas clínicas sin presentarse un aumento en el riesgo de desarrollar encefalopatía. (107,108).

La venografía trans-shunt es la mejor técnica para la evaluación del TIPS pero es cara e invasiva. (109) La ecografía Doppler ha sido la técnica más comunmente usada para valorar el funcionamiento del TIPS, ya que no es invasiva y es menos costosa.

Se usan una variedad de parámetros hemodinámicos para estudiar el funcionamiento del TIPS tales como la velocidad de la vena porta, la velocidad máxima y mínima del stent, el gradiente de velocidad del stent, los cambios temporales en la velocidad del stent, la dirección del flujo en las venas intrahepáticas y en las venas hepáticas, y si el flujo es pulsátil (110). Sin embargo, hay una gran controversia sobre la efectividad de la ecografía doppler en la evaluación hemodinámica de los TIPS y sobre si es suficientemente fiable en la

predicción de la disfunción. En un estudio realizado por Ulleric y cols, se incluyeron 39 pacientes con TIPS, realizándose un total de 147 ecografías doppler, correlacionando los resultados con los obtenidos por venografía portal directa. Cuarenta y tres de las 47 estenosis hemodinámicamente relevantes fueron diagnosticadas también con la ecografía a través del estudio de la velocidad del flujo de la vena porta próxima al TIPS (sensibilidad del 91,5%, especificidad del 97%). Si la cuantificación de la velocidad del flujo máximo a través de la ecografía doppler se realizaba dentro del mismo stent en su parte proximal, la sensibilidad era sólo del 70,4% y la especificidad del 27%. En conclusión, la velocidad del flujo portal representa la función hemodinámica del TIPS de forma más segura y veraz que la medida de la velocidad del flujo dentro del TIPS con la ecografía doppler. Asimismo, la ecografía doppler es adecuada para detectar la estenosis del TIPS que curse con repercusión hemodinámica, puede reducir el número de angiografías invasivas y mejora el coste-beneficio del seguimiento de los pacientes con TIPS al ser una prueba más económica (111).

### **1.4.3.-Encefalopatía**

La encefalopatía hepática es la peor complicación neuropsiquiátrica de los pacientes cirróticos. Se desarrolla lentamente, comenzando por alteraciones del sueño y va progresando hasta aparecer flapping, sopor y coma. Aunque la fisiopatología exacta de la encefalopatía hepática es compleja y mal conocida, lo que se cree es que las alteraciones del sistema nervioso central comienzan

cuando los productos derivados del intestino no son detoxificados en el hígado y pasan a la circulación sistémica (112-115). Entre las muchas teorías, la más ampliamente aceptada es la que sostiene que componentes nitrogenados (el amonio en particular) entran en la circulación sistémica debido a la disminución de la función hepática o por el shunt portosistémico. Una vez dentro de los tejidos cerebrales, estos compuestos causan alteraciones en la neurotransmisión que produce disturbios en el comportamiento y en la consciencia. Otras sustancias propuestas como causantes de encefalopatía incluyen el ácido aminobutírico, las benzodiazepinas, algunos neurotransmisores verdaderos (glutamato, norepinefrina, dopamina), y algunos neurotransmisores falsos, desbalance de los neurotransmisores plasmáticos y ácidos grasos de cadena media y corta, fenoles, mercaptanos, serotonina-triptófano, manganeso, y opiodes endógenos. Estas sustancias podrían interactuar con el amonio produciendo disturbios neurológicos adicionales.

Entre los factores conocidos que promueven el desarrollo de la encefalopatía hepática en los pacientes que han recibido un TIPS están: la edad, el alto consumo de proteínas en la dieta, la hemorragia digestiva, las infecciones y el uso de sedantes y diuréticos.

La encefalopatía portosistémica ocurre en un 30 % de los pacientes después de la colocación de un TIPS. La disminución del flujo sinusoidal inducida por el TIPS puede ayudar a que el paciente desarrolle la encefalopatía hepática y el fallo hepático en algunos casos.

Después de la colocación de un TIPS puede inducir el desarrollo de la encefalopatía crónica recurrente. En estas circunstancias, factores precipitantes considerados reversibles pueden ser tratados exitosamente con dietas con restricción de proteínas, disacáridos no absorbibles como la lactulosa, antibióticos, neomicina, metronidazol. Las drogas que afectan a la neurotransmisión pueden tener un rol terapéutico en algunos pacientes seleccionados.

El manejo médico de la encefalopatía hepática post-TIPS es similar al de la encefalopatía hepática en pacientes que no llevan prótesis. En pacientes sin otros factores predisponentes se debe buscar la existencia de algún shunt esplenorenal o gastrorrenal (116,117).

El riesgo de empeorar la encefalopatía o de presentar un episodio por primera vez después de la colocación de un TIPS aumenta con la edad del paciente, el diámetro del TIPS, estados avanzados de cirrosis hepática e historia de episodios de encefalopatía previa (118).

Aunque la mayoría de los pacientes responden bien a las terapias médicas conservadoras (dieta con restricción de proteínas, disacáridos no absorbibles, antibióticos), un pequeño porcentaje de pacientes (3-7%) no se benefician de estos métodos y requieren medidas más agresivas. Una opción es la realización de un trasplante hepático, pero la mayoría de los pacientes no son candidatos a este tratamiento dado el estado avanzado de la hepatopatía.

Recientemente, se han descrito varias técnicas percutáneas para tratar este difícil dilema clínico. Estas técnicas se basan en la disminución del flujo del

shunt, produciendo una disminución del diámetro del mismo a través del uso de balones oclusivos y coils o la implantación de prótesis reductoras, disminuyendo de esta manera el diámetro del stent. La oclusión total del shunt, producido por los coils o balones, puede tener consecuencias hemodinámicas ya que el paciente puede volver a presentar las complicaciones de la hipertensión portal (116,119).

Se han utilizado otras técnicas para los pacientes que presentan encefalopatía hepática relacionada con el TIPS y shunts espleno-renales espontáneos. En estas otras técnicas se intenta reducir el flujo a través de la colocación de un TIPS no recubierto dentro del primer TIPS, produciendo una disminución del calibre de la luz. (112-120,121)

En muchos pacientes con encefalopatía hepática refractaria, estas técnicas percutáneas han producido una importante mejoría en la clínica, incluso con total resolución de la encefalopatía, lográndose controlar posteriormente con medidas médicas. Desafortunadamente, a pesar de muchos intentos, algunos pacientes no responden a estas terapias y al final mueren (122).

En 1984, Potts y cols (117) describieron por primera vez la inserción de un Balón externo para ocluir un shunt espleno-renal espontáneo. Como consecuencia de la oclusión del shunt, los autores reportaron una disminución del gasto cardíaco y un aumento de las resistencias periféricas y de la perfusión hepática con una mejoría en la función hepática. Basado en estos precedentes exitosos, los radiólogos intervencionistas han usado agentes embólicos como coils y balones para producir la reducción del diámetro del shunt.

Haskal y Middlebrook (120) escribieron acerca del uso de stents reductores que producían una importante mejoría clínica en los pacientes con encefalopatía hepática post-TIPS. Se trata de una prótesis Wallstent, con un reductor adherido con seda de sutura 3-0 para crear una reducción en forma de reloj de arena disminuyendo el diámetro de la luz a 5 mm. Estos autores atribuyeron la reducción del flujo sanguínea a través del stent al aumento de la fricción y la turbulencia producida por el nuevo stent adherido (120).

## **1.5.- Factores Pronósticos en la colocación de un TIPS.**

Para determinar qué pacientes son más propensos a desarrollar complicaciones después del procedimiento, se han desarrollado diversos modelos de estudios. (27, 86). En el modelo más reciente para estudiar la mortalidad a los 60 días, se utilizaron el nivel total de bilirrubina, la escala APACHE II y si el TIPS era puesto de forma urgente. Así, el pronóstico a corto y largo plazo pudo ser calculado con bastante fiabilidad. Esta información se puede utilizar para referir a los pacientes a un centro de transplante o colocarles un TIPS como técnica alternativa de tratamiento. La clasificación de MELD puede ser beneficiosa para predecir la supervivencia de los pacientes después de la colocación de un TIPS (87).

La gravedad de la enfermedad hepática parece ser la variable más importante, ya que las tasas de mortalidad son las mismas para pacientes con la misma puntuación en la escala de Child-Pugh, siendo irrelevante la indicación del procedimiento.

El TIPS puede empeorar la función hepática, aumentando el riesgo de encefalopatía hepática y disminuyendo la supervivencia en algunos pacientes con estadios avanzados de hepatopatía. Las tasas de mortalidad a los 30 días después de la colocación de un TIPS varían en un rango de 3 a 44% (125). Los factores que pueden estar asociados a una baja supervivencia después del TIPS incluyen la colocación urgente del TIPS (123,124), ALT > 100 U/L, bilirrubina > 3 mg/dL y encefalopatía pre-TIPS no relacionada con episodios de sangrado digestivo.

La clasificación Child-Pugh tiene muchas limitaciones cuando se usa para determinar la supervivencia en pacientes que recibirán un TIPS. Esta no discrimina entre pacientes Child-Pugh B y C que recibirán un TIPS, usa parámetros basados en interpretaciones subjetivas como la presencia de ascitis o encefalopatía, y no tiene en cuenta los niveles de creatinina que son tan importantes para determinar la supervivencia en los pacientes cirróticos.

La necesidad de encontrar una forma más fiable para estimar la supervivencia de los pacientes antes de la colocación de un TIPS, motivó a algunos investigadores para desarrollar un modelo que pudiera identificar pacientes que tuvieran un riesgo alto de morir de forma temprana después de la colocación del TIPS. La tasa de supervivencia de 231 pacientes después de la colocación de un TIPS por ascitis o por hemorragia digestiva por varices fue estudiada por cuatro centros en los Estados Unidos (123). Usando los datos de estos pacientes, con un modelo matemático que usaba la etiología de la enfermedad hepática, creatinina en suero, bilirrubina sérica y el INR, se desarrolló un modelo predictivo de supervivencia en pacientes que recibieran un TIPS. Estas variables pueden ser usadas para calcular una puntuación de riesgo. Una puntuación de riesgo mayor de 1.8 implica una tasa de supervivencia de 3 meses o menos. Este modelo se conoce como la escala MELD (Model for End-Stage Liver Disease) y fue validada en cohortes independientes en pacientes en Holanda y en Italia (125,126,127).

Salerno y col encontraron en un grupo de 140 pacientes cirróticos tratados con TIPS que el poder discriminatorio de la escala de MELD a los tres meses fue superior que el de la escala Child-Pugh (0,84 vs 0,70). Sin embargo, la agudeza

del modelo disminuye a medida que aumenta el tiempo de cálculo de la sobrevivencia. En múltiples estudios con pacientes cirróticos la escala MELD ha demostrado ser superior que la clasificación Child-Pugh para predecir la supervivencia post-TIPS. Este modelo puede identificar un subgrupo de alto riesgo en pacientes cirróticos Child-Pugh C que no serían candidatos para TIPS a menos que a estos pacientes se les programara realizar un trasplante hepático en corto tiempo. Además, este modelo puede ser usado para predecir la supervivencia de los candidatos a TIPS y determinar los candidatos para trasplante hepático. Es por esto, que se recomienda que la escala MELD sea usada para informar a los familiares y a los pacientes antes de llevar a cabo la colocación del TIPS. A menos que se trate de un caso urgente, los pacientes candidatos a colocación de un TIPS en lista de espera de trasplante hepático no se les debe colocar un TIPS debido a la mortalidad asociada al procedimiento (87)

## **1.6.- Infecciones en pacientes cirróticos**

Las infecciones bacterianas constituyen una complicación frecuente de la cirrosis hepática (128,129), estimándose que entre un 33 y un 61 % de los pacientes cirróticos hospitalizados presentan infecciones bacterianas en nuestro medio, incidencia sensiblemente superior a la descrita en pacientes hospitalizados no cirróticos, que se sitúa en torno al 10% (128,130,131). Mas de la mitad de las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos son adquiridas en el hospital. Entre un 15% y un 35% de los pacientes cirróticos admitidos en un hospital desarrollan infecciones nosocomiales, evidenciándose un importante contraste con los pacientes no cirróticos que tienen una incidencia de infecciones nosocomiales entre un 5% y un 7% (132). Los pacientes cirróticos suelen requerir numerosas hospitalizaciones debido a las frecuentes descompensaciones secundarias a su enfermedad. La hospitalización por sí misma supone para cualquier paciente una situación de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas, independientemente del estado de su sistema inmunitario (133,134). Esto es debido a distintos factores, como los cambios en la flora bacteriana saprófita habitual, resultado de la colonización por otras bacterias de adquisición intrahospitalaria y con frecuencia resistentes a múltiples antibióticos (135,136), a los tratamientos antibióticos, que suelen ser prolongados y de amplio espectro (135,137), y a las frecuentes maniobras instrumentales (128,133,138,139,140). Además, se han descrito múltiples alteraciones en los mecanismos de defensa antibacteriana en los pacientes cirróticos que explicarían la elevada incidencia de

infecciones bacterianas en estos pacientes, especialmente los trastornos en la barrera intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, las alteraciones en el sistema reticuloendotelial, los trastornos en la inmunidad humoral (141), tanto a nivel de sangre como de líquido ascítico y las alteraciones en la inmunidad celular y en el funcionamiento de los neutrófilos (132,142-144).

Por otra parte, a menudo se producen situaciones durante la hospitalización, como la aparición de una hemorragia digestiva (145,146), ascitis (143,147) o encefalopatía hepática que acentúan las alteraciones en los mecanismos de defensa de los pacientes cirróticos aumentando la incidencia de infecciones bacterianas. Todo ello determina que gran parte de las infecciones bacterianas que presentan los pacientes cirróticos sean intrahospitalarias (128,130,148), pudiendo llegar a alcanzar el 75% de todas las infecciones según algunos autores (128).

Las infecciones bacterianas más frecuentes en los pacientes cirróticos son las infecciones urinarias, las bacteriemias, las infecciones respiratorias y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (128,129). Las infecciones urinarias son las más frecuentes en la mayoría de las series, pero la frecuencia relativa de las otras tres varía según los distintos trabajos (128,130). Aproximadamente entre un 20 y un 43% de los pacientes cirróticos hospitalizados presentan infecciones urinarias, entre un 6 y un 10% presentan infecciones respiratorias y entre un 1 y un 17% presentan bacteriemias espontáneas (128,131). En cuanto a la PBE, es una de las infecciones más graves y también más características de los pacientes cirróticos.

La PBE se define como la infección del líquido ascítico en ausencia de un foco aparente de infección intraabdominal (148). Su incidencia oscila entre un 7 y un 27% de los pacientes cirróticos hospitalizados (149-150), calculándose que la probabilidad anual de que aparezca en los pacientes cirróticos con ascitis sin antecedentes de PBE previa es entre un 10 y un 24% (151-152), y de un 40 a un 70% en los pacientes que han sobrevivido a un primer episodio de PBE (153). La PBE se caracteriza por un recuento celular en el líquido ascítico  $\geq 250$  leucocitos polimorfonucleares/mm<sup>3</sup> con cultivo microbiológico positivo. Esta es la variante clásica de infección de líquido ascítico descrita por Conn en 1964 (154). Se han descrito dos variantes más de la PBE: la peritonitis bacteriana espontánea con cultivo negativo, anteriormente denominada ascitis neutrocítica y la bacteriascitis.

La PBE con cultivo negativo se define por un recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico  $\geq 250$ /mm<sup>3</sup> con un cultivo negativo y clínica compatible con infección de líquido ascítico. Deben descartarse otras causas de peritonitis bacteriana espontánea con cultivo negativo, como tratamiento antibiótico previo, carcinoma hepatocelular, hemoperitoneo, carcinomatosis peritoneal, tuberculosis o pancreatitis (155).

Estudios iniciales parecían indicar que la peritonitis bacteriana espontánea con cultivo negativo era una variante menos grave que la PBE clásica, con una menor mortalidad a corto plazo (156,157). Sin embargo, estudios posteriores no han confirmado estos datos preliminares y entre un 16% y un 50% de pacientes con PBE con cultivo negativo mueren durante la hospitalización. Por tanto, la PBE con

cultivo negativo debe ser considerada una verdadera infección del líquido ascítico y debe tratarse con antibióticos adecuados (155).

La bacteriascitis consiste en la positividad del cultivo del líquido ascítico con un recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico  $< 250/\text{mm}^3$ . Esta entidad puede corresponder tanto a un estadio precoz de una PBE, como a una colonización bacteriana transitoria del líquido ascítico que las defensas locales logran erradicar en la mayoría de los casos. La resolución espontánea de la bacterioascitis ocurre en un 62% a un 86% de los casos (155,158,159). Tras los estudios de Runyon (68) y Pelletier (158) en los que se analizaba la evolución de varios episodios de bacteriascitis en sendos grupos de pacientes, se considera que aquellos pacientes con clínica sugestiva de infección del líquido ascítico deben ser sometidos a una segunda paracentesis y recibir tratamiento antibiótico ya que un 60% podría evolucionar a PBE (159). En cambio, los pacientes asintomáticos con bacteriascitis no deben recibir tratamiento antibiótico ya que no suelen evolucionar a PBE, pero deben ser controlados clínicamente y con posteriores paracentesis diagnósticas. El grado de insuficiencia hepática suele ser menor en pacientes con bacteriascitis que en pacientes con PBE (155-158).

Las infecciones bacterianas constituyen una causa importante de muerte en los pacientes cirróticos, considerándose que aproximadamente hasta una cuarta parte de las muertes de estos pacientes están directamente relacionadas con una infección bacteriana (142). La mortalidad en pacientes cirróticos durante los períodos de hospitalización es de 5 a 6 veces mayor en pacientes infectados que en pacientes no infectados (141).

