

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

# **UAB**

## **Universitat Autònoma de Barcelona**

Tesis Doctoral

---

### **INFECCIONES BACTERIANAS Y PAPEL DE LA PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICOS ORALES NO ABSORBIBLES EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL.**

---

César Jiménez Hernández

Director: Victor Vargas Blasco

Tutor: Victor Vargas Blasco

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

## **ABREVIATURAS**

ACLF: Acute-on-chronic liver failure

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanina aminotransferasa

BE: Bacteriemia espontánea

CE: Corticoesteroides

CH: Cirrosis hepática

DAMP: Patrones moleculares asociados a daño

DH: Descompensaciones hepáticas

EH: Encefalopatía hepática

EHA: Enfermedad hepática relacionada con el alcohol

GGT: Gamma-glutamil transferasa

HA: Hepatitis asociada al alcohol

IB: Infecciones bacterianas

ISCV: Infección sanguínea asociada a catéter venoso

ITU: Infección tracto urinario

LRA: Lesión renal aguda

LPS: Lipopolisacárido

MELD: "Model for End-stage Liver Disease"

MDF: Función discriminante de Maddrey

OMR: Organismo multirresistente

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

THO: Trasplante hepático ortotópico

UCI: Unidad de cuidados intensivos

# ÍNDICE

<b>SUMMARY</b>	2
<b>RESUMEN</b>	4
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	6
<b>1.1. ENFERMEDAD HEPÁTICA RELACIONADA CON EL ALCOHOL</b>	6
<b>1.2. HEPATITIS ASOCIADA AL ACOHOL</b>	7
1.2.1. Fisiopatología	8
1.2.2. Diagnóstico	10
1.2.3. Evaluación pronóstica en pacientes con HA	14
1.2.4. Complicaciones infecciosas	14
1.2.5. “Acute-on-Chronic Liver Failure”	17
1.2.6. Tratamientos	20
<b>1.3. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA Y HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL</b>	24
1.3.1. Antibióticos no absorbibles	25
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	29
<b>3. HIPÓTESIS</b>	31
<b>4. OBJETIVOS</b>	33
<b>4.1. Objetivo principal</b>	33
<b>4.2. Objetivos secundarios</b>	33
<b>5. METODOLOGÍA</b>	35
<b>5.1. ESTUDIO 1: CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL: REVISIÓN DE UNA COHORTE 2016 A 2021</b>	35
5.1.1 Material y métodos	35
5.1.2. Declaración de aprobación ética	37
5.1.3. Análisis estadístico	37
<b>5.2. ESTUDIO 2: EFECTO DE LA RIFAXIMINA EN INFECCIONES, “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” Y MORTALIDAD EN HEPATITIS ALCOHOLICA: ESTUDIO PILOTO (RIFA-AH)</b>	38
5.2.1 Material y métodos	38
5.2.2. Declaración de aprobación ética	40
5.2.3. Análisis estadístico	40
<b>6. RESULTADOS</b>	42
<b>6.1. ESTUDIO 1: CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL: REVISIÓN DE UNA COHORTE 2016 A 2021</b>	42
6.1.1 Inclusión (baseline)	42
6.1.2. Bacterias y lugar de infección	46

6.1.3. Infecciones al ingreso .....	48
6.1.4. Infecciones durante el seguimiento .....	49
6.1.5. Eventos en pacientes infectados .....	49
6.1.6. Mortalidad .....	54
<b>6.2. ESTUDIO 2: EFECTO DE LA RIFAXIMINA EN INFECCIONES, “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” Y MORTALIDAD EN HEPATITIS ALCOHOLICA: ESTUDIO PILOTO (RIFA-AH) .....</b>	<b>56</b>
6.2.1. Inclusion (baseline) .....	56
6.2.2. Efectos del tratamiento sobre las infecciones .....	57
6.2.3. Efectos del tratamiento en complicaciones relacionadas con el hígado .....	62
6.2.4. Impacto sobre las pruebas de función hepática .....	64
6.2.5. Mortalidad .....	66
6.2.6. Eventos adversos reportados .....	67
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>69</b>
<b>7.1. ESTUDIO 1: CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL: REVISIÓN DE UNA COHORTE 2016 A 2021 .....</b>	<b>69</b>
<b>7.2. ESTUDIO 2: EFECTO DE LA RIFAXIMINA EN INFECCIONES, “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” Y MORTALIDAD EN HEPATITIS ALCOHOLICA: ESTUDIO PILOTO (RIFA-AH) .....</b>	<b>71</b>
7.2.1 Adenda .....	72
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>74</b>
<b>9. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>76</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>78</b>
<b>11. ANEXOS .....</b>	<b>87</b>
11.1 ANEXO 1: ARTÍCULO PUBLICADO .....	87
11.2 ANEXO 2: CITACIONES .....	100

# **SUMMARY**

## **SUMMARY**

In this doctoral thesis, the role of infections in the clinical course of alcohol-associated hepatitis (AH) has been studied. The mechanisms that promote infections, the incidence of infections, the clinical characteristics of infections and their impact on the clinical course and survival when associated with AH are described.

Since infections are common in AH, the role of non-absorbable antibiotics as prophylactic use in severe AH has been assessed. Rifaximin was chosen due to its effects on the gut-liver axis, as a therapeutic strategy in order to reduce the incidence of infections and the complications in patients with severe AH.

The results of two studies are showed. The first study shows the characteristics of infections in patients with AH from a recent cohort of patients from a tertiary academic hospital, comparing the clinical course between patients with and without infections at different points of the clinical course. In the second study, the safety and efficacy of the prophylactic administration a nonabsorbable oral antibiotic (rifaximin) in severe AH, as an additional therapy to standard treatment, was studied.

Based on the results observed in the studies, we conclude that infections acquired during hospitalization are associated with more liver complications, including acute-on-chronic liver failure (ACLF) and worst survival. While infections identified and treated at the time of hospital admission had better evolution.

The rifaximin use as prophylaxis added to standard treatment with corticosteroid in severe AH decreases the number of infections, hepatic decompensations, and development of ACLF linked to infections. Additionally, patients receiving rifaximin showed a trend toward improved liver function and longer survival.

## **RESUMEN**

## **RESUMEN**

En esta tesis se estudia la importancia que tiene las infecciones en el curso clínico de la hepatitis asociada al alcohol (HA). Se describen los mecanismos que favorecen las infecciones, su incidencia, sus características clínicas e impacto sobre el curso clínico y la supervivencia cuando se asocian a la HA.

Dado que las infecciones son frecuentes se ha valorado el papel que tiene la rifaximina, un antibiótico oral no absorbible, como uso profiláctico en la HA grave sobre las infecciones. Se escogió la rifaximina por sus efectos sobre el eje intestino-hígado, como estrategia terapéutica para disminuir la incidencia de infecciones y por consiguiente las complicaciones derivadas en los pacientes con HA grave.

Se presentan los resultados de dos estudios, en el primero se han estudiado las características de las infecciones en pacientes con HA de una cohorte de pacientes reciente de un hospital académico de tercer nivel, comparando el curso clínico entre pacientes con y sin infecciones en diferentes puntos de la evolución. En el segundo estudio se ha estudiado la seguridad y eficacia de la administración profiláctica de rifaximina en la HA grave como medida adicional al tratamiento estándar.

Tras los resultados observados en los estudios podemos concluir que la presencia de infecciones adquiridas durante la hospitalización se asocia a más complicaciones hepáticas, incluyendo “acute-on-chronic liver failure” (ACLF) y menor supervivencia. Mientras que las infecciones identificadas y tratadas en el momento del ingreso hospitalario presentaron mejor evolución.

El uso de rifaximina como profilaxis añadida al tratamiento estándar con corticosteroides en la HA grave disminuye el número de infecciones, descompensaciones hepáticas y el desarrollo de ACLF ligado a infecciones. Además, los pacientes que recibieron rifaximina mostraron una tendencia a mejoría de la función hepática y una mayor supervivencia.

## 1.INTRODUCCION

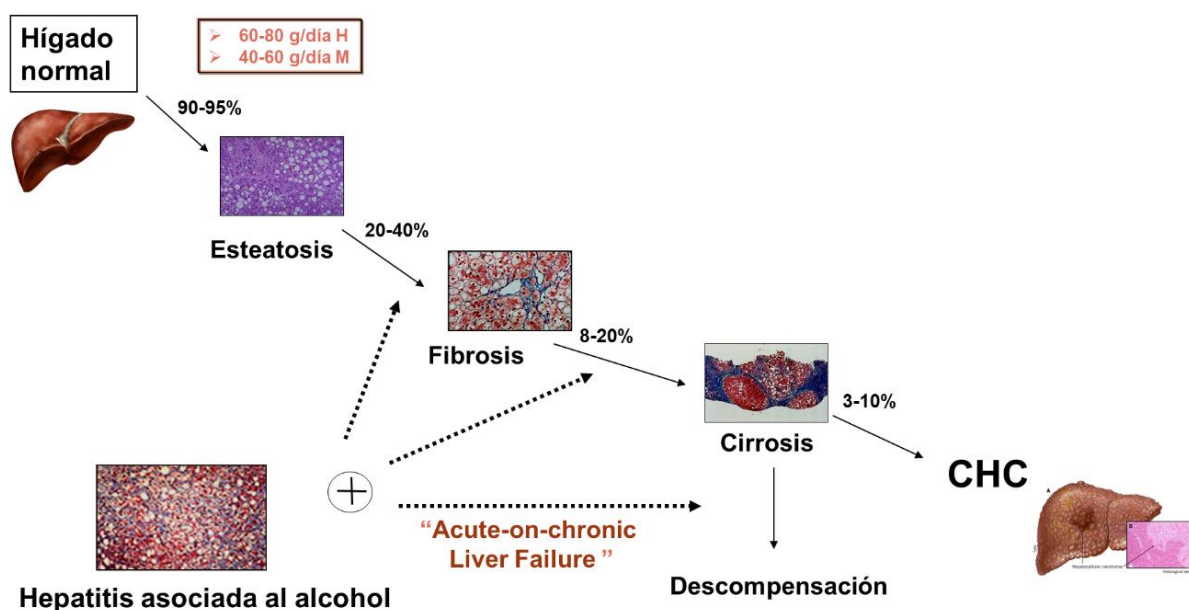
## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. ENFERMEDAD HEPÁTICA RELACIONADA CON EL ALCOHOL**

La enfermedad hepática relacionada con el alcohol (EHA) representa un grave problema de salud pública a nivel mundial, en Europa es la causa más prevalente de enfermedad hepática avanzada y de cirrosis hepática (CH). En España, de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud el porcentaje de CH atribuible al uso de alcohol es del 73,8% entre varones y del 56,3% entre mujeres (1). A nivel mundial, la mortalidad secundaria a la EHA se estima que es de unos 3,3 millones de muertes al año, lo que corresponde a casi un 6 % de todas las muertes; el consumo de alcohol representa también un 5 % de la carga mundial por discapacidad o lesiones (2,3). En ese sentido, a nivel económico representa un gasto muy elevado para los países, un estudio sobre el costo relacionado a la atención de los problemas de salud atribuibles por alcohol estimó un gasto de 250 mil millones de dólares anuales en Estados Unidos de América (4). Cabe señalar que las muertes relacionadas al consumo de alcohol pueden estar con frecuencia subestimadas por la dificultad de recoger datos sobre el consumo real en los informes epidemiológicos debido al estigma del consumo de alcohol (5). A pesar de las políticas sobre el consumo de alcohol, la pandemia de COVID -19 ha tenido impacto negativo sobre el consumo de alcohol en el mundo. Un estudio de revisión sistemática reportó que tras la pandemia hubo un aumento general en el consumo de alcohol, aumento de ingresos hospitalarios por hepatitis alcohólica, especialmente afectando a mujeres, adultos más jóvenes, afroamericanos e hispanos, asimismo, aumentó el número de nuevas inclusiones en listas de espera y de candidatos a trasplante hepático ortotópico (THO) de pacientes con enfermedad hepática grave por alcohol (6).

La EHA abarca una variedad de enfermedades que incluyen a la esteatosis hepática simple, esteatohepatitis, diferentes grados de fibrosis y la cirrosis hepática con sus complicaciones ([figura 1. Introducción](#)). Entre un 10% a 20% de los pacientes con EHA desarrollan CH. Los pacientes con un consumo persistentemente elevado pueden desarrollar una hepatitis asociada al alcohol (HA), previamente denominada “hepatitis alcohólica”, la cual condiciona una progresión acelerada de la fibrosis hepática; y generalmente quienes la presentan son pacientes con fibrosis hepática avanzada subyacente o CH (7).

Figura 1. Introducción. Espectro de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol. Adaptado de: Prado V et al (7)



## 1.2. HEPATITIS ASOCIADA AL ACOHOL

La HA se caracteriza por un proceso inflamatorio agudo debido principalmente a infiltración de leucocitos polimorfonucleares, esteatosis masiva con fibrosis pericelular y daño hepatocelular grave. Los pacientes desarrollan insuficiencia hepática aguda, exacerbación del grado de hipertensión portal con progresión rápida a la cirrosis o descompensación hepática de la cirrosis lo que condiciona una alta mortalidad a corto plazo (20-50% en tres meses) en sus formas graves (8).

La incidencia de la HA es difícil de estimar debido a que puede haber imprecisiones en el diagnóstico o que su presencia puede pasar desapercibida como parte de una descompensación hepática de la cirrosis. La incidencia de la HA en el mundo varía según el área estudiada. En Dinamarca la incidencia durante el periodo 1999-2008 aumento de 37 a 46 casos por millón de personas por año en los hombres y en las mujeres de 24 a 34 casos por millón de personas por año (9). De forma similar un estudio de incidencia en Finlandia informó un aumento en las tasas de incidencia de HA de 37 a 65 casos por millón de personas por año para los hombres y de 13 a 27 casos por millón de personas por año para mujeres (10) Es importante resaltar que las estimaciones fueron basadas en codificación de diagnóstico de los centros hospitalarios por lo que la información puede ser muy precisa. (5)

En relación con el riesgo de presentar EHA y potencialmente una HA, se ha descrito que existe una posible predisposición genética que pueden intervenir

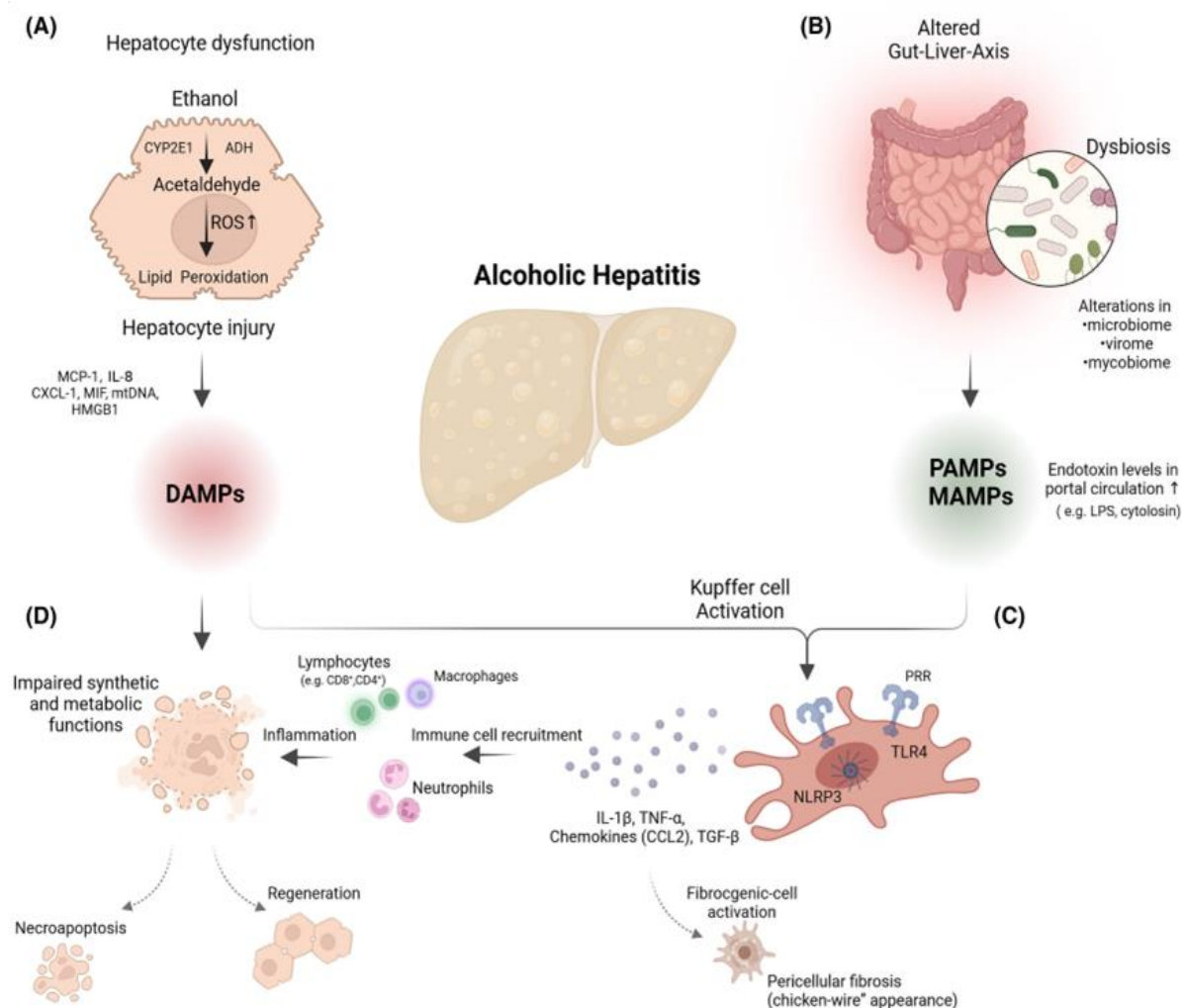
en su desarrollo, por ejemplo, los pacientes hispánicos o latinoamericanos tienen más riesgo que los pacientes caucásicos y afroamericanos. También, se ha descrito que ciertos genes se relacionan de forma independiente con riesgo aumentado de mortalidad en pacientes con HA, tales como TM6SF2 y MBOAT7 (11). Sin embargo, los factores que subyacen al desarrollo de la HA son en gran medida desconocidos y probablemente incluyen factores ambientales, genéticos y epigenéticos.

### 1.2.1. Fisiopatología

Los pacientes con EHA tienen una disbiosis caracterizada por un descenso en la diversidad bacteriana, con aumento de cepas patobiógenas como *enterococcus* y descensos en bacterias beneficiosas como *Akkermansia muciniphila*. Alrededor de la tercera parte de los pacientes con ha grave están colonizados por *E. Fecalis* productor de la exotoxina citolisina lo que se asocia a alta mortalidad. (12,13) Los metabolitos microbianos desregulados y los cambios en el metabolismo de ácidos biliares, producto de la disbiosis, alteran el funcionamiento de la barrera intestinal que conllevan a la traslocación de productos microbianos y no microbianos que viajan en el sistema porta hacia el hígado, su interacción con el sistema inmunológico da como resultado daño hepático y endotelial (14).

En la patogénesis de la HA están implicados varios procesos que incluyen cambios en la microbiota intestinal, la señalización inflamatoria de citoquinas, el estrés oxidativo, aumento de la lipólisis del tejido adiposo (con alteración del perfil lipídico sérico) y anomalías en la capacidad regenerativa hepática (15). El eje intestino-hígado se refiere a la relación bidireccional entre el intestino y su microbiota con el hígado. Los cambios a nivel intestinal son determinantes en la fisiopatología porque el consumo de alcohol conduce cambios en la microbiota que conlleva a un aumento de número de poblaciones bacterianas y hongos inmunogénicos, adicionalmente altera las uniones de las células epiteliales intestinales lo que conlleva a un aumento de la permeabilidad intestinal. La traslocación de productos bacterianos, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y endotoxinas (lipopolisacárido [LPS]), viajan a través del sistema porta hasta el hígado, lo cual produce una respuesta inflamatoria que favorece la muerte de los hepatocitos y estimula tanto una respuesta inflamatoria brusca como una respuesta fibrótica. (11). De forma secundaria al daño hepático, se generan patrones moleculares asociados a daño (DAMPS) y se activan vías de citoquinas que conducen a una infiltración aguda de neutrófilos en él (quimiotaxis) que conllevan a su vez a una expresión elevada de más citoquinas ([figura 2. Introducción](#)). En ese sentido, las interleucinas (IL) IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF) son representativas en la fisiopatología de la HA, incluso, se ha descrito que los niveles elevados se asocian con inflamación avanzada y estrés oxidativo, por lo que los niveles de IL-6 y TNF elevados se correlacionarían con menor supervivencia (16).

Figura 2. Introducción. Fisiopatología de la hepatitis asociada al alcohol.  
Adaptado de Kasper et al. (17)



**(A)** Lesión directa del alcohol sobre hepatocitos con liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP). **(B)** Disbiosis intestinal asociada al alcohol con niveles elevados de patrones moleculares asociados a patógenos y microbios (PAMP y MAMP) que ingresan a la circulación portal. **(C)** Activación de células inmunitarias (células de Kupffer) a través de receptores de reconocimiento de patrones que conduce al aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias lo que promueve la inflamación y la exacerbación de la hepatitis. **(D)** Disfunción de los hepatocitos resultante de efectos dañinos directos e indirectos por un microambiente hepático proinflamatorio.

ADH: alcohol deshidrogenasa; CXCL-1: ligando de quimiocina 1; DAMP: patrones moleculares asociados a daño; HMGB1: proteína del grupo box-1 de alta movilidad; IL: interleucina; LPS: lipopolisacárido; PAMP: patrones moleculares asociados a microbios; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; MIF: factor inhibidor de la migración de macrófagos; ADNmt: ADN mitocondrial; NLRP3: inflamasoma de la proteína 3; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; ROS: especies reactivas de oxígeno; TGF- $\beta$ 1: factor de crecimiento transformante- $\beta$ ; TLR: receptor tipo Toll; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

### 1.2.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la HA requiere de sospecha clínica, siendo básico la información de la historia clínica, exploración física, hallazgos característicos analíticos, pruebas de imagen e incluso una biopsia hepática. El cuadro clínico de la HA se caracteriza por un inicio abrupto de ictericia asociado a malestar general, fiebre, pérdida de peso, hepatomegalia, además de insuficiencia hepática y descompensaciones hepáticas (DH) (ascitis, encefalopatía hepática [EH], hemorragia digestiva). Dado que la presentación clínica podría solaparse con una descompensación hepática de la cirrosis, existen características específicas a considerar.

Con el objetivo de tener mejor consenso y guía de diagnóstico, el Consorcio de Hepatitis Alcohólica, financiado por el NIAAA (“National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism”), propuso criterios para definir clínicamente la HA ([tabla 1. Introducción](#)) (18). Los criterios clínicos y analíticos que se han de cumplir para definir una HA probable (sin confirmación histológica) son los siguientes: un consumo excesivo de alcohol, más 40 g por día para las mujeres y más de 60 g por día para los hombres que ocurre durante más de 6 meses, con un periodo de abstinencia menor de 60 días antes del inicio de la ictericia. La presentación del cuadro típico es ictericia que suele asociarse a malestar general, hepatomegalia, DH e infecciones. A nivel de criterios analíticos la bilirrubina sérica total al menos  $>3$  mg/dL, es característico la elevación de transaminasas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), con niveles de AST elevados de 2 a 6 veces el límite superior normal, con una relación AST/ALT de  $>1,5$ . Los niveles séricos de transaminasas generalmente no superan los 400 UI/L. Se han de descartar otros diagnósticos como lesión inducida por fármacos (DILI), hepatitis isquémica, hepatitis autoinmune, hepatitis viral, entre otras causas, para descartar otras enfermedades hepáticas, asimismo, descartar con una prueba de imagen la obstrucción de la vía biliar y hepatocarcinoma.

Tabla 1. Introducción. Criterios clínicos de la HA.

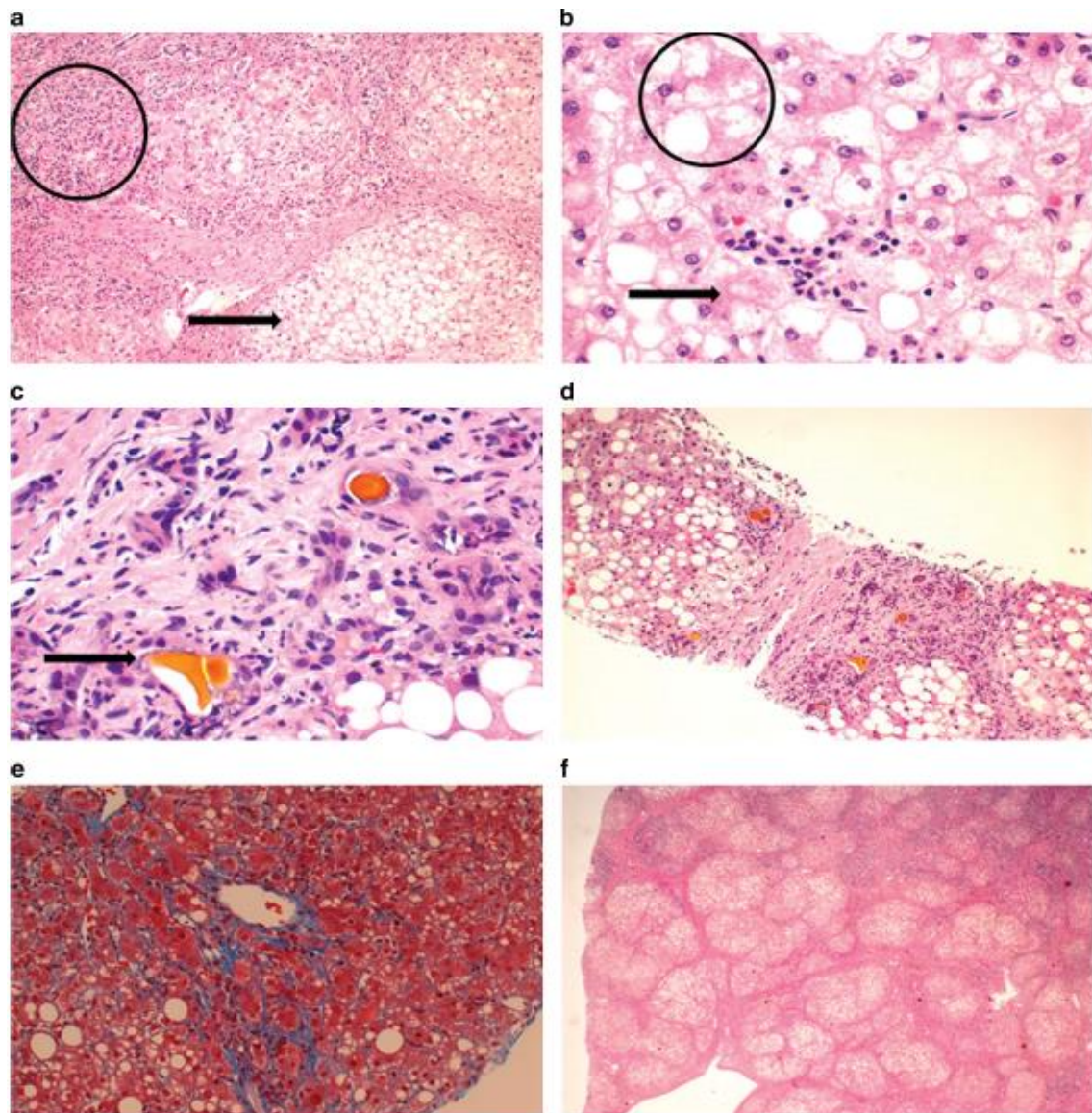
<b>CRITERIOS CLÍNICOS DEFINIDOS POR LA NIAAA</b>	
<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consumo de alcohol &gt;40 g/día para las mujeres y &gt;60 g/día para los hombres</li> <li>- Consumo crónico de alcohol (&gt;6 meses)</li> <li>- Menos de 60 días de abstinencia antes del inicio de la ictericia</li> <li>- Inicio de ictericia dentro de las 8 semanas anteriores al diagnóstico</li> </ul>	
<b>ANALÍTICA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirrubina sérica &gt;3 mg/dL</li> <li>- AST y ALT &lt;400 UI/mL, AST &gt;50 UI/mL, AST/ALT ratio &gt;1.5</li> </ul>	
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ictericia</li> <li>- Malestar general (hiporexia, pérdida de peso)</li> <li>- Hepatomegalia</li> <li>- Descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, infecciones bacterianas).</li> </ul>	
<b>ESTUDIO COMPLEMENTARIO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descartar otras enfermedades hepáticas (daño hepático inducido por medicamentos/tóxicos, hepatitis virales, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, hepatitis isquémica...)</li> <li>- Descartar obstrucciones de la vía biliar.</li> <li>- Descartar carcinoma hepatocelular.</li> </ul>	
<b>BIOPSIA</b>	
Realización de biopsia hepática si el diagnóstico no es claro.	
<b>Criterios clínico-analíticos cumplidos: HA probable.</b>	
<b>HA definitiva si resultado de biopsia hepática es compatible con HA.</b>	

En la aproximación diagnóstica el primer paso es valorar la historia del consumo de alcohol con el objetivo de calcular la ingesta media de alcohol en gramos de los últimos seis meses, asimismo, descartar consumo de otras sustancias, medicamentos previos o drogas que puedan influir en el cuadro de hepatitis. En la exploración física nos encontramos con semiología compatible de hepatopatía crónica, deterioro del estado general y desnutrición. La ictericia que es el signo principal de HA puede asociar hepatomegalia con hipersensibilidad hepática. A menudo, la HA precipita la descompensación hepática en forma de ascitis, EH o hemorragia gastrointestinal por lo que es frecuente que la HA asocie DH. Otro hallazgo clínico frecuente es la presencia de fiebre o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con o sin infección asociada, por lo tanto, es importante descartar infecciones, por ejemplo, en pacientes con ascitis se ha de descartar infección de líquido ascítico (peritonitis bacteriana espontánea [PBE]) mediante paracentesis diagnóstica. Las pruebas de laboratorio además de incluir pruebas de función hepática se deben incluir parámetros para descartar enfermedades virales, enfermedades autoinmunes y metabólicas. Los pacientes requieren de una ecografía para descartar obstrucciones de vía biliar, trombosis venosa, hepatocarcinoma celular y para confirmar signos de enfermedad hepática crónica con hipertensión portal.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los antecedentes, la exploración física, los datos analíticos y de imagen se puede llegar en muchos casos al diagnóstico, descartando situaciones o entidades que pueden dar manifestaciones similares.