La mayoría de las infecciones bacterianas extrahospitalarias que presentan los pacientes cirróticos están producidas por bacilos aerobios gramnegativos procedentes de la propia flora intestinal del paciente. Los datos varían según las series, pero se considera que aproximadamente entre el 67 y el 89% de las bacterias aisladas son bacilos aerobios gramnegativos, siendo *Escherichia coli* el germen aislado más frecuente (128,129). Sin embargo, las infecciones secundarias a cocos grampositivos han tenido en los últimos años un aumento significativo, siendo actualmente los microorganismos más frecuentemente aislados en las infecciones nosocomiales. Este fenómeno parece estar relacionado con el uso frecuente de técnicas instrumentales y procedimientos invasivos así como a la decontaminación intestinal selectiva con norfloxacino como profilaxis en estos pacientes (160,161).

Cuando se valoran tipos concretos de infecciones, estos datos son confirmados. Por ejemplo, al estudiar las bacteriemias, los cocos grampositivos son los gérmenes más frecuentemente aislados, pudiendo alcanzar el 70% en algunas series (162,163). Este hecho sería consecuencia del elevado número de bacteriemias secundarias a neumonías, infecciones de catéteres e infecciones de tejidos blandos, cuyos principales agentes causales son cocos grampositivos. Sin embargo, al considerar las bacteriemias espontáneas, los bacilos aerobios gramnegativos son los gérmenes más frecuentemente aislados (164,165). En las series que analizan únicamente PBE se observa una mayor frecuencia de bacilos gramnegativos que de cocos grampositivos, que representarían sólo entre el 5 y el 35% de las bacterias aisladas (148,151,166-170). En los últimos años se ha visto un cambio en las características de esta infección. Primero, la tasa de PBE con

cultivo positivo esta siendo destacablemente baja (219) (39%) comparando con un estudio realizado en los 80, donde se evidenciaba casi un 80% de PBE con cultivo positivo (220), esto probablemente refleja el diagnóstico precoz. El otro cambio importante esta relacionado con el tipo de microorganismo aislado en los pacientes que presentan descontaminación selectiva con norfloxacino. Se ha demostrado en los últimos estudios que la gran mayoría de las PBE en pacientes que han sido tratados con norfloxacino por largos períodos de tiempo son causados por cocos gram positivos (221, 222) o por bacilos gram negativos resistentes a las quinolonas (219)

Por otro lado, tenemos que hacer alusión a la descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino, que se introdujo en la práctica clínica en el año 1987, actualmente es ampliamente usada en la profilaxis primaria y secundaria de la peritonitis bacteriana espontánea y en otras infecciones en los pacientes cirróticos (171,172). Norfloxacino previene infecciones causadas por bacilos gram negativos pero no aquellas causadas por cocos gram positivos.

Otro problema relevante que no ha sido valorado adecuadamente es la importancia clínica de las infecciones causadas por bacilos gram negativos resistentes a las quinolonas, que fue estudiado por Ortiz y cols (223), que observaron que la profilaxis con norfloxacino previa a la presentación de un episodio de infección en un paciente cirrótico aumentaba la incidencia de bacterias resistentes a las quinolonas. Es sabido que aquellos paciente que han recibido tratamiento con quinolonas por largos períodos de tiempo para la descontaminación intestinal selectiva desarrollan bacilos gram negativos resistentes en la flora fecal (224). Pero el hecho de que estas bacterias sean

invasivas y se produzca una traslocación al sistema circulatorio desarrollando una peritonitis bacteriana espontánea no queda aún claro. Este punto es muy importante ya que si la infección por bacilos gram negativos resistentes a las quinolonas se transforma en un hecho frecuente en pacientes con decontaminación intestinal selectiva con norfloxacino, se deberían desarrollar nuevos métodos de profilaxis infecciosa.

La aparición de infecciones bacterianas en la cirrosis hepática es consecuencia de múltiples alteraciones en el sistema de defensa inmunitario sistémico y local que desarrollan los pacientes con cirrosis, especialmente aquéllos con una función hepática más deteriorada (143,147,173,174). De hecho, en Estados Unidos la cirrosis hepática se considera la causa más frecuente de inmunodeficiencia adquirida (172). A continuación se describen las alteraciones más importantes implicadas en la fisiopatología de las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos.

#### **1.6.1.- Alteraciones de la barrera intestinal y en la flora entérica.**

Los pacientes cirróticos presentan congestión y edema de la pared intestinal atribuidos a la hipertensión portal (177), que podría originar un aumento en la permeabilidad de la pared y favorecer la translocación bacteriana. Sin embargo, un estudio realizado por Such y cols (178) no se logró demostrar la

presencia de alteraciones en las características ultraestructurales de la mucosa intestinal de pacientes cirróticos.

La translocación bacteriana consiste en el paso de bacterias desde el tracto intestinal hasta sitios extraintestinales, principalmente ganglios linfáticos mesentéricos. Este paso incluye el paso a través de la pared intestinal de bacterias potencialmente patógenas dentro de neutrófilos y macrófagos (179). La colonización de los ganglios mesentéricos puede posteriormente permitir el paso de bacterias a la sangre a través de los vasos linfáticos, y finalmente de la sangre al líquido ascítico. No se sabe cómo las bacterias pueden sobrevivir durante este proceso, pero la alteración de los neutrófilos (180) y los macrófagos (181) observada en los pacientes cirróticos puede jugar un papel muy importante. Además, se ha demostrado en modelos experimentales que la endotoxina puede inducir translocación bacteriana al aumentar la permeabilidad intestinal y alterar el sistema inmunitario (182).

Por último, se ha observado la existencia de un sobrecrecimiento bacteriano intestinal en la cirrosis, que podría jugar un papel muy importante en la translocación bacteriana (183-184). En un modelo experimental con ratas, Guarner y cols (185) demostraron que la translocación de cualquier bacteria estaba casi siempre asociada a un sobrecrecimiento de la misma bacteria en la luz intestinal. Sin embargo, en este estudio no todas las bacterias que presentaban sobrecrecimiento translocaban a ganglios linfáticos mesentéricos; por lo tanto, aunque el sobrecrecimiento bacteriano juega un papel importante en la translocación bacteriana, parecen existir más factores que influyen en este proceso. Se ha sugerido que el sobrecrecimiento bacteriano está asociado al

enlentamiento del tránsito intestinal que se observa en los pacientes cirróticos. Esta hipótesis está apoyada por dos recientes estudios, uno de Pardo y cols (186), que demuestra que el uso de drogas procinéticas como el cisapride disminuye la incidencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la translocación bacteriana en ratas cirróticas con ascitis a través del aumento del tránsito intestinal. En otro estudio de Perez-Páramo y cols (187) demostraron que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos como el propanolol aceleraban el tránsito intestinal y disminuían el sobrecrecimiento bacteriano en ratas cirróticas con ascitis.

#### **1.6.2. Alteraciones en el sistema inmune a nivel entérico .**

Una vez que ha ocurrido la translocación bacteriana a los ganglios linfáticos mesentéricos, la bacteria puede pasar al líquido ascítico directamente desde el ganglio linfático o más frecuentemente a través de la sangre (188). Este paso está favorecido por las alteraciones en los mecanismos de defensa inmune que se evidencian en la cirrosis, como la disminución de la actividad del sistema reticuloendotelial (144), alteración en la función de los neutrófilos (174) y en los macrófagos (181), así como disminución en los niveles séricos del complemento (189). El trastorno en la actividad fagocítica del sistema reticuloendotelial se piensa que puede ser debido principalmente a la presencia de shunts intrahepáticos anatómicos o funcionales (144).

### **1.6.3. Alteración en los mecanismos de defensa inmune local.**

Algunas alteraciones en los mecanismos de defensa inmune a nivel del líquido ascítico pueden favorecer las infecciones bacterianas. Se ha demostrado que los pacientes cirróticos que presentan una disminución de la concentración de proteínas totales en el líquido ascítico tienen una incidencia más elevada de peritonitis bacteriana espontánea (144,172, 190, 191). Esto parece deberse a la correlación directa entre los niveles de proteínas, la actividad opsonica y los niveles de C3 en el líquido ascítico, evidenciado en la alta incidencia de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con baja actividad opsonica en el líquido ascítico y niveles bajos de C3 (192,193). El motivo por el cual existe esta deficiencia en el sistema de defensa inmunológico es desconocido, pero se proponen las siguientes hipótesis: el mecanismo de formación de la ascitis en la cirrosis es la formación de un trasudado con una baja concentración de proteínas, insuficiencia hepática, consumo de factores por la continua llegada a la ascitis de bacterias entéricas o sus productos y la dilución debida a los largos volúmenes de líquido ascítico. En un estudio realizado por Such y cols (194) se evidenció que el tratamiento con norfloxacin aumentaba la concentración de proteínas totales y de C3 en el líquido ascítico en pacientes cirróticos. Estos hallazgos eran probablemente debidos a que el tratamiento antibiótico disminuye el paso de bacterias entéricas o sus productos a los ganglios linfáticos mesentéricos y al líquido ascítico, como se demostró en ratas cirróticas (195), lo cual disminuía el consumo de C3 en el líquido ascítico.

## **1.7.- Infecciones y su relación con el TIPS**

Los pacientes con cirrosis hepática están predispuestos a presentar infecciones bacterianas, esto es debido a la presencia de alteraciones en la flora bacteriana y en la barrera intestinal, disminución de la función de los macrófagos y los neutrófilos, cambios en los mecanismos de defensa humoral, como la malnutrición y el alcoholismo. Las intervenciones instrumentales como la esclerosis o las colonoscopias pueden aumentar el riesgo de infecciones en estos pacientes (225). La colocación de un TIPS representa por una parte un procedimiento instrumental que puede favorecer las infecciones, especialmente bacterianas; y por otra parte, la implantación de una prótesis endovascular que puede ser colonizada durante alguna de las bacteremias (de origen entérico, especialmente) que presentan con frecuencia los pacientes cirróticos. Después de la implantación de un TIPS, la incidencia de infecciones bacterianas severas se evidenció en un 20 % de los pacientes en un artículo publicado por Gulberg y cols (196).

En un estudio retrospectivo realizado por Bresky y cols (197) de infecciones bacterianas detectadas en 106 pacientes cirróticos portadores de un TIPS, evidenciaron que las infecciones más frecuentes fueron las infecciones del tracto urinario (n: 18) seguidas de neumonías (n: 17) y bacteremias (n: 17). Siete pacientes presentaron una peritonitis bacteriana espontánea y uno una infección de la endoprótesis. El número de cateterismos realizados no se relacionó con una

mayor tasa de infecciones. La mortalidad de los enfermos que desarrollaron infecciones fue superior a la de los no infectados (82% vs 18%).

### **1.7.1 Endotipsitis**

La definición de la endotipsitis fue acuñada por primera vez por Sanyal y cols en 1998 para definir la infección del TIPS (198). Sanyal y cols describen la endotipsitis como la aparición de signos clínicos de infección asociada a la colocación de un TIPS y que suele presentarse semanas o meses después de la inserción de la prótesis. En ese estudio los autores describen un total de 8 casos de infección del TIPS. La presencia de infección fue claramente documentada por la presencia de múltiples hemocultivos positivos obtenidos en distintos momentos. La asociación de la infección con el TIPS fue establecida por la ausencia de otro foco de infección después de realizar una búsqueda exhaustiva, la presencia de bacteremia continuada y la presencia de un nido potencial de infección en el shunt en forma de trombo o vegetación que es estudiada a través del uso de ecografías. Estos autores concluían que se trata de una complicación poco frecuente y que suele responder favorablemente al tratamiento antibiótico, sin embargo proponen valorar el uso de tratamiento profiláctico antibiótico tanto pre-TIPS como pre-realización de maniobras que puedan producir bacteremias en los pacientes portadores de TIPS. Especialmente en aquellos pacientes que presenten trombosis de la prótesis, considerando a estos pacientes como de alto riesgo para desarrollar una endotipsitis.

Hay relativamente pocos reportes de infección del TIPS en la literatura. El primero fue en Abril del 97, algunos años después de que se introdujo el procedimiento. En este artículo (199) los autores describen un caso de infección del TIPS con presencia de una fungemia persistente, sepsis y muerte.

La complicación infecciosa del TIPS puede ser ampliamente agrupada en 2 áreas principales:

- 1.- sepsis periprocedimiento que no implica la infección de la prótesis y suele evidenciarse a las pocas horas o días post implantación,
- 2.- infección propiamente dicha del TIPS, que se observa semanas o meses post-implantación.

Aunque la infección periprocedimiento o temprana fue descrita poco tiempo después de implementarse el uso del TIPS (200,201), la infección del TIPS propiamente dicha o tardía, se ha reconocido más recientemente.

La complicación infecciosa relacionada con el procedimiento posiblemente es debida a la implantación iatrogénica de bacterias en la circulación sanguínea provenientes de la piel, de la circulación portal o del árbol biliar.

En el caso de las infecciones tardías no está clara la patogenia, y en la literatura encontramos dos hipótesis. La primera de ellas relaciona la infección de la prótesis con el mal funcionamiento del TIPS secundario a la presencia de una trombosis o vegetaciones dentro de la prótesis, así como a la hiperplasia benigna de la neoíntima con colonización bacteriana o fúngica secundaria. Esta hipótesis es sugerida por Sanyal y col (198) quien propone que la formación de un trombo puede disminuir la velocidad del flujo sanguíneo a través de la prótesis lo que

permite que las bacterias provenientes de la porta se adhieran a la neoíntima del stent y proliferen produciendo una bacteremia sostenida. Haciendo un recuento de las infecciones de TIPS publicadas encontramos que el 71 % de las infecciones están relacionadas con la oclusión parcial o total de la prótesis. Sin embargo es difícil establecer un vínculo definitivo dado la falta de soporte anatomopatológico de esta hipótesis. La otra hipótesis relaciona la aparición de endotipsitis con la manipulación de la prótesis que se realiza en pacientes con obstrucción trombótica o la colocación de prótesis paralelas.

Datos interesantes, pero escasos recuerdan la incidencia de bacteremias asociadas al TIPS. En un estudio retrospectivo publicado en el 99 por De Simone y cols (202), 5 pacientes de 99 a los que se les colocó un TIPS presentaron infecciones relacionadas con el TIPS. La infección del TIPS se desarrollaba en una media de 100 días después de su colocación, en 2 pacientes se evidenció la estenosis de la prótesis por la presencia de trombos y 2 de 5 pacientes murieron por la infección. Los microorganismos más comunmente asociados fueron *Enterococcus faecalis*, *Gemella morbillorum*, *Staphylococcus aureus* y *Lactobacillus acidophilus* (203).

Otro estudio muy importante publicado en el 2003, es el realizado por Armstrong y MacLeod (204). En este estudio, los autores propone establecer unos parámetros claros para el diagnóstico de la infección del TIPS, que incluyen la presencia de una bacteremia sostenida en un paciente a quien se le ha colocado un TIPS con o sin oclusión trombótica de la prótesis, además, con o sin otra fuente de infección identificable y en caso de haber una fuente identificable de infección que no se

considere el motivo de la bacteremia. Así, define la bacteriemia sostenida como aquella en la que encontramos 2 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, recogidos con más de 12 horas de diferencia o 3 de 3 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo obtenidos con más de 1 hora de diferencia. Si la bacteriemia está temporalmente relacionada con la manipulación de una prótesis ya existente, esto sería un argumento a favor diagnóstico de la endotipitis.

Los microorganismos más comunmente relacionados con la endotipitis son los de origen entérico, aunque en algunas publicaciones se evidencian infecciones producidas por *S. aureus*.

Bouza et al describieron 3 casos de endotipitis, y revisaron la bibliografía publicada. Ellos encuentran una incidencia del 1.33% en pacientes a quienes se les ha realizado este procedimiento, después de revisar 23 casos publicados. Describiendo que el 88% de los casos ocurre con más de un mes de intervalo entre la colocación de la prótesis y la aparición de la infección. La presentación más común incluye fiebre y bacteriemia primaria o fungemia. Los agentes etiológicos mas frecuentes fueron los microorganismos Gram-positivos (18 casos), los gram-negativos (10 casos), y los hongos (3 casos). El diagnóstico es difícil de establecer y estos autores proponen nuevos criterios diagnósticos para mejorarlo. Veinte pacientes respondieron favorablemente al tratamiento con antibióticos y seis pacientes murieron a consecuencia de la infección. Concluyen que la endotipitis es una nueva enfermedad infecciosa que debe ser considerada en los pacientes que han recibido un TIPS y que presentan bacteriemia de origen no claramente establecido o atribuido a una causa en

concreto. El uso de antibióticos prolongados puede ser curativo, pero el trasplante hepático puede ser considerado también como otra opción (205).

Debido a que el TIPS no se puede quitar es muy difícil erradicar la infección y por ello está asociada a una alta tasa de mortalidad. Es por esto que se han realizado algunos estudios para valorar la eficacia del uso de profilaxis antibiótica en la disminución de la incidencia de infecciones relacionadas con el TIPS. Los primeros en plantearse un estudio para valorar la respuesta del tratamiento antibiótico profiláctico fueron Deibert y col en 1998 (201), que realizaron un estudio randomizado en 84 pacientes a los que se realizaron 105 intervenciones transyugulares, no realizando tratamiento profiláctico en 46 intervenciones versus profilaxis con 2 gramos de cefotiam en 56 intervenciones. Tras valorar el incremento en la cifra de leucocitos en sangre periférica, la presencia de fiebre (>38°C) y hemocultivos positivos, evidenciaron que aquellos pacientes que no recibieron cefotiam tenían una incidencia de infecciones solo ligeramente mayor (20%) que los que recibían 2 gramos de cefotiam (14%). Por lo tanto concluyen que una dosis de cefotiam no previene la aparición de infecciones post-TIPS. Esto puede ser debido al espectro antimicrobiano del fármaco y a la corta vida media del cefotiam.

Posteriormente, en un estudio randomizado realizado por Gulberg y cols (206) se valoró el uso de ceftriaxona a dosis de 1 o 2 mg una hora antes de la colocación del TIPS. Se incluyeron ochenta y dos pacientes de los cuales solo 2 presentaron signos de infección después de la colocación de la prótesis, uno del grupo que recibió un gramo de ceftriaxona y otro del grupo que recibió dos gramos de ceftriaxona. Tras el estudio llegaron a la conclusión de que una sola dosis de

ceftriaxona es efectiva para prevenir las infecciones asociadas al TIPS, no encontraron diferencias entre la dosis de 1 gr o 2 gr (207).

En vista de que las infecciones tras la colocación de un TIPS, incluyendo en estas las bacteremias post-TIPS y la endotipsitis, son una complicación evidenciada en nuestro medio y que puede incrementar la morbi-mortalidad de la procedimiento, consideramos necesario realizar un estudio para valorar la incidencia de esta complicación en nuestro hospital y la necesidad de realizar un tratamiento profiláctico adecuado.

## 2. HIPOTESIS

Durante más de una década el shunt transyugular intrahepático ha sido utilizado como una muy buena herramienta para mejorar la hipertensión portal y sus complicaciones.

El shunt se basa en la inserción intrahepática de un stent autoexpandible de metal que conecta el sistema venoso portal y el sistema venoso sistémico. Este procedimiento se lleva a cabo de forma percutánea y por vía transyugular guiándose por fluoroscopia. Es además, una alternativa al método tradicional terapéutico que era el shunt porto-cava término-terminal, sin los riesgos inherentes de la cirugía mayor y la anestesia general.

Su mayor inconveniente es la alta tasa de obstrucción de la luz, aunque esto se ha visto bastante corregido desde la implantación de los TIPS recubiertos, que permiten una permeabilidad de más del 90% al primer año.

Como todo procedimiento, existen complicaciones intrínsecas y extrínsecas asociadas al mismo.

Las complicaciones infecciosas son descritas con poca frecuencia. En algunas series describen la fiebre post-TIPS con una incidencia de hasta el 10% de los pacientes (99).

Las infecciones en los pacientes cirróticos después de la colocación de un TIPS pueden ser agrupadas en tres áreas principales:

- 1.- La sepsis periprocedimiento, que no involucra la infección de la endoprótesis
- 2.-La infección del TIPS propiamente dicha o endotipsitis.
- 3.- Infecciones propias de los cirróticos.

Hay pocos artículos que hablen de la infección del TIPS. Después de muchos años de uso del TIPS, en 1997 se describió el primer caso de infección de una endoprótesis, fue hecha por Schiano y cols (199), en este artículo describían a un paciente que presentó una fungemia secundaria a *T. glabrata* cinco meses después de la colocación del TIPS. El paciente presentaba antecedentes de inmunodepresión (alcoholismo, diabetes mellitus, cancer y tratamiento prolongado con antibióticos por bacteremias secundarias a *Enterococcus faecium*) y además evidencia ecográfica de oclusión del TIPS en el momento de la fungemia, fue tratado con fluconazol y anfoterisina B, no respondiendo al tratamiento y produciéndose el exitus. En el estudio post-mortem se evidenció el crecimiento de *T. Glabrata* en la muestra de tejido recogida del interior del TIPS.

En el año 1998, Sayal (198) acuñó el nombre de endotipsitis a aquellas Infecciones de la prótesis transyugular intrahepática portositémica. Desde ese momento se comenzó su estudio e identificación, así como el planteamiento de medidas terapéuticas para su prevención y manejo terapéutico. En un estudio retrospectivo realizado en Australia por Armstrong y cols (204), encontraron una incidencia de 1.7% de endotipsitis, siendo similar a la incidencia encontrada en un estudio realizado en los Estados Unidos donde se evidenciaron 5 casos de endotipsitis en un total de 99 TIPS colocados, con una tasa de 5.1% (202).

Esta bien estudiada la mayor sensibilidad que presentan los pacientes cirróticos para desarrollar infecciones. Borzio y cols (208) realizaron un estudio para valorar la prevalencia, incidencia y relevancia clínica de las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos. Durante un período de un año estudiaron 361 pacientes a quienes se les realizó hemocultivo, sedimento de orina, estudio de líquido ascítico y de líquido pleural. Evidenciaron 150 infecciones bacterianas (34%), 41% fueron infecciones de orina, 23% peritonitis bacteriana espontánea, 21% bacteremias y 17% de infecciones respiratorias. Concluyendo que las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos son una complicación severa que produce una descompensación de la hepatopatía y aunque frecuentemente asintomática, causa largos períodos de hospitalización y aumento de la mortalidad en estos pacientes.

Desde que se inició la colocación de los TIPS como tratamiento de las complicaciones secundarias a la hipertensión portal, no se había instaurado la necesidad de tratamiento profiláctico con antibióticos para evitar la endotipsitis.

En vista de la evidente existencia de complicaciones infecciosas tras la colocación del TIPS, secundaria a la asociación de la patología basal de estos pacientes y su predisposición a presentar infecciones, se hace necesario establecer criterios claros que nos indiquen el beneficio de realizar la profilaxis antibiótica.

En nuestro hospital se introdujo la realización del TIPS en el año 1993. Esta endoprótesis se coloca en el servicio de Radiología en coordinación con el servicio de Patología digestiva.

Teniendo en cuenta esto, nos planteamos las siguientes hipótesis:

1.- Estudiar la incidencia de Endotipsitis en nuestro hospital, valorando la etiología microbiológica más frecuente y la evolución de los pacientes que cursan con esta complicación.

2.- En base a estos datos, valorar la necesidad de implantar un tratamiento antibiótico profiláctico estandar, así como el antibiótico más adecuado según el antibiograma, la dosis y el tiempo de tratamiento.

3.- En caso de considerarse necesaria la profilaxis antibiótica, evaluar su eficacia sobre los pacientes a los que se les coloca un TIPS, basada en la incidencia de endotipsitis post-profilaxis antibiótica.

### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos principales de este proyecto son:

- 1.- Valorar la incidencia de infecciones en pacientes a los que se les ha colocado un TIPS.
- 2.- Estudiar la incidencia de Endotipsitis y bacteremias post-TIPS.
- 3.- Analizar las características de las bacteremias, haciendo énfasis en su etiología, tiempo de presentación, tratamiento antibiótico y evolución.
- 4.- Analizar las características de la endotipsitis investigando su etiología, tiempo de presentación, infecciones asociadas y presencia de otras complicaciones del TIPS y respuesta al tratamiento antibiótico.
- 5.- Valorar la necesidad de utilizar antibiótico de forma profiláctica para prevenir la aparición de bacteremias y endotipsitis, así como estudiar el antibiótico más adecuado según la etiología microbiológica más frecuente, estudiando también las dosis y el tiempo de tratamiento.

6.- Valorar la evolución y la incidencia de infecciones en los pacientes que son sometidos a la colocación de un TIPS siendo tratados previamente con profilaxis antibiótica.

## **4. PACIENTES Y METODOS**

Se incluyeron en este estudio a todos los pacientes candidatos a la colocación de un TIPS en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España), desde marzo de 1993 hasta enero del 2004.

Se realizó una valoración retrospectiva de los pacientes que incluía control de los seguimientos, complicaciones observadas una vez colocado el TIPS, infecciones presentadas tras la colocación de la endoprótesis y la mortalidad observada en estos pacientes.

Como parámetros para el estudio y la identificación de las infecciones más frecuentes de los TIPS nos guiamos por los criterios establecidos por el grupo de Estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles (209).

### **Infección de las vías urinarias:**

1.- Uno de los siguientes: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), micción imperiosa, polaquiuria, disuria o tensión en zona suprapúbica y el urocultivo ha sido positivo (mas de cien mil colonias por ml) a dos microorganismos diferentes como máximo.

2.- Dos de los siguientes: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), imperiosidad miccional, polaquiuria, disuria o tensión en zona suprapúbica y al menos uno de los siguientes:

- a) La tira reactiva es positiva en orina para la esterasa leucocítica y/o nitratos.
- b) Piuria (10 leucocitos o mas por ml, o 3 leucocitos o mas por ml, al analizar con un objetivo de gran aumento una muestra de orina no centrifugada).
- c) En una tinción Gram de orina no centrifugada se han visualizado microorganismos.
- d) En dos cultivos de orina obtenida por punción suprapúbica se han aislado mas de 100 colonias por ml del mismo uropatógeno. (210)
- e) En un paciente sometido a tratamiento antibiótico correcto, el aislamiento en un urocultivo de menos de cien mil colonias por ml de un único uropatógeno.
- f) Existe un diagnóstico médico.
- g) El médico ha prescrito el tratamiento antibiótico adecuado.

### **Neumonía:**

La neumonía se define independientemente del resto de las infecciones de las vías respiratorias bajas. Para diagnosticarla se han incluido diversas combinaciones de signos clínicos, radiológicos y de laboratorio. Normalmente, los cultivos de las secreciones respiratorias expectoradas por el paciente no son útiles para el diagnóstico pero si para la identificación del agente y de su perfil de resistencias. El diagnóstico efectuado a partir de una serie de radiografías es más fiable que el obtenido con una única radiografía.

Una neumonía debe cumplir alguno de los siguientes criterios:

1.- Estertores o matidez a la percusión durante la exploración física del tórax y al menos unos de los siguientes:

- a) Aparición de un esputo purulento o cambio de las características de éste.
- b) En un hemocultivo que sea aislado un microorganismo.
- c) En una muestra obtenida mediante aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia se ha aislado un microorganismo.

2.- En la radiología torácica se observan signos de un nuevo infiltrado o la progresión de otro previo o una cavitación, una consolidación o un derrame pleural y al menos uno de los siguientes:

- a) Aparición de un esputo purulento o cambio de las características de éste.
- b) En un hemocultivo se ha aislado un microorganismo.
- c) En una muestra obtenida por aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia se ha aislado un microorganismo.
- d) Se ha aislado un virus o el resultado de una prueba para la detección de antígenos víricos en las secreciones respiratorias ha sido positivo.
- e) El título de anticuerpos específicos IgM es diagnóstico o el de anticuerpos IgG se ha cuadruplicado en dos muestras sucesivas.
- f) Diagnóstico histopatológico de neumonía (211)

### **Infección de las vías respiratorias bajas:**

Una bronquitis, traqueobronquitis, bronquiolitis o traqueitis sin evidencia de neumonía debe cumplir alguno de los siguientes criterios:

1.- En un paciente sin ningún signo evidente de neumonía, ni clínico ni radiológico, dos de los siguientes: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), tos, aparición o aumento de la producción de esputo, roncus, sibilantes y al menos unos de los siguientes:

- a) En el cultivo de una muestra de esputo obtenida por aspiración traqueal o broncoscopia se ha aislado un microorganismo.
- b) Resultado positivo de una prueba para la detección de antígenos en las secreciones respiratorias.

### **Empiema y Empiema bacteriano espontaneo.**

El empiema es una manifestación de una infección pulmonar prolongada. Las manifestaciones clínicas se parecen a las de otras infecciones pulmonares anaerobias, entre ellas, el esputo fétido. Los enfermos pueden quejarse de dolor torácico pleurítico y de exagerada hipersensibilidad al contacto y a la presión en la pared torácica.

El empiema puede estar enmascarado por una neumonitis suprayacente y debe pensarse especialmente en ella si hay fiebre persistente en un paciente que esta recibiendo antibióticos. Una exploración clínica diligente y una ecografía para localizar un empiema tabicado son los métodos de diagnóstico mas importantes. Es típica la presencia de un exudado fétido al ser evacuado por toracocentesis (212).

En el caso del empiema bacteriano espontáneo, los gérmenes responsables son, en la mayoría de los casos, de origen entérico, lo que sugiere que la infección se produce por paso transdiafragmático de ascitis infectada. El estudio del fluido mostrará un incremento de los leucocitos por encima de 250/mm<sup>3</sup> con predominio de polimorfonucleares.

### **Bacteremia:**

Las bacteremias primarias incluyen las bacteremias confirmadas por el laboratorio y las sepsis clínicas.

Una bacteremia primaria confirmada por el laboratorio debe cumplir uno de los siguientes criterios:

- 1.- En el hemocultivo se ha aislado un microorganismo sin relación con cualquier otro foco infeccioso (213).
- 2.- Uno de los siguientes: fiebre >(38°C), escalofríos, hipotensión y al menos uno de los siguientes:
  - a) En dos hemocultivos que no se han practicado simultáneamente se ha aislado el mismo contaminante habitual de la piel (214) sin relación con ningún otro foco infeccioso.
  - b) En un hemocultivo practicado a un paciente portador de una cánula intravascular se ha aislado un contaminante habitual de la piel y el médico ha prescrito el tratamiento antibiótico pertinente.

- c) Resultado positivo de una prueba para la detección de antígenos en sangre (215) a un organismo sin relación con cualquier otro foco infeccioso.

Una sepsis clínica debe cumplir cualquiera de los siguientes criterios:

1.- Uno de estos si no hay ninguna otra causa que los explique: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), hipotensión (presión sistólica igual o menos de 90 mmHg) u oliguria ( $<20$  ml/hr) y todos los siguientes:

- a) No se ha practicado ningún hemocultivo o éstos han sido negativos y el resultado de las pruebas para la detección de antígenos en sangre han sido negativos.
- b) No se ha descubierto ningún otro foco infeccioso.
- c) El médico ha prescrito el tratamiento antibiótico adecuado para un sepsis.

### **Infección intestinal:**

Una gastroenteritis debe cumplir uno de los siguientes criterios:

1.- Diarrea de aparición aguda (heces líquidas durante mas de 12 horas), con o sin vómitos o fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), si tras el diagnóstico diferencial con una etiología no infecciosa (exploración complementaria, un tratamiento, agudización de un trastorno crónico o estrés psicológico, pe), esta es poco probable.

2.- Dos de los siguientes si no existe ninguna otra causa que los explique: náuseas, vómitos, dolor abdominal o cefalea y a menos uno de los siguientes:

- a) En un cultivo de heces o en un frotis rectal se ha aislado un microorganismo enteropatógeno.
- b) En un estudio al microscopio óptico o electrónico se ha observado un microorganismo enteropatógeno.
- c) Resultado positivo de una prueba para la detección de antígenos o anticuerpos en sangre o en heces.
- d) En un cultivo celular se han observado cambios citopáticos que permiten diagnosticar la presencia de un enteropatógeno.
- e) El título de anticuerpos específicos IgM es diagnóstico o el de anticuerpos IgG se ha cuadruplicado en dos muestras sucesivas.

### **Colitis Pseudomembranosa.**

Debe sospecharse de una colitis pseudomembranosa aquellos pacientes que hayan estado recibiendo tratamiento antibiótico, y que presenten un síndrome diarreico severo, prolongado y asociado a signos sistémicos de infección, como fiebre, leucocitosis, dolor abdominal y leucocitos fecales. Los hallazgos en las heces son inespecíficos, pero es diagnóstica la presencia de toxina de clostridium (216,217)

### **Peritonitis Bacteriana Espontanea (PBE):**

La PBE se define como la infección del líquido ascítico en ausencia de un foco aparente de infección intraabdominal (149). La PBE se caracteriza por un

recuento celular en el líquido ascítico  $\geq 250$  leucocitos polimorfonucleares/ $\text{mm}^3$  con un cultivo microbiológico positivo. Se han descrito dos variantes más de la PBE: la ascitis neutrocítica y la bacteriascitis. La PBE con cultivo negativo se define por un recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico  $\geq 250/\text{mm}^3$  con un cultivo negativo y clínica compatible con infección de líquido ascítico.

La bacteriascitis consiste en la positividad del cultivo del líquido ascítico con un recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico  $< 250/\text{mm}^3$ . Esta entidad puede corresponder tanto a un estadio precoz de una PBE, como a una colonización bacteriana transitoria del líquido ascítico que las defensas locales logran erradicar en la mayoría de los casos.

## **Celulitis.**

- 1.- En el cultivo de un tejido o drenaje de la zona afectada se ha aislado un microorganismo.
- 2.- Supuración de la zona afectada.
- 3.- En una intervención quirúrgica o estudio anatomopatológico se ha observado un absceso u otro signo claro de infección.
- 4.- Dos de los siguientes en la zona afectada: dolor localizado o tensión, tumefacción o eritema o calor, y al menos uno de los siguientes:
  - a) En un hemocultivo se ha aislado un microorganismo.
  - b) Resultado positivo de la prueba para la detección de antígenos en sangre u orina.

- c) El título de anticuerpos específicos IgM es diagnóstico o el de anticuerpos IgG se ha cuadruplicado en dos muestras sucesivas (218).

## **ENDOTIPSITIS**

Los pacientes incluidos para el estudio y definidos como portadores de una endotipsitis, fueron aquellos que cumplían los parámetros de De Simone y que no presentaban una fuente identificable de infección diferente al TIPS.

Definimos la endotipsitis como una bacteremia sostenida en un paciente al que se le ha colocado un TIPS con o sin oclusión trombótica de la prótesis. Además, con o sin otra fuente de infección identificable y, en caso de haber una fuente identificable de infección, que no se considere el motivo de la bacteremia. Así, tomando como base los criterios de De Simone (202) se define a la bacteremia sostenida como aquella en la que encontramos 2 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, recogidos con más de 12 horas de diferencia o 3 de 3 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo obtenidos con más de 1 hora de diferencia. Si la bacteremia está cronológicamente relacionada con la manipulación de una prótesis ya existente, esto sería un criterio de peso para el diagnóstico de la endotipsitis.

En primer lugar se valoró la incidencia de endotipsitis, bacteremias y otras infecciones evidenciadas en los pacientes estudiados, a continuación se realizó un estudio microbiológico para valorar los microorganismos más frecuentemente asociados a infecciones post-TIPS y su sensibilidad a los antibióticos.

Posteriormente y basandonos en los resultados obtenidos, valorar la necesidad de aplicar profilaxis antibiótica evaluando también los fármacos más apropiados. Finalmente en caso de decidir realizar profilaxis antibiótica, determinar su eficacia en la práctica clínica.

El análisis estadístico se realizó con los métodos habituales. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS 10.0 (SPSS, Inc., 1989-1997, Chicago IL).

Para comparar variables cuantitativas entre los grupos utilizamos el test de "t" de student y los datos se expresaban como media +/- error estándar. Para variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, utilizando la corrección de Yates en los casos necesarios. Las probabilidades actuariales y la supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de log-rank.