La biopsia hepática puede ser de utilidad para el diagnóstico dado que hasta un 20% de los pacientes con diagnóstico clínico pueden tener otra enfermedad hepática que solo se detecta mediante estudio histológico (19). En general, se recomienda la biopsia hepática para determinar el diagnóstico de HA en pacientes que no cumplen todas las características o que el diagnóstico es incierto. Se recomienda una biopsia transyugular por riesgo hemorrágico debido a la coagulopatía de los pacientes con HA. Histológicamente la HA se caracteriza por infiltrado de neutrófilos, la presencia de hepatocitos balonizados, detección de cuerpos de Mallory-Denk, presencia de megamitocondrias, bilirrubinostasis, esteatosis hepática y un patrón de fibrosis pericelular o perisinusoidal (“alambre de gallinero”) ([figura 3. Introducción](#)) (20). Adicionalmente, la biopsia nos puede informar acerca de la coexistencia de cirrosis, y puede tener significado pronóstico. La puntuación histológica de la hepatitis alcohólica (AHHS) es una herramienta semicuantitativa que se creó como modelo de predicción a partir de una cohorte multicéntrica e internacional para evaluar el pronóstico en la HA (21).

Figura 3. Introducción. Histología de la HA. Adaptado de Singal A et al. (22)



**(a)** En el círculo se representa infiltrado inflamatorio lobular y en la flecha esteatosis. **(b)** Balonización en círculo y en flecha. **(c)** Bilirrubinostasis con obstrucción de canículos biliares y hepatocitos. **(d)** Esteatosis y fibrosis. **(e)** "Alambre de gallinero". **(f)** Cirrosis.

### **1.2.3. Evaluación pronóstica en pacientes con HA**

La evaluación temprana del pronóstico de la HA mediante puntuaciones ("scores") es importante dado que con éstos se puede determinar la gravedad del episodio y en ese sentido iniciar tratamiento con corticosteroides (CE) o incluso valorar al paciente como candidato para un THO. Los modelos actuales que se utilizan para predecir la mortalidad a corto plazo incluyen la función discriminante modificada de Maddrey (MDF) (23); Model for End-Stage Liver Disease (MELD) (24); el score ABIC (25); y la puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow (GAHS) (26). La función discriminante de Maddrey (MDF) es el score que con mucha más frecuencia se ha utilizado, un valor MDF  $\geq 32$  es indicativo de una HA grave e iniciar tratamiento con CE. Hay que considerar que la MDF se propuso hace más de 4 décadas, por lo tanto, se han realizado estudios para identificar los scores mejores diferenciadores de mortalidad (27). Por ejemplo, el estudio liderado por Morales-Arráez et al. (28), un estudio multicéntrico (85 centros de tercer nivel) de 11 países con más de 2500 pacientes, cuyo propósito fue evaluar la precisión de los scores pronósticos para predecir la mortalidad a corto plazo, a los 28 y 90 días en la HA. Se concluyó que MELD score fue el mejor para predecir la mortalidad a corto plazo mientras que MDF tuvo una capacidad de predicción significativamente peor que todas las puntuaciones previamente validadas (MELD, GAHS, ABIC). La puntuación de MELD  $>20$  determina los casos de HA como graves y por lo tanto sería indicativo de inicio de tratamiento con corticosteroides. Adicionalmente, ese estudio proporcionó información sobre un punto de corte para predecir pacientes con menor supervivencia a 90 días, siendo para MELD un valor de 25 y para MDF 52. Otro estudio reciente (29) multicéntrico e internacional evaluó el score MELD 3.0 para predecir la mortalidad a 30 días de pacientes con HA, concluyendo que MELD 3.0 predice mejor la mortalidad a 30 días en comparación con MELD-Na y MDF; sin embargo, su uso debe validarse en estudios futuros confirmatorios.

El score de Lille es también un score pronóstico, pero es utilizado tras el inicio de tratamiento con CE para definir a los pacientes con HA grave como respondedores o no respondedores al tratamiento con corticosteroides, según el punto de corte de 0,45; los valores por debajo de 0,45 se consideran respondedores y los valores superiores se consideran no respondedores (30) . Es importante esta valoración debido a que los pacientes respondedores muestran una supervivencia mayor a los 3 meses que los no respondedores.

### **1.2.4. Complicaciones infecciosas**

Una complicación relevante y frecuente en los pacientes con HA es la presencia de infecciones. Ello ocurre por diversos factores, entre ellos, defectos en la función de las células inmunitarias y los cambios en la permeabilidad intestinal.

Es conocido que los pacientes con enfermedad hepática crónica por alcohol asocian un estado de inmunosupresión por lo que tienen más riesgo de

infecciones (31). Los pacientes con HA tienen una capacidad fagocítica y oxidativa de monocitos y neutrófilos deteriorada, dichas anomalías del sistema inmunológico se han asociado estrechamente con mayores tasas de infección (31,32). Se ha descrito comparativamente que los pacientes con HA son aún más propensos a desarrollar infecciones que los pacientes con cirrosis hepática por alcohol descompensada, independientemente del uso de CE en los pacientes con HA grave, siendo el estado proinflamatorio y el estado de inmunosupresión las causas principales (33).

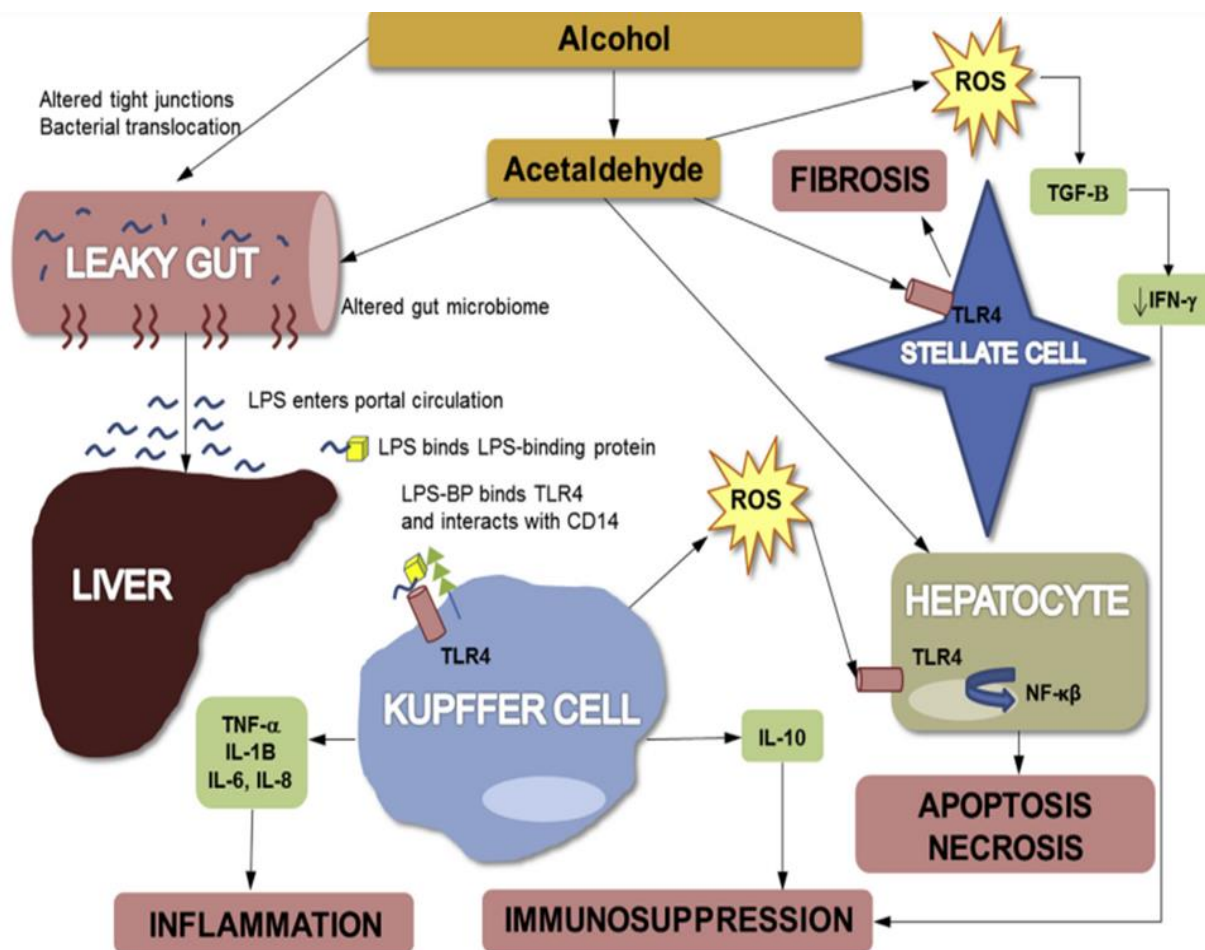
El papel que juega el consumo de alcohol es clave en el desarrollo de infecciones bacterianas (IB), debido a que altera la respuesta del sistema inmunológico. La ingesta crónica de alcohol tiene efectos negativos sobre los mecanismos estructurales de defensa del huésped, es decir, sobre la respuesta mediada por células del sistema inmunológico innato y también interfiere con la respuesta inmune adaptativa, incluida la presentación de antígenos y la proliferación de células T y B (34).

Las células epiteliales que recubren la mucosa del intestino funcionan como barrera inicial de entrada de patógenos, siendo una primera línea de defensa del sistema inmunológico innato. Estudios han demostrado que el alcohol puede alterar esta barrera estructural, provocando un aumento de la permeabilidad intestinal y la fuga de productos derivados de bacterias como LPS o productos de bacterias generalmente gramnegativas hacia la circulación portal.

Son varios los mecanismos que intervienen sobre la permeabilidad intestinal. El metabolismo del alcohol ([figura 4. Introducción](#)) libera metabolitos como el acetaldehído que perjudica el tráfico de proteínas de las uniones estrechas de la pared intestinal, también porque el alcohol altera la expresión de microARN que conducen a una disminución de síntesis de la zona oclusiva, lo que contribuye aún más a deteriorar la integridad de las uniones estrechas. Adicionalmente el daño oxidativo por la sobreproducción de óxido nítrico, la formación de peroxinitrito y especies reactivas de oxígeno (ROS) daña los microtúbulos y provocar un aumento de la permeabilidad intestinal y disfunción de la barrera intestinal (35,36). Una vez expuestas las endotoxinas en el sistema porta interactúan con múltiples células, como las células de Kupffer, las células endoteliales y los hepatocitos, creando una cascada de eventos y dando lugar a respuestas proinflamatorias.

Por lo tanto, no es sorprendente que la gravedad de la lesión hepática inducida por el alcohol y el riesgo de infección se correlacionen (37). Es decir, aunque el alcohol actúa como un agente inmunosupresor, también se ha descubierto que activa una respuesta proinflamatoria que puede contribuir directamente a la patogénesis de la HA y desarrollo de infecciones. Esto justifica que los pacientes con episodios de HA más graves al diagnóstico son los más propensos a infectarse (38). Por otra parte, el estado nutricional, factores externos como podría ser la mala integridad de la piel y mucosas, incluso factores mecánicos como la ascitis o hidrotórax también predisponen a infecciones en estos pacientes (39).

Figura 4. Introducción. Metabolismo del alcohol y vías de inflamación e inmunosupresión. Adaptado de Chan C et al. (40)



El alcohol y su metabolito acetaldehído alteran las uniones estrechas entre las células epiteliales, lo que aumenta la permeabilidad intestinal, permite que niveles elevados de lipopolisacárido (LPS) ingresen a la circulación portal. El LPS se une al receptor TLR 4 y activa una cascada de citocinas y quimiocinas que conducen a un estado tanto de inflamación como de inmunosupresión. BP: proteína de unión; IFN: interferón; IL: interleucina; NF: factor nuclear; ROS: especies reactivas de oxígeno; TGF: factor de crecimiento transformante

La incidencia de IB es variable dependiendo de las grandes cohortes de pacientes que se han publicado. De acuerdo con los estudios, las infecciones que se diagnostican al momento de la admisión hospitalaria van desde 12.5% (41) hasta 25% (42), con una incidencia de infecciones desarrolladas durante la hospitalización que puede llegar a tasas superiores al 40% (38) y se ha reportado que casi un 50% de los pacientes las desarrollan durante su seguimiento. (39,42).

En pacientes con HA grave, el uso de CE está indicado pero su uso se ha asociado con un aumento de riesgo en el desarrollo de infecciones y las infecciones en pacientes bajo tratamiento con CE tienen peor pronóstico respecto a los que no reciben CE. Los CE aumentan tanto la susceptibilidad a la

infección como la mortalidad relacionada con la infección (43). En contraparte, en un metaanálisis se ha publicado que el uso de CE no aumenta el riesgo de infecciones en la HA grave y tampoco aumenta la mortalidad por infecciones o hemorragia digestiva frente a pacientes sin CE, sin embargo, con una incidencia acumulada de hasta el 20% de los pacientes con hepatitis alcohólica tratados con CE (44).

No existen contraindicaciones absolutas para el uso de CE, se pueden utilizar en pacientes con infecciones bajo control. Adicionalmente, hay información que sugiere que es el proceso exacerbado y disfunción inmunológica secundaria en las HA es el promotor para el riesgo de infecciones y no específicamente el uso de CE (33). En cualquier caso, dado que el uso CE confiere riesgo de infecciones es imprescindible identificar los factores de riesgo de infecciones para prevenirlas o en el caso de presentar una infección asociada a HA tenerla bajo control con antibióticos. Además, los pacientes no respondedores presentan más riesgo a desarrollar infecciones por lo que también deben prevenirse e identificarse precozmente.

En general en todos los pacientes con HA se recomienda un control estrecho ante cualquier sospecha de infección durante el tratamiento e incluso hacer pruebas de cribado de infecciones en el seguimiento. Existe evidencia sobre que, si no se inicia tratamiento antibiótico precoz de las infecciones asociadas al momento del diagnóstico de la HA, o si la infección no es bien controlada o si se suspende el tratamiento antibiótico la mortalidad es mayor (45).

#### **1.2.5. “Acute-on-Chronic Liver Failure”**

Otra complicación asociada a la HA grave, que representa una alta mortalidad es el desarrollo de “Acute-on-chronic liver failure” (ACLF), un síndrome caracterizado por una descompensación aguda sobre una hepatopatía crónica, asociada al fallo de diferentes órganos y dependiendo del número de órganos la mortalidad se eleva entre 20% hasta 50% en tres meses (46).

El término ACLF se ha adoptado en la última década, su uso como definición en es cada vez más habitual en los estudios sobre complicaciones de la enfermedad hepática crónica. Fue definido en el año 2013, a partir de los resultados obtenidos en el estudio CANONIC realizado por el consorcio “EASL Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium”, en el que se incluyeron más de mil trescientos pacientes de 21 hospitales europeos y se estudiaron las complicaciones de la cirrosis y estuvo dirigido a establecer la definición de ACLF (46). En este estudio, la existencia de fallos de órganos se evaluó utilizando una versión modificada del índice “Sequential Organ Failure Assessment score” (SOFA), utilizado para la evaluación de fallos de órgano en pacientes críticos. Se adaptó a las características de los pacientes con cirrosis, el CLIF-C Organ Failure score (CLIF-C OF) ([tabla 2. Introducción](#)). De acuerdo al número y al tipo de fallos de órgano según estos índices, se definió la presencia de ACLF y se

clasificó su gravedad en 3 estadios de acuerdo al número de órganos involucrados, evidentemente cuanto más alto es el grado, mayor es la mortalidad (tabla 3. Introducción).

Tabla 2. Introducción. Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de ACLF. Adaptado de: Solé C et al. (47)

Sistema Órgano /	Variable	Puntuación= 1	Puntuación= 2	Puntuación= 3
Hígado	Bilirrubina (mg/dL)	< 6	> 6 - < 12	> 12
Riñón	Creatinina (mg/dL)	< 2	> 2 - < 3.5	> 3.5 ó TRS
Cerebro	West-Heaven*	0	1 – 2	3 - 4
Coagulación	INR	< 2	> 2 - < 2,5	> 2,5
S. Circulatorio	PAM (mmHg)	> 70	< 70	Vasoconstrictores
S. Respiratorio	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ó SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 300 > 357	< 300 y > 200 < 357 y > 214	< 200 < 214

Los valores en gris corresponden a fallo de órgano.

INR: international normalized ratio; PMA: presión arterial media; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno espirado; TRS: terapia renal sustitutiva. \*Clasificación en brado de encefalopatía hepática.

Tabla 3. Introducción. Criterios diagnósticos de ACLF y mortalidad. Adaptado de Mezzano G et al. (48)

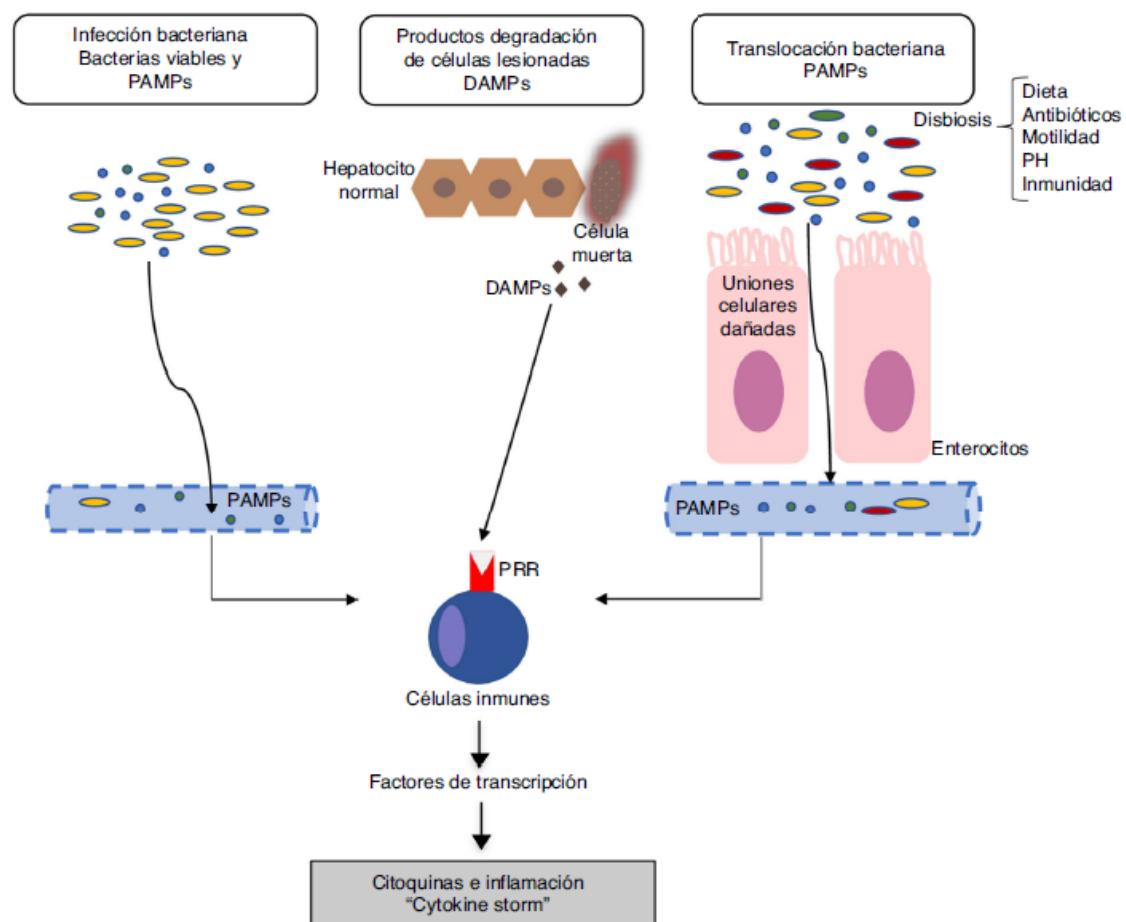
Criterio	Descripción	Mortalidad 28 d
No ACLF	Sin fallo de órganos o Un único fallo de órgano, pero sin asociar disfunción renal y sin encefalopatía hepática.	< 5%
ACLF 1a ACLF 1b	Fallo renal único. Un único fallo de órgano asociado a disfunción renal aguda con valor de creatinina > 1,5 – 1,9 mg/dL o encefalopatía hepática grado 1 ó 2.	18 %
ACLF 2	Dos fallos de órganos.	41 %
ACLF 3	Tres fallos de órganos o más.	91 %

ACLF es frecuente y afecta hasta un 30% de los pacientes ingresados por complicaciones de la cirrosis, y entre sus causas más frecuentes esta la cirrosis hepática descompensada de etiología enólica y la HA grave, en un 60% de los casos (8).

La fisiopatología del ACLF, aunque no está completamente clarificada, se sabe que es consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica marcada. La inflamación sistémica es la marca del ACLF, un estado proinflamatorio caracterizado por elevación de reactantes de fase aguda y “tormenta” de citoquinas, en donde los inductores de la inflamación pueden ser endógenos y/o

exógenos (figura 5. Introducción). Por ejemplo, en el estudio realizado por Michelena et al. (38) relacionaron estrechamente la presencia de SIRS en la hepatitis alcohólica (en ausencia o en presencia de infección) con el fallo multiorgánico, si bien no hicieron referencia directa a ACLF marcaron una relación en el curso de HA grave con SIRS asociado y desarrollo de ACLF. En otra revisión sistemática reciente (49) sobre la lesión renal aguda y síndrome hepatorrenal (AKI-HRS), la inflamación sistémica es destacada como causa principal de la descompensación hepática y del síndrome hepatorrenal, el cual está ligado estrechamente con ACLF, por su fisiopatología y como fallo de órgano (riñón) es determinante en los criterios del ACLF.

Figura 5. Introducción. Fisiopatología del ACLF. Adaptado de: Solé C et al. (47)



La figura describe los potenciales mecanismos implicados en la inducción de esta respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con ACLF. DAMP: patrones moleculares asociados a daño; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; PRR: receptores de reconocimiento de patrones

El estudio PREDICT (50), un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional que incluyó a 1273 pacientes descompensación aguda hepática y hospitalización, identificó que las principales causas precipitantes de ACLF fueron las IB y la HA grave por separado o en conjunto. Este hecho es claro una

vez hemos observado que la fisiopatología de la HA, la fisiopatología de las infecciones en pacientes con HA o hepatopatía crónica descompensada es similar, siendo la última etapa una respuesta inflamatoria exagerada que conduce a disfunción inmunológica y orgánica.

En la HA es imperioso tener en cuenta el riesgo de ACLF y estimar que las infecciones, complicación frecuente en la HA, puede aumentar la probabilidad al desarrollo de ACLF.

### **1.2.6. Tratamientos**

El tratamiento en la HA incluye varios aspectos. Dada la alta prevalencia de desnutrición entre pacientes HA es importante evaluar el estado nutricional y garantizar una adecuada ingesta calórica y proteica adecuada; se ha de asegurar la ingesta enteral con objetivos habituales de 35 a 40 kcal por kilogramo de peso corporal por día y con 1,5 g de contenido de proteína por kilogramo por día (15). Debido al ayuno los pacientes podrían presentar hipoglucemia, por lo que se ha de monitorizar y corregir si se constata. Es recomendable la administración de tiamina endovenosa para evitar la precipitación de la encefalopatía de Wernicke que se presenta con confusión, delirio y oftalmoplejía (51).

En los pacientes ingresados es fundamental reconocer los síntomas de abstinencia de alcohol, que pueden incluir ansiedad, irritabilidad, taquicardia, diaforesis, náuseas, vómitos, dolor de cabeza. En forma poco frecuente puede derivar en delirium tremens definido por agitación, alucinaciones, desorientación, hipertensión maligna, arritmia cardíaca, fiebre, convulsiones tónico-clónicas y coma. Las benzodiacepinas son el tratamiento de elección para la prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia, en caso de refractariedad puede tratarse con la adición de fenobarbital. El propofol también se ha utilizado, sin embargo, los pacientes que requieran fenobarbital o propofol requerirán de intubación endotraqueal y ventilación mecánica (51).

Otro aspecto a tener en cuenta en el manejo terapéutico inicial es valorar las complicaciones asociadas a las HA, como son la ascitis y la hemorragia digestiva debido a la elevación de la presión portal, incluso en ausencia de cirrosis hepática subyacente. El tratamiento de las complicaciones (ascitis, EH y hemorragia variceal) se ha de seguir de forma protocolaria de acuerdo a las recomendaciones actuales (2).

Una vez definida la gravedad en función de los “scores” pronósticos, como se ha descrito previamente, si al momento del diagnóstico el paciente tiene un MELD score superior a 20, está recomendado el inicio de tratamiento con CE (prednisolona 40 mg día o metilprednisolona 32 mg día); el tratamiento se mantendrá por 28 días en los casos que exista respuesta el tratamiento (puntuación de Lille <0,45); se puede valorar al día 4 o al día 7. La evaluación de la eficacia de los CE en un momento más temprano puede evitar un uso inútil más prolongado de esta terapia (52), sobre todo evitar infecciones.

Es necesario evaluar las contraindicaciones (relativas) como son infecciones o sepsis no controladas, la hemorragia gastrointestinal y presencia de lesión renal grave (creatinina sérica >2,5 mg/dl) antes del tratamiento con CE (17). Una vez controlada una infección, ya no es contraindicación para iniciar tratamiento con CE (15); una vez realizado el tratamiento para control de la hemorragia digestiva alta el inicio de tratamiento con CE puede ser utilizado, de acuerdo a un estudio en el que se ha valorado el curso clínico de pacientes con y sin hemorragia digestiva al momento del diagnóstico de HA, el uso de CE en pacientes con hemorragia digestiva fue seguro y su curso clínico no fue peor que el de los pacientes sin episodio de hemorragia digestiva (53). En otro estudio en el que se ha descrito una incidencia de HA del 16% en una cohorte de 916 con CH y hemorragia variceal, describen que la supervivencia a un año de estos pacientes no fue menor que otros pacientes con CH (sin HA) y hemorragia digestiva, sin embargo, no se hace mención de uso de CE (54).

En la actualidad los CE son el único tratamiento que ha probado mejorar la supervivencia a 28 días (41,55) por lo tanto se continúan realizando estudios explorando vías de tratamiento para la HA grave, ya sea en combinación con CE o alternativas a los CE. Los tratamientos encaminados a suprimir o inhibir vías inflamatorias que se han propuesto son por ejemplo el uso de inhibidores de IL-1 (Canakinumab, Anakinra) o uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF); los tratamientos para modular el eje intestino-hígado e inflamación se ha propuesto el trasplante fecal de microbiota, probióticos y uso de antibióticos como la rifaximina; tratamientos dirigidos a inhibir del estrés oxidativo mediante el uso de N-acetilcisteína y metadoxina; tratamientos para remover toxinas y endotoxinas mediante recambio plasmático. En general esos tratamientos buscan suprimir el proceso inflamatorio exacerbado y prevenir infecciones, y otros tratamientos buscan a estimular la regeneración hepática (56,57).