Se ha considerado estadísticamente significativo una p inferior a 0,05.

Todos los valores se han expresado con media +/- desviación estándar.

## 5. RESULTADOS

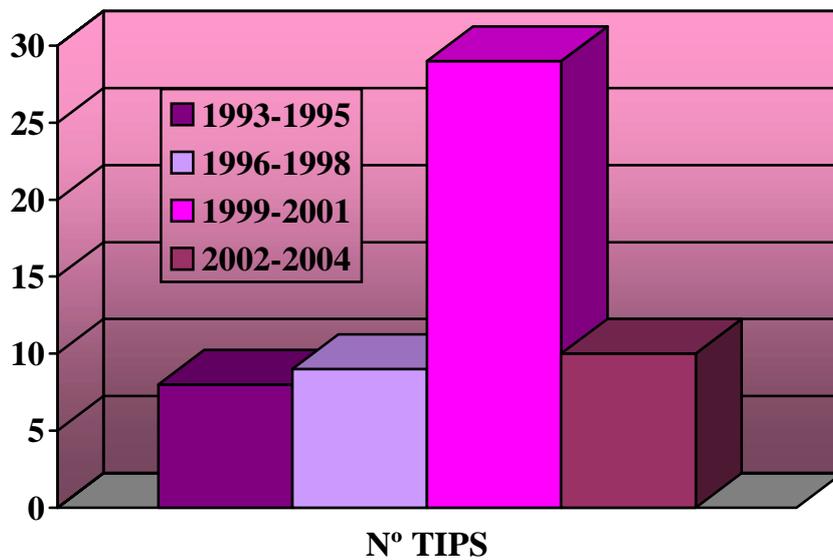
### 5.1.- Generalidades.

Se incluyeron en el estudio a 56 pacientes cirróticos que ingresaron en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau desde marzo de 1993 hasta enero del 2004 y que cumplían criterios para colocación de un TIPS. De ellos 34 fueron hombres (60,7%) y 22 mujeres (39,3%) con edades al momento de la indicación del TIPS comprendidas entre los 33 y los 83 años (media de 61.7 años).

Durante el período de tiempo del estudio la colocación de las prótesis se distribuyó de la siguiente manera: la primera prótesis se colocó en marzo del 1993, entre ese año y diciembre del 1995 se colocaron 8 TIPS, entre enero del 96 y diciembre del 98 se colocaron 9 TIPS. Entre enero del 99 y diciembre del 2001 se colocaron 29 TIPS y entre enero del 2002 y enero del 2004 se han colocado 10 prótesis. (Figura 3).

No están incluidos en este análisis los TIPS que por distintos motivos, generalmente relacionados con problemas de agenda del servicio de Radiología, fueron colocados fuera de este centro.

**Distribución de la colocación de los TIPS por años Fig. 3**



### **5.2.- Características de la colocación del TIPS**

De todos los pacientes incluidos, se logró colocar la endoprótesis en 45 pacientes (80.3%). (Fig. 4)

## Éxito-fracaso en la colocación del TIPS

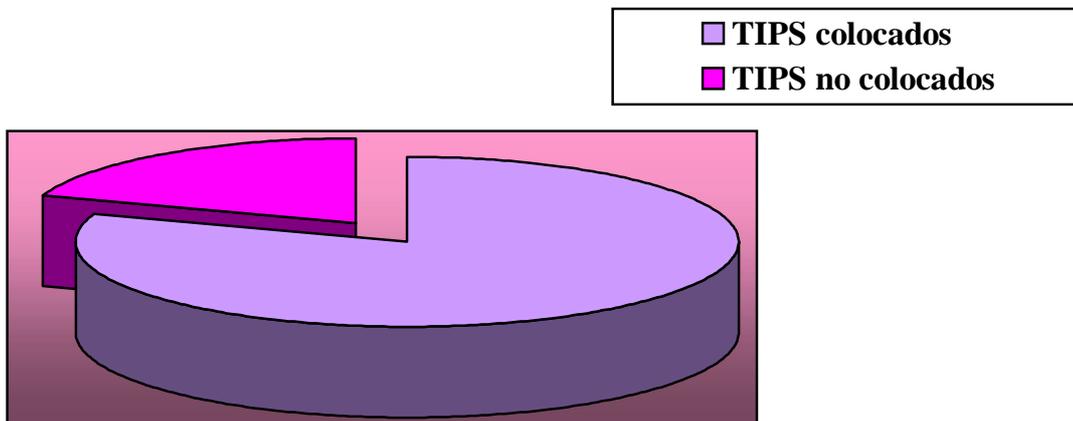


Fig. 4

### 5.2.1.- Fracaso en la colocación del TIPS

Los motivos por los que no se logró colocar la prótesis en los once pacientes restantes fueron los siguientes:

Dos pacientes presentaron una bradiarritmia severa durante el procedimiento por lo que se suspendió la prueba, uno de ellos presentó una hemorragia digestiva alta y fue exitus a las pocas horas y en el otro se inició tratamiento con fármacos, siendo éxitus por su enfermedad de base a los 7 meses del intento de colocación de la endoprótesis. Otro paciente presentó una perforación de la vena mesentérica y extravasación de contraste, posteriormente fue diagnosticado de pancreatitis aguda y a los 6 meses se realizó transplante hepático. Un paciente presentó un

hemoperitoneo secundario a la rotura de la vena hepática derecha, por lo que se realizó una embolización, posteriormente la evolución fue satisfactoria; fue exitus 2 años mas tarde a consecuencia de su enfermedad de base. En dos pacientes se evidenció la presencia de trombosis portal al momento de la colocación de la prótesis por lo que suspendió la prueba, una de ellos fue éxitus a las pocas horas por hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas, que no respondió al tratamiento con somatostatina y balón de Sengstaken y al otro se le inició tratamiento con anticoagulantes y fármacos y no ha presentado más descompensaciones hasta la actualidad. En 5 pacientes no se logró la colocación por imposibilidad técnica para la canalización transhepática de la vena porta. A dos de ellos se les practicó un shunt portocava, a otro se le realizó un trasplante hepático a los 5 meses, otro fue éxitus y el último sigue controles en otro centro y se perdió el seguimiento.

Es importante hacer destacar que el 72% de los fracasos en la colocación del TIPS (n=8), se produjeron entre los años 1993 a 1997, mientras que en los últimos 6 años de colocación solo se han evidenciado 3 complicaciones que han impedido la colocación exitosa de la prótesis.

Estos 11 pacientes que presentaron fracaso en la colocación de la prótesis no fueron incluidos en el análisis estadístico.

### **5.3.- Características de los pacientes**

La etiología de la cirrosis de los pacientes incluidos fue por virus de la hepatitis C en 22 pacientes (49%), por cirrosis enólica en 15 pacientes (33%), por

cirrosis criptogénica en cuatro (8.9%), por enolismo y virus de la hepatitis B en una paciente (2%) por enolismo y virus de la hepatitis C en un paciente (2%) y por virus de la hepatitis B y C en dos pacientes (4%).

En la figura 3 se observa que la indicación del TIPS fue hemorragia digestiva alta por varices esofágicas en 29 pacientes (64%), hemorragia digestiva alta por varices gástricas en 7 pacientes (16%), ascitis refractaria en 6 pacientes (13%) y gastropatía por hipertensión portal en 3 pacientes (7%). A los pacientes a los que se les indicó el TIPS por hemorragia digestiva secundaria a varices gástricas o esofágicas se les había hecho tratamiento previo con fármacos y esclerosis o ligadura y a pesar de ello presentaron recidivas hemorrágicas. Los pacientes con hemorragia crónica por gastropatía de la hipertensión portal fueron tratados con al menos 4 sesiones de argón gas antes de indicar el tratamiento con TIPS. Así mismo, los pacientes a los que se les colocó el TIPS para tratamiento de la ascitis refractaria, fueron tratados previamente con el tratamiento convencional que incluía para su control la realización de paracentesis evacuadoras terapéuticas con frecuencias de entre 3 y cuatro sesiones al mes.

Al principio en el momento de la colocación del TIPS los pacientes fueron estadiados según la escala de Child-Pugh, de los cuales 11 fueron Child-Pugh A, 28 Child-Pugh B y 7 Child-Pugh C.

### Indicación de la colocación del TIPS

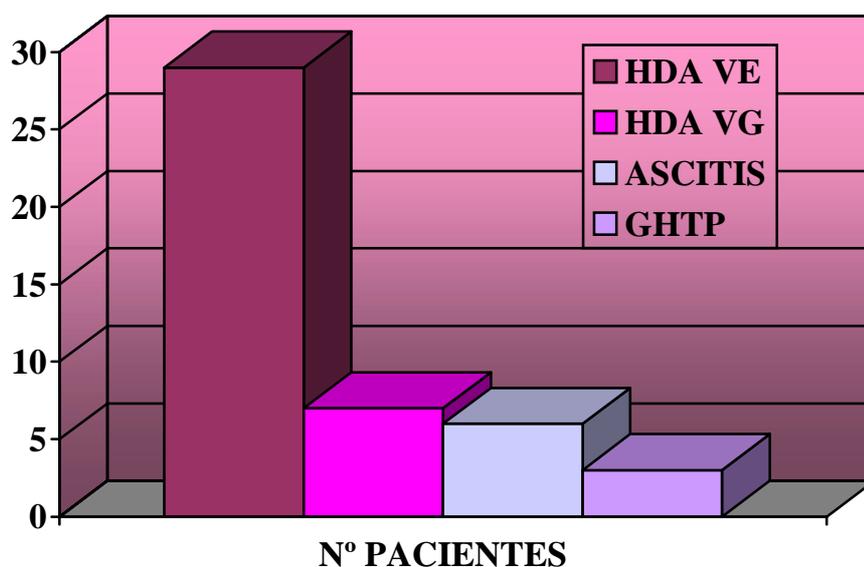


Figura 3: HDA VE: hemorragia digestiva alta por varices esofágicas. HDA VG: hemorragia digestiva alta por varices gástricas. GHPT: gastropatía por hipertensión portal.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una medición del gradiente de la presión portal (GPP) antes y después de la colocación del TIPS. Esta medición se realizaba en el servicio de radiología al momento de la colocación del TIPS y corresponde al cociente de la diferencia de presiones entre la vena porta y la presión de la aurícula derecha. El GPP pre-TIPS máximo fue de 36 mmHg y el mínimo de 13 mmHg con una media de  $23.6 \pm 6.3$ . El GPP máximo post-TIPS fue de 27 mmHg y mínimo de 3 mmHg con una media de  $9.3 \pm 4.6$ . El

GPP post-TIPS fue superior a 12 en 7 pacientes (15%), sin embargo el descenso del GPP fue de más del 20% en todos los casos. En el paciente que presentó un gradiente de presión de las suprahepática de 27 mmHg se realizó angioplastia no evidenciándose reducción del gradiente, fue éxitus a los pocos días por recidiva incoercible de su hemorragia digestiva.

Entre los otros pacientes con GPP superior a 12 mmHg a uno se le realizó una dilatación del TIPS a los 5 meses y a otro se le colocó un TIPS coaxial a los 25 meses. En un paciente se inició tratamiento con Sintron y esta asintomático hasta la fecha, otro de estos pacientes esta pendiente de ser transplantado y esta asintomático, otro paciente fue éxitus por un hepatocarcinoma 23 meses después de la colocación de la endoprótesis y el último paciente esta asintomático y lleva tratamiento con fármacos.

El tiempo de seguimiento fue mínimo de 2 días y máximo de 2923 días con una media de  $377 \pm 514$  días.

Todos los pacientes eran controlados en las consultas externas del servicio de Patología Digestiva realizándose analítica y ecografía doppler abdominal al mes y posteriormente cada 4 meses, estos controles podían adelantarse en función de la clínica de los pacientes. Cuando se observaban alteraciones en la ecografía doppler se realizaba angiografía para completar el estudio.

## **5.4.- COMPLICACIONES POST TIPS.**

Las complicaciones post-TIPS las dividimos en complicaciones no infecciosas y complicaciones infecciosas.

### **5.4.1.- Complicaciones no infecciosas.**

Las complicaciones inherentes a la colocación del TIPS a su vez las dividimos en complicaciones secundaria a la técnica con una incidencia del 4 % (n=2) y complicaciones relacionadas con la presencia del TIPS.

Entre las complicaciones secundarias a la técnica se observó un caso de rotura de la aurícula derecha que fue éxitus y un caso en el que se produjo una rotura de una rama de la vena porta con hemoperitoneo secundario que fue tratado con embolización y presentó una evolución favorable.

Entre las complicaciones inducidas por la presencia del TIPS observamos disfunción de la endoprótesis en 18 pacientes (40%) que fue diagnosticada por ecografía doppler abdominal en 10 pacientes que se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico (55.5%) y por recidiva de la hemorragia digestiva en 8 pacientes (44.4%). El tiempo de disfunción de la prótesis varió desde 30 hasta 671 días con una media de 350 días. Un paciente que presentó una trombosis precoz del TIPS a las 24 horas post colocación que se diagnosticó por ecografía doppler, se trató con trombolisis y angioplastia, estando asintomático a los 48 meses de seguimiento. La probabilidad de disfunción protésica a los 6 meses fue de 15%, a al año fue del 33% y a los 4 años fue del 88%. (Fig. 4)

### Probabilidad de disfunción del TIPS

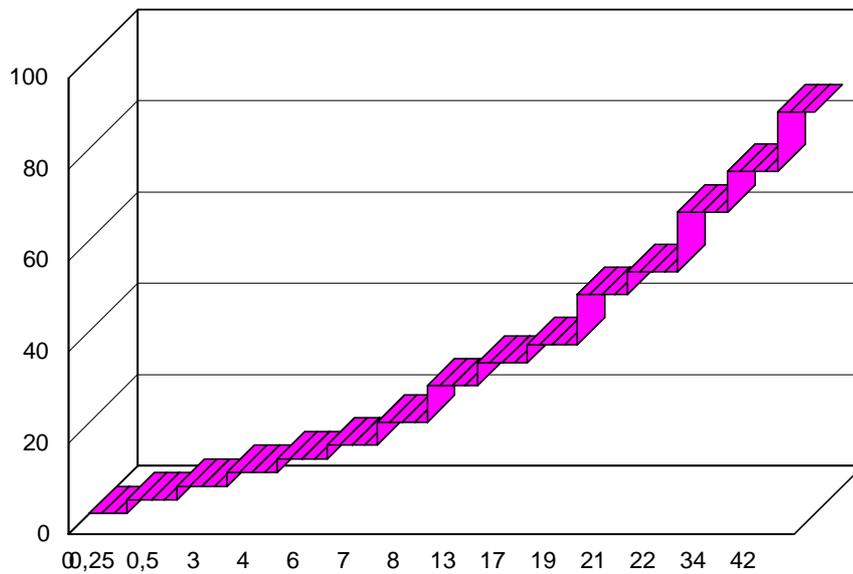


Fig. 4

Presentaron encefalopatía hepática 20 pacientes (44.1%). Cabe recalcar que 10 de estos pacientes (50%) habían presentado episodios de encefalopatía pre-TIPS. La probabilidad de presentar un episodio de encefalopatía al mes fue del 15%, a los meses fué del 36% y al año fué del 64%. (Fig. 5)

### Probabilidad de presentar encefalopatía

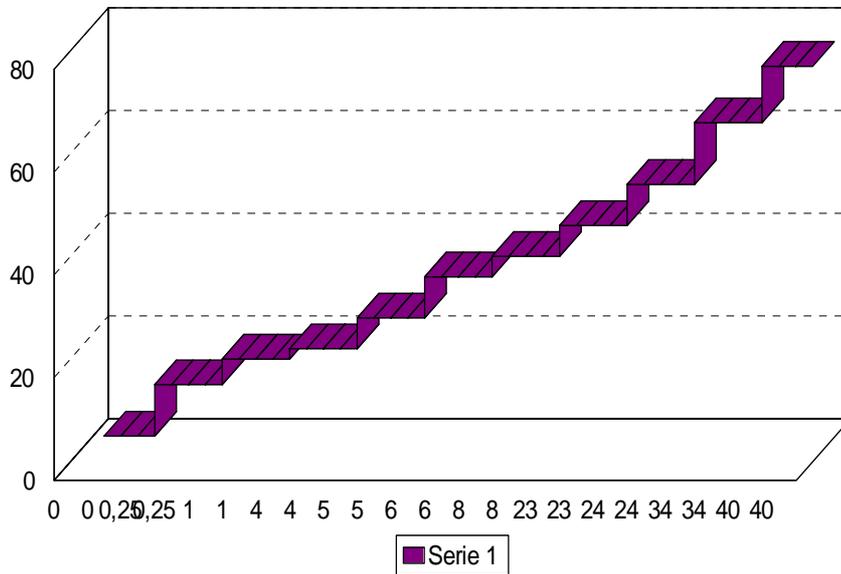


Fig. 5

Durante el seguimiento presentaron recurrencia o descompensación ascítica que necesito tratamiento post-TIPS 21 pacientes (46.7%) y hubo signos de insuficiencia cardíaca derecha en 2 pacientes (4.4%).

#### 5.4.2.- Complicaciones Infecciosas.

Entre las complicaciones infecciosas tras la colocación de un TIPS distinguimos las directamente relacionadas con el procedimiento o la presencia de la prótesis y otras infecciones no directamente relacionadas con el TIPS. Las

infecciones del primer grupo incluyen bacteremias y la endotipsitis. Otras infecciones, aunque no estan directamente relacionadas con el TIPS, pueden verse favorecidas por el procedimiento de la colocación de una endoprótesis en pacientes con cierto grado de inmunodeficiencia relacionado con la enfermedad de base y el tiempo de hospitalización asi como a las múltiples técnicas de instrumentalización a las que son sometidos estos pacientes.