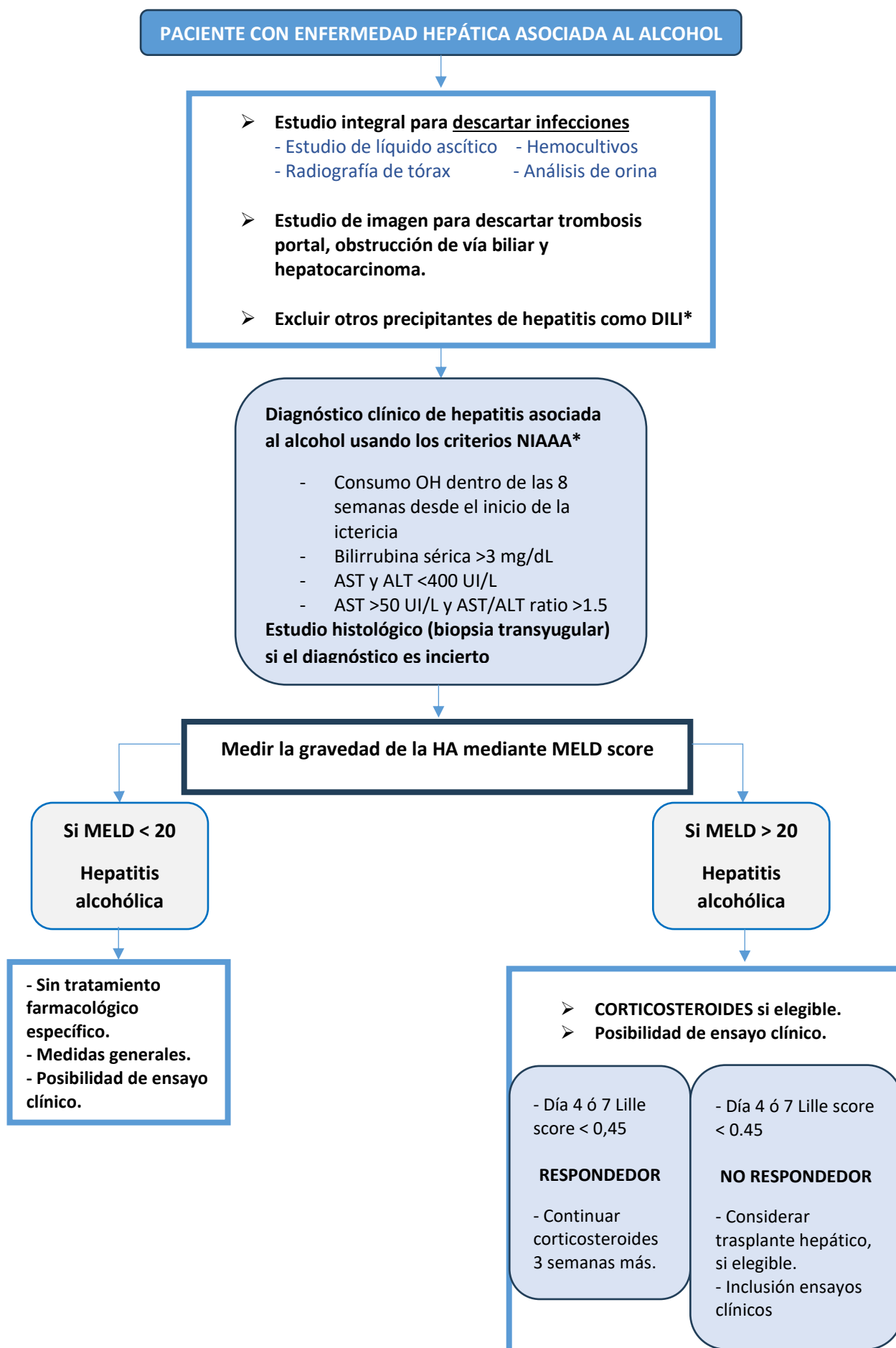
El THO en pacientes con HA, a pesar de las tasas altas de mortalidad, es un tema controvertido dado que la mayoría de los pacientes no son elegibles porque las regulaciones o protocolos para el THO requieren la abstinencia de alcohol durante al menos seis meses. Sin embargo, estudios han demostrado que el THO temprano como terapia de rescate puede ser una opción razonable con un beneficio significativo en la supervivencia y un buen resultado para pacientes seleccionados con HA grave y que no respondieron al tratamiento con CE (17), uno de esos estudios ha sido el de Mathurin et al. en el que se demostró una tasa de supervivencia a 6 meses significativamente mayor en una cohorte seleccionada de pacientes con AH que recibieron un THO temprano frente una cohorte histórica que no lo recibieron (77% vs 23%) (58). En un estudio retrospectivo en el que también se valoró el THO en pacientes con HA grave antes de cumplir los 6 meses de abstinencia se demostró una supervivencia del 94% a 1 año y del 84% a 3 años, similar a resultados de THO en otras patologías (59). Recientemente en un estudio prospectivo controlado (60) se ha valorado el riesgo de recaída de consumo de alcohol a 2 años tras el THO entre pacientes con HA grave trasplantados de forma temprana frente pacientes CH relacionada al alcohol trasplantado tras 6 meses de abstinencia, sin hallar diferencias

significativas en la tasa de recaída de consumo de OH entre los grupos, sin embargo, destacan que el consumo elevado de alcohol es más frecuente en pacientes con THO temprano por lo que se deben tomar medidas específicas de seguimiento en esos pacientes.

Dados los buenos resultados demostrados en supervivencia en pacientes trasplantados, se ha de considerar como una opción en pacientes con HA grave que no responden a corticosteroides y curso clínico desfavorable.

En la [figura 6. Introducción](#) se expone un resumen del manejo de la HA de acuerdo a lo descrito en esta sección.

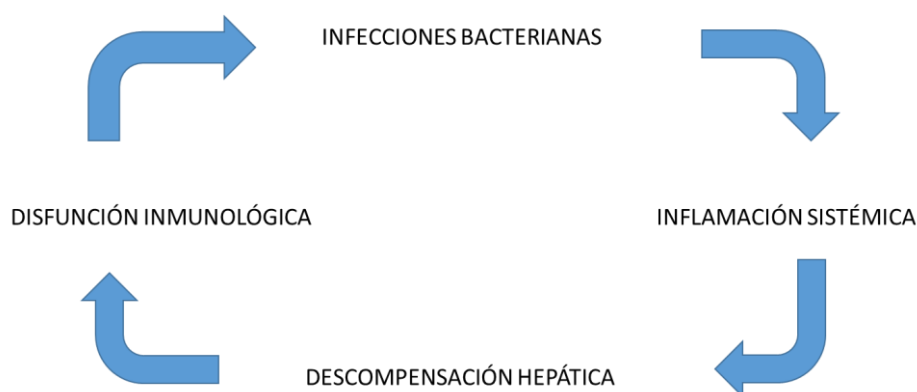
Figura 6. Introducción. Algoritmo del manejo de la HA. Adaptado de Singal et al. (8)



### 1.3. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA Y HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL

Las IB son comunes en las enfermedades hepáticas crónicas como consecuencia de una disfunción inmunológica que se produce progresivamente en el curso de la enfermedad hepática (31). La aparición de IB es muy relevante dado que en pacientes con CH son causantes de progresión de insuficiencia hepática, son desencadenantes de DH e intervienen en el desarrollo de ACLFL, por lo tanto, son causa frecuente de mortalidad en pacientes con CH (61). La relación entre la aparición de IB y DH está ligada a la inflamación sistémica desencadenada por las IB, la cual a su vez condiciona una disfunción inmunológica que predispone a más infecciones formando un ciclo vicioso ([figura 7. Introducción](#)).

Figura 7. Introducción. Relación infecciones e inflamación sistémica. Adaptado de: Piano S et al. (62)



En ese sentido, desde hace años se han realizado varios estudios para valorar el uso de antibióticos profilácticos y se ha demostrado que es beneficioso en ciertos escenarios, por ejemplo, en la hemorragia digestiva varices disminuye el riesgo de resangrado, infecciones secundarias y mejora la supervivencia, y en pacientes con ascitis su uso disminuye el riesgo de desarrollar PBE (63,64). En un ensayo clínico aleatorizado que ha valorado el uso de norfloxacino profiláctico en pacientes con CH avanzada (Child-Pugh clase C), no se observó mejoría en la supervivencia a los 6 meses en los pacientes tratados, sin embargo, en el subgrupo de pacientes con ascitis y proteínas bajas en el líquido ascítico sí se observó mayor supervivencia (65). Actualmente la recomendación de antibióticos profilácticos está indicada en pacientes concetos para prevenir infecciones y complicaciones, sin embargo, sí está demostrado que tanto la prevención de las infecciones y el buen uso de antibióticos para tratar las infecciones en pacientes con enfermedad hepática crónica mejora el pronóstico. (62).

La importancia de conocer y prevenir las infecciones radica en que las infecciones son un factor de riesgo destacado para que los pacientes desarrollen ACLF y dependiendo el grado de ACLF, alcanza una elevada mortalidad en los primeros 30 días, en ese sentido, en ACLF grado 1 la mortalidad a 28 días es del 18% mientras que en ACLF grado 3 es del 91% a los 28 días. (66). Por lo tanto, es importante continuar estudiando sobre tratamientos que ayuden a prevenir el desarrollo de infecciones en estos pacientes.

En los pacientes con HA las IB son muy frecuentes, se ha observado una incidencia de infecciones de entre 30% y 50% durante el primer mes desde el diagnóstico de HA (38,39,42). El desarrollo de infecciones en estos pacientes en parte está asociado al tratamiento con CE (43). Sin embargo, existen otros factores que influyen en su desarrollo tal y como se ha descrito en el apartado de complicaciones infecciosas. Los pacientes con HA grave infectados sufren un aumento adicional de la mortalidad del 30% a los 2 meses. Incluso los respondedores a los CE, en caso de infección, presentan una supervivencia similar a la de los no respondedores. (67).

Vergis et al. (43) en un estudio con datos del ensayo clínico STOPAH (el mayor ensayo clínico sobre HA grave), sugirieron un efecto beneficioso de los antibióticos. Se ha sugerido que los pacientes con HA grave tratados con CE y antibióticos por una infección asociada al ingreso tuvieron mejor supervivencia en comparación a aquellos pacientes con HA con CE sin tratamiento antibiótico en “superposición”, lo que podría indicar que los antibióticos influyen en el curso clínico.

### **1.3.1. Antibióticos no absorbibles**

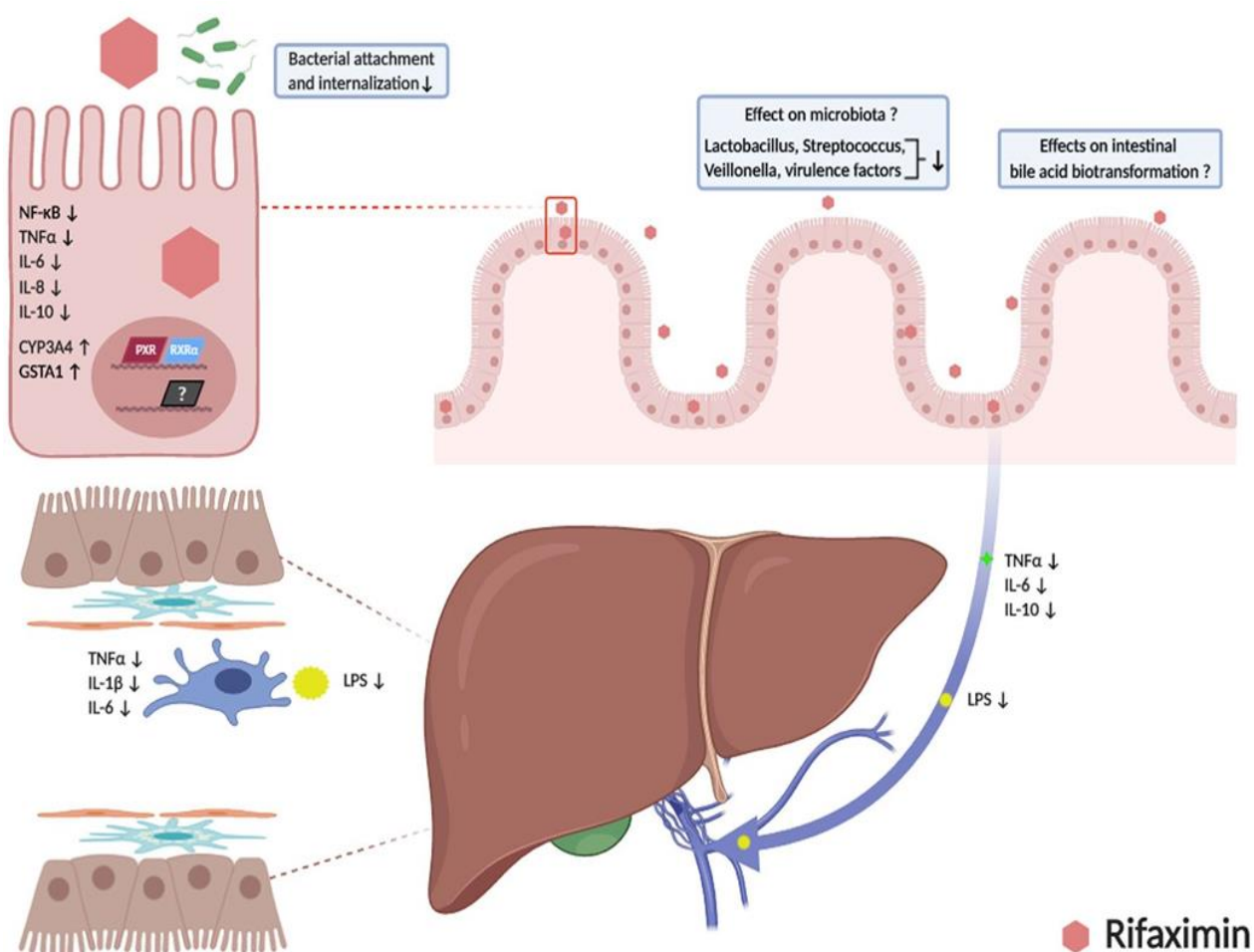
Existe evidencia sobre tratamientos orales no absorbibles en pacientes con CH, su administración oral a largo plazo se han asociado a una mayor tasa de supervivencia y menor desarrollo de descompensaciones, por ejemplo, de EH. (68). La rifaximina es un antibiótico derivado de la rifampicina, que muestra una absorción desdéniable (menos del 1%) después de la administración oral. La rifaximina cuenta con un gran espectro de actividad antimicrobiana contra microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos aerobios y anaerobios del tubo digestivo, su mecanismo de acción se relaciona con la unión a la subunidad  $\beta$  de la polimerasa de RNA bacteriano DNA-dependiente, a través de la cual inhibe la síntesis de RNA. A diferencia de la rifampicina, no se ha observado que la rifaximina seleccione mutantes resistentes y tiene un bajo potencial para inducir resistencia. Además, la administración a largo plazo de rifaximina ha demostrado ser eficaz y tener un buen perfil de seguridad en el tratamiento de pacientes con CH descompensada previniendo descompensaciones (69) (70). Por otro lado, la descontaminación intestinal con rifaximina ha demostrado disminuir el grado de hipertensión portal y en datos preliminares ha mostrado mejorar la función hepática en pacientes

con cirrosis hepática alcohólica previniendo el daño relacionado con la edotoxemia (71).

La descontaminación intestinal selectiva ha demostrado ser útil para reducir la incidencia de infecciones en pacientes con cirrosis cuando se utiliza para profilaxis primaria o secundaria (65,72). La rifaximina es un antibiótico no absorbible que se ha utilizado ampliamente en pacientes cirróticos y ha surgido como una alternativa al tratamiento estándar con quinolonas, evitando los efectos adversos del tratamiento convencional y el desarrollo de resistencia bacteriana a las quinolonas (73,74).

Se ha sugerido que la rifaximina no solo resuelve la EH, sino que también disminuye la probabilidad de infecciones, que atenúa la inflamación sistémica y que desempeña un papel en la reparación de la barrera intestinal ([figura 8. Introducción](#)), mecanismo por el cual mejoraría la translocación bacteriana y la endotoxemia sistémica en la cirrosis (75). En un estudio se demostró que la actividad de la endotoxina fue un factor predictivo independiente para el desarrollo de ACLF y que la rifaximina disminuyó el nivel de actividad de la endotoxina y el riesgo de ACLF en pacientes con cirrosis hepática descompensada (76). El ensayo clínico (LiverHope) liderado por Pose et al. (77) en el que se estudia el efecto de la rifaximina en asociación con la simvastatina para prevenir ACLF en pacientes con CH descompensada, se ha descrito que este tratamiento modula el perfil metabólico, que disminuye y desactiva una serie de metabolitos y vías metabólicas asociadas con la progresión de la CH y el desarrollo de ACLF. Sin embargo, sobre los resultados clínicos presentados, esta asociación de fármacos no ha tenido efectos sobre el desarrollo de ACLF, complicaciones o mortalidad en pacientes con CH evolucionada (Child-Pugh B o C) (78).

Figura 8. Introducción. Efectos de la rifaximina. Adaptado de: Caraceni P et al. (79)



La rifaximina aumenta la homeostasis epitelial. También se han observado cambios sutiles en la composición del microbioma intestinal y una disminución de los factores de virulencia. Disminuye de la secreción de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-10 y endotoxina. La rifaximina conduce a la normalización de los niveles séricos de la proteína fijadora de LPS y, por tanto, a la reducción del estado proinflamatorio en el hígado. Los efectos de la rifaximina sobre la biotransformación bacteriana de ácidos biliares aún no están claros.

En la actualidad se desconoce la eficacia de la descontaminación intestinal con rifaximina como tratamiento adyuvante de pacientes con HA grave.

## 2. JUSTIFICACIÓN

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes que presentan un episodio de HA y sobre todo los pacientes con HA grave tienen más predisposición a tener infecciones. Las infecciones son un factor principal que condiciona la gravedad pues son una causa común de muerte.

Aunque se han descrito series de infecciones en HA, no conocemos las características de las infecciones en series de HA en nuestro medio. Además, la mayoría de estudios con grandes series se realizaron hace más de 10 años y no sabemos si estas situaciones son aplicables al presente. En pocas de estas series se ha detallado los agentes causales, tipo y curso de infección, a la vez, como éstas influyen en el desarrollo de complicaciones recientemente definidas en ACLF.

Además, mientras que en los pacientes con cirrosis alcohólica se han definido situaciones específicas en las que puede ser de utilidad la profilaxis antibiótica, no se conoce el papel que ésta pueda jugar en la prevención de infecciones o complicaciones en la HA.

Es por ello por lo que creemos justificado realizar esta tesis a través de dos estudios. En el primer estudio se analiza una serie reciente de pacientes con HA e IB de un hospital académico de tercer nivel (Hospital Vall d'Hebron), detallando las características de las infecciones durante el curso clínico de la HA, y estudiando los efectos de las infecciones sobre los eventos clínicos y la mortalidad. En el segundo estudio se analiza si la administración de un antibiótico oral no absorbible (rifaximina) en adición al tratamiento estándar de la HA grave podría disminuir el número de IB, prevenir complicaciones hepáticas que se atribuyen a la respuesta inflamatoria exacerbada secundaria y mejorar la supervivencia de los pacientes con HA.

### 3. HIPÓTESIS

### **3. HIPÓTESIS**

Las infecciones en la HA son frecuentes y empeoran el pronóstico de los pacientes, favoreciendo complicaciones e induciendo una mayor mortalidad a corto plazo.

Una profilaxis con antibióticos orales no absorbibles disminuye la incidencia de infecciones y complicaciones asociadas.

La administración adyuvante de rifaximina al tratamiento estándar de pacientes con HA grave podría disminuir la incidencia de IB. La disminución de las infecciones junto a una menor traslocación de bacteriana disminuye los niveles de endotoxemia, la activación inmunológica y posterior activación de citoquinas. Ello previene una serie de complicaciones que se atribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a las IB, como ACLF.

## 4. OBJETIVOS

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo principal**

- El objetivo de la tesis es caracterizar el papel de las IB en la HA y valorar el papel de la profilaxis con un antibiótico oral no absorbible en la prevención de dichas infecciones.

### **4.2. Objetivos secundarios**

- Conocer la frecuencia, características clínicas y bacteriológicas de las infecciones que se presentan en los pacientes ingresados por HA en un hospital académico de tercer nivel (Hospital Universitario Vall d'Hebron)
- Conocer si el tiempo en que aparece la infección (al ingreso o durante la hospitalización) influye sobre la curación de la infección y evolución del paciente (mortalidad).
- Conocer si la administración de rifaximina adyuvante al tratamiento con CE disminuye el número de IB hasta los 90 días del diagnóstico.
- Conocer si la administración de rifaximina adyuvante al tratamiento con CE se acompaña de un menor número de complicaciones y mejoría de la supervivencia.

## 5. METODOLOGÍA

## **5. METODOLOGÍA**

### **5. 1. ESTUDIO 1: CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL: REVISIÓN DE UNA COHORTE 2016 A 2021**

#### **5.1.1 Material y métodos**

Estudio observacional descriptivo utilizando una base de datos prospectiva nacional, Registro de Hepatopatía por Alcohol (REHALC) de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Se incluyeron pacientes con HA ingresados consecutivamente en nuestra unidad del Hospital Vall d'Hebron entre enero de 2016 y diciembre de 2021. Estos pacientes fueron registrados en la base de datos nacional REHALC y seleccionados para este estudio.

Evaluamos las infecciones y los datos clínicos de los pacientes con HA. Comparamos las características de los pacientes infectados y no infectados, evaluando si las infecciones estaban presentes al ingreso, si ocurrieron durante la hospitalización o si se desarrollaron tras el alta, durante el período de seguimiento de 90 días. Todos los pacientes fueron seguidos durante 90 días o hasta su muerte.

La HA se definió de acuerdo a la presentación clínica típica y los criterios tanto analíticos y clínicos recomendados por el Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo (18). Las descompensaciones hepáticas (DH) de la cirrosis se definió como el desarrollo agudo de ascitis, ictericia no obstructiva, hemorragia gastrointestinal, EH, o cualquier combinación de las anteriores que requirieron hospitalización (80). ACLF se definió como un síndrome clínico ocurrido en pacientes con cirrosis caracterizado por una descompensación aguda de la cirrosis, asociada a falla de órgano(s) y una elevada mortalidad a corto plazo, según los criterios de la Fundación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica (EF-CLIF) (46).

##### **5.1.1.1 Selección de pacientes**

Se evaluaron pacientes ingresados en nuestra unidad de hepatología con diagnóstico de HA entre enero de 2016 y diciembre de 2021. Los participantes fueron elegibles para su inclusión si cumplían con los siguientes criterios: edad >18 años, aparición de ictericia en las 8 semanas anteriores, ingesta activa de >40 g/día en mujeres o >60 g/día en hombres durante ≥6 meses, la HA se diagnosticó de acuerdo con datos clínicos, analíticos y radiológicos y ausencia de factores de confusión o biopsia hepática que confirmara el diagnóstico. La HA grave se definió con una función discriminante de Maddrey modificada  $\geq 32$  al

ingreso, y los pacientes con HA grave fueron tratados con CE. La falta de respuesta al CE se definió como una puntuación  $\geq 0,45$  después de 7 días de tratamiento, según el modelo de Lille. El período de seguimiento del estudio finalizó el día 90 o antes, la fecha de la muerte o la fecha del trasplante de hígado.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: diagnóstico de HA poco claro; presencia de hepatitis autoinmune, infección por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C o virus de la inmunodeficiencia humana concomitantes; trasplante hematológico o de órgano sólido previo; neoplasias activas; carcinoma hepatocelular más allá de los criterios de Milán y tratamiento inmunosupresor concomitante excepto CE.

#### 5.1.1.2. Evaluación de infecciones.

Tanto la fiebre como la leucocitosis clásicamente se asocian con HA; en consecuencia, estos factores no se consideraron evidencia de infección a primera vista. La infección probada según criterios del “Consortio Norteamericano para el Estudio de la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal” (NACSELD consortium) (45) se estableció en los siguientes casos: 1) bacteriemia espontánea (BE): hemocultivos positivos sin fuente de infección; 2) PBE: células polimorfonucleares del líquido ascítico  $> 250/\mu\text{L}$  con o sin cultivo de líquido positivo; 3) infecciones del tracto respiratorio inferior: nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax en presencia de criterios clínicos compatibles, al menos un síntoma respiratorio (tos, producción de esputo, disnea y/o dolor pleurítico) y/o al menos un hallazgo en la auscultación. (estertores o crepitaciones) o signos de infección (p. ej., fiebre y leucocitosis); 4) enterocolitis bacteriana: diarrea o disentería con cultivo de heces positivo para bacterias patógenas. (p. ej., *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* y *Escherichia coli*); 5) colitis por *Clostridium difficile*: diarrea con resultado positivo de la prueba de *C. difficile* toxigénica; 6) infección de la piel: diagnóstico clínico de celulitis con o sin cultivo microbiológico; 7) infección del tracto urinario (ITU): recuento de leucocitos urinarios  $> 20/\text{campo}$  por campo con hallazgos positivos en cultivo urinario en un paciente sintomático; 8) infecciones intraabdominales (p. ej., diverticulitis, apendicitis, colangitis y peritonitis bacteriana secundaria); e 9) infecciones asociadas a la atención sanitaria (p. ej., infecciones sanguíneas asociadas al catéter venoso [ISCV]).

Se realizó un cribado sistemático de infecciones, incluidos hemocultivos, cultivos de ascitis, análisis de orina, radiografía de tórax y otras pruebas, en todos los pacientes si se detectaban signos de infección al ingreso y durante la estancia hospitalaria. La sepsis y el shock séptico se definieron según los criterios de sepsis (81).

Se registró la presentación, tipo, gravedad, datos microbiológicos y tratamiento de cada infección.

### **5.1.1.3. Recopilación de datos**

De cada paciente se recogieron los siguientes datos al ingreso: edad; sexo; índice de masa corporal; y enfermedades subyacentes, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos mentales, cirrosis hepática, DH previas y HA previa. También se recopilaron datos sobre el uso profiláctico de antibióticos. Al ingreso: infecciones, DH, lesión renal aguda (LRA) y ACLF. Puntuaciones (“scores”) pronósticos: MDF, MELD, MELD Na, MELD 3.0 y Child-Pugh. Durante la hospitalización se registraron las siguientes características: infecciones, DH, LRA, inserción de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), requerimiento de soporte vasoactivo, soporte en la unidad de cuidados intensivos (UCI), desarrollo de ACLF y mortalidad. Tras el alta hospitalaria: se evaluaron exclusivamente la presencia de infecciones y la mortalidad a los 90 días, al no disponer de datos específicos de DH ni de valores analíticos tras el alta hospitalaria. En ninguno de estos pacientes no se realizó THO, ya que la HA y la ingesta activa de alcohol no se consideraban indicaciones del mismo en nuestro centro durante el periodo de estudio.

### **5.1.2. Declaración de aprobación ética**

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético Local de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Vall d'Hebron, número de proyecto: PR(AG)569-2023.

### **5.1.3. Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y mediana (rango intercuartil) para datos con distribución normal y no normal, respectivamente. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Para las variables categóricas, las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas, las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Los tiempos de supervivencia se compararon mediante la curva de Kaplan-Meier. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software IBM SPSS Statistics (versión 22).

## **5.2. ESTUDIO 2: EFECTO DE LA RIFAXIMINA EN INFECCIONES, “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” Y MORTALIDAD EN HEPATITIS ALCOHOLICA: ESTUDIO PILOTO (RIFA-AH)**

### **5.2.1 Material y métodos**

#### **5.2.1.1 Diseño.**

El estudio fue diseñado como un estudio piloto, elegimos el diseño de casos y controles en lugar de un ensayo clínico aleatorizado, ya que al momento de su diseño no había evidencia que respaldara la eficacia y seguridad del tratamiento con rifaximina en la HA grave antes de que comenzara el período de reclutamiento.

Se trata de un estudio piloto, multicéntrico y de evaluación abierta de los efectos de la rifaximina como terapia complementaria al tratamiento convencional para reducir la incidencia de infecciones en pacientes con HA grave en comparación con una cohorte control emparejada, solo con tratamiento convencional. La gravedad se definió mediante un MELD  $\geq 21$  o una función discriminante de Maddrey  $\geq 32$ . El estudio incluyó a 27 pacientes, en el grupo de tratamiento, reclutados consecutivamente desde junio de 2013 hasta junio de 2015 que ingresaron en cuatro centros hospitalarios académicos terciarios de Barcelona. Los pacientes de la cohorte control emparejada se reclutaron entre mayo de 2014 y abril de 2019 que pertenecen a una cohorte prospectiva de pacientes con HA del consorcio INTEAM (“Integrated Approaches for Identifying Molecular Targets in Alcoholic Hepatitis”) que recibieron el tratamiento estándar actual, incluido CE. De esta cohorte, seleccionamos 42 pacientes que cumplían los mismos criterios de inclusión y exclusión de la cohorte del estudio, incluida una biopsia hepática compatible con AH, que no hayan recibido rifaximina ni antibióticos profilácticos y fueron emparejados por edad y MELD con la cohorte del estudio. Un total de 268 pacientes fueron reclutados en la cohorte de pacientes del consorcio INTEAM al momento de la selección. Se evaluó la elegibilidad de un total de 94 pacientes con HA grave, sin antecedentes de uso de antibióticos para profilaxis o como tratamiento. De estos pacientes, sólo 49 tenían un diagnóstico definitivo de HA evaluado mediante biopsia hepática e indicación de CE. Luego, mediante el uso de MELD score y edad se emparejó a los pacientes (para evitar sesgos en la gravedad), permitiendo una desviación máxima de 2,5 puntos y  $\pm 3$  años de edad para cada paciente del estudio.

#### **5.2.1.2 Selección de pacientes y protocolo de estudio**

Los sujetos del grupo de estudio fueron elegibles para su inclusión si cumplían con los siguientes criterios: edad entre 18 y 70 años, ingesta activa de alcohol ( $>60$  g OH/día para hombres y  $>40$  g OH/día para mujeres) durante al menos 3 meses previos al ingreso, niveles de AST $>$ ALT con una relación

AST/ALT de  $>1,5$ , nivel de bilirrubina  $\geq 3$  mg/dl y función discriminante de Maddrey  $\geq 32$  o MELD  $\geq 21$  con uso de CE. El diagnóstico de HA se realizó con base en datos clínicos, analíticos y radiológicos (18), y se requirió un diagnóstico comprobado mediante biopsia durante los primeros 7 días posteriores a la inclusión en el estudio.

Los sujetos fueron excluidos si cumplían uno de los siguientes criterios: hipersensibilidad o reacción alérgica a los componentes de la rifaximina, uso previo de rifaximina (durante los últimos 2 meses), si la histología era incompatible con HA, enfermedad terminal (definida como cualquier enfermedad concomitante con un pronóstico vital inferior a 3 meses), hepatitis autoinmune, virus de la hepatitis B concomitante, virus de la hepatitis C o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, ictericia crónica (más de 3 meses), obstrucción de la vía biliar revelado por ecografía, presencia de trombosis venosa total, carcinoma hepatocelular más allá de los criterios de Milán. En mujeres premenopáusicas se requirió prueba de embarazo negativa y se descartó la lactancia materna. En particular, se excluyeron todos los pacientes con IB activas basales o que utilizaban antibióticos sistémicos o profilácticos.

Los criterios de inclusión y exclusión para el grupo control fueron los mismos que para el grupo de estudio con rifaximina.

Los pacientes del protocolo del estudio recibieron rifaximina 1200 mg/día (400 mg/8 h) durante 90 días como adicional a la terapia convencional (nutrición, terapia preventiva del síndrome de abstinencia y CE. Las visitas de seguimiento se programaron a los 7 días, al alta, y a los 30, 60 y 90 días.

En el momento basal se recogieron los siguientes datos: historia clínica (datos demográficos, enfermedad y episodios previos de DH), exploración física, mediciones de laboratorio, presencia de IB, ascitis, EH y hemorragia gastrointestinal. Al ingreso y durante las visitas de seguimiento, se recogieron datos sobre la presencia o empeoramiento de ascitis, hemorragia gastrointestinal y ACLF. La EH y LRA, se incluyeron en ACLF o se evaluaron como descompensaciones únicas cuando no alcanzaron la definición de ACLF (46). Finalmente, se utilizaron las puntuaciones de pronóstico de Maddrey, MELD, Child-Pugh y ABIC para evaluar la gravedad de la enfermedad y la puntuación de Lille se utilizó para evaluar la respuesta a la terapia con CE.