Veinte pacientes (44%) presentaron 25 episodios de infecciones. La probabilidad de presentar una o mas infecciones fue del 8% al primer mes, a los 6 meses fue del 29%, al año fue del 46% y a los 4 años del 77%. (Fig. 6)

### Probabilidad de Infectarse.

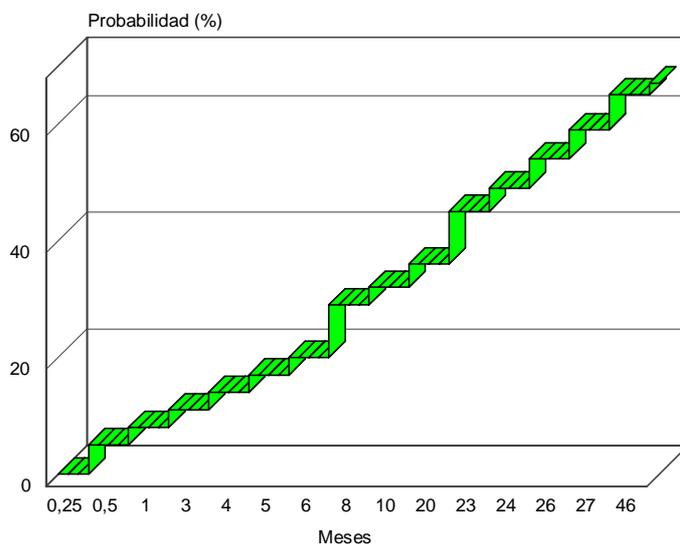


Fig. 6

## **Infecciones no relacionadas con la endoprótesis**

**Infección de tracto urinario:** se evidenciaron 7 infecciones de orina (15%) que ocurrieron entre 10 días y 7 años post- TIPS. El microorganismo mas frecuentemente aislado fué *Echerichia Coli* (n=3). Sin embargo, cabe subrayar que se evidenciaron 2 infecciones de orina secundarias a cocos gram positivos ocurridas ambas en los 2 pacientes que estaban siendo tratados con quinolonas como tratamiento profiláctico de peritonitis bacteriana espontánea.

**Peritonitis Bacteriana Espontánea:** Cinco pacientes presentaron infección del líquido ascítico que se observaron entre los 7 días post-colocación del TIPS hasta los 7 meses, de ellos 3 con cultivo positivo para *E. coli* y uno de ellos se asoció a una infección del tracto urinario por el mismo germen. Los otros dos pacientes cursaron con peritonitis bacteriana espontanea con cultivo negativo. Uno de los pacientes que presentó peritonitis bacteriana espontanea secundaria a *Echerichia Coli*, estaba en tratamiento con quinolonas como profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea, evidenciandose en el antibiograma una resistencia a las quinolonas testadas.

**Infecciones del tracto respiratorio:** Encontramos 5 casos de infecciones respiratorias. Se observó un episodio de infección respiratoria de vías bajas, dos pacientes presentaron neumonía por broncoaspiración, una de ellas tras un

episodio de recidiva de hemorragia digestiva alta y el otro en el contexto de una encefalopatía grado III. Dos pacientes ingresaron por neumonía extrahospitalaria, uno presentó un curso benigno y un paciente desarrolló un empiema bacteriano espontáneo.

### **Infecciones relacionadas con el TIPS.**

**Bacteriemias:** Dividimos los episodios de bacteriemias en aquellos asociados a la colocación de la prótesis y aquellos en que la bacteremia está en relación con otra infección como fue el observado en un solo paciente que presentó una bacteria posterior a ser diagnosticada de peritonitis bacteriana espontánea, siendo ambos cultivos positivos para el mismo germen (*Echerichia coli*).

Se consideró como asociada al TIPS aquella la bacteriemia sostenida que cumplía los criterios propuestos por De Simone y cols (202) (mencionados anteriormente). En total 6 pacientes que presentaron bacteriemias sostenidas después de la colocación del TIPS. Los episodios ocurrieron desde 24 horas hasta 15 días después de la colocación de un TIPS por primera vez o de la realización de una dilatación o colocación de un TIPS coaxial. Las manifestaciones clínicas habituales fueron fiebre de más de 38°C, con escalofríos sin focalidad séptica. Cuando los pacientes presentaron clínica en relación con un proceso infeccioso se les realizó analítica, sedimento de orina, hemocultivo, ecografía abdominal, gammagrafía con leucocitos marcados, paracentesis diagnóstica y ecocardiografía con el fin de realizar un adecuado diagnóstico diferencial. Todos

estos pacientes presentaron al menos 3 hemocultivos positivos para el mismo germen, basándonos en los ya comentados criterios de De Simone. En ninguna de las gammagrafías realizadas se observó hipercaptación de la Endoprótesis.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en las bacteriemias fueron los cocos gram positivos; dos pacientes presentaron hemocultivos positivos para MARSA, uno para *Staphilococcus aureus*, uno para *Streptococcus hominis* uno para *Streptococcus pneumoniae* y sólo un paciente presentó un hemocultivo positivo para un *Enterococco faecium*. Los antibiogramas se especifican en la tabla adjunta.

**Tabla de antibiograma.**

Antibiótico	MARSA	Staphilococco epidermidis	Enterococcus	Streptococo pneumoniae	Streptococo Hominis
Penicilina	R/R	R	-	S	R
Ampicilina	-/-	R	R	S	R
Imipenem	-/-	R	-	S	S
Cefotaxima	-/-	-	-	S	S
Vancomicina	S/S	S	S	S	S
Teicoplanina	S/S	S	S	S	S
Eritromicina	R/S	S	R	S	R
Ciprofloxacino	R/R	R	R	S	S
Gentamicina	R/S	S	S	-	-
Cefalotina	-/-	R	-	-	-

Tabla 2

**Tabla Resumen de pacientes con Bacteriemia.**

Sexo/edad	Enf.subyacente	Etiología	Tº aparición	Diagnostico	Tratamiento	Días Tto.	Evolución
V/59 a	OH	S. epidermidis	4 días	Hemocultivo	Teico+ Cotrimoxazol	T: 12 d C: 4 sem	Curación.
V/54a	OH	MARSA	1 día	Hemocultivo	Teicoplanina+ Seprin	T: 15d Se: 2 sem	Curacion
V/64a	VHB	S. hominis	15 día	Hemocultivos	Vaco+ Cipro+Rifam	4 sem	Curacion
M/68a	VCH	Enterococo	24Horas	Hemocultivo	Imipenem	15 días	Curación
V/75a	OH	MARSA	24 Horas	Hemocultivo	Vancomicina	15 días	Curación
V/37a	OH	S. Pneumoniae	15 día	Hemocultivo	Amoxicilina+ac. clavulánico	15 días	Curación

Tabla 3

**Tabla 3:** V: varón, M: mujer, OH: enólico, VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C,

En un estudio realizado en este mismo centro (230) sobre pacientes cirróticos que presentaron infecciones tras un episodio de hemorragia digestiva alta secundaria a varices se observó una incidencia del 32.17%, con un tiempo de seguimiento de  $23.7 \pm 22$  meses, y durante este período se estudiaron la aparición de infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias, peritonitis bacterianas espontáneas y bacteremias. En el presente estudio la incidencia de infecciones es del 44 %, sensiblemente superior a la incidencia relacionada con la hemorragia digestiva alta observada en el estudio anteriormente mencionado. (Fig 7)

**Incidencia de infecciones y TIPS vs Infecciones y HDA**

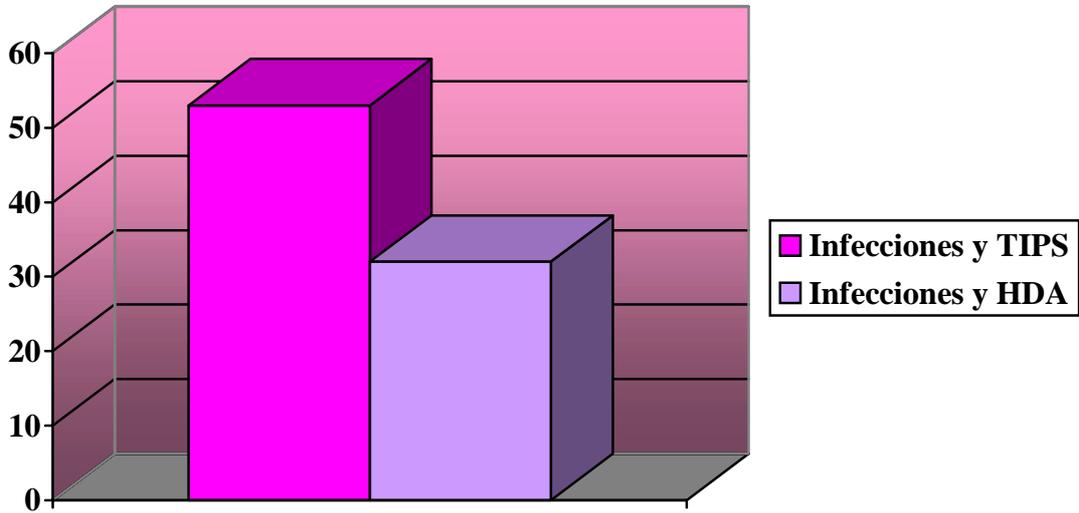


Fig 7

### **Endotipsitis:**

De todos los pacientes a los que se les colocó una endoprótesis, solo uno fue diagnosticado de endotipsitis lo que representa una incidencia del 2.2%. En esta paciente el TIPS se colocó como tratamiento de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas recidivante a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico. Se colocó la endoprótesis en octubre de 1999 y a los 10 meses ingresó por una bacteriemia por *Enterococcus cloacae*, con tres cultivos positivos para el mismo germen, así mismo la paciente presentó sedimento de orina, ecocardiografía y paracentesis diagnóstica negativa. En la gammagrafía con leucocitos marcados se evidenció una hipercaptación de la prótesis. Se inició tratamiento con imipemen por 3 semanas y luego ciprofloxacino por 5 semanas ambos a dosis habituales. Posteriormente la paciente presentó dos episodios similares a los 26 y a los 32 meses de colocación del TIPS, en ambos episodios se obtuvieron hemocultivos positivos para *Enterococcus cloacae* y hipercaptación del TIPS en la gammagrafía con leucocitos marcados, sin evidencia de otra fuente de infección. En el segundo episodio fue tratada con Ceftriazona por 6 semanas y en el tercer episodio de endotipsitis recibió tratamiento con Imipenem durante 6 semanas. Finalmente se realizó trasplante hepático en el año 2003 indicado por la endotipsitis recidivante. Actualmente la paciente esta asintomática.

### Gráfico de Infecciones

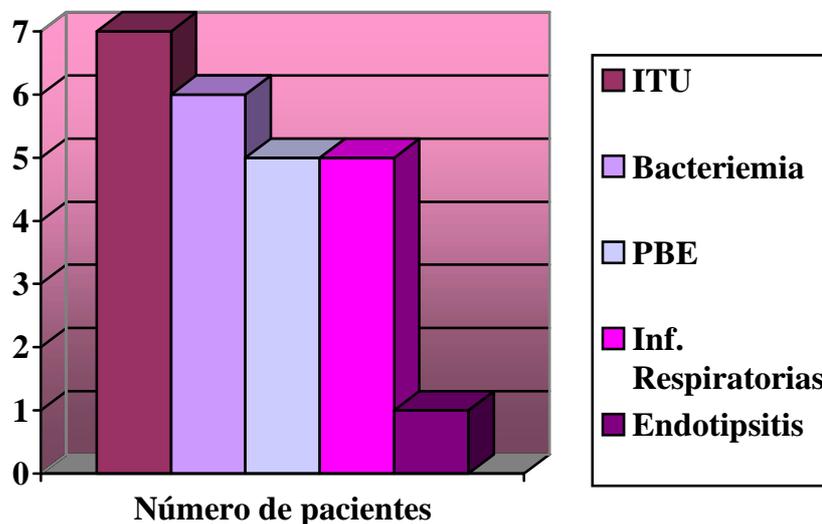


Fig. 8

#### 5.5 Tratamiento antibiótico pre TIPS:

En nuestro estudio no se realizó tratamiento antibiótico profiláctico de forma protocolarizada previo a la colocación del TIPS. Sin embargo, de los cuarenta y cinco pacientes a los que se les colocó el TIPS, solo 8 no recibieron tratamiento antibiótico pre-colocación de TIPS. Esto se explica porque la indicación más frecuente para la colocación del TIPS es el sangrado por varices recidivante. En nuestro hospital a todos los pacientes que ingresan por hemorragia digestiva en el contexto de una hepatopatía se les realiza tratamiento antibiótico profiláctico con norfloxacino a dosis de 400 mgr/12 horas, por lo que 29 pacientes a los que se les

colocó la endoprotesis por hemorragia digestiva recidivante estaban en tratamiento antibiótico con norfloxacino. Nueve pacientes estaban en tratamiento profiláctico secundario de peritonitis bacteriana espontánea con norfloxacino a dosis de 400 mgr/día en el momento del ingreso para colocación del TIPS.

Destacamos que de los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con norfloxacino 7 presentaron infecciones precoces (dentro de los primeros 15 días post-colocación del TIPS), de las cuales fueron una infección del tracto urinario y seis bacteremias.

#### **5.6 Tratamiento profiláctico post TIPS.**

Solo 9 pacientes se fueron de alta en tratamiento profiláctico con norfloxacino a dosis de 400 mgr/días post- colocación del TIPS. De ellos se observó una infección de orina 4 meses después de ser dado de alta que se resolvió con tratamiento antibiótico según antibiograma no presentando más complicaciones.

### Probabilidad de Infección en pacientes con TIPS en función del tratamiento con profiláctico con o sin Norfloxacino

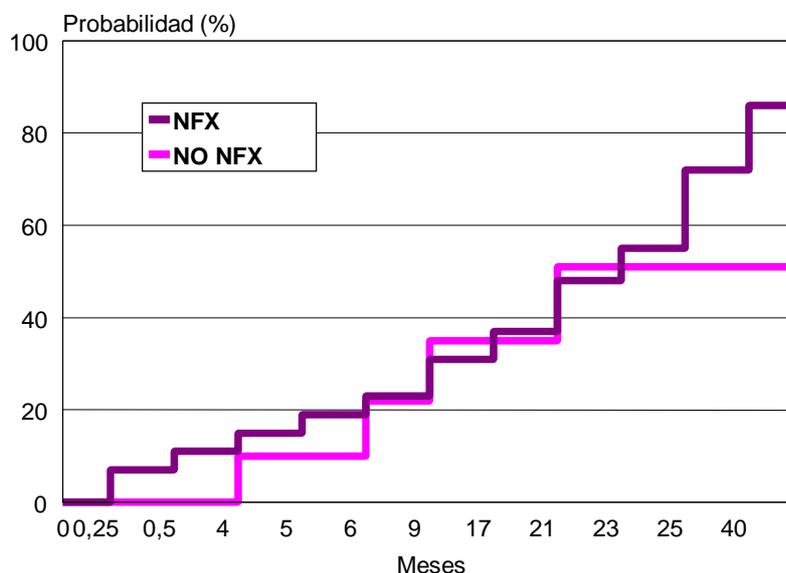


Fig. 9

#### Valoración del uso de tratamiento antibiótico pre-TIPS.

En el mes de septiembre del 2002, se realizó el primer análisis de la incidencia de infecciones post-TIPS. En función de los resultados que obtuvimos, dada la alta incidencia de bacteriemias post-TIPS se decidió iniciar tratamiento profiláctico antes de la colocación del TIPS. Al observarse la alta incidencia de cocos gram positivos se decidió instaurar como tratamiento profiláctico la vancomicina a dosis de 500 mg/12 horas desde el día antes de la colocación de la endoprótesis y manteniendo el tratamiento durante 24 horas o en su defecto la teicoplanina a dosis de 400 mgr/12 horas desde el día antes de la colocación de la endoprótesis hasta cumplir 24 horas. Sin embargo, no se puede dejar a un lado la infección por

bacterias procedentes de el tracto intestinal, por lo que se decidió hacer un tratamiento combinado y agregar una cefalosporina (ceftazidima). Desde que se inició esta pauta profiláctica se han colocado 5 endoprótesis y en estos pacientes solo se ha evidenciado un episodio de infección del tracto urinario por candidiasis.

## Infecciones y TIPS

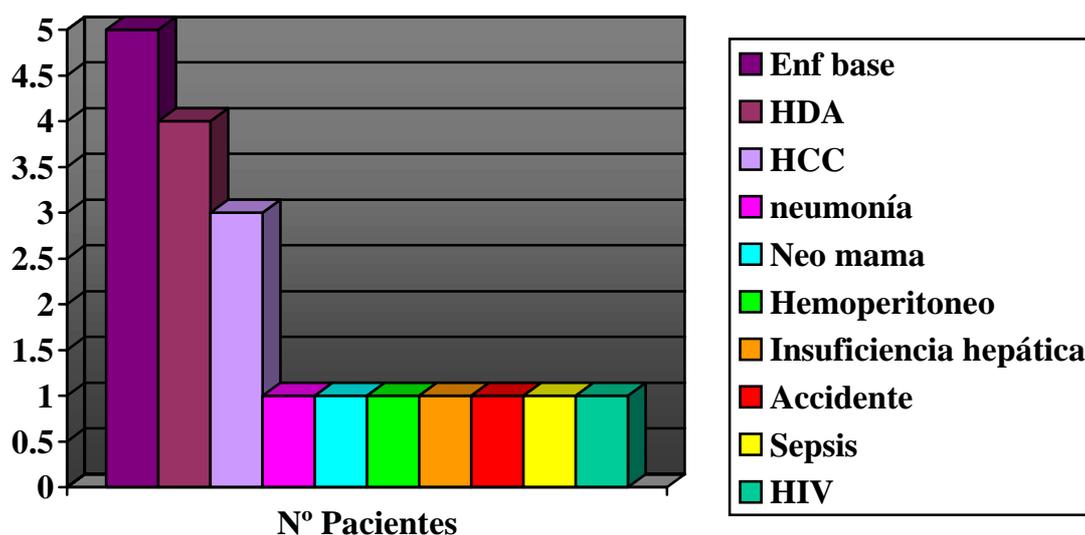


Fig. 10

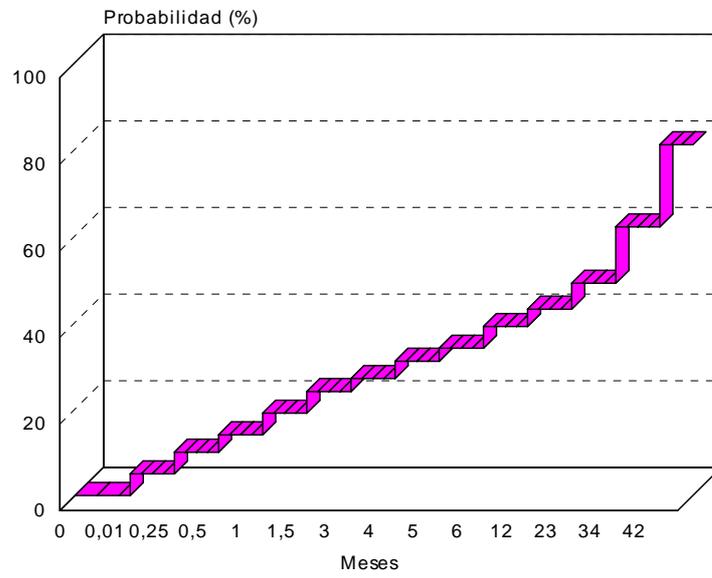
En el análisis univariado encontramos como variables asociadas al desarrollo de infecciones en primer lugar el hecho de haber presentado una infección previa a la colocación del TIPS. En segundo lugar encontramos como variable significativa el hecho de que el procedimiento de la colocación de la prótesis sea prolongado.