Se definió infección comprobada en los siguientes casos: (a) BE con cultivos positivos en ausencia de otro foco séptico, (b) ISCV con cultivo positivo, (c) PBE con recuento de polimorfonucleares en líquido ascítico.  $>250/\text{mm}^3$  independientemente del resultado del cultivo de líquido ascítico, (d) ITU signos/síntomas de infección,  $>20$  leucocitos por campo o urocultivo positivo, (e) infección respiratoria o neumonía según lo definido por criterios clínicos o radiografía de tórax compatible, (f) celulitis: infección clínica compatible. Otras infecciones según criterios clínicos.

### **5.2.2. Declaración de aprobación ética**

El ha sido aprobado por el Comité Ético Local de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Vall d'Hebron y la Agencia Española de Medicamento' aprobaron el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de la inscripción. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las leyes y regulaciones vigentes ('Real Decreto' 223/2004). El estudio INTEAM ha sido aprobado por la junta local institucional. Ambos estudios se registraron en el sitio web ClinicalTrials.gov (NCT02116556 y NCT02075918).

### **5.2.3. Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar para variables distribuidas normalmente o mediana y rango intercuartílico si no se cumplían los criterios de normalidad. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes. Para las variables categóricas, las diferencias entre grupos se calcularon utilizando la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según fuera necesario. Para las variables cuantitativas, las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney según correspondiera. La supervivencia libre de infección y los tiempos de supervivencia se compararon mediante el estimador de Kaplan-Meier. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software IBM SPSS Statistics (versión 22).

## 6. RESULTADOS

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. ESTUDIO 1: CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL: REVISIÓN DE UNA COHORTE 2016 A 2021**

#### **6.1.1 Inclusión (baseline)**

En total, 115 pacientes con HA fueron admitidos y cumplieron con nuestros criterios de elegibilidad. Sus características se muestran en la [Tabla 1](#). Ochenta y ocho (76,5%) eran hombres, la mediana de edad fue de 50 (44-58) años y 98 (85%) eran caucásicos. Al ingreso, 81 (70%) presentaban criterios de CH, 64 (56%) contaban con alguna descompensación hepática y 7 (6%) cumplían criterios de ACLF. Las puntuaciones medianas de MDF, MELD y Child-Pugh fueron 40 (20–50), 19 (16–22) y 10 (9–11), respectivamente.

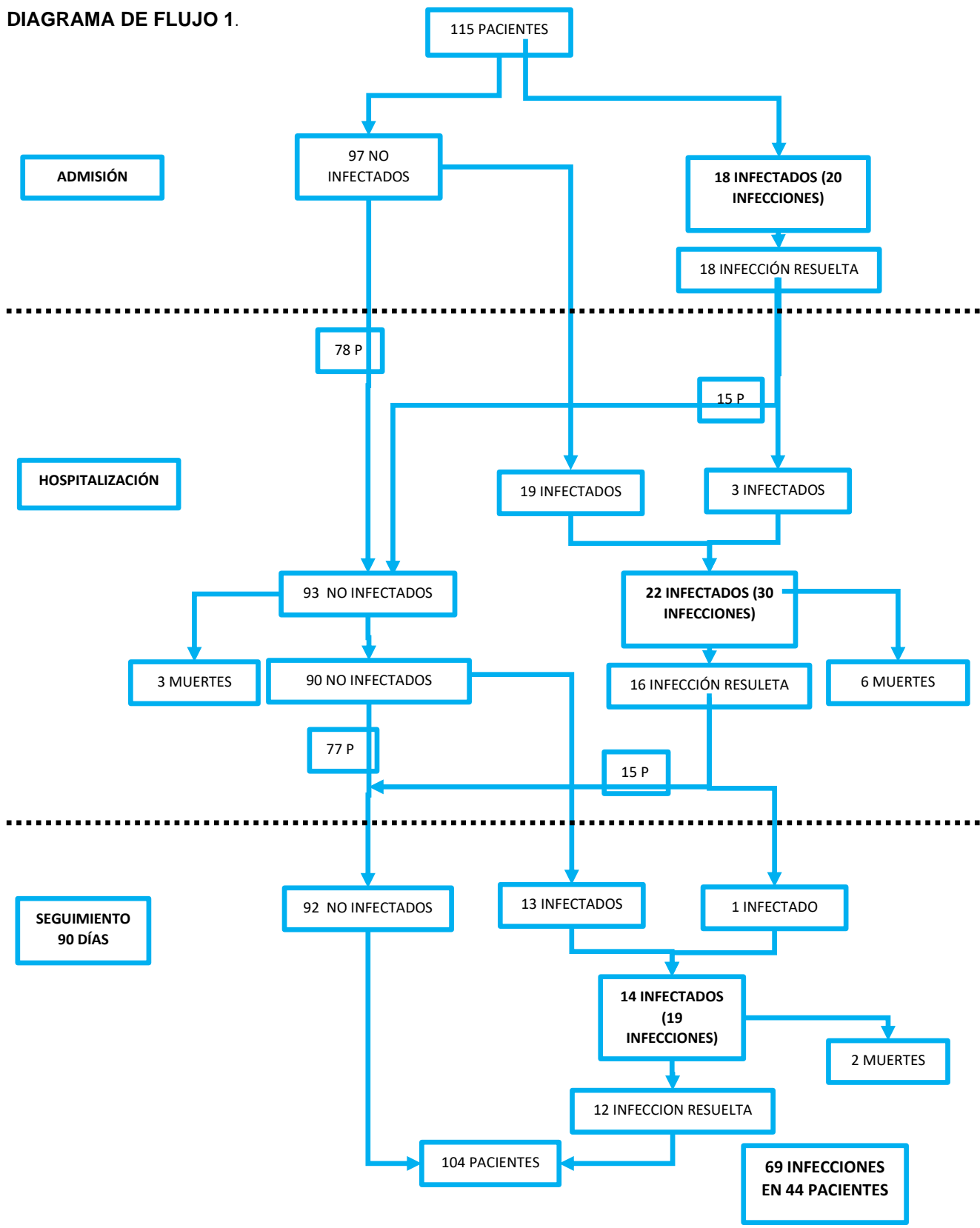
<b>Tabla 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS BASALES</b>	
	<b>n=115</b>
<b>Historial médico</b>	
Sexo (masculino), n(%)	88 (76,5%)
Edad, mediana (IQR) P 25-75	50 (44-58)
Raza, n(%)	Caucásicos 98 (85%)
IMC, mediana (IQR) P 25-75	27 (24-31)
Hipertensión arterial, n(%)	35 (30.4%)
Diabetes, n(%)	15 (13%)
Dislipemia, n(%)	23 (20%)
Síndrome metabólico, n(%)	16 (14%)
Obesidad, n(%)	28 (24%)
Insuficiencia renal crónica, n(%)	0 (0%)
Cardiopatía isquémica, n(%)	4 (3.4%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n(%)	7 (6%)
Trastornos mentales, n(%)	24 (21%)
Cirrosis hepática, n(%)	68 (59%)
Historia de descompensación hepática, n(%)	28 (24%)
Hepatitis previa relacionada con el alcohol, y(%)	23 (20%)
Carcinoma hepatocelular, n(%)	0 (0%)
Antibióticos profilácticos, n(%)	2 (1,7%)

<b>Ingreso hospitalario (Línea Base)</b>	
Cirrosis hepática, n(%)	81 (70%)
Descompensación hepática, n(%)	64 (56%)
Infección, n(%)	18 (16%)
Ascitis, n(%)	59 (51%)
Encefalopatía hepática, n (%)	15 (13%)
Hemorragia gastrointestinal, n (%)	7 (6%)
Lesión renal aguda, n(%)	13 (11%)
Insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF), n(%)	7 (6%)
Puntuación de Maddrey, mediana (IQR) P 25-75	40 (20-50)
Puntuación MELD, mediana (IQR) P 25-75	19 (16-22)
Puntuación MELD Na, mediana (IQR) P 25-75	22 (19-22)
Puntuación MELD 3.0, mediana (IQR) P 25-75	23 (20-26)
Puntuación Child-Pugh, mediana (IQR) P 25-75	10 (9-11)
Bilirrubina (mg/dL), mediana (IQR) P 25-75	7,4 (4.8-12)
INR, mediana (IQR) P 25-75	1,5 (1,2-1,8)
Albúmina (g/dL), mediana (IQR) P 25-75	2,7 (2,4-3,1)
Creatinina (mg/dL), mediana (IQR) P 25-75	0,7 (0,5-0,9)
AST (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	147 (102-264)
ALT (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	61 (35-89)
GGT (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	593 (223-1461)
FA (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	204 (150-328)
PCR (mg/dL), mediana (IQR) P 25-75	2,5 (1-5.5)
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L), mediana (IQR) P 25-75	8,2 (6,1-11,6)
Plaquetas 10 <sup>9</sup> /L	104 (64-153)

Setenta y cinco pacientes (65%) cumplieron criterio de HA grave (MDF >32 puntos); de ellos, 66 comenzaron tratamiento con CE y 9 no recibieron CE debido a una infección grave o hemorragia digestiva (6 y 3 pacientes, respectivamente). Cuarenta pacientes ingresados no tuvieron HA grave y no recibieron CE.

En esta cohorte identificamos 69 infecciones en 44 pacientes (38,2%) durante el período de estudio de 90 días. Al ingreso, identificamos 20 infecciones en 18 pacientes (15,6% del total de pacientes). Durante la hospitalización se produjeron 30 infecciones en 22 pacientes (19,1% del total de pacientes), entre los cuales 3 tenían una infección preexistente al ingreso. Desde el alta hospitalaria hasta el final del seguimiento, se desarrollaron 19 infecciones en 14 pacientes (13,2% de 106 pacientes vivos), de los cuales 7 tenían una infección previa (6 pacientes tenían una infección preexistente al ingreso y 1 desarrolló una infección durante la hospitalización). [Diagrama de flujo 1](#).

DIAGRAMA DE FLUJO 1.



### 6.1.2. Bacterias y lugar de infección

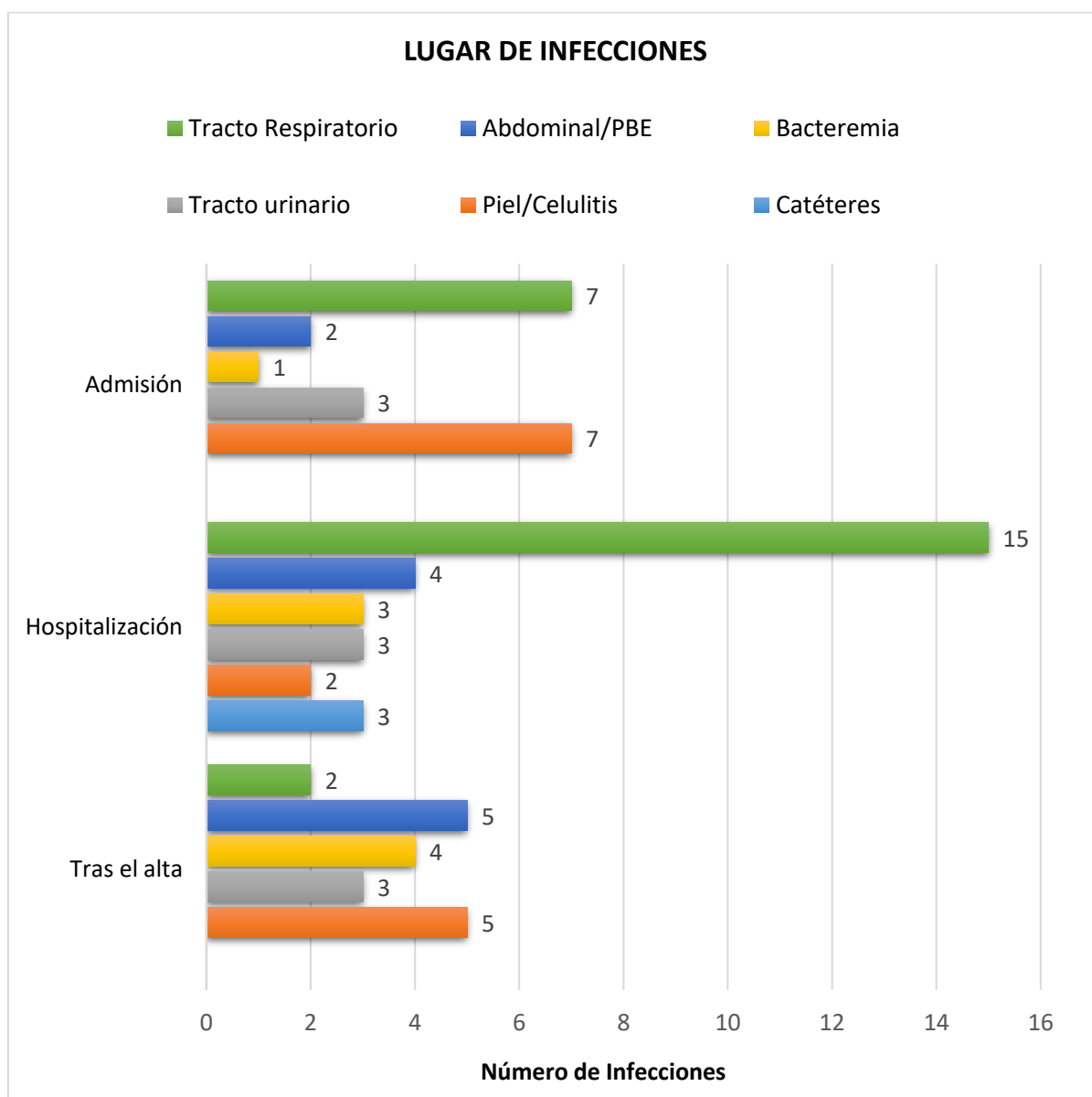
De las 69 infecciones detectadas, se identificaron las bacterias a partir de cultivos en 36 infecciones (52,1%) aislándose 40 bacterias. Las bacterias cultivadas se enumeran detallan en la [Tabla 2](#). Las bacterias gramnegativas representaron el 50% de los organismos aislados, siendo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* los organismos predominantemente aislados (17% y 15% respectivamente). Las bacterias grampositivas también representaron el 50% de los organismos aislados, siendo *Estafilococo aureus* el organismo más aislado (20%). Los organismos multirresistentes (OMR) fueron infrecuentes en esta serie de pacientes pues solo se identificaron 5 OMR (*E. aureus*, *E. haemoliticus*, *K. pneumoniae* (x2) y *Enterococo faecalis*) entre las 36 infecciones identificadas (14%).

El tórax fue el sitio de infección más común, con 24 casos (35%) de neumonía, seguido de la piel (14 [20%]), la sangre (11 [16%]: bacteriemia [8] y ISCV [3]), abdomen (ascitis [PBE]) (11 [16%]) y tracto urinario (9 [13%]). [Tabla 2 y Figura 1](#)

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE BACTERIAS Y INFECCIÓN DEL SITIO (TINCIÓN DE GRAM)				
SITIO	NUMERO DE INFECCIONES, (%)	CULTIVOS POSITIVOS	BACTERIA, (N)	GRAMPOSITIVAS O GRAMNEGATIVAS, (N)
Tórax	24 (35%)	3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clamidia pneumoniae</i>	Grampositivas (2) Gramnegativas (1)
Piel	14 (20%)	3	<i>Staphylococcus aureus</i> (2) <i>Staphylococcus aureus</i> *	Grampositivas (3)
Sangre	11 (16%)	11	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus haemoliticus</i> (2) <i>Staphylococcus haemoliticus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> (4) <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Grampositivas (10) Gramnegativas (4)
Abdominal (Ascitis)	11 (16%)	10	<i>Staphylococcus aureus</i> (2) <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Staphylococcus haemoliticus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Enterococcus faecium</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Acinetobacter pittii</i>	Grampositivas (4) Gramnegativas (6)
Tracto urinario	9 (13%)	9	<i>Escherichia coli</i> (5) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2) <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Klebsiella aerogenes</i>	Grampositivas (1) Gramnegativas (9)
TOTAL	69	36	40	Grampositivas (20) Gramnegativas (20)

\*Bacteria multirresistente

Figura 1



### 6.1.3. Infecciones al ingreso

Al ingreso se detectaron 20 infecciones en 18 pacientes, dos pacientes tenían dos infecciones diferentes: uno tenía coexistencia de PBE por *S. haemolyticus* y BE por *Acinetobacter baumannii*, mientras que el segundo tenía celulitis y neumonía. Las infecciones asociadas al ingreso, con mayor frecuencia fueron infecciones respiratorias (7 [35%]) y celulitis (7 [35%]), mientras que las menos frecuentes fueron ITUs (3 [15%]), PBE (2) y BE (1). A destacar que en 11 infecciones (55%), especialmente neumonía y celulitis, no se identificaron los microorganismos porque el diagnóstico fue clínico. Adicionalmente, al momento del diagnóstico, 9 pacientes (45%) tenían asociado SIRS, mientras 3 (16,6%) cumplían los criterios de ACLF.

#### 6.1.4. Infecciones durante el seguimiento.

Durante la hospitalización y el seguimiento (90 días después del diagnóstico), se detectaron 49 infecciones en 36 pacientes. Diez pacientes desarrollaron más de una infección ya sea al ingreso o durante el seguimiento: 8 que tuvieron una infección al ingreso se reinfectaron posteriormente (3 durante la hospitalización y 5 después del alta hospitalaria), mientras que los otros 2 que tuvieron una infección durante la hospitalización posteriormente se reinfectaron después del alta hospitalaria ([Diagrama de flujo 1](#)).

Las infecciones predominantemente asociadas fueron infecciones respiratorias (17 [35%]), BE (10 [20%]) y PBE (9 [18%]). Se identificaron microorganismos en 30 de 49 infecciones (61,2%); la mitad fueron bacterias grampositivas (14 aislamientos de *Estafilococo sp.* y tres de *Enterococo sp.*, mientras que la otra mitad fueron bacterias gramnegativas principalmente *Enterobacteriaceae*: 5 aislamientos de *E. coli* y cinco de *K. pneumoniae*.

#### 6.1.5. Eventos en pacientes infectados

Al ingreso, los pacientes infectados (n=18) tenían puntuaciones de scores pronóstico más altas que los pacientes no infectados (n=97), MDF (48 vs. 38, p=0,02), MELD (22 vs. 19, p=0,01), MELD Na (24,5 vs. 22, p=0,03), MELD 3.0 (25,5 vs. 23, p=0,01), Child–Pugh (11 vs. 10, p=0,001) y ABIC (11 vs. 10; p=0,001). La presencia de DH, como ascitis (78% vs. 46%, p=0,029) y EH (50% vs. 6%, p=0,001), fue más frecuente en pacientes infectados que en pacientes no infectados. Además, los pacientes infectados mostraron una mayor incidencia de ACLF (16,6% frente a 4,1%, p=0,041) que los pacientes no infectados. Las características clínicas completas se muestran en la [Tabla 3](#). A destacar que las infecciones diagnosticadas al ingreso se curaron con antibióticos, por lo que no tuvieron impacto en la supervivencia.

Tabla 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS AL INGRESO, PACIENTES INFECTADOS vs PACIENTES NO INFECTADOS			
VARIABLE	PACIENTES INFECTADOS EN LA ADMISIÓN	PACIENTES NO INFECTADOS EN LA ADMISIÓN	p
	n= 18	n= 97	
Sexo (masculino), n(%)	12 (66,6%)	75 (77,3%)	0,28
Edad, mediana (IQR) P 25-75	45 (41,7- 55,7)	51 (44–58)	0,43
<b>Historial médico</b>			
IMC, mediana (IQR) P 25-75	27,3 (23-31,2)	27,2 (24-31,7)	0,86
Hipertensión arterial, n(%)	5 (28%)	30 (31%)	0,79
Diabetes, n(%)	2 (11%)	13 (13.4%)	0,80

Dislipemia, n(%)	5 (28%)	18 (18,5%)	0,36
Síndrome metabólico, n(%)	2 (11%)	14 (14,4%)	0,70
Obesidad, n(%)	7 (39%)	21 (22%)	0,11
Insuficiencia renal crónica, n(%)	0	4 (4%)	0,91
Historia de descompensación hepática, n(%)	6 (33,3%)	22 (22,6%)	0,33
Hepatitis previa relacionada con el alcohol, n(%)	5 (28%)	18 (18,5%)	0,36
Antibióticos profilácticos, n(%)	1 (5%)	1 (1%)	0,17
<b>Basales</b>			
Diagnóstico de cirrosis hepática, n(%)	16 (88%)	65 (67%)	0,062
Descompensación hepática, n(%)	16 (88%)	48 (49,5%)	<b>0,005</b>
Ascitis, n(%)	14 (78%)	45 (46,4%)	<b>0,029</b>
Encefalopatía hepática, n (%)	9 (50%)	6 (6,2%)	<b>0,001</b>
Sangrado gastrointestinal, n (%)	0	7 (7,2%)	0,25
Lesión renal aguda, n(%)	3 (16,6%)	10 (10,3%)	0,43
ACLF, n(%)	3 (16,6%)	4 (4,1%)	<b>0,041</b>
Puntuación de Maddrey, mediana (IQR) P 25-75	48 (32–68,5)	38 (18–51)	<b>0,022</b>
Puntuación MELD, mediana (IQR) P 25-75	22 (19-25)	19 (15-21)	<b>0,012</b>
Puntuación MELD Na, mediana (IQR) P 25-75	24 (22-29)	22 (19-26)	<b>0,037</b>
Puntuación MELD 3.0, mediana (IQR) P 25-75	25 (25-28)	23 (20-25)	<b>0,013</b>
Puntuación de Child-Pugh, mediana (IQR) P 25-75	11 (11–12)	10 (9–11)	<b>0,011</b>
Bilirrubina sérica (mg/dL), mediana (IQR) P 25-75	9,89 (6,96–16,31)	7,16 (4,53–11,62)	0,084
INR, mediana (IQR) P 25-75	1.8 (1.4–1.95)	1.5 (1.15–1.8)	0,027
Cretinina (mg/dL), mediana (IQR) P 25-75	0,63 (0,55–0,87)	0,67 (0,54–0,88)	0,81
Albúmina (g/dl), mediana (IQR) P25–P75	2,5 (2,3–2,7)	2,8 (2,4–3,2)	<b>0,038</b>
AST (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	140 (88-218)	155 (109-270)	0,19
ALT (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	55 (30-67)	61 (35-90)	0,21
GGT (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	262 (105-639)	720 (250-1627)	<b>0,007</b>
FA (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	210 (155-335)	154 (141-253)	0,17
PCR (mg/dL), mediana (IQR) P 25-75	3 (1,5-9,5)	2,4 (0,9-5,2)	0,31
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L), mediana (IQR) P 25-75	8,2 (5,8–10,7)	10,3 (6,6–13,2)	0,26
Plaquetas 10 <sup>9</sup> /L	112 (65–156)	82 (63–116)	0,17

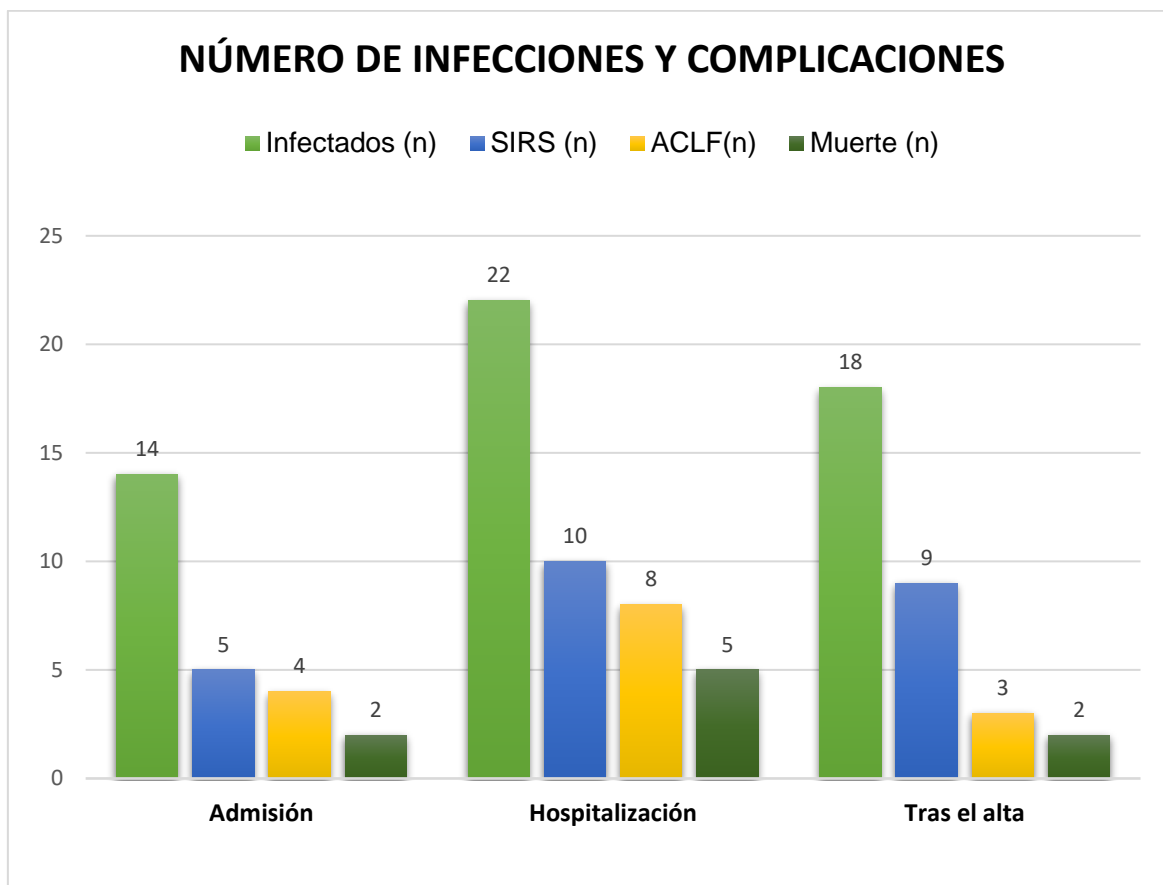
La comparación del curso clínico de los pacientes infectados (ingreso + hospitalización) y no infectados (n=37 vs. n=78) reveló diferencias significativas. Los pacientes infectados (n=37) desarrollaron más casos de DH (62% vs. 28%, p=0,001), especialmente ascitis (43% vs. 23%, p=0,046) y EH (41% vs. 13%, p=0,001), que los pacientes no infectados. También presentaron con mayor frecuencia ACLF (32% vs. 6%, p=0,001), requerimiento de drogas vasoactivas (16% vs. 1,3%, p=0,002) e ingreso en UCI (27% vs. 2,5%, p=0,001). Finalmente, los pacientes con infecciones tuvieron una mayor tasa de mortalidad (6/37, 16% vs. 3/78, 4%; p=0,021) que los pacientes no infectados. En la [Tabla 4](#) se comparan las características clínicas de los pacientes infectados y no infectados. De 37 pacientes descritos, fueron 22 los que se infectaron durante la hospitalización, de ellos 10 tuvieron SRIS asociado a la infección, ocho desarrollaron ACLF y cinco murieron a causa de ACLF ([Figura 2](#)). Estos 22 pacientes tuvieron tasas de incidencia más altas de DH (59% vs. 34,4%, p=0,033) y ACLF (36,3% vs. 9,6%, p=0,002) que los pacientes no infectados durante la hospitalización.