### **5.7.- Mortalidad.**

Veinte pacientes fallecieron posterior a la colocación del TIPS (44.4%). De ellos 7 fué debido a su enfermedad de base, cuatro a una recidiva de la hemorragia digestiva, tres por hepatocarcinoma, uno por neumonía por aspiración, un paciente presentaba HIV siendo exitus por descompensación de la misma, uno por hemoperitoneo post shunt porto-cava, una paciente presentó una insuficiencia hepática severa post-TIPS, un paciente sufrió un accidente de tráfico dos pacientes murieron por sepsis una secundaria a una neumonía extrahospitalaria y la otra no filiada y un paciente fue éxitus siendo controlado en otro centro. El tiempo en el que se presentó el éxito varió de 3 a 780 días, presentandose los éxitus secundarios a hemorragia digestiva entre los primeros 3 y 19 días post-TIPS, mientras que los éxitus secundarios a la enfermedad de base se presentaron entre los tres y los 18 meses.

La probabilidad de morir posterior a la colocación de un TIPS es del 19% al mes, del 39% a los 6 meses, del 43% al año y del 79% a los 4 años.

## Probabilidad de Supervivencia



## 6. DISCUSIÓN

Las infecciones bacterianas son una de las complicaciones clínicas más importantes de los pacientes que presentan una descompensación de su hepatopatía, además es una importante causa de muerte (131). Estas infecciones son debidas a la presencia concomitante de diferentes mecanismos facilitadores de la infección que incluyen los cambios en la flora intestinal y en la barrera intestinal, disminución de la actividad del sistema reticuloendotelial, disminución de la actividad opsonica del líquido ascítico, disfunción de los leucocitos, factores iatrogénicos y aumento de las técnicas de instrumentación entre otros (182-188-194)

Hasta hace poco tiempo las bacterias más frecuentemente aisladas en las infecciones de los pacientes cirróticos eran los bacilos gram negativos. En el año 2002, Fernández y cols (161) realizaron un estudio prospectivo que ponía en evidencia un cambio en la microbiología de las infecciones en los pacientes cirróticos. Ellos exponen que aunque las infecciones adquiridas en la comunidad continúan siendo las más frecuentes y su etiología sigue siendo los bacilos gram negativos, los cocos gram positivos son ahora los organismos más frecuentemente aislados en las infecciones nosocomiales, representando el 50% de las bacterias. Estos autores relacionan este hallazgo con el aumento progresivo de los procedimientos invasivos, siendo un ejemplo significativo las infecciones tras la colocación del TIPS, especialmente las bacteriemias y la endotipsitis. La

endotipsitis, definida por Bouza y cols (205) como la presencia de bacteriemias evidenciada en pacientes portadores de un shunt transyugular intrahepático portosistémico, sin evidencia de otro foco de infección, está siendo últimamente punto de discusión, debido a la probable necesidad de instaurar un tratamiento antibiótico profiláctico, así como de establecer cuál es el antibiótico más adecuado, su dosis y tiempo de tratamiento. Otro punto que se ha puesto de manifiesto últimamente, y es motivo de múltiples estudios, es la presencia de bacilos gram negativos resistentes a las quinolonas, que se ha evidenciado en pacientes en tratamiento de descontaminación intestinal selectiva durante largos períodos de tiempo (194).

Durante el período de marzo de 1993 hasta enero del 2004, se intentaron colocar en nuestro hospital un total de 56 endoprótesis, de ellas, se colocaron con éxito 45. En nuestro estudio un total de 20 pacientes presentaron 25 infecciones en un tiempo de seguimiento que varió desde 2 días hasta 2923 con una media de  $377 \pm 514$  días. De ellas la peritonitis bacteriana espontánea, las infecciones del tracto urinario, las infecciones respiratorias y las bacteriemias fueron las complicaciones infecciosas más frecuentemente evidenciadas.

En el análisis univariado encontramos como variables asociadas al desarrollo de infecciones en primer lugar el hecho de haber presentado una infección previa a la colocación del TIPS. Este hecho concuerda con lo que se ha descrito en otras infecciones en cirróticos, como es el caso de la peritonitis bacteriana espontánea, habiéndose observado que los pacientes que presentan un primer episodio tienen más riesgo de repetir la infección (161). En segundo lugar encontramos como variable significativa el hecho de que el procedimiento de

la colocación de la prótesis sea prolongado, siendo este hallazgo esperable, teniendo en cuenta la relación entre la instrumentalización e infecciones (175).

La infecciones del tracto urinario fueron la complicación infecciosa más frecuente observada en nuestros pacientes, con una incidencia del 35%, evidenciándose en ellas una mayor prevalencia de bacilos gram negativos (*E. coli*). Coincidiendo con la literatura, señalamos uno de los casos de infección de orina secundaria a un coco gram positivo que se produjo en el único paciente que estaba en tratamiento con quinolonas como profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea (179). La evolución de los pacientes que fueron diagnosticados de una infección del tracto urinario fue satisfactoria, no evidenciándose complicaciones secundarias a dicha patología.

La segunda infección más frecuente fue la peritonitis bacteriana espontánea con una incidencia del 30 %, coincidiendo con estudios previos (231). En las peritonitis con cultivo positivo los microorganismos encontrados más frecuentemente fueron los bacilos gram negativos. Así mismo, uno de los pacientes que presentó una peritonitis bacteriana espontánea por *E. coli* mostró un antibiograma con resistencia a las quinolonas, coincidiendo con que estaba en tratamiento profiláctico con norfloxacino, hecho que refuerza las observaciones de otros investigadores que evidencian un aumento de la incidencia de bacilos gram negativos en pacientes tratados con profilaxis con quinolonas durante largos períodos de tiempo. En nuestra serie se evidenció un 50% de peritonitis bacterianas con cultivo negativo. Este hallazgo coincide con el de otros autores, que han observado en los últimos años un aumento de la cifra de peritonitis

bacteria espontánea con cultivo negativo, atribuyéndose este hecho a un diagnóstico más temprano de la infección (228). Estos pacientes presentaron una evolución satisfactoria de su infección, sin embargo en el seguimiento fueron todos se produjo el exitus secundaria su enfermedad de base.

Las infecciones del tracto respiratorio se observaron en 5 pacientes, de ellas 3 fueron extrahospitalarias, no lográndose aislar el microorganismo causante de la infección en ninguna de ellas. La evolución clínica de estos pacientes fue favorable.

Se observaron 6 episodios de bacteriemias post colocación de TIPS (incidencia del 13%), llamando la atención que sólo una fue secundaria a un microorganismo de origen entérico, todas las demás fueron secundarias a cocos gram positivos. Esto podría deberse por una parte a que el 66% de los pacientes a los que se les colocó un TIPS y que estaban ingresados en nuestro centro estaban siendo tratados con norfloxacino como profilaxis de infecciones en pacientes cirróticos con hemorragia digestiva o bien como tratamiento profiláctico de peritonitis bacteriana espontánea. Por otro lado, este hallazgo apoya las hipótesis planteadas en algunos estudios donde se ha sugerido que la incidencia de infecciones bacterianas secundarias a cocos gram positivos ha aumentado debido a la instrumentalización y a una mayor probabilidad de tener un microorganismo reponsable de la infección que sea resistente a las quinolonas en pacientes en tratamiento de descontaminación intestinal (161,226). Aunque hay pocos estudios sobre las bacteriemias en los pacientes cirróticos y en la mayoría de ellas no se hace distinción entre las bacteremias espontáneas y las secundarias a procesos

de instrumentalización, es interesante resaltar que entre un 30 y un 50% de los microorganismos aislados en estos estudios son cocos gram positivos (229). Es importante señalar que en comparación con infecciones causadas por otros microorganismos, las infecciones estafilococicas están caracterizadas por presentar un mayor grado de recurrencia y se pueden encontrar en una gran variedad de localizaciones, como la sangre, el líquido ascítico, la piel, el tracto digestivo, el tracto urinario y los pulmones (229).

El tiempo de presentación de las bacteriemias varió desde las 24 horas hasta los 15 días desde la colocación de un TIPS, este hecho apunta a que el origen de la bacteriemia pudo estar relacionado con la colocación de la endoprótesis o podría ser el resultado de una complicación técnica del procedimiento. Todos los pacientes fueron tratados con antibiótico, siendo éste seleccionado según el antibiograma. El tiempo de tratamiento varió desde 15 días hasta 6 semanas, sin embargo la evolución de todos los pacientes fue satisfactoria y no se produjo ningún exitus relacionado con la infección, así mismo, ninguno de los pacientes presentó recidiva de la bacteriemia posterior al tratamiento.

De los 45 TIPS colocados en nuestro centro en un período de 9 años, la infección del TIPS fue identificada en un solo paciente, representando esto una tasa estimada de un 2,2% de incidencia en los procedimientos realizados, siendo este resultado similar a los obtenidos por otros autores (205). Nuestra paciente presentó durante el tiempo de seguimiento 3 episodios de endotipsitis que fueron claramente documentadas por la presencia de bacteriemias continuas. En cada uno de los episodios se realizaron 3 hemocultivos que fueron positivos para el mismo microorganismo de origen entérico, un *Enterobacter cloacae*. Este dato no

es sorprendente ya que el tracto gastrointestinal esta identificado como una fuente importante de bacteriemias en los pacientes cirróticos (227). Además, en cada uno de los episodios de endotipsitis presentó un aumento progresivo en la resistencia a algunos antibióticos que quedó evidenciada en los antibiogramas. Como otro dato importante para apoyar el diagnóstico, no se logró encontrar una fuente de infección diferente al TIPS y en todos los episodios se demostró la captación de los leucocitos marcados en la prótesis al realizarse la gammagrafía, que desaparecía después del tratamiento antibiótico. El primer episodio de endotipsitis se observó a los 313 días post-colocación de la endoprótesis, el segundo episodio a los 781 días post-colocación y el tercero a los 974 días post-TIPS. Nuestra paciente no desarrolló ninguna otra infección concomitante. En cada uno de los episodios fue tratada con antibioticoterapia según el resultado del antibiograma. El primer episodio fue tratado con imipenem durante 2 semanas y posteriormente tratamiento ambulatorio con una quinolona (ciprofloxacino) durante 3 semanas. El segundo episodio fue tratado con una cefalosporina de tercera generación y el tercer episodio con imipenem. Después del tercer episodio se inició tratamiento profiláctico con gentamicina 80 mg/ 3 veces a la semana en régimen de hospital de día durante 6 meses, no presentando nuevos episodios. El tiempo de tratamiento varió desde 5 semanas el primer episodio hasta 6 semanas los dos últimos. A la paciente se le realizó un trasplante hepático en marzo del 2003, evidenciándose en el explante hepático un recubrimiento de la intima del TIPS, pero no logró cultivarse ningún microorganismo, probablemente por la profilaxis antibiótica que recibía previo trasplante.

En conclusión, la endotipsitis es una complicación infecciosa poco común pero seria de la colocación de los TIPS (198). Además, puede estar asociada a la infección de la trombosis del TIPS o al desarrollo de vegetaciones dentro de la prótesis y por lo tanto favorecer la disfunción del TIPS (201). El espectro microbiano más frecuentemente responsable de esta patología incluye a los microorganismos entéricos. Este hecho es lógico, ya que se supone que la patogenia de la endotipsitis es a través de la bacteremia espontánea de origen intestinal que presentan los pacientes cirróticos. Además es importante destacar que para realizar un diagnóstico diferencial entre una bacteriemia y una endotipsitis, en esta, el tiempo de presentación suele estar por encima de los 100 días post-colocación de la prótesis (204). El tratamiento antibiótico puede suspenderse a las 6 o 8 semanas en la mayoría de los casos. La terapia antimicrobiana específica y el tiempo de duración de la misma debe depender de cada individuo y de los microorganismos relacionados con la infección, así como del estado clínico del paciente.

No se han establecido unas recomendaciones específicas respecto a la profilaxis antibiótica en los pacientes que van a ser sometidos a un TIPS, pero en vista de que se ha encontrado una incidencia significativa de infecciones y por ello se ha convertido en un tema de interés. Es necesario realizar más estudios para concretar tanto los parámetros de diagnóstico de endotipsitis, como la necesidad de profilaxis, el antibiótico de elección y la dosis y el tiempo necesarios para disminuir la incidencia de endotipsitis y las infecciones posteriores a la colocación del un TIPS.

Basados en los datos encontrados en este estudio y dada la alta incidencia de bacteremias post-colocación de la endoprótesis, nosotros recomendamos la realización de profilaxis antibiótica. En nuestro hospital, hemos llegado a la conclusión de que debe realizarse un tratamiento profiláctico que cubra los cocos gram positivos, para de esta manera disminuir la incidencia de bacteremias precoces secundarias a la colocación del TIPS, pero, basándonos en los datos obtenidos en otros centros, también debe añadirse un tratamiento profiláctico con un antibiótico que cubra microorganismos de origen entérico. Desde septiembre del 2002, en este centro se realiza tratamiento profiláctico con vancomicina o teicoplanina a dosis habituales, agregándose tratamiento con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) para cubrir patógenos entéricos. El tratamiento profiláctico se inicia antes del procedimiento y se mantiene hasta 48 horas después.

Es de recalcar que en nuestro centro desde que se empezó a utilizar el tratamiento antibiótico profiláctico no se han evidenciado otros episodios de endotipitis ni otro tipo de infecciones en dichos pacientes.

En este estudio, así como en otros estudios realizados en pacientes con TIPS donde se ha verificado la alta incidencia de infecciones (205), éstas se presentan en alrededor del 50% de los pacientes durante el seguimiento, siendo las más frecuentes la peritonitis bacteriana espontánea y la infección del tracto urinario. Haciendo una comparación con la incidencia de infecciones bacterianas en pacientes que no han recibido un TIPS, pero que han presentado una hemorragia digestiva alta (230), se observó en un estudio realizado en este centro

que la incidencia de infecciones en el seguimiento a largo plazo era del 32,17%. Los pacientes a los que se les coloca un TIPS, por tanto, constituyen un grupo de especial alto riesgo de infección.

Ante la importante incidencia de infecciones en los pacientes cirróticos que, se ven aumentadas en aquellos que son portadores de un TIPS sería importante estandarizar una pauta antibiótica precolocación de la endoprótesis. De esta misma forma, también se podría considerar el hecho de realizar un tratamiento con norfloxacino profiláctico a largo plazo posterior a la colocación de la endoprótesis, como se realiza en otras situaciones (hemorragia digestiva, antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea). Sin embargo, es necesario realizar más estudios que ayuden a establecer tanto unos criterios diagnósticos de endotipitis más claros, como unos parámetros para el uso de antibióticos, dosis y medicamentos más adecuados.

Por otro lado, en los últimos años y debido al uso más divulgado de los TIPS, las bacteremias y la endotipitis post-colocación de la endoprótesis han dejado de ser una complicación poco reconocida y esporádica, hecho que queda claro al evidenciar un aumento en el número de las publicaciones que hablan al respecto. Sin embargo, hasta ahora no se han establecido unos criterios claros que nos ayuden a hacer una diferencia conceptual entre ambas patologías. Es por ello, que nos parece importante establecer unos parámetros que nos lleven a un diagnóstico más protocolarizado. Basándonos en los resultados obtenidos en nuestro trabajo podríamos proponer los siguientes conceptos:

**Bacteriemia post-TIPS:** se define como la existencia de 2 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, recogidos con más de 12 horas de diferencia o 3 de 3 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo obtenidos con más de 1 hora de diferencia, que aparece dentro de los primeros 15 días después de la colocación de un TIPS y que se resuelve después de la realización de tratamiento antibiótico, y que no necesita que se retire la prótesis para su resolución.

**Endotipsitis:** se define como la existencia de 2 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, recogidos con más de 12 horas de diferencia o 3 de 3 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo obtenidos con más de 1 hora de diferencia además, que no se evidencie otro foco de infección. La endotipsitis remite temporalmente después del tratamiento con antibióticos pero recidiva al poco tiempo y se soluciona definitivamente sólo con la extracción de la endoprótesis. Además, queda apoyado el diagnóstico si se confirma la presencia de trombos o vegetaciones dentro de la endoprótesis ya sea a través del un eco-doppler o de una gammagrafía con leucocitos marcados.

## 7. Conclusiones

1.- La incidencia de infecciones en pacientes a los que se les ha colocado un TIPS es significativa (44%). Entre las infecciones evidenciadas en nuestros pacientes, observamos con más frecuencia las infecciones del tracto urinario seguidas de la peritonitis bacteriana espontánea, las infecciones respiratorias y las bacteriemias.

2.- Encontramos una incidencia de endotipsitis de un 2% y una incidencia de bacteriemias post-TIPS de un 13%, cifras que concuerdan con las encontradas en la literatura.

3.- Los microorganismos más frecuentemente relacionados con bacteriemias post-TIPS fueron los cocos gram positivos siendo el tiempo de presentación más frecuente las primeras 24 horas, lo que nos hace pensar que estas bacteriemias están relacionadas con la instrumentalización. El tratamiento antibiótico basado en los antibiogramas de los hemocultivos durante entre 4 y 6 semanas es eficaz para la resolución de la bacteriemia.

4.- El único caso de endotipsitis diagnosticado entre nuestros pacientes fue secundario a un microorganismo de origen entérico. La presentación de la endotipsitis fue tardía, evidenciándose a los 8 meses post-TIPS, sin embargo fue

repetitiva, con evidencia de 3 episodios. El tratamiento antibiótico fue efectivo solo durante cortos períodos de tiempo. El tratamiento definitivo fue el trasplante hepático.

5.- No se han evidenciado infecciones en aquellos pacientes a los que se les instauró tratamiento antibiótico profiláctico en la colocación del TIPS, teniendo estos pacientes un tiempo de seguimiento mínimo de 100 días.

6.- El tratamiento profiláctico antibiótico puede ayudar a prevenir las bacteriemias y las infecciones post-TIPS.

7.- Es preciso estandarizar y optimizar los criterios diagnósticos de endotipsitis, así como realizar más estudios para aclarar el tratamiento antibiótico profiláctico más adecuado.

8.- Proponemos como conceptos:

**Bacteriemia post-TIPS:** se define como la existencia de 2 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, recogidos con más de 12 horas de diferencia o 3 de 3 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo obtenidos con más de 1 hora de diferencia, que aparece dentro de los primeros 15 días después de la colocación de un TIPS y que se resuelve después de la realización de tratamiento antibiótico, y que no necesita que se retire la prótesis para su resolución.

**Endotipsitis:** se define como la existencia de 2 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, recogidos con más de 12 horas de diferencia o 3 de 3 hemocultivos positivos para el mismo microorganismo obtenidos con más de 1 hora de diferencia además, que no se evidencie otro foco de infección. La endotipsitis remite temporalmente después del tratamiento con antibióticos pero recidiva al poco tiempo y se soluciona definitivamente sólo con la extracción de la endoprótesis. Además, queda apoyado el diagnóstico si se confirma la presencia de trombos o vegetaciones dentro de la endoprótesis por un eco-doppler o del aumento de captación en una gammagrafía con leucocitos marcados.

## 8.BIBLIOGRAFIA

- 1.-Rosch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portocaval shunt: An experimental study. *Radiology* 1969; 92: 1112-4.
- 2.- Burgener FA, Gutierrez OH. Production of nonsurgical portosystemic venous shunt in dogs by transjugular approach. *Radiology* 130 (1979), pp 507-509.
- 3.- Colanpinto RF, Strinell RD, Gildiner M. Formation of intrahepatic portosystemic shunts usin a ballon dilatation catheter: preliminary clinical experience. *American Journal of Roentgenology* 140 (1983), pp 709-714.
- 4.- Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter. Expandable intrahepatic portocaval shunt stents:early experience in the dog. *American Journal of Roentgenology* 145 (1985), pp 821-825.
- 5.- Rossle M, Richter GM, Noldge G, et al. The intrahepatic portosystemic shunt. Initial clinical experience with patients wtih liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1989 Oct 6, 114(40): 1511-6.
- 6.- Perarnau JM, Raabe JJ, Schwing D, Rucin B, Arbogast J, Rossle M. Transjugular portacaval shunt. Preliminary experience. *Ann Chir.* 1993;47(5):407-

7.-Rossle M, Grandt D. TIPS: an update. Research Clinical Gastroenterology.Vol (1) Feb. 2004. pp 99-123

8.-Ter Borg PC, Hollemans M, Van Buuren HR, Vleggaar FP, Groeneweg M, Hop WC, Lameris JS. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Long-term Patency and Clinical Results in a Patient Cohort Observed for 3-9 Years. Radiology 2004, mar 24.

9.- Haag K, Duplex sonographic evaluation before and after TIPS: monitoring of shunt function. In H.O. Conn et al. Tranjugular intrahepatic portosystemic shunts. Igaku-Shoin. New York (1996) pp 319-330.

10.- Siegerstetter V, Huber M, Ochs A, Blum HE, Rossle M. Platelet aggregation and platelet-derived growth factor inhibition for prevention of insufficiency of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized study comparing trapidil plus ticlopidine with heparin treatment. : Hepatology. 1999 Jan;29(1):33-8

11.- Van Buuen HR, ter Borg PC. TIPS indications and long term patency. Scand J. Gastroenterol Suppl 2003 (239)100-104

12.- Samuel S. Lee, M.D. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: A manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? *Hepatology* November 2003 • Volume 38 • Number 5.

13.- Abraldes JG, Dell'Era A, Bosch J. Medical management of variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Can J Gastroenterol.* 2004 Feb;18(2):109-13

14.- Dohler KD, Walker S, Mentz P, Forssmann K, Staritz M. Vasoconstrictive Therapies for bleeding Esophageal Varices and their Mechanisms of action. *Z Gastroenterol.* 2003, Oct; 41 (10): 1102-16.

15.- Herszenyi L. Role of somatostatin in the management of upper gastrointestinal bleeding. *Oru Hetil.* 2002 May (12; 143(19 suppl): 1092-9.

16.- Wu JC, Sung JJ. Update on treatment of variceal hemorrhage. *Dig Dis* 2002; 20(2): 134-44.

17.- Nietsch H, Lotterer E, Fleig WE. Acute upper gastrointestinal hemorrhage. Diagnosis and management. *Internist (Berl).* 2003. May 44(5): 519-28. 530-2.

18.- Ferguson JW, Tripathi D, Hayes PC. Review article: The management of acute variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2003. Dic 18 (11-12): 1173-4.

19.- De Franchis R, Portal hypertension II. Proceedings of the second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology, and therapeutic strategies. Oxford: Blackwell Science, 1996.

20.- De Franchis R, Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol*, 2000. 33(5): p. 846-52.

21.- Navasa M, Chesta J, Bosch J and Rodes J, Reduction of portal pressure by isosorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis. Effects on splanchnic and systemic hemodynamics and liver function. *Gastroenterology*, 1989. 96(4): p. 1110-8.

22.- Garcia-Tsao G and Groszmann RJ, Portal hemodynamics during nitroglycerin administration in cirrhotic patients. *Hepatology*, 1987. 7(5): p. 805-9.

23.- Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J and Rodes J, Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med*, 1991. 114(10): p. 869-73.

24.- Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Enzo E, Marin R, Bombonato G, Angeli P, and Gatta A, Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology*, 1997. 26(1): p. 34-9.

25.- Morillas RM, Planas R, Cabre E, Galan A, Quer JC, Feu F, Garcia Pagan JC, Bosch J, and Gassull MA, Propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal

hypertension in cirrhosis: long-term hemodynamic and renal effects. *Hepatology*, 1994. 20(6): p. 1502-8.

26.- Merkel C, Gatta A, Donada C, Enzo E, Marin R, Amodio P, Torboli P, Angeli P, Cavallarin G, Sebastianelli G, and et al., Long-term effect of nadolol or nadolol plus isosorbide-5-mononitrate on renal function and ascites formation in

27.-Chalasani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan A, Patel N, Boyer TD. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000; 118: 138-144.

28.- Cardin F, Gori G, McCormick PA, Burroughs AK, A predictive model for very early rebleeding from varices. *Gut* 1990; 31:A1204.

29.-Hassoun Z, Pomier-Layrargues G. TIPS in the treatment of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jan;16(1):1-4

30.- de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-852.

31.- Burroughs AK. Assessment of value of consensus definitions in acute variceal bleeding. *Lancet* 2001; 357:1147-1148

32.- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-

analytic review. *Hepatology* 1995; 22:332-354

33.- Pagliaro L, D'Amico G, Luca A, et al.: Portal hypertension: diagnosis and treatment. *J Hepatol* 1995, 23(Suppl 1): 36-44.

34.- D'Amico G, Pasta L, Vizzini GB, Politi F, Traina M, Caltagirone M, Madonia S, et al. Natural history of cirrhosis. *J. Hepatology* 1990; 13:S22.

35.- de Ombal FT, Clarke JR, Clamp SE, Malizia G, Kotwal MR, Morgan AG. Pronostic factors in upper GI bleeding. *Endoscopy* 1986; 18:6-10.

36.- Cabrera J, maynar M, Granados R, et al, Transyugular intrahepatic portosystemic shunt vs sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996,110:832-839.

37.- Rossle M, Deibert P, Haag K, et al.; Randomized trial of transjugular intrahepatic portisystemic shunt vs endoscopy plus propanolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 1997, 349:1043-1049.

38.- Cello JP, Ring EJ, Olcott EW, et al: Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transyugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal homorrhage: a rondomized, controlled trial. *Ann Internal Med* 1997, 126: 858-865.

39.- Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1997, 113:1623-1631.

40.-Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, et al.: A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997, 26: 1115-1122.

41.-Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschenes M, et al.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomized trial. *Gut* 2001, 48: 390-396

42.- Merli M, Salerno F, Riggio O, et al.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (GIST). *Hepatology* 1998, 27: 48-53.

43.- Narahara Y, Kanazawa H, Kawamata H, et al.: A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patients with cirrhosis after recent variceal hemorrhage.

*Hepatol Rev* 2001, 21: 189-198

44.- Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC: TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002, 35: 385-392.

45.- Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, et al.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment or prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999, 30: 612-622

46.- Lucia A, D'Amico G, La Galla R, et al.: TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999, 212: 411-421

47.- Burroughs AK, Vangeli M: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2002, 37: 249-252.

48.- Arroyo J, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.

49.- Slesinger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver disease*. 6ta edición, vol 2 pag 1312.

50.- Ochs A, Sellinger M, Haag K, et al.: Transjugular intrahepatic portosystemic stent&dash;shunt (TIPS) in the treatment of Budd-Chiari syndrome. J Hepatol 1993, 18: 217-225

51.- Nunez O, Garcia A, Rincon D, Alonso S, Echenagusia A, Banares R. Percutaneous intrahepatic portosystemic shunting as a treatment for refractory hepatic hydrothorax. Gastroenterol Hepatol. 2002 Mar;25(3):143-7.

52.- Ong J, Sands M, Younossi Z. TIPS A decade Later. J. Clin Gastroenterol 2000; 30(1):14-28.

53.- Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, et al.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. J Hepatol 1996, 25: 135-144

54.- Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al.: A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. N Engl J Med 2000, 342: 1701-1707

55.- Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al.: The North American study for the treatment of refractory ascites. Gastroenterology 2002, 122: 415A NASTA

56.- Jalan R, Lui HF, Redhead DN, Hayes PC. Transyugular intrahepatic portosystemic shunt 10 years on. Gut 2000 46; 578-581.

57.- Rossle M, Ochs A, Gulbert V, Siegestetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes A. A comparison of paracentesis and Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with ascites. N.J. Med. Jun 00. 23; (342): 1701-1707.

58.- Lake JR. The role of Transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. New Eng J. Med. 2000 Jun 8; 342 (23) 1745-47.

59.- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996 Jan;23(1):164-76

60.- Gines P, Uriz J, et al, Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology 2002 Dec. 123(6): 1839-47.

61.- Mc Cashland TM. Current use of TIPS. Curr Gastroenterol Rep 2003 Feb. 5(1): 31-8.

62.- Guevara M, Gines P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressine and plasma volume expansion. Hepatology 1998; 27: 35-41.

63.- Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumine for patients with hepatorenal syndrome, results of a prospective nonrandomized study. *Hepatology* 2002. 36: 941-8.

64.- Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29:1090-7.

65.- Duvoux C, Zanditerras D, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374-80.

66.- Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-95.

67.-Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gelabert R, Sort P, Jimenez L, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 20:4, 16-22.

68.-Xu K, Feng B, Zhong H, Zhang X, Su H, Li H, Zhao Z, Zhang H. Clinical application of interventional techniques in the treatment of Budd-Chiari Syndrome. Chin Med J. 2003 Apr; 116 (4): 609-15.

69.- Perello A, et al: TIPS is a useful long term derivative therapy for patients with Budd-chiari Syndrome uncontrolled by medical therapy. Hepatology 2002, 35:132-139.

70.- Peltzer MY, Ring EJ, LaBerge JM, et al.: Treatment of Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J Vasc Interv Radiol 1993, 4: 263-267

71.-Lopez RR, Benner KG, Hall L, et al.: Expandable venous stents for treatment of the Budd-Chiari syndrome. Gastroenterology 1991, 100: 1435-1441

72.- Rossle M, Olschewski M, Siegestetter V, Berger E, Kurz K, Grandt D. The Budd-Chiari syndrome : outcome after treatment with the TIPS. Surgery 2004, April 135(4):394-403

73.-Kinasewitz GT, Keddissi JC. Hepatic Hydrothorax. Curr Opin Pulm Med 2003 Jul; 9 (4):261-5.

74.- Chalasani N, Martin LG, Strauss RM, Boyer TD.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) for refractory hepatic hydrothorax (HHT): good for the lungs, not so good for the liver. Hepatology 1997, 26: 287A

75.- Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al.: The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997, 25: 1366-1369

76.- Andrade RJ, Martin Palanca A, Fraile JM, et al.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of hepatic hydrothorax in the absence of ascites. *J Clin Gastroenterol* 1996, 22: 305-307

77.- Haskal ZJ, Zuckerman J: Resolution of hepatic hydrothorax after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement. *Chest* 1994, 106: 1293-1295

78.- Jeffries MA, Kazanijian S, Wilson M, et al.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and liver transplantation in patients with refractory hepatic hydrothorax. *Liver Transpl Surg* 1998, 4: 416-423

79.- Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, et al.: Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, 13: 529-534.

80.- Spencer EB, Cohen DT, Darcy MD: Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax. *J Vasc Interv Radiol* 2002, 13: 385-390

81.- Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. Salvage Transjugular intrahepatic portosystemic shunt : gastric fundal comparade with esophageal variceal bleeding. Gastroenteroloy 1998; 114: 981-987.

82.- Peine CJ, Freeman ML, Miller RP, et al.: Resolution of congestive gastropathy using transjugular intrahepatic portosystemic stents [abstract]. Hepatology 1992, 16: 245A

83.- Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist D, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric Mucosal Responses to intrahepatic Portosystemic Shuting in Patients with Cirrhosis. Gastroenterology 2000; 118:905-911.

84.- Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson ND, Hayes PC. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. J Hepatol 1995; 23:123-128.

85.- Patch D, Nikolopoulou V, McCormick A, Dick R, Amonis A, Wannamethee G, Burroughs A. Factors Realated to early mortality after transyugular intrahepatic portoosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding. J. Hepatology 1998; 28: 454-460.

86.- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC, A

model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.

87.- Rosado B, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: update. *Liver transpl* 2003 sep.; 9(9):999-1000.

88.- Fitt G, Thompson K, Hennessy O, Delayed fatal cardiac perforation by an indwelling long introducer sheath following transjugular intrahepatic portocaval stent. *Cardiovascular interventional Radiology*. 16 (1993), pp 109-110.

89.- Prahlow JA, Obryant TJ, Barnard JJ, Cardiac perforation due to Wallstent embolization- a fatal complication of the intrahepatic portosystemic shunt procedure. *Radiology* 205 (1997), pp 170-172.

90.- Haskal ZJ, Pentecost MJ, Rubin RA, Hepatic arterial injury after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: report of two cases. *Radiology* 188 (1993), pp 85-88.

91.- Lim HL, Abbitt PL, Kniffen JC, Myers BM, Hepatic infarction complicating a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *American Journal of gastroenterology* 88 (1993), pp 2095-2097.

92.- Kerlan RK, LaBerge JM, Gordon RL, Ring EJ, Inadvertent catheterization of the hepatic artery during placement of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 193 (1994) pp 273-276.

93.-Te HS, Jeevanandam J, Millis JM, et al.: Open cardiectomy for removal of migrating transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent combined with liver transplantation. *Transplantation* 2000, 71: 1000-1003.

94.- Ward P, Spencer KT.: Migration of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) stent: evaluation by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 13: 949-950.

95.- Linka AZ, Jenni R: Migration of intrahepatic portosystemic stent into right ventricle. *Circulation* 2001, 103: 161-162.

96.- Sehgal M, Brown DB, Picus D: Aortoatrial fistula complication transjugular intrahepatic portosystemic shunt by protrusion of a stent into the right atrium: radiologic/pathologic correlation. *J Vasc Interv Radiol* 2002, 13: 409-412

97.- Fitt G, Thomson K, Hennessy O. Delayed fatal cardiac perforation by an indwelling long introducer sheath following TIPS. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993; 16: 109-110.

98.- Azoulay D, Castaing D, Dinnison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsen the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient, preliminary report of a prospective study. Hepatology 1994, Jan 19 (1):m 129-32.

99.- Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, et al. Complications of tranjugularintrahepatic portosystemic shunts: a comprehensive review. Radiographics 1993; 13:1185-210.

100.- Laberge JM, Somberg KA, Lake JR, Gordon RL, Kerlan R, Ascher N, Roberts J, Simor M, Doherty C, Hahn J. Tow-year out-come following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding; results in 90 patients. Gastroenterology 1995; 108:1143-1151.

101- Rossle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A. The first decade of the Tranjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) state of the art. Liver 18 1998, pp 73-89.

102.- Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Hepatology 25 (1997) pp 1064-1069.

103.- Jalan R, Harrison DJ, Redhead DN, Hayes PC, Tranjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) occlusion and the role of biliary venous fistulae. *Journal of Hepatology* 24, (1996), pp 169-176.

104.- Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, De Santis A, Fanelli F, Pepino D, Attili AF, Rossi P, Riggio O. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol.* 2004 Feb;99(2):280-5

105.- Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, Pepino D, Riggio O, Passariello R. Polytetrafluoroethylene-covered Nitinol Stent-Graft for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation: 3-year Experience. *Radiology.* 2004 Apr 29.