**Tabla 4. BASALES Y COMPLICACIONES, PACIENTES INFECTADOS VS PACIENTES NO INFECTADOS EN HOSPITALIZACIÓN**

	<b>TODOS LOS PACIENTES INFECTADOS EN HOSPITALIZACIÓN</b>	<b>PACIENTES NO INFECTADOS EN HOSPITALIZACIÓN</b>	<b>p</b>
	<b>n=37</b>	<b>n= 78</b>	
Sexo (masculino), n(%)	25 (67,5%)	63 (81%)	0,12
Edad, mediana (IQR) P 25-75	50 (43- 57)	51 (44-58)	0,87
Raza, n(%)	Caucásica, 30 (87%)	Caucásica, 68 (87%)	0,91
<b>BASALES</b>			
Puntuación de Maddrey, mediana (IQR) P 25-75	45 (31,5-61,5)	37 (18-51)	<b>0,020</b>
Puntuación MELD, mediana (IQR) P 25-75	21 (18-25)	18 (15-21)	<b>0,002</b>
Puntuación de Child-Pugh, mediana (IQR) P 25-75	11 (10-12)	10 (9-11)	<b>0,001</b>
Bilirrubina sérica (mg/dL), mediana (IQR) P 25-75	10,4 (5,4-17,5)	6,5 (4,4-10,5)	<b>0,010</b>
INR, mediana (IQR) P 25-75	1,63 (1,4-1,84)	1,48 (1,14-1,80)	<b>0,047</b>
Albúmina (g/dl), mediana (IQR) P25-P75	2,5 (2,3-2,75)	2,8 (2,5-3,4)	<b>0,002</b>
Cretinina (mg/dL), mediana (IQR) P 25-75	0,7 (0,6-1,0)	0,65 (0,53-0,86)	0,45
AST (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	150 (100-228)	150 (103-277)	0,69
ALT (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	57 (30-78)	62 (39-92)	0,11
GGT (UI/L), mediana (IQR) P 25-75	400 (197-791)	748 (256-1741)	<b>0,033</b>
<b>COMPLICACIONES</b>			
Descompensación hepática, n(%)	23 (62%)	22 (28%)	<b>0,001</b>
Ascitis, n(%)	16 (43%)	18 (23%)	<b>0,046</b>
Encefalopatía hepática, n (%)	15 (41%)	10 (13%)	<b>0,001</b>
Sangrado gastrointestinal, n (%)	4 (11%)	5(6,4%)	0,41

Injuria renal aguda, n(%)	6 (16%)	5 (6,4%)	0,095
Inserción de TIPS, n (%)	1 (2,7%)	0	0,70
Soporte vasoactivo	6 (16%)	1 (1,3%)	<b>0,002</b>
UCI, n (%)	10 (27%)	2 (2,5%)	<b>0,001</b>
Insuficiencia hepática aguda sobre crónica, n(%)	12 (32,4%)	5 (6,4%)	<b>0,001</b>
Muerte, n (%)	6 (16%)	3 (4%)	<b>0,021</b>

**Figura 2**



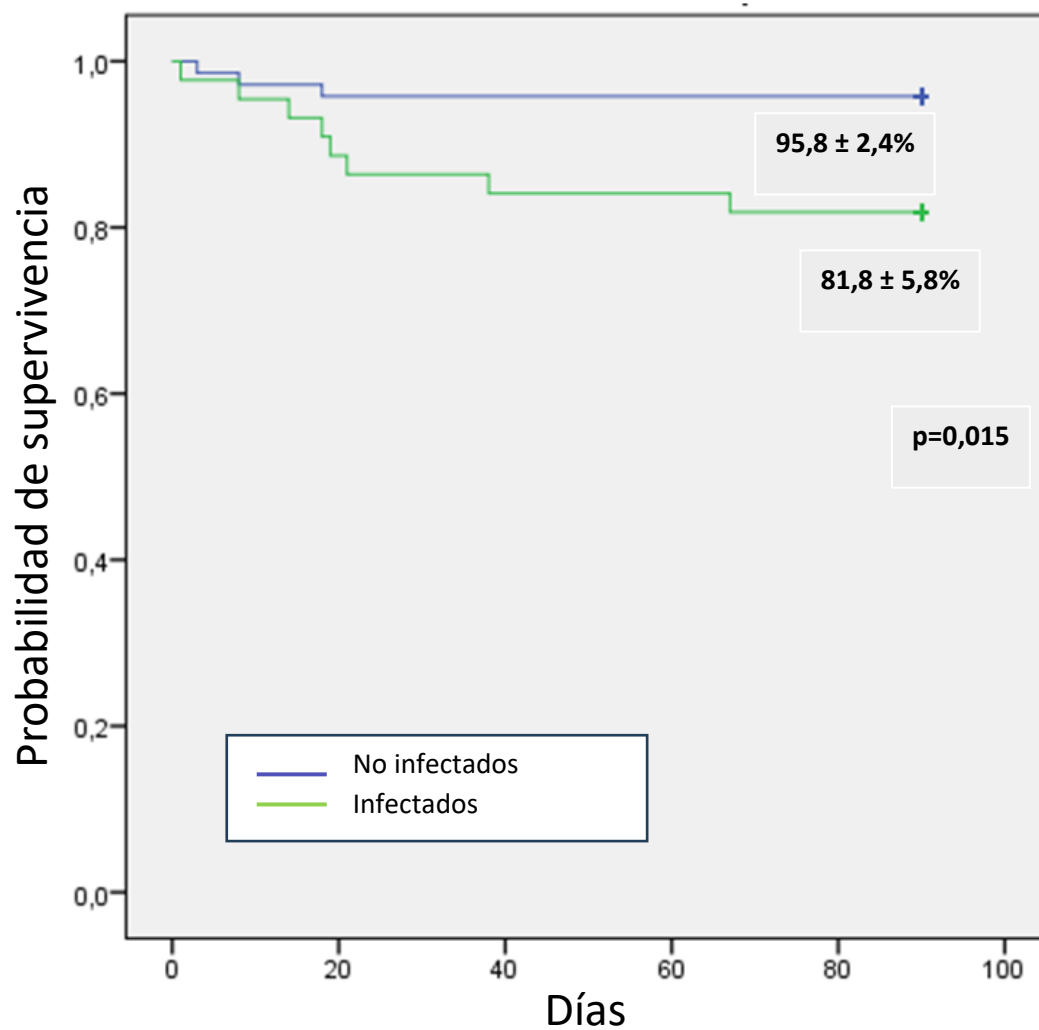
Es importante destacar que no identificamos diferencias significativas en las tasas de incidencia de infecciones o complicaciones hepáticas entre los pacientes tratados con CE y los no tratados con CE durante la hospitalización ([Tabla 5](#)). Después del alta, los pacientes tratados con CE desarrollaron más infecciones (26% vs. 6%,  $p=0,09$ ) y tuvieron una mayor frecuencia de SIRS asociado a infección, en comparación con los pacientes no tratados con CE, pero sin diferencias significativas.

<b>TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES vs PACIENTES NO TRATADOS</b>			
	<b>GRUPO SIN CORTICOIDES</b>	<b>GRUPO CORTICOIDES</b>	<b>p</b>
	<b>n= 49</b>	<b>n= 66</b>	
<b>BASALES</b>			
Hombre, n (%)	36 (73,5%)	51 (77%)	0,63
Mediana de edad (IQR) P 25-75	51 (44-58)	48 (43-56)	0,16
Puntuación de Maddrey, mediana (IQR) P 25-75	34 (18-50)	41 (28-58)	0,27
Puntuación MELD, mediana (IQR) P 25-75	19 (15-22)	19 (16-22)	0,88
Puntuación de Child-Pugh, mediana (IQR) P 25-75	10 (9-11)	10 (9-11)	0,44
Puntuación ABIC, mediana (IQR) P 25-75	7 (6-8)	7 (7-8)	0,26
Hipertensión arterial, n(%)	11 (22%)	24 (36%)	0,10
Diabetes, n(%)	9 (18%)	6 (9%)	0,14
Dislipemia, n(%)	10 (20%)	13 (19%)	0,92
Síndrome metabólico, n(%)	6 (12%)	10 (15%)	0,65
Obesidad, n(%)	10 (20%)	18 (27%)	0,39
Insuficiencia renal crónica, n(%)	0	0	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n(%)	3 (6%)	4 (6%)	0,98
Cardiopatía isquémica, n(%)	2 (4%)	2 (3%)	0,76
Historia de descompensación hepática, n(%)	10 (20%)	18 (27%)	0,39
Hepatitis previa relacionada con el alcohol, n(%)	8 (16%)	15 (24%)	0,46
Antibióticos profilácticos, n(%)	0	2 (3%)	0,21
<b>Complicaciones durante la hospitalización.</b>			
Infecciones, n (%)	9 (18%)	13 (20%)	0,76
Descompensación hepática, n(%)	18 (36%)	27 (40%)	0,65
Ascitis, n(%)	14 (28%)	20 (30%)	0,89
Encefalopatía hepática, n (%)	10 (20%)	15 (22%)	0,73
Hemorragia gastrointestinal, n (%)	2 (4%)	7 (10%)	0,19
Lesión renal aguda, n(%)	7 (14%)	4 (6%)	0,14
Soporte vasoactivo, n (%)	3 (6%)	4 (6%)	0,98
UCI, n (%)	5 (10%)	7 (11%)	0,94
Insuficiencia hepática aguda sobre crónica, n(%)	4 (8%)	13 (20%)	0,08
Muerte, n (%)	4 (8%)	5 (7,5%)	0,92
<b>Tras el alta hospitalaria</b>			
Infecciones, n (%)	3 de 45 (6%)	11 de 61 (18%)	0,08
Número de infecciones, n (%)	3 de 45 (6%)	16 de 61 (26%)	0,09
Muerte, n (%)	1 (2%)	1 (1,5%)	0,82

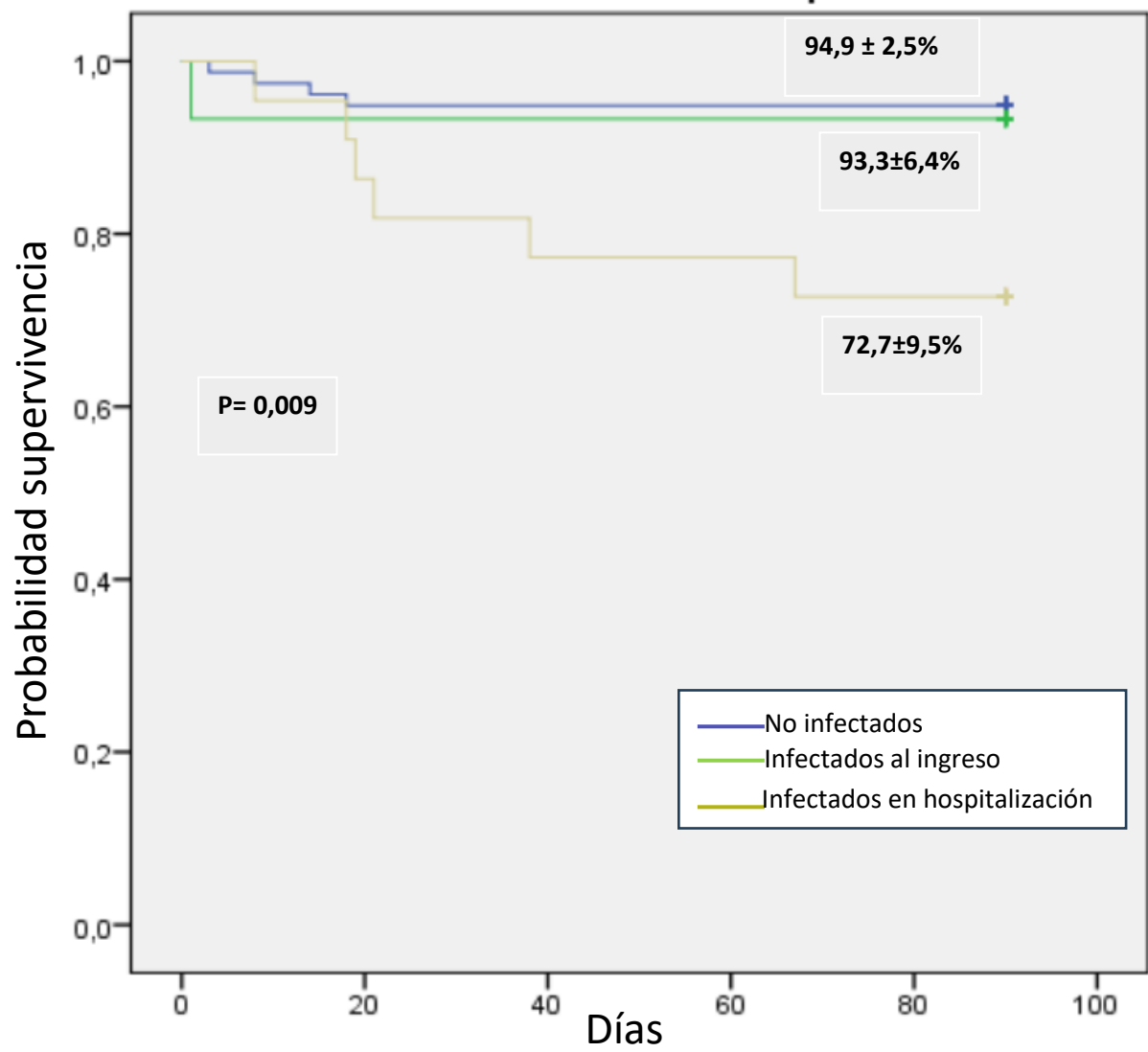
### 6.1.6. Mortalidad

La supervivencia a los 90 días fue mayor en pacientes no infectados (n=71) que en pacientes infectados (n=44) ( $95,8 \pm 2,4\%$  vs.  $81,8 \pm 5,8\%$ ,  $p=0,015$ ; [Figura 3](#)). Los pacientes que se infectaron durante la hospitalización presentaron peor supervivencia ( $72,7 \pm 9,5\%$ ) que los infectados al ingreso ( $93,3 \pm 6,4\%$ ) o los no infectados ( $94,9 \pm 2,5\%$ ) ( $p=0,009$ ; [Figura 4](#)).

**Figura 3. Impacto en la supervivencia según la presencia de infección**



**Figura 4. Impacto en supervivencia según momento de infección**



## 6.2. ESTUDIO 2: EFECTO DE LA RIFAXIMINA EN INFECCIONES, “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” Y MORTALIDAD EN HEPATITIS ALCOHOLICA: ESTUDIO PILOTO (RIFA-AH)

### 6.2.1. Inclusión (baseline)

Se valuó la elegibilidad de 27 pacientes, seis de ellos fueron excluidos por la presencia de infección al ingreso o por falta de confirmación histológica. Finalmente, se incluyeron en el estudio 21 pacientes y se emparejaron por edad y MELD con la cohorte control. ([Esquema 1](#))

En el momento basal no había diferencias significativas entre sus características clínica ni bioquímicas de ambos grupos. ([Tabla 1](#))

**Esquema 1**

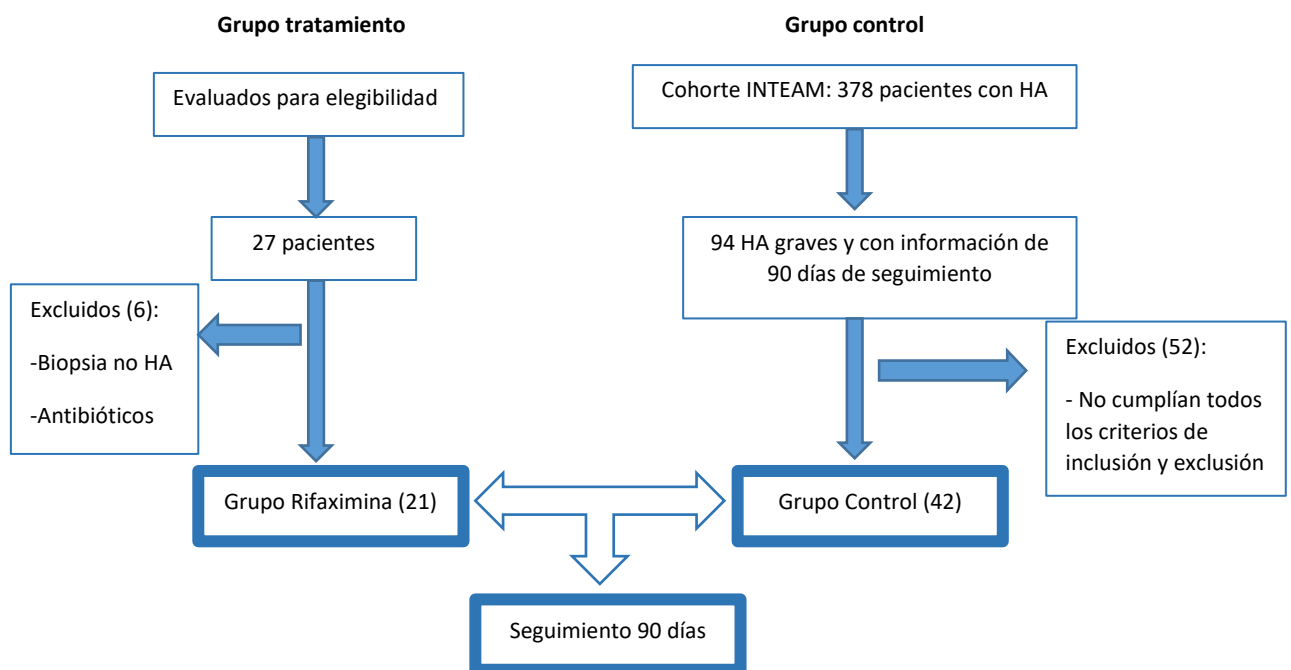


TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES			
Variable	Grupo Rifaximina (n=21)	Grupo Control (n=42)	p
Sexo (Hombres), n(%)	16 (76,2%)	28 (66,7%)	0,72
Edad, mediana (IQR)	55 (46,5–60,0)	53,5 (43–62)	0,89
Maddrey, mediana (IQR) P25–P75	49 (38–62)	49 (41,0–64,7)	0,92
MELD, mediana (IQR)	22 (19–24)	23 (20,7–25,0)	0,24
ABIC, mediana (IQR)	8 (7,4–8,7)	8,6 (7,3–9,1)	0,09
Child–Pugh, mediana (IQR),	9 (9–11)	9 (8–10)	0,78
Hemoglobina (g/dL), mediana (IQR),	10,7 (9,6–13)	11,1 (9,7–12,5)	0,65
Leucocitos (10e9/L), mediana (IQR)	8,1 (5,5–10,3)	10,2 (7–11,8)	0,32
Plaquetas (10e9/L), mediana (IQR)	109 (76–129)	114 (94–161)	0,78
INR, mediana (IQR)	1,69 (1,48–1,98)	1,69 (1,50–1,98)	0,92
Creatinina (mg/dL), mediana (IQR)	0,68 (0,59–0,84)	0,78 (0,6–1,0)	0,92
Bilirrubina (mg/dL), mediana (IQR)	10,22 (10,1–23,0)	15,1 (9,4–22,1)	0,32
Albúmina (g/dL), mediana (IQR)	2,6 (2,3–3,0)	2,9 (2,4–3,1)	0,13

### 6.2.2. Efectos del tratamiento sobre las infecciones

Se reportaron 6 infecciones en el grupo de rifaximina y 26 en el grupo de control. Por tanto, la media de infecciones por paciente fue de 0,29 en el grupo de rifaximina, mientras que en el grupo control fue de 0,62 ( $p=0,049$ ) [Figura 1a](#). En el grupo de rifaximina, 4 de 21 pacientes (19%) desarrollaron al menos una infección durante el período de seguimiento de 90 días, mientras que en el grupo control, hasta 18 de 42 desarrollaron una infección (42,9%) ( $p=0,061$ ). [Figura 1b](#).

Figura 1a

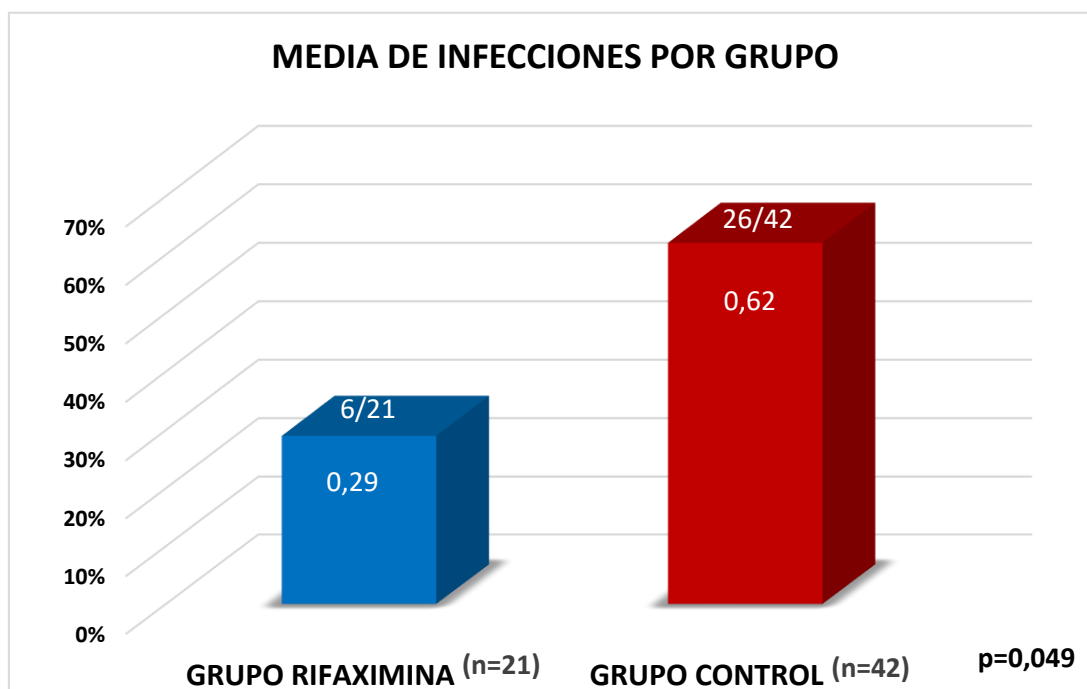
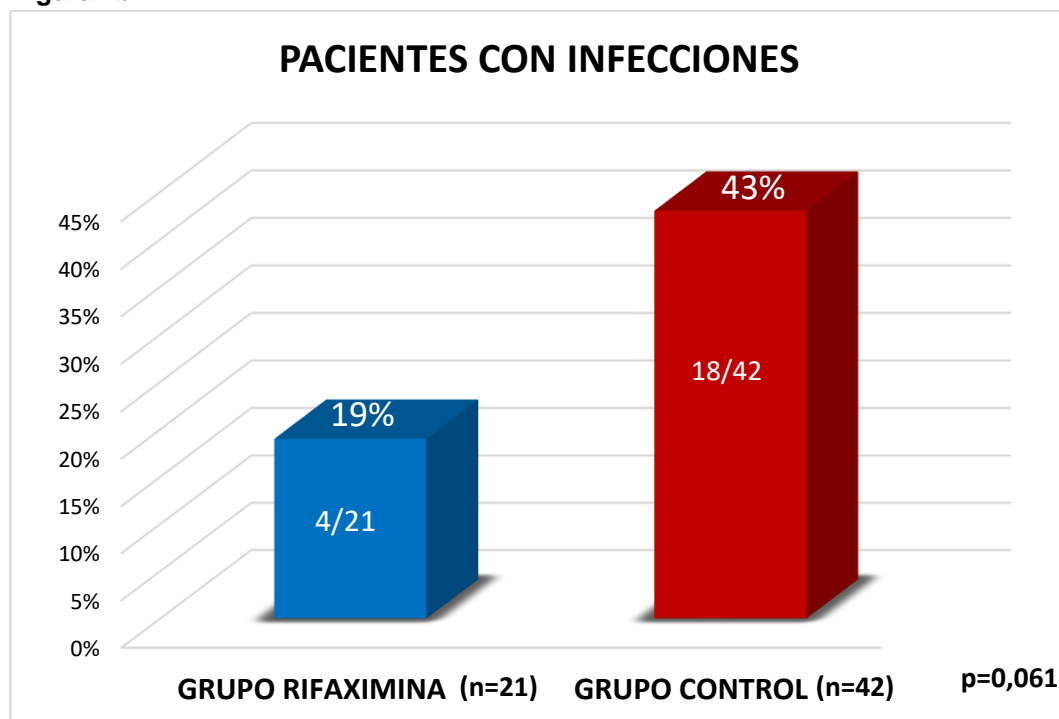


Figura 1b



En el grupo rifaximina hubo seis infecciones en cuatro pacientes, las infecciones incluyeron dos PBE, una ISCV, una ITU, una neumonía y un caso de celulitis (figura 2-a). En cuanto a la gravedad, en el grupo de rifaximina, sólo una infección (16,6%) progresó a sepsis (ISCV por *Candida albicans*) y provocó un empeoramiento del grado ACLF (de grado II a III). Todos los casos fueron tratados con éxito y ninguno de estos pacientes murió a causa de una infección. [Tabla 2.](#)

En el grupo control hubo 26 infecciones en 18 pacientes. El tipo de infección más frecuente fue la ITU (n=7), seguida de la bacteriemia espontánea (n=6), cinco casos de PBE y cinco de neumonía (Figura 2-b). Sorprendentemente, 8 de 26 infecciones (30%) progresaron a sepsis, 2 sepsis se resolvieron sin más complicaciones, mientras que 6 desarrollaron ACLF. [Tabla 2](#)

En la cohorte del grupo de control, siete pacientes desarrollaron ACLF "de novo" además de infección, y dos pacientes mostraron un empeoramiento en el grado del ACLF previo debido a infección, mientras que en el grupo de rifaximina, ningún paciente desarrolló ACLF "de novo" en además de la infección (0 vs. 7  $p=0,047$ ) y sólo un paciente presentó un grado de empeoramiento de ACLF durante la infección. ([Tabla 2](#)). Por lo tanto, el número total de eventos ACLF relacionados con infecciones fue 1 versus nueve ( $p = 0,81$ ).

**Figura 2a**

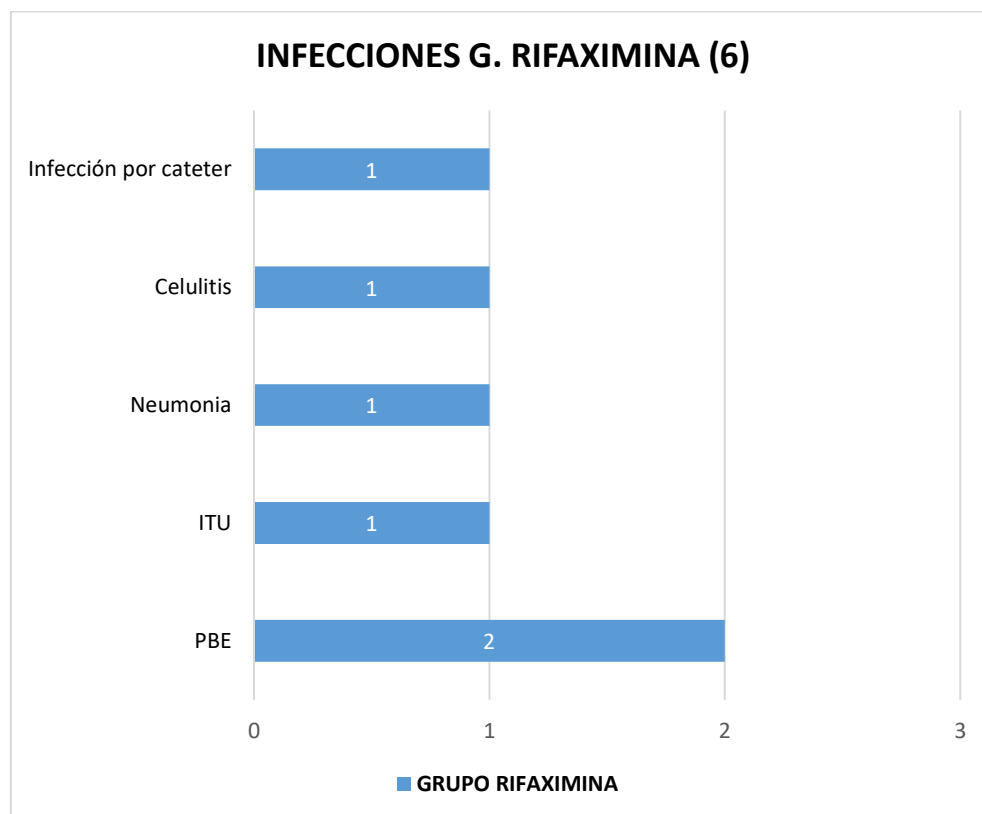


Figura 2b

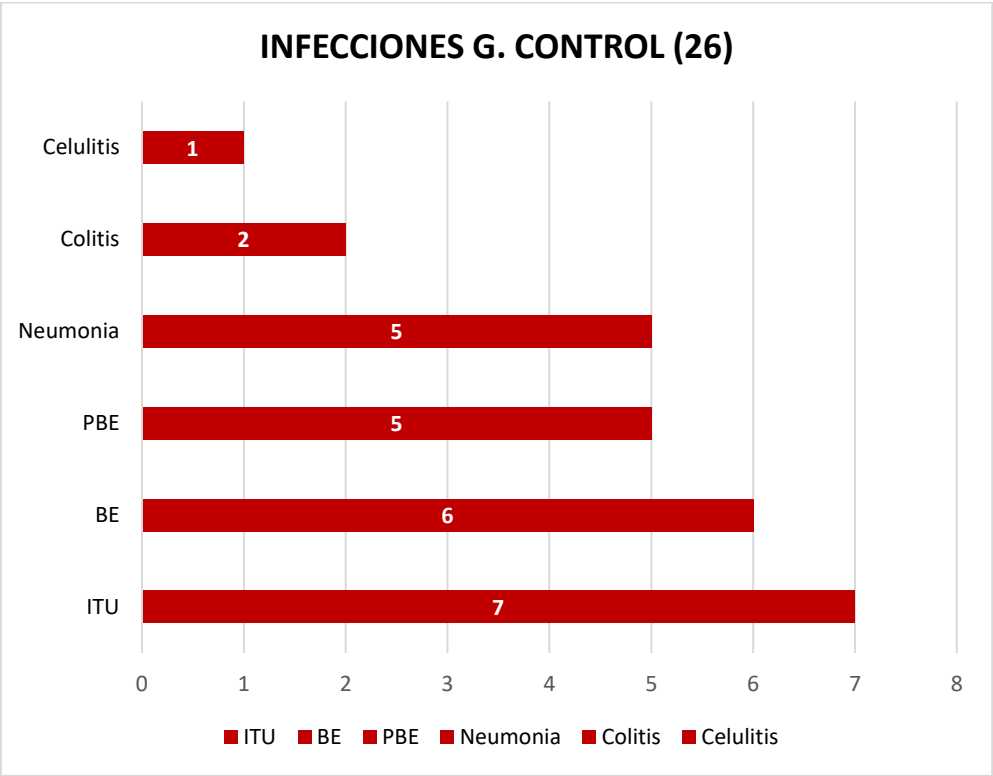
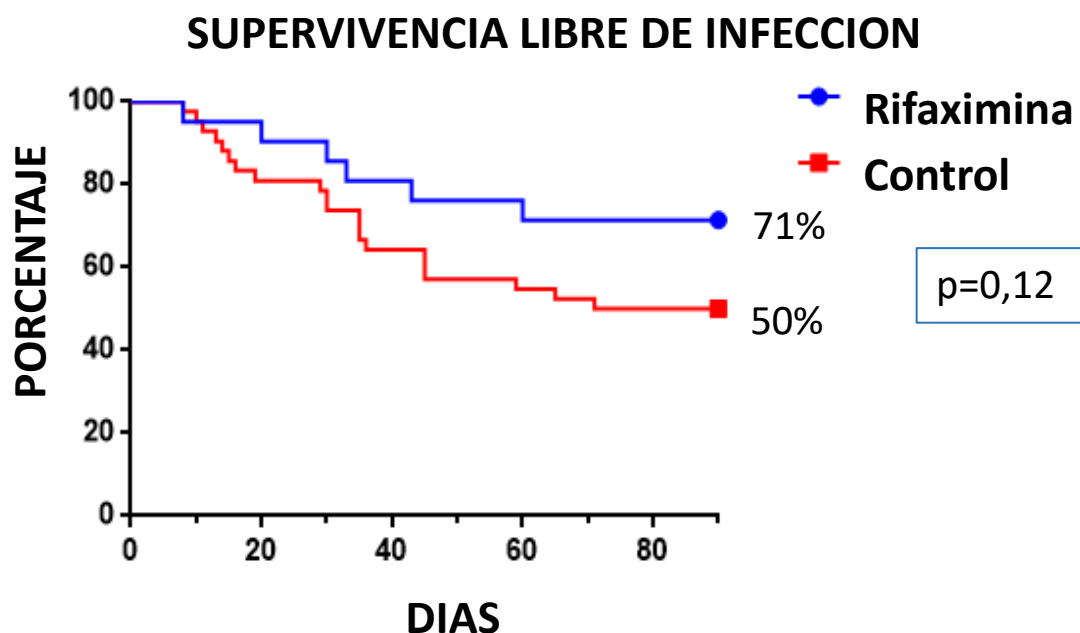


Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DE INFECCIONES							
GRUPO RIFAXIMINA							
Paciente	N° Infecciones	Infección	Microorganismos	Día de la primera infección	Sepsis	ACLF	Muerte por infección
1	1	Neumonía	<i>S. marcescens</i> + <i>K. oxytoca</i>	Día 43	No	No	No
	1	Celulitis	No identificado	Día 60	No	No	No
3	3	PBE	<i>C. albicans</i>	Día 30	Sí	Sí	No
		ITU	<i>C. albicans</i>				
		ISCV	<i>K. oxytoca</i> + <i>E. faecium</i>				
4	1	PBE	<i>S. viridans</i>	Día 8	No	No	No
GRUPO CONTROL							
1	1	PBE	<i>E. faecium</i>	Día 29	Sí	Sí	No
2	1	Pielonefritis	<i>K. pneumoniae</i>	Día 19	No	Sí	No
3	2	Neumonía	<i>P. jirovecii</i>	Día 35	Sí	Sí	Sí
		PBE	<i>E. faecium</i>				
4	1	BE	Bacilo Gram (-)	Día 14	No	No	No
5	2	BE	<i>S. epidermidis</i> + <i>C. perfringens</i>	Día 16	Sí	Sí	Sí
		Neumonía	<i>C. albicans</i>				
6	1	Neumonía	Virus Influenza A	Día 10	Sí	Sí	Sí
7	1	Colitis	<i>C. difficile</i> + <i>S. aureus</i> resistente a vancomicina	Día 71	No	No	No
8	1	BE	<i>E.coli</i>	Día 8	No	No	No
9	2	Colitis	<i>Enterococo sp.</i>	Día 45	No	Sí	No
		ITU	<i>C. albicans</i>				
10	1	Prostatitis	<i>E. coli</i>	Día 11	Sí	No	No
11	2	ITU	<i>E. coli</i>	Día 15	Sí	No	No
		BE	<i>S. aureus</i>				
12	1	ITU	<i>E. cloacae</i>	Día 65	No	No	No
13	1	ITU	<i>K. Oxytoca</i> + <i>E. coli</i>	Día 6	No	No	No
14	1	PBE	No identificado	Día 13	No	Sí	No
15	2	Neumonía	<i>P. jirovecii</i>	Día 35	Sí	Sí	Sí
		PBE	<i>E. faecium</i>				
16	2	BE	Bacilo Gram (-)	Día 59	No	No	No
		ITU	<i>E. coli</i>				
17	3	BE	<i>E. faecium</i>	Día 35	Sí	Sí	Sí
		Neumonía	<i>P. jirovecii</i>				
		PBE	No identificado				
18	1	Celulitis	No identificado	Día 23	No	No	No

A los 90 días, el tiempo medio de supervivencia libre de infección fue mayor en el grupo de tratamiento; fue de 70,6 días (71%) en el grupo de rifaximina versus 57,1 días (50%) en el grupo de control, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,12$ ) (Figura 3).

Figura 3



### 6.2.3. Efectos del tratamiento en complicaciones relacionadas con el hígado

Durante el seguimiento, se informaron 9 complicaciones no infecciosas en 5 pacientes (23,8%) dentro del grupo de rifaximina. En el grupo control se notificaron 53 complicaciones no infecciosas en 23 pacientes (54,7%). El número total de complicaciones por paciente en el grupo de tratamiento fue de 0,43, mientras que el número de complicaciones por paciente en el grupo de control fue de 1,26. ( $p=0,010$ ). La complicación no infecciosa más frecuente dentro del grupo de rifaximina fue la ascitis ( $n=3$ ), que representa un tercio de las complicaciones. Sólo un paciente del grupo de rifaximina desarrolló un ACLF "de novo" no relacionado con un episodio infeccioso, y sólo un paciente desarrolló EH leve. En el grupo control, la EH fue la complicación más frecuente ( $n=14$ ), representando el 26,4% de las complicaciones, seguida del desarrollo de ACLF ( $n=10$ ), representando el 18,8%. Sólo un paciente del grupo de rifaximina presentó hemorragia gastrointestinal, mientras que 6 pacientes de la cohorte de control presentaron hemorragia gastrointestinal. (Tabla 3).

TABLA 3. COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS GRUPO RIFAXIMINA					
Paciente	ACLF a la admisión	Resolución ACLF	Complicaciones durante el seguimiento	Número de complicaciones	Muerte
1	No		No	0	Sí
2	No		Hemorragia gastrointestinal. ACLF 2 (Hepático y cerebral).	3	Sí
3	ACLF 2 (Hepático y coagulación)	No	Progreso a ACLF 3a por fallo renal. EH leve	2	No
4	No		Ascitis	1	No
5	No		No	0	Sí
6	ACLF 1 (Hepático)	Sí	Ascitis	1	No
7	No		Ascitis LRA	2	No
GRUPO CONTROL					
1	ACLF 2 (Hepático y renal)	No	Ascitis EH leve	2	No (THO)
2	No		ACLF 2 (Hepático y coagulación) Hemorragia gastrointestinal	3	Sí
3	No		HE leve ACLF 2 (Hepático y renal)	3	Sí
4	No		Hemorragia gastrointestinal (masiva) LRA	2	Sí
5	ACLF 2 (Hepático y coagulación)	No	Progreso a ACLF 3b por fallo cerebral y renal	2	Sí
6	No		Hemorragia gastrointestinal EH leve ACLF 1 (Hepático)	3	Sí
7	ACLF 2 (Hepático y renal)	No	No	0	Sí
8	No		Ascitis ACLF 3 (Renal, respiratorio y cerebral)	4	Sí
9	No		EH severa	1	No
10	No		ACLF 2 (Hepático y respiratorio)	2	Sí
11	No		ACLF 3a (Hepático, respiratorio y cerebral)	3	Sí
12	No		EH leve Ascitis	2	No
13	No		ACLF 1 (Renal)	1	No
14	ACLF <sup>†</sup> 1 (Hepático)	No	Progreso a ACLF 2 por fallo renal	1	No (THO)
15	No		Ascitis	1	No
16	ACLF <sup>†</sup> 1 (Hepático)	Sí	EH grave	1	No
17	No		EH grave	1	No

18	No		EH leve Hemorragia gastrointestinal Ascitis	3	No
19	ACLF 2 (Hepático y renal)	No	Ascitis EH leve Hemorragia gastrointestinal	3	Sí
20	No		ACLF 2 (Hepático y renal)	2	Sí
21	No		Ascitis ACLF 3a (Hepático, renal y cerebral)	4	Sí
22	No		Ascitis	1	No
2	No		Ascitis Hemorragia gastrointestinal ACLF 3b (Hepático, renal, respiratorio y circulatorio)	6	Sí
24	No		EH leve Ascitis	2	No

#### 6.2.4. Impacto sobre las pruebas de función hepática

Se compararon los niveles medios de bilirrubina y las puntuaciones MELD al inicio y a los 7, 30, 60 y 90 días entre los grupos, y solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de bilirrubina el día 60 entre los grupos de rifaximina y control ( $p = 0,023$ ). Los cambios en los niveles de bilirrubina y las puntuaciones MELD durante el seguimiento a los 7, 30, 60 y 90 días se muestran en la [Figura 4a y 4b](#). Finalmente, evaluamos la respuesta a los CE utilizando la puntuación de Lille en el grupo de rifaximina y encontramos que el 76% respondieron (16/21), mientras que en el grupo control encontramos un 61% de respondedores (26/42); las diferencias entre grupos no fueron significativas.

Figura 4a

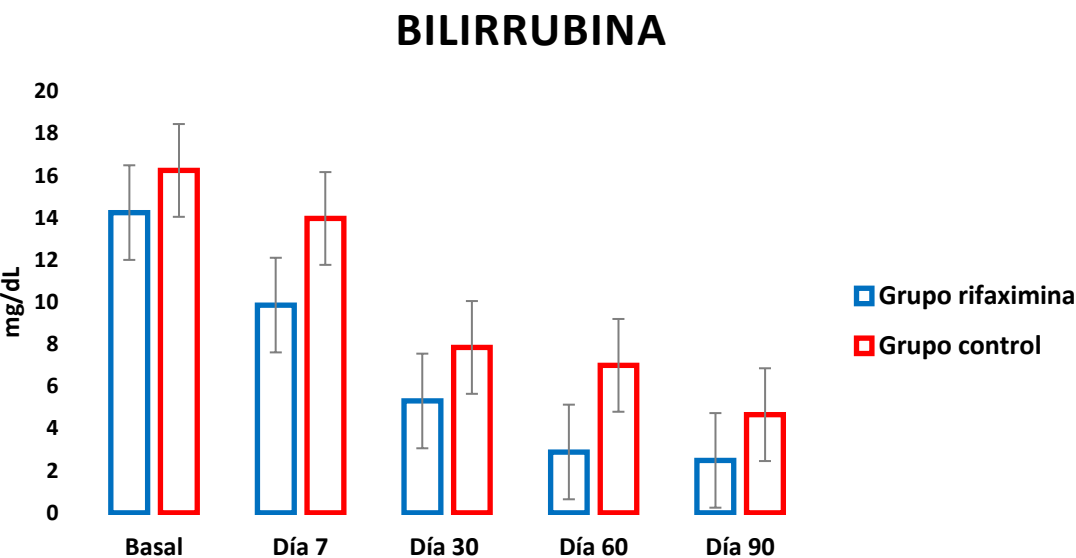
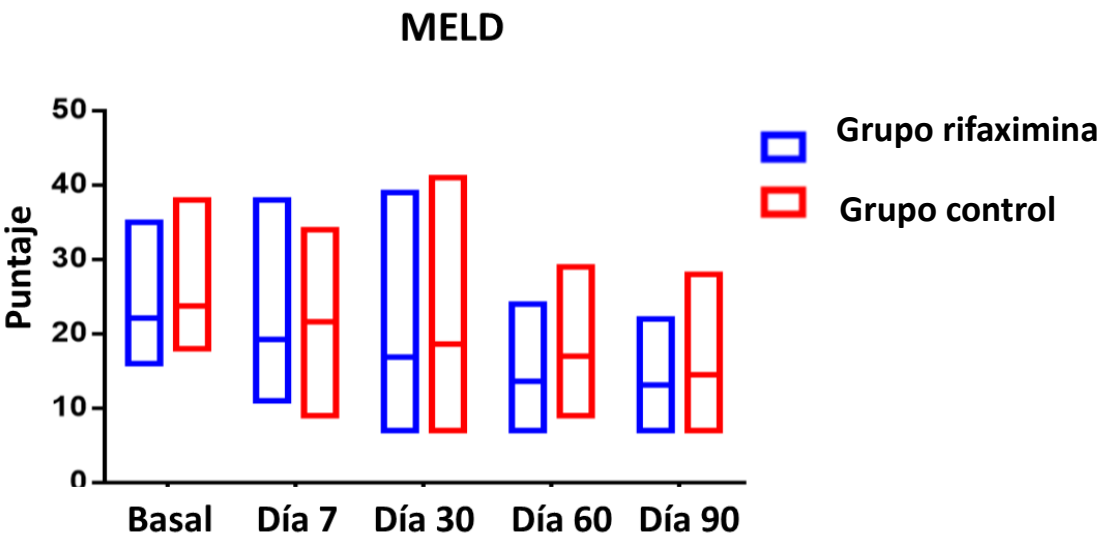


Figura 4b



### 6.2.5. Mortalidad

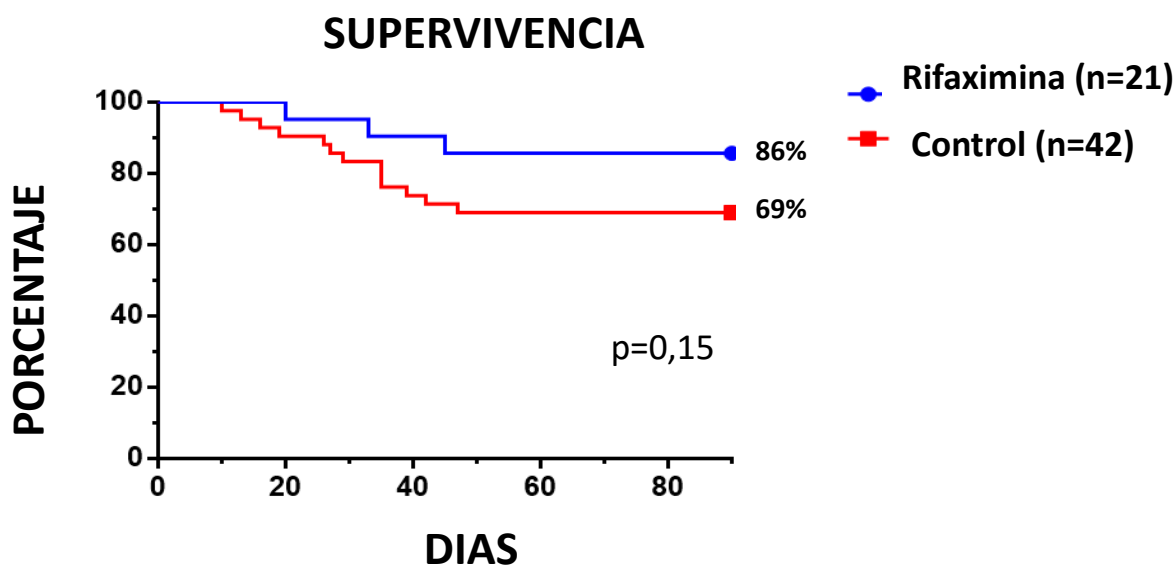
Tres de 21 pacientes (14,2%) murieron durante el seguimiento en el grupo de rifaximina de la siguiente manera: un paciente murió debido a un hematoma cerebral relacionado con linfoma, otro paciente murió debido a ACLF relacionado con la HA grave y el otro paciente se suicidó.

En el grupo control, 13 de 42 pacientes (30,9%) fallecieron durante el seguimiento, así: 11 pacientes de ACLF (nueve desarrollaron ACLF de novo), otro paciente falleció por hemorragia digestiva masiva y el último falleció por insuficiencia hepática sin criterios ACLF (Tabla 3).

De destacar que 8 pacientes del grupo de control que murieron tuvieron una infección previa (en cinco, la ACLF provocada por la infección resultó en la muerte), mientras que en el grupo rifaximina ninguno murió debido a una infección o complicaciones derivadas de esta. La mortalidad relacionada con el hígado (excluyendo el suicidio) fue mayor en el grupo de control (13 vs. 2) ( $p=0,060$ ).

La supervivencia actuarial media a los 90 días fue de 80,7 días en el grupo de tratamiento y de 71,7 días en el grupo control, sin diferencias significativas; las tasas de supervivencia fueron del 85,7% en el grupo de tratamiento frente al 69% en el grupo de control ( $p = 0,15$ ) (Figura 5). Tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia media sin trasplante de hígado.

Figura 5



### 6.2.6. Eventos adversos reportados

Se informaron un total de 25 eventos adversos en 14 pacientes. Once fueron eventos adversos graves (EAG). Sin embargo, ninguno de los EAG fue relacionado con el uso de rifaximina. De los 14 eventos adversos restantes catalogados como no graves, sólo 5 de estos eventos adversos en cuatro pacientes fueron relacionados con la rifaximina. En cuanto a la causalidad con la rifaximina, fueron registrados cuatro eventos adversos como posiblemente relacionados (dolor mesogástrico leve, prurito leve, diarrea moderada e hiponatremia moderada), y solo uno fue registrado como poco probable (hematoma moderado de la pared abdominal). Finalmente, destacar que hubo “restitutio ad integrum” en los cinco casos, y en ningún caso se suspendió la rifaximina durante el estudio (Tabla 4).

Tabla 4. Eventos adversos relacionados				
Evento	Intensidad	Grave	Causalidad	Resuelto
Prurito	Leve	No	Posible	Sí
Hiponatremia	Moderado	No	Posible	Sí
Hematoma abdominal	Moderado	No	Improbable	Sí
Diarrea	Moderado	No	Posible	Sí
Dolor mesogastrio	Leve	No	Posible	Sí

## 7. DISCUSIÓN

## **7. DISCUSIÓN**

### **7.1. ESTUDIO 1: CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL: REVISIÓN DE UNA COHORTE 2016 A 2021**

En nuestra cohorte identificamos 69 IB en 44 pacientes, la incidencia de infección al alta hospitalaria fue del 32,2%, llegando 38,2% a los 90 días de seguimiento. Al ingreso, el 15,6% de los pacientes presentaban infecciones, mientras que el 19,1% desarrolló infecciones durante la hospitalización. Estas incidencias fueron menores que la reportadas en estudios anteriores de grandes cohortes de pacientes, Parker et al. (39) informó una incidencia global del 49%, mientras que Louvet et al. (42) y Michelena et al. (82) informaron tasas de incidencia de infección al ingreso de 25,6% y 23,1%, respectivamente, y sobre la incidencia de infección durante hospitalización del 23% y el 43,8%, respectivamente. La incidencia de infecciones hospitalarias en nuestro estudio (19,1%) fue considerablemente similar a la observada en un metaanálisis realizado por Hmoud et al. (44) quienes informaron que el 20% de los pacientes con HA tratados con CS desarrollaron infecciones hospitalarias, en cambio, en el estudio STOPAH (41) sólo el 10% de los pacientes se infectaron durante la hospitalización; no obstante, esas infecciones representaron el 24% de las muertes en el estudio. Por lo tanto, aunque hay diferencias en porcentajes está claro que la incidencia de infecciones al ingreso, durante la hospitalización y seguimiento no es desdeñable y que estas condicionan el curso clínico.

En relación al lugar y tipo de infecciones, hemos observado que las infecciones predominantes al ingreso fueron infecciones del tracto respiratorio inferior (7/20) y celulitis (7/20). Ambos representan ubicaciones frecuentes de infecciones ambulatorias en pacientes con enfermedad hepática crónica. Durante la hospitalización ha destacado la infección respiratoria de vías bajas, seguidas de BE y PBE, infecciones asociadas a pacientes con enfermedad hepática descompensada, coincidiendo con otros estudios (83). La aparición de éstas es atribuible no sólo a un deterioro inmunológico de los pacientes con HA, pero también a la hospitalización, estancia hospitalaria prolongada y presencia de DH. La ascitis y la EH predisponen a las infecciones: la ascitis a la PBE y la EH a las infecciones del tracto respiratorio inferior (aspiración). Además, los efectos mecánicos secundarios sobre la función respiratoria debidos a la ascitis abdominal o al hidrotórax predisponen a los pacientes a la infección pulmonar (39).

Identificamos a las bacterias responsables en el 51% de las infecciones mediante cultivo, lo que muestra coherencia con un gran estudio multinacional (39) que identificó las bacterias causantes en el 53 % de las infecciones. Encontramos proporciones similares de bacterias gramnegativas y grampositivas (50%). Generalmente, las bacterias grampositivas predominaron

en las infecciones de la piel, vías respiratorias y en sangre (relacionadas con el catéter), mientras que las bacterias gramnegativas predominaron en las ITU y en ascitis (PBE). En nuestro estudio, los cocos grampositivos más frecuentes fueron *S. aureus* y *S. epidermidis*, mientras que las bacterias gramnegativas predominantes fueron *E. coli* y *K. pneumoniae*. A diferencia de estudios previos (84) en los que se identificó *Enterococcus* como el patógeno más frecuente, en nuestro estudio solo fue aislada en tres pacientes. Cabe destacar que en nuestro centro encontramos una baja incidencia de OMR (14%) y solo una infección fúngica por *Candida albicans* asociada a otra infección bacteriana (ISCV). Esto puede ser reflejo de un uso razonado de los antibióticos en nuestro centro, siguiendo las recomendaciones de su uso en las salas de hospitalización y UCI (85,86).

En nuestro estudio, los pacientes con infecciones en la hospitalización tuvieron peor pronóstico dado que presentaron mayor número de DH y menor supervivencia. Es destacable que la infección favoreció el desarrollo de ACLF en pacientes con HA. ACLF se asocia con un alto riesgo de muerte a corto plazo debido a un proceso inflamación sistémica intensa que con frecuencia se asocia insuficiencia orgánica única o múltiple (46,50). En nuestro estudio, la coexistencia de infección y HA indujo una alta tasa (32%) de ACLF con un curso grave y necesidad de ingreso en UCI. De hecho, de 22 pacientes infectados durante la hospitalización, ocho (36,4%) desarrollaron ACLF y cinco murieron. Teniendo en cuenta las implicaciones pronósticas del ACLF, este es un hallazgo importante. La mayoría de los estudios anteriores no consideraron la presencia de ACLF porque el síndrome aún no se había definido ni utilizado.

El hecho de que las infecciones desarrolladas durante hospitalización tengan el peor valor pronóstico sugiere la posibilidad de considerar el uso de profilaxis antibiótica al ingreso como se ha descrito en estudio previo realizado de rifaximina como tratamiento adicional al tratamiento estándar con corticosteroides (87).

El estudio tuvo algunas limitaciones, en primer lugar, aunque recopilamos datos de todos los eventos clínicos, los datos bioquímicos se recopilaron solo al inicio. En segundo lugar, nos faltó información posterior al alta hospitalaria, ya que solo se registraron infecciones y muerte. Por lo tanto, no se disponía de información bioquímica para evaluar puntuaciones de scores pronóstico u otras complicaciones hepáticas. Finalmente, no obtuvimos información concreta sobre el consumo de alcohol tras el alta (recaídas).

## 7.2. ESTUDIO 2: EFECTO DE LA RIFAXIMINA EN INFECCIONES, “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” Y MORTALIDAD EN HEPATITIS ALCOHOLICA: ESTUDIO PILOTO (RIFA-AH)

En el presente estudio piloto, la administración de rifaximina se asoció significativamente con un menor número de infecciones y complicaciones hepáticas en comparación con una cohorte recopilada de forma prospectiva. Asimismo, se observó una menor tasa de mortalidad, pero sin alcanzar significación estadística.

Aunque el estudio no tuvo suficiente poder estadístico debido al tamaño de la muestra, se logró el objetivo en la disminución esperada de infecciones dentro del grupo de rifaximina. De forma llamativa, sólo una infección se relacionó con la translocación bacteriana (SBP). En cambio, en el grupo control se registraron 10 infecciones relacionadas con la translocación bacteriana (cinco PBE, cuatro casos de BE y un caso de colitis por *Clostridium difficile*). Estos resultados apoyan la hipótesis de que la rifaximina previene la translocación de bacterias desde el tracto gastrointestinal en pacientes con HA. (73,75)

Otro hallazgo relevante fue el menor número significativo de complicaciones no infecciosas, DH y desarrollo de ACLF en el grupo de rifaximina. Esta evidencia apoya la hipótesis de que la rifaximina podría ejercer otros efectos beneficiosos además de sus efectos antimicrobianos, como se describió previamente (70,88). De hecho, el alcohol ejerce toxicidad directa sobre el hígado y promueve la disbiosis intestinal, lo que favorece la disfunción hepática, cambia la composición y biodiversidad de la microbiota, lo que aumenta los niveles de endotoxina y otras sustancias tóxicas (34). Estos cambios promueven translocación de productos microbianos y no microbianos, provocando así una respuesta mediada por PAMP que facilita el SIRS asociado con la HA grave. En ese sentido, la rifaximina podría actuar sobre el SIRS asociado mediante la modulación del microbioma previniendo la translocación bacteriana y la endotoxemia.(89)

Una limitación del estudio fue el bajo número de pacientes incluidos, es decir, no se alcanzó el tamaño de muestra previsto porque los rigurosos criterios de inclusión y exclusión complicaron el reclutamiento. Otra limitación fue la comparación con una cohorte histórica de pacientes de otros países, dado que la susceptibilidad a las infecciones entre grupos puede diferir según la epidemiología geográfica y las políticas locales sobre el uso de antibióticos. Estos factores podrían haber impactado la relevancia clínica de los hallazgos reportados. Es importante señalar que la cohorte de control estuvo compuesta exclusivamente por pacientes de centros académicos y la fuente de ingreso fue la sala de urgencias, al igual que el grupo de estudio. (90)

En resumen, en este estudio piloto, el uso de rifaximina como terapia complementaria a la terapia estándar para la HA grave se asoció con un menor número de infecciones y DH, asimismo, una tendencia hacia tasas más bajas de ACLF y mortalidad. También se observó una mejora en los marcadores

bioquímicos (bilirrubina y MELD). Los resultados prometedores obtenidos sugieren que se justifican estudios más amplios para validar la descontaminación intestinal en la HA grave.

### **7.2.1 Adenda**

Después de haberse publicado el artículo, se publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que ha estudiado el efecto de los antibióticos profilácticos en la HA grave, en concreto fue estudiado el antibiótico oral sistémico amoxiciclina-clavulánico combinado con prednisolona. En el estudio liderado por Louvet A et al. (91), cuyo objetivo principal fue valorar la supervivencia a 60 días, no se observó una mejoría de la supervivencia en los pacientes con el tratamiento de estudio. Sin embargo, significativamente los pacientes tratados presentaron un menor número de infecciones durante el seguimiento. Como limitaciones del estudio los autores destacan que el número de pacientes incluidos fue menor al calculado que se traduciría en una falta de poder estadístico, por otro lado, las infecciones y el curso de estas no fue evaluado estrictamente, finalmente la adherencia del tratamiento no fue óptima por interrupciones durante el estudio.

Un metaanálisis (92) sobre el uso profiláctico de rifaximina en la HA, publicado posteriormente a nuestro artículo, que ha incluido el análisis de dos ensayos clínicos el nuestro de casos y controles, describen que el uso de rifaximina fue asociado a un menor número de infecciones durante el seguimiento en los pacientes tratados, pero sin impacto en la supervivencia. Se concluye sobre la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño son necesarios en pacientes más homogéneos con uso de CE para clarificar el rol de la rifaximina.

Se encuentra pendiente de publicación otro metaanálisis sobre profilaxis antibiótica en HA, que ha incluido seis estudios. Los resultados muestran que la administración de antibióticos profilácticos reduce el número de infecciones y EH, pero sin mejorar la supervivencia ni prevención de LRA. Por lo que se recomienda su uso de forma individualizada para obtener mejor beneficio (93).

## 8.CONCLUSIONES

## **8. Conclusiones**

- En nuestro medio la incidencia de IB en pacientes con HA continúa siendo frecuente, y se presentaron en un 38% de los pacientes; las más graves tuvieron un origen respiratorio.
- La presencia de infecciones adquiridas durante la hospitalización se asocia a más complicaciones hepáticas, incluyendo ACLF y menor supervivencia. Ello no ocurre en aquellas infecciones identificadas en el momento del ingreso hospitalario, que presentaron buena evolución.
- El uso de rifaximina como profilaxis añadida al tratamiento estándar con CE en la HA grave disminuye el número de infecciones, DH y el desarrollo de ACLF ligado a infecciones.
- Los pacientes que recibieron rifaximina mostraron una tendencia a mejoría de la función hepática y una mayor supervivencia.

## 9.LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

## **9. Líneas futuras de investigación**

Como resultados de nuestros estudios se abre una puerta para el desarrollo de ensayos clínicos que validen el resultado de nuestro estudio piloto de uso de rifaximina en la HA grave. Creemos que los antibióticos no absorbibles, como la rifaximina, al tener un efecto adicional sobre los mecanismos favorecedores de la HA mediante una modulación de la respuesta inflamatoria sistémica, deben seguir estudiándose para mejorar la evolución de dicha patología. Asimismo, otras sustancias, no necesariamente antibióticos, que actúen sobre la mucosa intestinal, microbiota y modulación de la respuesta inflamatoria sistémica podrían ser estudiados (ej: Yaq-001) (94) para mejorar el pronóstico en la HA.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## **10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Bataller R, Cabezas J, Aller R, Ventura-Cots M, Abad J, Albillos A, et al. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. *Gastroenterol Hepatol*. 2019; 42(10):657–76.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018; 69(1):154-81.
3. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
4. Sacks JJ, Gonzales KR, Bouchery EE, Tomedi LE, Brewer RD. 2010 National and State Costs of Excessive Alcohol Consumption. *Am J Prev Med*. 2015; 49(5):e73–e79.
5. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020; 71(1):306–33.
6. Schulz P, Shabbir R, Ramakrishnan S, Asrani SK. Acute Alcohol-Associated Hepatitis in the COVID-19 Pandemic — a Structured Review. *Curr Transplant Rep*. 2022; 9(4):227–39.
7. Prado V, Caballería J, Vargas V, Bataller R, Altamirano J. Alcoholic hepatitis: How far are we and where are we going?. *Ann Hepatol*. 2016;15(4):463–73.
8. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*. 2021; 326(2):165–76.
9. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol*. 2011; 54(4):760-4.
10. Sahlman P, Nissinen M, Pukkala E, Färkkilä M. Incidence, survival and cause-specific mortality in alcoholic liver disease: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(8):961-6.
11. Yamazaki T, Schnabl B. Acute alcohol-associated hepatitis: Latest findings in non-invasive biomarkers and treatment. *Liver Int*. 2023 May 15 [Epub ahead of print].
12. Duan Y, Llorente C, Lang S, Brandl K, Chu H, Jiang L, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019; 575(7783):505–11.