106.- Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, Pepino D, Riggio O, Passariello R. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology.* 2004 Jun;231(3):820-30. Epub 2004 Apr 29

107.- Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, Peron JM, Abraldes JG, Bouchard L, Bilbao JI, Bosch J, Rousseau H, Vinel JP. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology.* 2004 Feb;126(2):469-75

108.- Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, Pepino D, Riggio O, Passariello R. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):820-30. Epub 2004 Apr 29

109.- Benito A, Bilbao J, Hernandez T, Martinez –Cuseta A, Larrache J, Gonzalez I, Vivas I. Doppler ultrasound for TIPS: does it work?. *Abdon Imaging*. 2003 Oct 31.

110.-Middleton WD, Teefey SA, Darcy MD. Doppler evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Ultrasoun Q*. 2003; Jun; 19 (2): 56-70.

111.- Ullerich H, Menzel J, Kucharzik T, Reimer P, Vestring T, Domschke W. Can the function of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt be evaluate noninvasively by Doppler sonography? *Z Gastroenterol*. 1999 Sep; 37 (9): 771-8.

112.-Forauer AR, McLean GK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt constraining stent for the treatment of refractory postprocedural encephalopathy: a simple design utilizing a Palmaz stent and Wallstent. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:443-446.

113.-Pomier-Layrargues G. TIPS and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16:315-320.

114.-Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic

shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20:46-55.

115.- Garcia N, Jr, Sanyal AJ. Medical management of complications secondary to portal hypertension. In: Patel NH, Haskal ZJ, Kerlan RK, Jr, eds. *SCVIR syllabus volume XI: portal hypertension—diagnosis and interventions*. 2nd ed. Fairfax, Va: Society of Cardiovascular and Interventional Radiology, 2001; 47-62.

116.- Paz-Fumagalli R, Crain MR, Mewissen MW, Varma RR. Fatal hemodynamic consequences of therapeutic closure of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Vasc Interv Radiol* 1994; 5:831-834

117.- Potts JR, 3rd, Henderson JM, Millikan WJ, Jr, Sones P, Warren WD. Restoration of portal venous perfusion and reversal of encephalopathy by balloon occlusion of portal systemic shunt. *Gastroenterology* 1984; 87:208-212.

118.- Stefankova J, Fejfar T, Safka V, Hulek P, Krajina A, Fendrichova M. Hepatic encephalopathy after TIPS- retrospective study. *Vnitr Lek*; 2002, May 48(5): 390-5.

119.-Kerlan RK, Jr, LaBerge JM, Baker EL. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional occlusion of transjugularintrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6:917-921.

120.-Haskal ZJ, Middlebrook MR. Creation of stenotic stent to reduce flow through a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Vasc Interv Radiol* 1994; 5:827-830

121.-Gerbes AL, Wiggershauser T, Holl J, Gulberg A, Fischer G, Reiser M. Experiences with novel techniques for reduction of stent flow in transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Z Gastroenterol* 1998; 36:373-377

122.- Madoff DC, Wallace MJ, Ahrar K, Saxon RR TIPS-related hepatic encephalopathy: management options with novel endovascular techniques. *Radiographics*. 2004 Jan-Feb;24(1):21-36; discussion 36-7

123.- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict port survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 2000; 31:864-71.

124.- Chalasi N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, Patel NH, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000; 118: 138-44.

125.- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.

126.- Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an

evolution from child to MELD. Mayo End-stage Liver Disease. Hepatology. 2001 Feb;33(2):473-5.

127.- McCaughan GW, Strasser SI. To MELD or not to MELD?. Hepatology. 2001 Jul;34(1):215-6

128.-Rimola A, Bory F, Planas R, Xaubet A, Bruguera M, Rodes J. Infecciones agudas en la cirrosis hepática. Gastroenterol Hepatol 1988; 11: 359-367

129.- Pons F, Echeverria S. Infecciones bacterianas en el cirrótico. Gastroenterol Hepatol 1988; 11: 359-367.

130.- Palazon JM, García A, Gomez A. Infecciones hospitalarias en pacientes con cirrosis hepática. Gastroenterol Hepatol 1984; 7: 120-122.

131.- Rimola A. Infecciones Bacterianas en la cirrosis hepática. MTA – Medicina Interna. 1987; 5: 161-224.

132- Navasa M, Fernandez J, Rodes J. Bacterial infections in liver cirrhosis. Ital J Gastroenterol Hepatol. 199 Oct; 31(7):616-25.

133.- Haley RW, Hoton TM, Culver DH. Nosocomial Infections in US hospitals; 1975-1976. Estimated frequency by selected characteristics of patients. Am J. Med. 1981; 70: 947-959.

- 134.- Jay SJ. Nosocomial Infections. *Med. Clin North Am.* 1983;67:1251-1277.
- 135.- Selden R, Lee SH, Wang WLL, Bennet JV, Eickho FF. Nosocomial Klebsiella infections: intestinal colonization as a reservoir. *Ann Inter Med.* 1971; 74:657-664.
- 136.- Lal D, Gorbach SL, Levitan R. Intestinal microflora in patients with alcoholic cirrhosis: urea-splitting bacteria and neomycin resistance. *Gastroenterology* 1972; 62: 275-279.
- 137.- Montgomerie JZ, Doak PB, Taylor DEM, North JDK. Klebsiella in faecal flora of renal-transplant patients. *Lancet* 1970; II: 787-792.
- 138.- Verger G. Infecciones Hospitalarias. En: Verger G, ed. *Enfermedades infecciosas.* Ed Doyma. Barcelona 1989, pp 597-602.
- 139.- Dickman MD, Farrell R, Higgs RH, Wright LE, Humphries TJ, Wojcik JD. Colonoscopy associated bacteremia. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142:173-176.
- 140.- Tapiz A, Torné J, Bassols M, Vila C, Soriano JC, Tomás S, Andreu M. Bacteriemia en pacientes con hepatopatía crónica: estudio de 54 casos. *Rev Esp Enf Digestiva* 1990; 78: 145-149.
- 141.- Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients

with cirrhosis. J Hepatol 1993; 18: 271-272.

142.- Wyke RJ,. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. Gut 1987; 28:623-641.

143.- Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1988; 8: 632-635.

144.- Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. Hepatology 1984; 4: 53-58.

145.- Altura BM, Hershey SG. Sequential changes in reticuloendothelial system function after acute hemorrhage. Proc Soc Exp Biol Med 1972; 139:935-939.

146.-Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal hemorrhage. Br J Surg 1986; 73:724-726.

147.-Such J, Guarner C, Enriquez J, Rodriguez JL, Seres I, Vilardell F. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 1988; 6: 80-84.

148.-Arroyo V. Peritonitis bacteriana espontanea en la cirrosis hepática. Fisiopatología, profilaxis y tratamiento. Rev Clin Esp 1996, 196:50-58.

149.-Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis and prognosis. Scand J Gastroenterol 1987; 22:295-300.

150.-Hoefs JC, Canawatti HN, Sapico FL. Spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1982; 2: 399-407.

151.- Llach J, Rimola A, Navasa M, Rodes J. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: Relevance of ascitic fluid concentration. Hepatology 1992; 16:724-727.

152.-Andreu M, Solá R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, Oliver MI. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1993; 104: 1133-1138.

153.- Tito LI, Rimola A, Ginés P, Llach L, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Frequency and predictive factors. Hepatology 1988; 8:27-31.

154.- Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteraemia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. Ann Intern Med 1964;60:568-580.

155.- Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of

spontaneous peritonitis. *Hepatology* 1984; 4: 1209-1211.

156.- Pelletier G, Salmon D, Ink O, Hannoun S, Attali P, Buffet C, Etienne JP.  
Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990; 10: 327-331.

157.- Al Amri SM, Allam AR, al Mofleh IA. Spontaneous bacterial peritonitis and culture-negative neutrocytic ascites in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 433-436.

158.- Pelletier G, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P P, Buffet C, Etienne JP.  
Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis?. *Hepatology* 1991; 14:112-115.

159.- Chu Ch-M, Chang K-Y, Liaw Y-F. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 561-565.

160.-Levi D, Tero R, Podesta A, Abecasis R, de Ge G, Rafaelli C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico. *Gastroenterol Hepatol* 1984;7: 12-122.

161- Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Vila J, Arroyo V, Rodes J. Bacterial infection in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002 Jan; 35(1): 140-8.

162.- Almdal T, Skinhoj P, Friis H. Bacteremia in patients suffering from cirrhosis. *Infection* 1986; 14: 68-70.

163.-Barnes PF, Arevalo C, Chan LS, Wong SF, Reynolds TB. A prospective evaluation of bacteremic patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1988; 8: 1099-1103.

164.-Javaloyas M, Ariza J, Gudiol F. La bactermia en el paciente con cirrosis hepática. Analisis etiopatogénico y pronóstico de 92 casos. *Med cli (BCN)* 1984; 82:621-616.

165.- Gonzalez JF, Berenguer J, Muñoz P, Cuadros JA, Diaz M, Picazo J. Bacteremia en pacientes con cirrosis hepática. Un estudio basado en 50 episodios. *Gastroenterol Hepatol* 1988; 11: 38-43.

166.-Carey WD, Boake A, Leatherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:1156-1161.

167.-Sanchez-Tapias JM, Teres J, Arrollo v, Bosch J, Brugueras M, Rodes J. Infección preitoneal en la cirrosis hepática con ascitis. Cinco años de experiencia. *Gastroenterol Hepatol* 1978; 1: 15-21.

168.- Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, Piazza S, Spano C, Pagliaro L. Spontaneous bacterial peritonitis : a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983; 3: 545-549.

169.-Hoefs JC, Ruyin BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon* 1985; 31:1-48.

170.- Pascual J, Sureda A, Boixeda D. Peritonitis bacteriana espontanea. *Enf Inec Microbiol Clin* 1989; 7:491-500.

171.-Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almeda M, Forné M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a doble-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-724.

172.- Rimola A, Garcia Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, Inadomi JM, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis od spontaneous peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-153.

173.- Runyon BA. Bacterial infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 271-272.

174.- Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986; 6:252-262.

175.- Carr FD, Loegering DI. Reticuloendothelial system function and humoral factor defficiency following acute hemorrhage. *Can J Physiol Pharmacol* 1978; 56: 299-303.

176.-Bar-meir S, Conn Ho. Spontaneous bacterial pertonitis induced by intraarterial vasopressin therapy. *Gastroenterol* 1976;70: 418-421.

177.-Cirera I, Suarez MJ, Navasa M, Vila J, García-Valdecasas JC, Grande L, Taurá P, Rimola A, Rodes J. Traslocación bacteriana en pacientes con cirrosis

hepática. Gastroenterol Hepatol 1997;20: 81<sup>a</sup>.

178- Such J, Guardiola JV, de Juan J, Casellas JA, Pascual S, Aparicio JR, et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. Eur J gastroenterol hepatol 2002; 14:371-376.

179.- García-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Carton R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhosis rats with ascites. Gastroenterology 1995; 108: 1835-1841.

180.- Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhotic rats with ascites. Gastroenterology 1995; 108: 1835-1841.

181.- Gomez F, Ruiz P, Scheiber AD,. Impaired function of macrophage Fc $\gamma$  receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. N Eng J med 1994; 331:1122-1128.

182.-Morrison DC, Ryan JL. Bacterial endotoxins and host immune responses. Adv Immunol 1979; 28:293-450.

183.-Martini GA, Phear EA, Ruebner B, Sherlock S. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. Clin Sci 1957; 16: 35-51.

184.-Casafont F, de las Heras G, Martin L. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1252-1256.

185.- Guarner C, Runyon BA, Young S. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in an experimental model of cirrhosis in rats. *J Hepatol* 1997; 26: 1372-1378.

186- Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31:858-863.

187.- Perez-Páramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 31: 43-48.

188.- García-Tsao G. Bacterial translocation: cause or consequence of decompensation in cirrhosis?. *J Hepatol* 2001; 34: 150-155.

189.- Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ, Chen GH. Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Sacnd J gastroenterol* 2001; 36:92-96.

190.- García-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial

peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120:176-748.

191.- Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1343-1346.

192.- Runyon BA: Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988; 8: 632-635

193- Such J, Guarner C, Enriquez J, Rodriguez JL, Seres I, Vilardell F. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988; 6: 80-84.

194- Such J, Guarner C, Soriano G, Teixido M, Barrio J, Tena F et al. Selective inestinal decontamination increases serum and ascites fluid C3 levels in cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 1175-1178.

195.- Runyon BA, Borzio M, Young S, Guarner C, Runyon MA. Effect of selective bowel decontamination with norfoxacin on spontaneous bacterial peritonitis, trnslocation, and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1719-1724.

196.- Gulberg V, Deibert P. Ochs A, Rossle M, Gerbes AL. Prevention of infectious compications after Transjugular intrahepatic portosystemic Shunt in cirrhotic patients with a single dose of ceftrizaone. *Hepatogastroenterology* 1999 Mar-Apr 46(26): 1126-30.

- 197.- Bresky G, Fernandez J, Navasa M, Gasrcía Pagán JC, Bosch J, Rodés J.  
Infecciones bacterianas en pacientes cirróticos portadores de una derivación portosistémica percutanea intrahepática (DPPI). Factores predictores de infección.
- 198.- Sanyal AJ, Reddy KR, Vegetative infection of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1998; 115:110-115.
- 199.- Schiano TD, Atillasoy E, Fiel MI, et al. Fatal fungemia resulting from an infected transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:709-10.
- 200.- Mayan H, Kantor R, Rimon U, et al.: Fatal liver infarction after transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure. *Liver* 2001, 21: 361-364
- 201.- Deibert P, Schwatz S, Olschewski M, et al. Risk factors and prevention of early infection after implantation or revision of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of randomised study. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1708-13.
- 202.- DeSimone JA, Beavis KG, Eschelmann DJ, Henning KJ: Sustained bacteremia associated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Clin Infect Dis* 2000, 30: 384-386
203. Sanyal AJ: The use and misuse of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Curr Gastroenterol Rep* 2000, 2: 61-71.

204.- Armntrong PK, Macleod C. Intection of trnasjugular intrahepatic portosystemic shunt device: three cases and a review of the literature. Clin Infect Dis. 2003. Feb.15; 36 (4):407-12.

205.- Bouza E, Munoz P, Rodriguez C, Grill F, Rodriguez-Creixems M, Banares R, Fernandez J, Garcia-Pagan JC. Endotipsitis: an emerging prosthetic-related infection in patients with portal hypertension. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Jun;49(2):77-82

206.- Rodriguez-Baño J, Pascual A. Hospital infection control in Spain. J Hosp Infect 2001; 48:258-260.

207.- Gulberg V, Deibert P, Ochs A, Rossle M, Gerbes AL. Prevention of infectious complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with a single dose of ceftriaxone. Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr;46(26):1126-30.

208.- Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, Colloredo-Mels G, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. Dig Liver Dis. 2001 Jan-Feb;33(1):9-12.

209.- Grupo de Trabajo EPINE . Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Estudio del año 2004. Madrid: Sociedad Española de Higiene y medicina preventiva Hospitalaria.

210.- Grupo de Trabajo EPINE. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Estudio del año 1990. Madrid: Sociaedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 1991.

211.- Grupo de Trabajo EPINE. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Estudio del año 1996. Madrid: Sociaedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 1996

212.- Harrison Infecciones Bacterianas. 13va edición, pag 1413

213.- Grupo de Trabajo EPINE. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Estudio del año 1992. Madrid: Sociaedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 1992.

214.- Grupo de Trabajo EPINE. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Estudio del año 1994. Madrid: Sociaedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 1994.

215.- Grupo de Trabajo EPINE. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Estudio del año 1995. Madrid: Sociaedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 1995.

216.- Stroehlein, JR., Sedlack, RE, Hoffman NH, and Newcomer, AD. Clindamicine associated colitis. Mayo clinic Proc 49:240. 1974.

217.-Keusch, GT, and Present DH. Summary of workshop on clindamicine colitis. J. Infections Dis.133:578,1976.

218.- Grupo de Trabajo EPINE. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Estudio del año 2004. Madrid: Sociaedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 2004.

219.-Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodes J. Bacterial Infection in Cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and Norfloxacin prophylaxis. Heparology 2002. Jan 35 (1): 140-8.

220.- Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, Di Piazza S, Spano C, Pagliaro L. Spontaneous bacterial peritonitis : a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. Hepatology 1983; 3: 545-549.

221.- Llovet JM, Rodriguez Iglesias P, Moitinho E, Planas R, Bataller R, Naasa M, Menacho M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intetinal decontamination. J Hepatol 1997;26:88-95.

222.-Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infection in patients with liver cirrhosis: effec of long-term administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 1998; 26:88-95.

223.- Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B, Novella MT, Coll S, Sabat M, Andreu M, Prats G, Sola R, Guarner C. Infections caused by Echerichia

coli resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology*. 1999 Apr; 29(4):1064-9.

224.- Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, Gutierrez A, de Vera F, Palazon JM, Carnicer F, Perez-Mateo M. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol*. 1999 Aug;31(2):277-83.

225.- Lo GH, Lai KH, Shen MT, Chang CF. A comparison of the incidence of transient bacteremia and infectious sequelae after sclerotherapy and rubber band ligation of bleeding esophageal varices. *Gastrointestinal & endosc* 1994; 40:675-679.

226.- Navasa M, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis. : *Liver Int*. 2004 Aug;24(4):277-80

227.-Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver dis* 1997; 17:323-33.

228.- Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, Guarner C, et al. Two different dosage of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995; 21:674-679.

229.- Rimola A, Navasa M. Infections in liver disease. In: Bircher J, Benhamoun JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J ed. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford University Press 1999:1861-1874.

230.- Gonzalez Suarez B. Influencia del tratamiento farmacológico como profilaxis secundaria de la hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas en pacientes cirróticos. Tesis doctoral. 2004.

231.- Parsi MA, Atreya A, Zein NN. Spontaneous bacterial peritonitis: recent data on incidence and treatment. Cleve Clin J Med. 2004 Jul;71(7):569-76.