13. Grander C, Adolph TE, Wieser V, Lowe P, Wrzosek L, Gyongyosi B, et al. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut*. 2018; 67(5):892–902.
14. Hsu CL, Schnabl B. The gut–liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21(11): 719–33.
15. Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. *New Engl J Med*. 2022; 387(26):2436–48.
16. Rachakonda V, Gabbert C, Raina A, Li H, Malik S, Delany JP, et al. Stratification of risk of death in severe acute alcoholic hepatitis using a panel of adipokines and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014; 38(11):2712–21.
17. Kasper P, Lang S, Steffen HM, Demir M. Management of alcoholic hepatitis: A clinical perspective. *Liver Int*. 2023; 43(10):2078–95.
18. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients with Alcoholic Hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016; 150(4):785–90.
19. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: Mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(4):231–42.
20. Arab JP, Arrese M, Singal AK. Diagnosis of Alcohol-Associated Hepatitis: When Is Liver Biopsy Required?. *Clin Liver Dis*. 2021; 25(3):571–84.
21. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1231-9.
22. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(2):175–94.
23. WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978; 75(2):193-9.
24. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005; 41(2):353–8.
25. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(11):2747-56.
26. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005; 54(8):1174–9.

27. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O'Grady J, et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(2):398-406.
28. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, Abraldes JG, Cruz-Lemini M, Thursz MR, et al. The MELD Score Is Superior to the Maddrey Discriminant Function Score to Predict Short-Term Mortality in Alcohol-Associated Hepatitis: A Global Study. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117(2):301–10.
29. Díaz LA, Fuentes-López E, Ayares G, Idalsoaga F, Arnold J, Valverde MA, et al. MELD 3.0 adequately predicts mortality and renal replacement therapy requirements in patients with alcohol-associated hepatitis. *JHEP Reports*. 2023; 5(8):100727.
30. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007; 45(6):1348–54.
31. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19(2):112–34.
32. Vergis N, Khamri W, Beale K, Sadiq F, Aletrari MO, Moore C, et al. Defective monocyte oxidative burst predicts infection in alcoholic hepatitis and is associated with reduced expression of NADPH oxidase. *Gut*. 2017; 66(3):519–29.
33. Otero Sanchez L, Karakike E, Njimi H, Putignano A, Degré D, Hites M, et al. Clinical course and risk factors for infection in severe forms of alcohol-associated liver disease. *Hepatology*. 2021; 74(5):2714-24.
34. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Changes in the intestinal microbiome and alcoholic and nonalcoholic liver diseases: causes or effects?. *Gastroenterology*. 2016; 150(8):1745-55.
35. Duddempudi AT. Immunology in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012; 16(4):687–98.
36. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009; 50(2): 638–44.
37. Voican CS, Perlemuter G, Naveau S. Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in alcoholic hepatitis: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35(6-7):465–74.
38. Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015; 62(3):762–72.

39. Parker R, Im G, Jones F, Hernández OP, Nahas J, Kumar A, et al. Clinical and microbiological features of infection in alcoholic hepatitis: an international cohort study. *J Gastroenterol*. 2017; 52(11):1192–200.
40. Chan C, Levitsky J. Infection and alcoholic liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016; 20(3):595–606.
41. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015; 372(17):1619–28.
42. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009;137(2):541–8.
43. Vergis N, Atkinson SR, Knapp S, Maurice J, Allison M, Austin A, et al. In patients with severe alcoholic hepatitis, prednisolone increases susceptibility to infection and infection-related mortality, and is associated with high circulating levels of bacterial DNA. *Gastroenterology*. 2017; 152(5):1068-77.
44. Hmoud BS, Patel K, Bataller R, Singal AK. Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: A meta-analysis of randomized trials. *Liver Int*. 2016; 36(5):721–8.
45. Vergis N, Atkinson SR, Thursz MR. Assessment and management of infection in alcoholic hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2020; 40(1):11–9.
46. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015; 62(1 suppl):131-43.
47. Solé C, Solà E. Update on acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41(1):43–53.
48. Mezzano P. Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) ¿qué es, que sabemos y hacia dónde vamos? *Gastroenterol. latinoam*. 2018; 29(1):16-20
49. Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2024; 166(4):588-604.
50. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021; 74(5):1097–108.
51. Babineaux MJ, Anand BS. General aspects of the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2011; 3(5):125–9.

52. Garcia-Saenz-De-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, Chavez-Araujo R, Prado V, De Lourdes Candolo-Martinelli A, et al. A Day-4 Lille model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(2):306–15.
53. Morgan TR. Corticosteroids can be used to treat alcoholic hepatitis after a recent upper gastrointestinal bleed. *J Hepatol*. 2015; 62(4):759–60.
54. Villagrasa A, Hernández-Gea V, Bataller R, Giráldez Á, Procopet B, Amitrano L, et al. Alcohol-related liver disease phenotype impacts survival after an acute variceal bleeding episode. *Liver Int*. 2023; 43(7):1548–57.
55. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. *Gastroenterology*. 2018; 155(2):458-68.
56. Adekunle AD, Adejumo A, Singal AK. Therapeutic targets in alcohol-associated liver disease: progress and challenges. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 May 10; 16:17562848231170946.
57. Sarin SK, Sharma S. Predictors of steroid non-response and new approaches in severe alcoholic hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2020; 26(4):639–51.
58. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver Transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011; 365(19):1790-800.
59. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):422-30.
60. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, Vanlemmens C, Moirand R, Féray C, et al. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(5):416-25.
61. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014; 60(6):1310-24.
62. Piano S, Angeli P. Bacterial infections in cirrhosis as a cause or consequence of decompensation?. *Clin in Liver Dis*. 2021; 25(2):357–72.
63. Fernández J, del Arbol LR, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006; 131(4):1049–56.

64. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007; 133(3):818–24.
65. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, et al. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018; 155(6):1816–27.
66. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical course of Acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on Prognosis. *Hepatology*. 2015; 62(1):243–52.
67. Karakike E, Moreno C, Gustot T. Infections in severe alcoholic hepatitis. *Ann Gastroenterol*. 2017; 30(2):152–60.
68. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362(12):1071–81.
69. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(3):450–5.
70. Flamm SL, Mullen KD, Heimanson Z, Sanyal AJ. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018 Sep 28; 11:1756284818800307.
71. Kalambokis GN, Tsianos EV. Rifaximin reduces endotoxemia and improves liver function and disease severity in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2012; 55(2):655–6.
72. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990; 12(4):716–24.
73. Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(11–12):1029–36.
74. Mandrekar P, Bataller R, Tsukamoto H, Gao B. Alcoholic hepatitis: Translational approaches to develop targeted therapies. *Hepatology*. 2016; 64(4):1343–55.
75. Patel VC, Lee S, McPhail MJW, Da Silva K, Guilly S, Zamalloa A, et al. Rifaximin- $\alpha$  reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2022; 76(2):332–42.

76. Takaya H, Namisaki T, Sato S, Kaji K, Tsuji Y, Kaya D, et al. Increased endotoxin activity is associated with the risk of developing acute-on-chronic liver failure. *J Clin Med*. 2020; 9(5):1467.
77. Pose E, Solà E, Lozano JJ, Juanola A, Sidorova J, Zaccherini G, et al. Treatment with simvastatin and rifaximin restores the plasma metabolomic profile in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2022; 6(5):1100-12.
78. Pose E, Jiménez C, Zaccherini G, Campion D, Piano S, Uschner FE et al. Simvastatin plus rifaximin to prevent ACLF in patients with decompensated cirrhosis. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase-3 trial: The liverhope efficacy trial. *J Hepatol*. 2023; 78(suppl 1):510-11.
79. Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, De Wit K, Trebicka J, et al. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021; 74(3):1660-73
80. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69(2):406–60.
81. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6):1644-55
82. Michelena J, Altamirano JE, Abalde JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015; 62(3):762-72.
83. Dhanda AD, Sinha A, Hunt V, Saleem S, Cramp ME, Collins PL. Infection does not increase long-term mortality in patients with acute severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(11):2052–9.
84. Beisel C, Blessin U, Schulze Zur Wiesch J, Wehmeyer MH, Lohse AW, Benten D, et al. Infections complicating severe alcoholic hepatitis: Enterococcus species represent the most frequently identified pathogen. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(7):807–13.
85. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology*. 2019; 156(5):1368-80.
86. Soriano A, Carmeli Y, Omrani AS, Moore LSP, Tawadrous M, Irani P. Ceftazidime-Avibactam for the treatment of serious gram-negative

- infections with limited treatment options: A systematic literature review. *Infect Dis Ther.* 2021; 10(4):1989–2034.
87. Jiménez C, Ventura-Cots M, Sala M, Calafat M, Garcia-Retortillo M, Cirera I, et al. Effect of rifaximin on infections, acute-on-chronic liver failure and mortality in alcoholic hepatitis: A pilot study (RIFA-AH). *Liver Int.* 2022; 42(5):1109–20.
  88. Youn GS, Suk KT. Editorial: microbiome modulation by rifaximin in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 53(4): 561–2.
  89. Bajaj JS. Review article: Potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43(suppl 1):11–26.
  90. Waleed M, Abdallah MA, Kuo YF, Arab JP, Wong R, Singal AK. Higher Frequency of hospital-acquired infections but similar in-hospital mortality among admissions with alcoholic hepatitis at academic vs. non-academic centers. *Front Physiol.* 2020; 11:594138.
  91. Louvet A, Labreuche J, Dao T, Thévenot T, Oberti F, Bureau C, et al. Effect of prophylactic antibiotics on mortality in severe alcohol-related hepatitis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2023; 329(18):1558-66.
  92. Ahmed Z, Badal J, Nawras M, Battepati D, Farooq U, Arif SF, et al. Role of rifaximin in the management of alcohol-associated hepatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023; 38(5):703-9.
  93. Quek JWE, Loo JH, Jaroenlapnopparat A, Jimenez C, Al-Karaghoul M, Vargas V, et al. 2024. *Prophylactic antibiotics in patients with alcohol-associated hepatitis receiving corticosteroids: A systematic review and meta-analysis.*
  94. Liu J, MacNaughtan J, Kerbert AJC, Portlock T, Martínez Gonzalez J, Jin Y, et al. Clinical, experimental and pathophysiological effects of Yaq-001: a non-absorbable, gut-restricted adsorbent in models and patients with cirrhosis. *Gut.* 2024 Apr 15. [Epub ahead of print]

## 11. ANEXOS

## **11. Anexos**

### **11.1 ANEXO 1: ARTÍCULO PUBLICADO**

**AUTORES:** Jiménez C, Ventura-Cots M, Sala M, Calafat M, Garcia-Retortillo M, Cirera I, Cañete N, Soriano G, Poca M, Simón-Talero M, Altamirano J, Lucey M, Garcia-Tsao G, Brown RS Jr, Schwabe RF, Verna EC, Schnabl B, Bosques-Padilla F, Mathurin P, Caballería J, Louvet A, Shawcross DL, Abraldes JG, Genescà J, Bataller R, Vargas V.

**TÍTULO:** Effect of rifaximin on infections, acute-on-chronic liver failure and mortality in alcoholic hepatitis: A pilot study (RIFA-AH).

**REVISTA:** Liver International Journal.

**FACTOR DE IMPACTO:** 6.7


























**CUARTIL:** Q1

**DISTINCIÓN:** “TOP DOWLOADED ARTICLE” in Liver International Journal.

De los trabajos publicados en un número entre el 1 de enero de 2022 y el 31 de diciembre de 2022.

**CITACIONES:** 20 (05/2022 – 04/2024), ver anexo 2.

# Effect of rifaximin on infections, acute-on-chronic liver failure and mortality in alcoholic hepatitis: A pilot study (RIFA-AH)

César Jiménez<sup>1</sup>  | Meritxell Ventura-Cots<sup>1,2,3</sup>  | Margarita Sala<sup>2,4</sup>  |  
Margarida Calafat<sup>2,4</sup>  | Montserrat Garcia-Retortillo<sup>5</sup>  | Isabel Cirera<sup>5</sup>  |  
Nuria Cañete<sup>5</sup>  | Germán Soriano<sup>2,6</sup>  | María Poca<sup>2,6</sup>  | Macarena Simón-Talero<sup>1,2</sup>  |  
José Altamirano<sup>7</sup>  | Michael Lucey<sup>8</sup>  | Guadalupe Garcia-Tsao<sup>9</sup>  | Robert S. Brown Jr<sup>10</sup>  |  
Robert F. Schwabe<sup>11</sup> | Elizabeth C. Verna<sup>12</sup>  | Bernd Schnabl<sup>13</sup>  |  
Francisco Bosques-Padilla<sup>14</sup>  | Philippe Mathurin<sup>15</sup>  | Juan Caballería<sup>2,16</sup>  |  
Alexandre Louvet<sup>15</sup>  | Debbie L. Shawcross<sup>17</sup>  | Juan G. Abralides<sup>18</sup>  |  
Joan Genescà<sup>1,2</sup>  | Ramon Bataller<sup>3</sup>  | Víctor Vargas<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Vall d'Hebron Hospital Universitari, Liver Unit; Vall d'Hebron Institut de Recerca, Liver Unit, Universitat Autònoma de Barcelona, Department of Medicine, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain

<sup>3</sup>Center for Liver Diseases, Pittsburgh Liver Research Center, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>4</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>5</sup>Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Department of Gastroenterology Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona Spain, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau IIB Sant Pau, Gastroenterology, Barcelona, Catalunya, ES, Universitat Autònoma de Barcelona, Medicine, Barcelona, Catalunya, Spain

<sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Quironsalud, Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin, USA

<sup>9</sup>Section of Digestive Diseases, Yale University, New Haven, Connecticut Section of Digestive Diseases, Department of Veterans Affairs Connecticut Healthcare, West Haven, Connecticut, USA

<sup>10</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Weill Cornell Medical College, New York City, New York, USA

<sup>11</sup>Department of Medicine, Columbia University, New York City, New York, USA

<sup>12</sup>Center for Liver Disease and Transplantation, Columbia University Irving Medical Center, New York City, New York, USA

<sup>13</sup>Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California, USA

<sup>14</sup>Hospital San José Tecnológico de Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

<sup>15</sup>Service des Maladies de l'appareil Digestif et Unité INSERM U995, Lille, France

<sup>16</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

<sup>17</sup>Department of Inflammation Biology, School of Immunology and Microbial Sciences, Institute of Liver Sciences, King's College London, London, UK

<sup>18</sup>Division of Gastroenterology, Liver Unit, University of Alberta, Edmonton, Canada

**Abbreviations:** ACLF, acute-on-chronic liver failure; AH, alcoholic hepatitis; AKI, acute kidney injury; ALD, alcohol-related liver disease; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRBSI, catheter-related bloodstream infection; EH, hepatic encephalopathy; GIB, gastrointestinal bleeding; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; INTEAM, Integrated Approaches for Identifying Molecular Targets in Alcoholic Hepatitis; MELD, model for end-stage liver disease; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; SAEs, serious adverse events; SB, spontaneous bacteraemia; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; SID, selective intestinal decontamination; SIRS, systemic inflammatory response; UTI, urinary tract infection.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *Liver International* published by John Wiley & Sons Ltd.

**Correspondence**

Victor Vargas, Liver Unit, Hospital  
Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron  
Research Institute (VHIR), Universitat  
Autònoma de Barcelona, CIBERehd,  
Barcelona, Spain.  
Email: vvargas@vhebron.net

**Funding information**

Grant of "Instituto de Salud Carlos III"  
EC11-0489. MV and MS are recipients  
of the Juan Rodés grant. BS is supported  
by the NIH center P30 DK120515.  
INTEAM Funding Source: U01AA021908,  
National Institute on Alcohol Abuse and  
Alcoholism, National Institutes of Health,  
Bethesda, MD, USA.

**Handling editor:** Luca Valenti

**Abstract**

**Background & Aims:** Alcoholic hepatitis (AH) is associated with a high incidence of infection and mortality. Rifaximin reduces bacterial overgrowth and translocation. We aimed to study whether the administration of rifaximin as an adjuvant treatment to corticosteroids decreases the number of bacterial infections at 90 days in patients with severe AH compared to a control cohort.

**Methods:** This was a multicentre, open, comparative pilot study of the addition of rifaximin (1200 mg/day/90 days) to the standard treatment for severe AH. The results were compared with a carefully matched historical cohort of patients treated with standard therapy and matching by age and model of end-stage liver disease (MELD). We evaluated bacterial infections, liver-related complications, mortality and liver function tests after 90 days.

**Results:** Twenty-one and 42 patients were included in the rifaximin and control groups respectively. No significant baseline differences were found between groups. The mean number of infections per patient was 0.29 and 0.62 in the rifaximin and control groups, respectively ( $p = .049$ ), with a lower incidence of acute-on-chronic liver failure (ACLF) linked to infections within the treatment group. Liver-related complications were lower within the rifaximin group (0.43 vs. 1.26 complications/patient respectively) ( $p = .01$ ). Mortality was lower in the treated versus the control groups (14.2% vs. 30.9,  $p = .15$ ) without significant differences. No serious adverse events were associated with rifaximin treatment.

**Conclusions:** Rifaximin is safe in severe AH with a significant reduction in clinical complications. A lower number of infections and a trend towards a lower ACLF and mortality favours its use in these patients.

**KEYWORDS**

acute-on-chronic liver failure, alcohol-related liver disease, bacterial infection, cirrhosis, rifaximin, severe alcoholic hepatitis

**1 | INTRODUCTION**

Alcoholic hepatitis (AH) is characterized by an abrupt increase in serum bilirubin levels, jaundice and liver-related decompensations.<sup>1</sup> Furthermore, it is the most severe form of alcohol-related liver disease (ALD), with mortality rates reaching 30% at 3 months.<sup>2</sup> Infection is one of the most frequent complications among patients with AH. According to a recent meta-analysis, the incidence of infection at 28 days was 20%, regardless of whether the patients received corticosteroid treatment.<sup>3</sup> AH patients who presented with infections and/or systemic inflammatory response (SIRS) at baseline were more likely to present with multiorgan failure, and their 28-day mortality rate increased up to 40%.<sup>4</sup> This detrimental inflammatory response is the result of a complex interaction between inflammatory microbial and non-microbial inducers. Microbial inducers of inflammation include pathogen-associated molecular factors (PAMPs)

**Lay Summary**

Rifaximin, a non-absorbable antibiotic, may be useful in patients with severe alcoholic hepatitis, reducing the number of infections and complications. This study is relevant because there are currently few treatment options for severe alcoholic hepatitis.

and virulence factors,<sup>5</sup> which are part of exogenous inflammatory components and are the most well-known and well-studied factors. In AH, excessive alcohol consumption induces gut dysbiosis and increases the permeability of the intestinal barrier, resulting in different PAMPs and inducing bacterial translocation.<sup>6</sup> Endogenous inducers of inflammation are produced as a result of tissue injury

or damage and play a major role during AH episodes. Furthermore, there is a non-microbial component of inflammation linked to the adaptive response of the tissue to stress or malfunction.<sup>7</sup> All these components are key to the development of SIRS and infections.

Selective intestinal decontamination (SID) has proven useful in reducing the incidence of infections in patients with cirrhosis when used either for primary or secondary prophylaxis.<sup>8–10</sup> Rifaximin is a non-absorbable antibiotic that has been broadly used in cirrhotic patients and has emerged as an alternative to standard therapy with quinolones, avoiding the adverse effects of conventional therapy and the development of bacterial resistance to quinolones.<sup>11,12</sup>

The main aim of the current study was to explore the safety and overall effects of rifaximin as an add-on therapy to conventional treatment in reducing the incidence of infection in patients with severe AH as compared with a historical control cohort.

## 2 | PATIENTS AND METHODS

### 2.1 | General characteristics

The study was designed as a pilot study. We choose the case-control design over a randomized clinical trial since there was no evidence to support the efficacy and safety of rifaximin treatment in alcoholic hepatitis before the recruitment period started.

This is a multicentre, pilot, study and an open-label evaluation of rifaximin effects as an add-on therapy to conventional treatment in reducing the incidence of infection in patients with severe AH compared with a matched control cohort. Severity was defined by a model for end-stage liver disease (MELD) score of  $\geq 21$  or a Maddrey discriminant function  $\geq 32$ . The study included 21 consecutive patients recruited from June 2013 to June 2015 who were admitted to four tertiary academic medical centres in Barcelona (Figure 1).

An additional prospective cohort of patients with severe AH who received the current standard treatment, including corticosteroids, was recruited between May 2014 and April 2019. These patients belonged to the INTEAM consortium (Integrated Approaches for Identifying Molecular Targets in Alcoholic Hepatitis). From this cohort, we selected 42 patients who fulfilled the same inclusion and exclusion criteria of the study cohort, including a liver biopsy consistent with AH, who did not receive rifaximin or prophylactic antibiotics and were matched by age and MELD to the study cohort. A total of 268 patients were recruited for the INTEAM consortium observation at the time of selection. A total of 94 patients with severe alcoholic hepatitis, with no history of antibiotics for prophylaxis or treatment, were assessed for eligibility. Of these patients, only 49 had a definite diagnosis of AH as assessed by liver biopsy. Patients were then matched by MELD allowing a maximum deviance of 2.5 points and  $\pm 3$  years of age for each study patient. Forty-two patients fulfilled all requirements and were included allowing a 2:1 matching. No differences in any analytical parameters or risk scores were observed between both groups (Table 1).

The Institutional Review Board at the study sites and 'Agencia Española de Medicamento' approved the study. Written informed consent was obtained from all participants before enrolment. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the current laws and regulations ('Real Decreto' 223/2004). Both studies were registered on the ClinicalTrials.gov website (NCT02116556 and NCT02075918).

### 2.2 | Patient selection and the study protocol

Subjects from the study group were eligible for inclusion if they met the following criteria: age between 18 and 70 years, a history of active alcohol intake ( $>60$  g OH/day for men and  $>40$  g OH/day for women) during the previous 3 months to admission, level of aspartate aminotransferase (AST)  $>$  alanine aminotransferase (ALT), bilirubin level  $\geq 3$  mg/dl and a Maddrey discriminant function  $\geq 32$  or MELD  $\geq 21$ . Subjects were excluded from enrolment if they met one of the following criteria: hypersensitivity or allergic reaction to the drug components, terminal illness (defined as any concomitant disease with a vital prognosis shorter than 3 months), autoimmune hepatitis, concomitant hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) or infection by human immunodeficiency virus, chronic jaundice (more than 3 months), presence of total vein thrombosis, previous use of rifaximin (during the last 2 months), hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria and concomitant treatment with pentoxifylline. In premenopausal women, a negative pregnancy test result was required, and breastfeeding was ruled out. The diagnosis of AH was made based on clinical, analytical and radiological data,<sup>13</sup> and a biopsy-proven diagnosis was required during the first 7 days after study inclusion. If the histology was incompatible with AH, the subject was withdrawn. Another withdrawal criterion was the diagnosis of bile duct obstruction revealed by ultrasound. Notably, all patients with baseline active bacterial infections or using systemic or prophylactic antibiotics were excluded. The inclusion and exclusion criteria for the control group were the same as those for the study group (Figure 1). The study protocol patients received rifaximin 1200 mg/day (400 mg/8 h) for 90 days as an add-on to conventional therapy (support nutrition, preventive therapy for withdrawal syndrome and corticosteroids if they did not exhibit any contraindications at the time of admission). The follow-up visits were scheduled at 7 days, on discharge, and at 30, 60 and 90 days.

At all time points, the following data were collected: clinical history (demographic data, previous disease and previous episodes of acute decompensation), physical examination, laboratory measurements, presence of bacterial infections and any liver-related complications at admission and during follow-up visits, including presence or worsening of ascites, gastrointestinal bleeding (GIB) and acute-on-chronic liver failure (ACLF). Hepatic encephalopathy (HE) and acute kidney injury (AKI) were included under ACLF or assessed as unique decompensations when they did not reach the ACLF definition.<sup>14</sup> Finally, Maddrey, MELD, Child-Pugh and ABIC prognostic scores were used to evaluate disease severity, and the Lille score was used to evaluate the response to standard therapy.

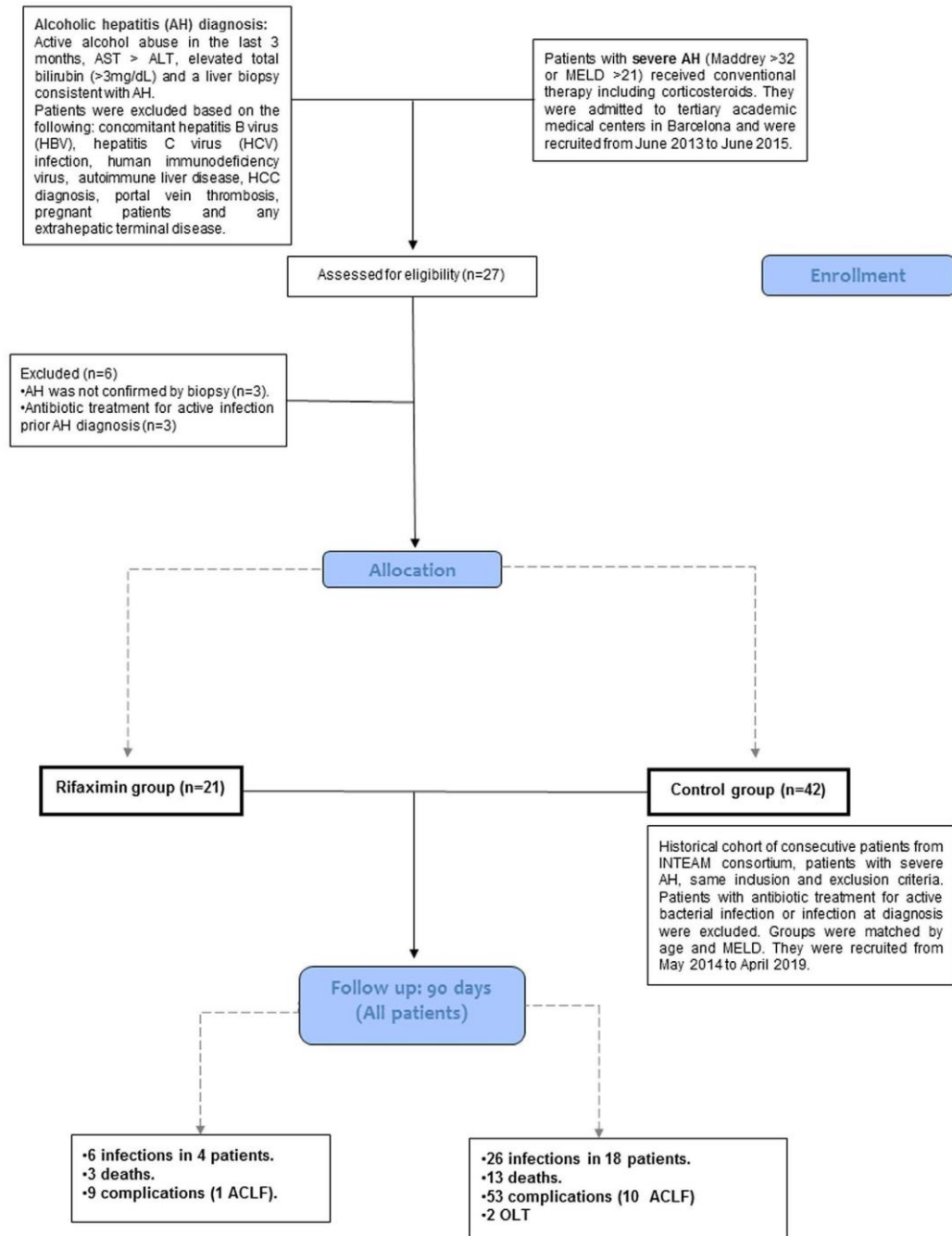


FIGURE 1 Flowchart for the inclusion and exclusion of subjects and their allocation to the rifaximin and control groups. ACLF, acute-on-chronic liver failure; OLT, orthotopic liver transplantation; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HCC, hepatocellular carcinoma; INTEAM consortium (Integrated Approaches for Identifying Molecular Targets in Alcoholic Hepatitis); MELD, model for end-stage liver disease

TABLE 1 Baseline characteristics by the group

	Rifaximin group (n = 21)	Control group (n = 42)	p
Sex (male), n(%)	16 (76.2%)	28 (66.7%)	.43
Age, median (IQR) P25–P75	55 (46.5–60.0)	53.5 (43–62)	.99
Maddrey score, median (IQR) P25–P75	49 (38–62)	49 (41.0–64.7)	.92
MELD score, median (IQR) P25–P75	22 (19–24)	23 (20.7–25.0)	.24
ABIC score, median (IQR) P25–P75	8 (7.4–8.7)	8.6 (7.3–9.1)	.09
Child–Pugh score, median (IQR) P25–P75	9 (9–11)	9 (8–10)	.78
Haemoglobin (g/dl), median (IQR) P25–P75	10.7 (9.6–13)	11.1 (9.7–12.5)	.65
Leucocytes (10e9/L), median (IQR) P25–P75	8.1 (5.5–10.3)	10.2 (7–11.8)	.32
Platelets (10e9/L), median (IQR) P25–P75	109 (76–129)	114 (94–161)	.78
INR, median (IQR) P25–P75	1.69 (1.48–1.98)	1.69 (1.50–1.98)	.92
Creatinine (mg/dl), median (IQR) P25–P75	0.68 (0.59–0.84)	0.78 (0.6–1.0)	.92
Bilirubin (mg/dl), median (IQR) P25–P75	10.22 (8.48–22.5)	15.1 (9.4–22.1)	.32
Albumin (g/dl), median (IQR) P25–P75	2.6 (2.3–3.0)	2.9 (2.4–3.1)	.13

Abbreviations: IQR, interquartile range, P25–P75, percentile 25–75.

Proven infection was defined in the following cases: spontaneous bacteraemia (SB) with positive cultures in the absence of another septic focus, catheter-related bloodstream infection (CRBSI) with positive culture, spontaneous bacterial peritonitis (SBP) with a polymorphonuclear count in ascitic fluid  $>250/\text{mm}^3$  regardless of the result of ascitic fluid culture, urinary tract infection (UTI), signs/symptoms of infections,  $>20$  leucocytes per field or positive urine culture, respiratory infection or pneumonia as defined by clinical criteria or compatible chest radiography, cellulitis or other infections based on clinical criteria.

### 2.3 | Objectives of the study

The primary aim was to investigate whether the administration of rifaximin as an adjuvant treatment to corticosteroids decreases the number of bacterial infections from baseline to 90 days in patients with severe AH compared to a control cohort. The secondary objective was to investigate whether the add-on of rifaximin to the standard therapy could result in the following: (a) decrease in the incidence of liver-related complications (non-infectious complications), (b) decrease in the 28- and 90-day mortality, (c) improvement of bilirubin levels and MELD scores at 7, 30, 60 and 90 days and (d) improvement of the response to corticosteroids assessed by the Lille score.

## 2.4 | Sample size and statistical analyses

We hypothesized that the add-on of rifaximin would decrease the proportion of infections at 90 days by 50% based on the expected incidence of infections observed in previous studies with cirrhotic patients.<sup>15,16</sup> The final sample size ( $n = 66$ ) was calculated according to the potential loss of 15% of the patients. After 2 years of recruitment, we included 27 patients (40% of the expected recruitment). Recalculation of the total sample size according to the observed losses (9% of the included patients) resulted in 62 patients.

Descriptive statistics were used to summarize the data. Quantitative variables were described as mean and standard deviation for normally distributed variables or median and interquartile range if normality criteria were not met. Percentages were calculated using categorical data. Qualitative variables are described as frequencies and percentages. For categorical variables, between-group differences were calculated using the chi-square test or Fisher's exact test when necessary. For quantitative variables, between-group differences were analysed using student's *t*-test or the Mann–Whitney *U* test, as appropriate. Infection-free survival and survival times were compared using the Kaplan–Meier estimator and log-rank test. All statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics version 22 software package.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Characteristics of patients

Twenty-seven patients were assessed for eligibility, and six of them were excluded for different reasons, mainly owing to the presence of infection at admission and the lack of histological confirmation (Figure 1). Finally, 21 patients were included in the study and matched by age and MELD to the study cohort. Patients in the two groups showed similar baseline characteristics; the proportion of males in the treatment cohort was slightly higher than the control cohort (76.2% vs. 66.7%,  $p = .43$ ). At admission, 2 out of 21 (9.5%) patients in the rifaximin group and 4 of 42 (9.5%) in the control group presented hepatic encephalopathy. Patients in the control cohort exhibited higher bilirubin and creatinine levels without clinical or statistically significant differences (Table 1).

### 3.2 | Clinical outcomes

#### 3.2.1 | Effects of treatment on infections

Six infections were reported in the rifaximin group and 26 in the control group. Therefore, the mean number of infections per patient was 0.29 in the rifaximin group, while it was 0.62 in the control group ( $p = .049$ ). The number of *de novo* infections was lower in the rifaximin group than in the control group. In the rifaximin group, 4 out of 21 patients (19%) developed at least one infection

throughout the 90-day follow-up period, whereas in the control group, up to 18 out of 42 developed an infection (42.9%) ( $p = .061$ ).

Six infections were reported in four patients within the rifaximin cohort. The infections included two SBPs, one CRBSI, one urinary tract infection, one pneumonia and one case of cellulitis. Regarding severity, in the rifaximin group, only one infection (16.6%) progressed to sepsis (CRBSI caused by *Candida albicans*) and caused worsening of

ACLF grade (from grade II to III). All cases were successfully treated, and none of these patients died owing to infection. Twenty-six infections were reported in 18 patients in the control cohort. The most frequent infection type was UTI ( $n = 7$ ), followed by spontaneous bacteraemia ( $n = 6$ ) and five cases of SBP and pneumonia. Remarkably, 8 out of 26 infections (30%) progressed to sepsis, 2 sepsis resolved without further complications, while 6 developed ACLF (Table 2).

TABLE 2 Infections in the rifaximin and control groups

Patient number	Number of infections	Description (microorganisms)	Sepsis	ACLF	Death by infection
Rifaximin group					
1	1	pneumonia ( <i>S. marcescens</i> + <i>K. oxytoca</i> )	No	No	N
11	1	cellulitis (unknown)	No	No	N
12	3	SBP <sup>a</sup> ( <i>C. albicans</i> )	Yes	Yes	No
		UTI <sup>b</sup> ( <i>C. albicans</i> )			
		CRBSI <sup>c</sup> ( <i>K. oxytoca</i> + <i>E. faecium</i> )			
15	1	SBP <sup>a</sup> ( <i>S. viridans</i> )	No	No	No
Control group					
3	1	SBP <sup>a</sup> ( <i>E. faecium</i> )	Yes	Yes	No
5	1	pyelonephritis ( <i>K. pneumoniae</i> )	No	Yes	No
9	2	pneumonia ( <i>P. jirovecii</i> )	Yes	Yes	Yes
		SBP <sup>a</sup> ( <i>E. faecium</i> )			
14	1	SB <sup>d</sup> (gram [-] bacillus)	No	No	No
16	2	SB <sup>d</sup> ( <i>S. epidermidis</i> + <i>C. perfringens</i> )	Yes	Yes	Yes
		pneumonia ( <i>C. albicans</i> )			
17	1	pneumonia (unknown)	Yes	Yes	Yes
19	1	colitis ( <i>C. difficile</i> + vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	No	No	No
20	1	SB <sup>d</sup> ( <i>E. coli</i> )	No	No	No
21	2	colitis ( <i>Enterococcus</i> sp.)	No	Yes	No
		UTI <sup>b</sup> ( <i>C. albicans</i> )			
26	1	prostatitis ( <i>E. coli</i> )	Yes	No	No
30	2	UTI <sup>b</sup> ( <i>E. coli</i> )	Yes	No	No
		SB <sup>d</sup> ( <i>S. aureus</i> )			
31	1	UTI <sup>b</sup> ( <i>E. cloacae</i> )	No	No	No
35	1	UTI <sup>b</sup> ( <i>K. oxytoca</i> + <i>E. coli</i> )	No	No	No
37	1	SBP <sup>a</sup> (unknown)	No	Yes	No
38	2	pneumonia ( <i>P. jirovecii</i> )	Yes	Yes	Yes
		SBP <sup>a</sup> ( <i>E. faecium</i> )			
39	2	SB <sup>d</sup> (gram [-] bacillus)	No	No	No
		UTI <sup>b</sup> ( <i>E. coli</i> )			
40	3	SB <sup>d</sup> ( <i>E. faecium</i> )	Yes	Yes	Yes
		pneumonia ( <i>P. jirovecii</i> )			
		SBP <sup>a</sup> (unknown)			
41	1	cellulitis (unknown)	No	No	No

<sup>a</sup>Spontaneous bacterial peritonitis.

<sup>b</sup>Urinary tract infections.

<sup>c</sup>Catheter-related bloodstream infections.

<sup>d</sup>Spontaneous bacteraemia.

In the control group cohort, seven patients developed 'de novo' ACLF in addition to infection, and two patients showed worsening in the grade of the previous ACLF owing to infection, while in the rifaximin group, no patient developed "de novo" ACLF in addition to infection (0 vs. 7  $p = .047$ ) and only one patient presented with a worsening grade of ACLF during infection. Therefore, the total number of ACLF events related to infections was one versus nine ( $p = .81$ ) (Table 2).

At 90 days, the mean infection-free survival time was higher in the treatment group; it was 70.6 days (71%) in the rifaximin group versus 57.1 days (50%) in the control group, but the difference was not statistically significant ( $p = .12$ ) (Figure 2).

### 3.2.2 | Effects of treatment in liver-related complications

During follow-up, nine non-infectious complications were reported in five patients (23.8%) within the rifaximin group. In the control group, 53 non-infectious complications were reported in 23 patients (54.7%). The total number of complications per patient in the treatment group was 0.43, while the number of complications per patient in the control group was 1.26. ( $p = .010$ ).

The most frequent non-infectious complication within the rifaximin group was ascites ( $n = 3$ ), representing one-third of the complications. Only one patient in the rifaximin group developed a 'de novo' ACLF not linked to an infectious episode, and only one patient developed mild hepatic encephalopathy. In the control group, hepatic encephalopathy was the most frequent complication ( $n = 14$ ), representing 26.4% of the complications, followed by the development of ACLF ( $n = 10$ ), representing 18.8%. Only one patient from the rifaximin group presented with gastrointestinal bleeding, while six patients from the control cohort presented with gastrointestinal bleeding. (Table 3). Finally, no effects on alcohol abstinence during follow-up were observed between the groups.

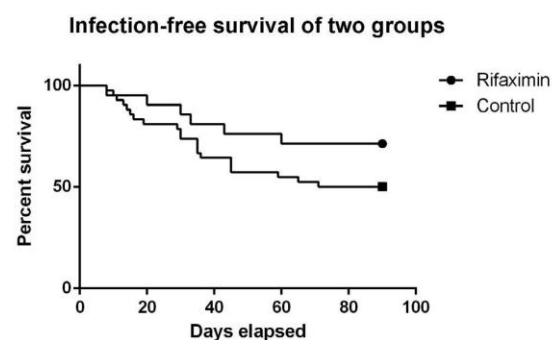


FIGURE 2 Infection-free survival in the rifaximin and control groups ( $p = .12$ )

### 3.2.3 | Impact of treatment on liver function tests

The mean bilirubin levels and MELD scores at baseline and 7, 30, 60 and 90 days were compared between groups, and statistically significant differences were only observed in bilirubin levels at day 60 between the rifaximin and control groups ( $p = .023$ ). The changes in bilirubin levels and MELD scores during the follow-up at 7, 30, 60 and 90 days are shown in Figure 3. Finally, we assessed the corticosteroid response using the Lille score in the rifaximin group and found that 76% were responders (16/21), while in the control group, we found 61% of responders (26/42); the differences between groups were not significant.

### 3.3 | Mortality

Three out of 21 patients (14.2%) died during follow-up in the rifaximin group as follows: one patient died owing to a brain haematoma related to lymphoma, another patient died owing to ACLF related to severe AH and the last patient committed suicide.

In the control group, 13 out of 42 patients (30.9%) died during follow-up, as follows: 11 patients from ACLF (nine developed de novo ACLF), another patient died of massive digestive bleeding and the last one died of liver failure without ACLF criteria (Table 3). Remarkably, eight patients from the control group who died had a previous infection (in five, infection-triggered ACLF resulted in death), while no one died in the rifaximin group owing to a secondary infection. Liver-related mortality (excluding suicide) was higher in the control group (13 vs. 2) ( $p = .060$ ).

The mean actuarial survival at 90 days was 80.7 days in the treatment group and 71.7 days in the control group, without significant differences; survival rates were 85.7% in the treatment group versus 60% in the control group ( $p = .15$ ) (Figure 4). There were also no significant differences in mean liver transplantation-free survival.

### 3.4 | Adverse effects of rifaximin

A total of 25 adverse events were reported in 14 patients. Eleven were serious adverse events (SAEs). However, none of the SAEs were considered to be related to the use of rifaximin. Of the remaining 14 non-serious adverse events, only five adverse events in four patients were related to rifaximin. Four adverse events were recorded as possibly related (mild mesogastric pain, mild pruritus, moderate diarrhoea and moderate hyponatraemia), and the other was unlikely to be related to rifaximin (moderate abdominal wall haematoma). There was 'restitutio ad integrum' in the five cases, and rifaximin was not discontinued in any case (Table 4).

TABLE 3 Non-infectious liver complications developed during follow-up and deaths in the rifaximin and control groups

Patient number	ACLF at admission	ACLF resolution	Non-infectious liver complications developed during follow-up	Number of complications	Death
Rifaximin group					
1	No		No	0	Yes
6	No		Gastrointestinal bleeding. ACLF 2 (Liver and cerebral).	3	Yes
12	ACLF 2 (Liver and coagulation)	no	Progressed to ACLF 3a for renal failure. Mild HE	2	No
13	No		Ascites	1	No
14	No		No	0	Yes
15	ACLF 1 (Liver failure)	Yes	Ascites	1	No
18	No		Ascites. Acute kidney injury	2	No
Control group					
1	ACLF 2 (Liver and renal)	No	Ascites. Mild HE	2	No (OLT)
2	No		ACLF 2 (Liver and coagulation). Gastrointestinal bleeding	3	Yes
3	No		Mild HE. ACLF 2 (Liver and kidney)	3	Yes
4	No		Gastrointestinal bleeding (massive). Acute kidney injury	2	Yes
5	ACLF 2 (Liver and coagulation)	No	Progressed to ACLF 3b for cerebral and renal failure	2	Yes
6	No		Gastrointestinal bleeding. Mild HE. ACLF 1 (Liver failure)	3	Yes
8	ACLF 2 (Liver and renal)	Yes	No	0	Yes
9	No		Ascites. ACLF 3 (Renal, respiratory and cerebral)	4	Yes
10	No		Severe HE	1	No
16	No		ACLF 2 (Liver and respiratory)	2	Yes
17	No		ACLF 3a (Liver, respiratory and cerebral)	3	Yes
18	No		Mild HE. Ascites	2	No
20	No		ACLF 1 (renal)	1	No
21	ACLF 1 (liver)	No	Progressed to ACLF 2 for renal failure	1	No (OLT)
27	No		Ascites	1	No
30	ACLF 1 (liver)	Yes	Severe HE	1	No
32	No		Severe HE	1	No
33	No		Mild HE. Gastrointestinal bleeding. Ascites	3	No
36	ACLF 2 (Liver and renal)	No	Ascites. Mild HE. Gastrointestinal bleeding	3	Yes
37	No		ACLF 2 (Liver and renal failure)	2	Yes
38	No		Ascites. ACLF 3a (Liver, Renal and cerebral)	4	Yes
39	No		Ascites	1	No
40	No		Ascites. Gastrointestinal bleeding. ACLF 3b (Liver, renal, respiratory and circulatory)	6	Yes
41	No		Mild HE. Ascites	2	No

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; HE, hepatic encephalopathy; OLT, orthotopic liver transplantation.

#### 4 | DISCUSSION

Intestinal bacterial overgrowth and dysbiosis are key factors in the pathogenesis of AH. These events are directly related to an increase in bacterial translocation, leading to infections, systemic inflammation and vasodilation.<sup>17</sup> The development of infections in patients with severe AH is common. In a meta-analysis, the incidence of

infection at 28 days was found to be 20%,<sup>2</sup> and whether the administration of corticosteroids played a role in the development of infection was unclear. No differences were documented in this meta-analysis between patients who received corticosteroid therapy and those who did not. In contrast, the STOPAH trial associated the administration of corticosteroids with a higher incidence of infections.<sup>16</sup>

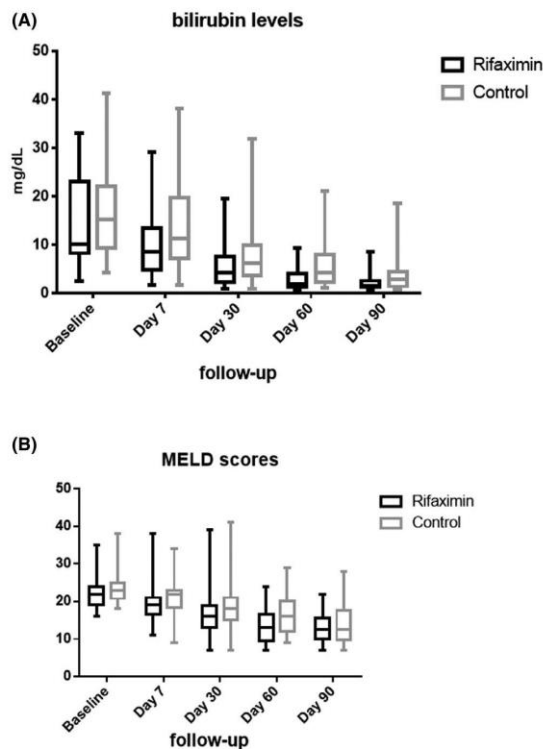


FIGURE 3 Bilirubin levels and MELD scores during the follow-up (baseline, 7, 30, 60 and 90 days). (A) Differences in the levels of bilirubin in the rifaximin and control groups at 60 days were observed. (B) No differences in MELD score during the follow-up; MELD, model for end-stage liver disease

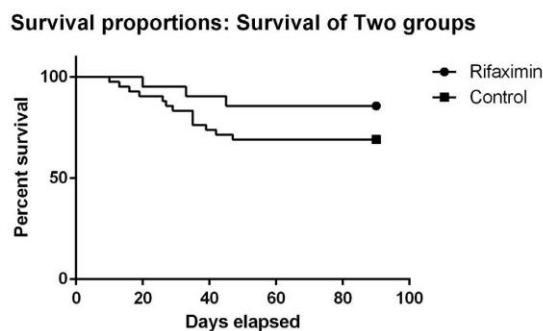


FIGURE 4 Actuarial survival in the rifaximin and control groups ( $p = .15$ )

Based on current evidence, targeting the microbiota seems to be a good strategy for the prevention of infections during AH episodes. Thus, to test our hypothesis, we selected rifaximin, a non-absorbable antibiotic,<sup>18,19</sup> whose impact on the microbiota has proven useful in patients with chronic liver disease.<sup>8,10,20</sup> Other studies using

systemic antibiotics (amoxicillin-clavulanic acid) showed negative results.<sup>21</sup>

In the present pilot study, the administration of rifaximin was associated with a lower number of infections, liver-related complications and mortality rates compared to a prospectively collected cohort.

Even though the study was underpowered by the sample size, the expected decrease of infections within the rifaximin group was achieved. Remarkably, only one infection was linked with bacterial translocation (SBP caused by *Enterococcus faecium*) in the rifaximin group (21 patients). In contrast, 10 infections related to bacterial translocation were recorded in the control group (five SBP, four cases of SB and one case of colitis caused by *Clostridium difficile*). These results support the hypothesis that rifaximin prevents the translocation of bacteria from the gastrointestinal tract in patients with AH.<sup>11,20</sup>

Another relevant finding was the lower significant number of non-infectious complications (including ACLF) per patient in the rifaximin group. This evidence supports the hypothesis that rifaximin could exert other beneficial effects in addition to its antimicrobial effects, as previously described.<sup>20,22-24</sup> In fact, alcohol exerts direct toxicity on the liver and promotes intestinal dysbiosis, which favours liver dysfunction.<sup>25</sup> Alcohol changes the composition and biodiversity of normal flora, which increases the levels of lipopolysaccharide and other toxic substances, leading to an increase in intestinal permeability.<sup>26,27</sup> These changes promote bacterial infections in the liver, thereby causing a PAMP-mediated response that facilitates SIRS associated with AH.<sup>28</sup> Rifaximin might act on the SIRS associated with severe AH and cirrhosis via the modulation of metabolism,<sup>29</sup> prevention of bacterial translocation and endotoxaemia.<sup>30,31</sup> The high risk of infection during the time course of severe AH has been confirmed in several studies; moreover, the infection in severe AH predicts and acts as a trigger to develop ACLF.<sup>32</sup>

A limitation of the study was the low number of included patients, i.e., the anticipated sample size was not reached because the rigorous inclusion and exclusion criteria complicated the recruitment process. Another limitation was the comparison with a historical cohort of patients from other countries. The susceptibility to infections among groups may differ according to the geographical epidemiology and local policies on antibiotics. It is important to note that the control cohort was exclusively composed of patients from academic centres, and the source of admission was the emergency room, as for the study group.<sup>33,34</sup> All these factors might have impacted the clinical relevance of the findings reported in this paper.

In summary, in this pilot study, the use of rifaximin as an add-on therapy to standard therapy for severe AH was associated with a lower number of infections, liver-related complications and a trend towards lower ACLF and mortality rates. The rifaximin add-on therapy also led to an improvement in biochemical markers (bilirubin and MELD).

The promising results obtained suggest that further larger studies are warranted to validate intestinal decontamination in severe AH.

Adverse events	Serious	Grade (1-4)	Causality	Recovered
Right upper extremity paresis	Yes	2	No	No
Epileptic crisis	Yes	3	No	No
Epileptic status	Yes	3	No	No
Cerebral vasculitis versus brain lymphoma	Yes	4	No	No
Suspected pancreatic cancer	Yes	4	No	No
Bronchoaspiration	Yes	3	No	No
Rectal ulcer	Yes	4	No	No
Laryngeal neoplasia	Yes	4	No	No
Breast cancer	Yes	4	No	No
Suicide	Yes	4	No	No
Acute pancreatitis grade A	Yes	1	No	Yes
Pleural effusion	No	2	No	Yes
Hypoglycaemia	No	1	No	Yes
Epidermoid cyst	No	1	No	Yes
Hand burn	No	2	No	Yes
Constipation (two patients)	No	1	No	Yes
Hyperglycaemia (two patients)	No	2	No	Yes
Vomiting	No	1	No	Yes
Pruritus	No	1	Possible	Yes
Hyponatraemia	No	2	Possible	Yes
Abdominal wall haematoma	No	2	Unlikely	Yes
Diarrhoea	No	2	Possible	Yes
Mesogastrium pain	No	1	Possible	Yes

TABLE 4 Adverse events in the rifaximin group

## 5 | CONCLUSIONS

In this pilot study, the use of rifaximin in patients with severe AH was proven to be safe. There was an improvement in liver function tests and a significant decrease in liver-related complications compared with the controls. There was also a lower number of infections and ACLF in patients treated with rifaximin. The observed effects may support the use of rifaximin in these patients and justify further studies in this field.

## STUDIES' REGISTRY/CLINICALTRIALS.GOV IDENTIFIER

Effects of Rifaximin in Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study (RIFA-AH), NCT02116556. Integrated approaches for identifying molecular targets in alcoholic hepatitis, NCT02075918. EudraCT: 2010-000515-80.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to acknowledge the late Dr. Juan Cordoba, who designed the study and also appreciate his outstanding professional work and research contribution in liver diseases. We would like to thank all the patients and study teams for their participation and

contributions to this study. Finally, we thank all the members of the INTEAM consortium for providing the clinical data of the control group.

## CONFLICT OF INTEREST

BS has been consulting for the Ferring Research Institute, Gelesis, HOST Therapeutics, Intercept Pharmaceuticals, Mabwell Therapeutics, Patara Pharmaceuticals and Takeda. BS's institution UC San Diego has received research support from Axial Biotherapeutics, BiomX, CymaBay Therapeutics, NGM Biopharmaceuticals, Prodigy Biotech and Synlogic Operating Company. BS is a founder of Nterica Bio. UC San Diego has registered several patents with BS as an inventor related to this work. DS has performed consultancy, delivered paid lectures and is taking part in two investigator-initiated studies (REEFSYS and EMITTIC) funded by Alfasigma/Norgine, who manufacture rifaximin.

## ETHICS APPROVAL STATEMENT

This study was approved by the local Ethics Committee for Clinical Research (CEIC) of the Vall d'Hebron University Hospital as a reference centre.

The consent form was obtained from each patient, freely and voluntarily to participate in a particular clinical trial, after having been informed of all aspects of the clinical trial which are relevant to

the subject's decision to participate. The clinical trial was conducted according to Royal Decree 223/2004 Regulating Clinical Trials with medicinal products, ethics committees for investigation with medicinal products and the Spanish Clinical Studies Registry.

## ORCID

César Jiménez  <https://orcid.org/0000-0003-2455-2048>

Meritxell Ventura-Cots  <https://orcid.org/0000-0001-9513-2855>

Margarita Sala  <https://orcid.org/0000-0003-4879-1780>

Margalida Calafat  <https://orcid.org/0000-0003-2335-3792>

Montserrat Garcia-Retortillo  <https://orcid.org/0000-0001-6783-7604>

Isabel Cirera  <https://orcid.org/0000-0002-8342-6474>

Nuria Cañete  <https://orcid.org/0000-0001-9501-7590>

Germán Soriano  <https://orcid.org/0000-0002-9267-6811>

María Poca  <https://orcid.org/0000-0002-0235-1395>

Macarena Simón-Talero  <https://orcid.org/0000-0002-1409-3936>

José Altamirano  <https://orcid.org/0000-0003-1068-4023>

Michael Lucey  <https://orcid.org/0000-0002-0380-7980>

Guadalupe Garcia-Tsao  <https://orcid.org/0000-0002-6175-8216>

Robert S. Brown Jr  <https://orcid.org/0000-0002-8220-065X>

Elizabeth C. Verna  <https://orcid.org/0000-0002-9658-3751>

Bernd Schnabl  <https://orcid.org/0000-0002-6281-825X>

Francisco Bosques-Padilla  <https://orcid.org/0000-0002-9795-7209>

Philippe Mathurin  <https://orcid.org/0000-0003-3447-2025>

Juan Caballería  <https://orcid.org/0000-0002-7248-5807>

Alexandre Louvet  <https://orcid.org/0000-0002-5293-007X>

Debbie L. Shawcross  <https://orcid.org/0000-0001-6133-4619>

Juan G. Abraldes  <https://orcid.org/0000-0003-3421-937X>

Joan Genescà  <https://orcid.org/0000-0002-0831-8422>

Ramon Bataller  <https://orcid.org/0000-0002-1119-7799>

Victor Vargas  <https://orcid.org/0000-0002-7190-6948>

## REFERENCES

- Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIAAA alcoholic hepatitis consortia. *Gastroenterology*. 2016;150:785-790.
- Hmoud BS, Patel K, Bataller R, Singal AK. Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int*. 2016;36:721-728.
- Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015;62:762-772.
- Moreau R. The pathogenesis of ACLF: the inflammatory response and immune function. *Semin Liver Dis*. 2016;36:133-140.
- Puri P, Liangpunsakul S, Christensen JE, et al. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2018;67:1284-1302.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454:428-435.
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL special conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60:1310-1324.
- Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990;12:716-724.
- Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:818-824.
- Moreau R, Elkrief L, Bureau C, et al. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;155:1816-1827.e9.
- Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:1029-1036.
- Mandrekar P, Bataller R, Tsukamoto H, Gao B. Alcoholic hepatitis: translational approaches to develop targeted therapies. *Hepatology*. 2016;64:1343-1355.
- European Association for the Study of liver. EASL clinical practical guidelines. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57:399-420.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginés P, EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62:S131-S143.
- Louvet A, Wartel F, Castel H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009;137:541-548.
- Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015;372:1619-1628.
- Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2021;75(1):S67-S81.
- Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs*. 1995;49:467-484.
- Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67:667-670.
- Patel VC, Lee S, McPhail MJW, et al. Rifaximin-α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2022;76:332-342.
- Louvet A, Labreuche J, Thong D, et al. Combination of amoxicillin/clavulanate and prednisolone in severe alcoholic hepatitis: results of the randomized controlled trial AntibioCor. *J Hepatol*. 2021;75:291-293.
- García-Martínez R, Caraceni P, Bernardi M, Ginés P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58:1836-1846.
- Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:845-855.
- Salehi S, Tranah TH, Lim S, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:435-441.
- Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Changes in the intestinal microbiome and alcoholic and nonalcoholic liver diseases: causes or effects? *Gastroenterology*. 2016;150:1745-1755.e3.
- Singal AK, Kamath PS, Gores GJ, Shah VH. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:555-64; quiz e31-2.
- Keshavarzian A, Fields JZ, Vaeth J, Holmes EW. The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:2205-2211.
- Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:387-400.

29. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLOS One*. 2013;8:e60042.
30. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:992-999.
31. Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):11-26.
32. Sersté T, Cornillie A, Njimi H, et al. The prognostic value of acute-on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2018;69:318-324.
33. Waleed M, Abdallah MA, Kuo Y-F, Arab JP, Wong R, Singal AK. Higher frequency of hospital-acquired infections but similar in-hospital mortality among admissions with alcoholic hepatitis at academic vs. Non-Academic Centers *Front Physiol*. 2020;11:594138.
34. Singal AK, Ahmed Z, Axley P, et al. Hospitalizations for acute on chronic liver failure at academic compared to non-academic centers have higher mortality. *Dig Dis Sci*. 2021;66:1306-1314.

How to cite this article: Jiménez C, Ventura-Cots M, Sala M, et al. Effect of rifaximin on infections, acute-on-chronic liver failure and mortality in alcoholic hepatitis: A pilot study (RIFA-AH). *Liver Int*. 2022;42:1109-1120. doi: [10.1111/liv.15207](https://doi.org/10.1111/liv.15207)

## 11.2 ANEXO 2: CITACIONES

Autor	Título	Revista	Año
<b>Zafari N et al.</b>	Role of gut bacterial and non-bacterial microbiota in alcohol-associated liver disease: Molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic prospective	Life Sciences	2022
<b>Vieujean S et al.</b>	Precision medicine and drug optimization in adult inflammatory bowel disease patients	Therapeutic Advances in Gastroenterology	2023
<b>Louvet A et al.</b>	Effect of prophylactic antibiotics on mortality in severe alcohol-related hepatitis: a randomized clinical trial	JAMA	2023
<b>Jagdish R et al.</b>	Pathophysiology and management of liver cirrhosis: from portal hypertension to acute-on-chronic liver failure	Frontiers in medicine	2023
<b>Lu H</b>	Narrative Review: Glucocorticoids in Alcoholic Hepatitis—Benefits, Side Effects, and Mechanisms	Journal of Xenobiotics	2022
<b>Adekunle A et al.</b>	Therapeutic targets in alcohol-associated liver disease: progress and challenges	Therapeutic Advances in Gastroenterology	2023
<b>Ahmed Z et al.</b>	Role of rifaximin in the management of alcohol-associated hepatitis: A systematic review and meta-analysis	Journal of Gastroenterology and Hepatology	2023
<b>Kasper P et al.</b>	Management of alcoholic hepatitis: A clinical perspective	Liver International	2023
<b>Ranjbarian T et al.</b>	Gut microbiome-centered therapies for alcohol-associated liver disease	Seminars in Liver Disease	2023
<b>Jophlin L et al.</b>	ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease	Official journal of the American College of Gastroenterology	2024
<b>Zheng J et al.</b>	Intestinal Microbiotas and Alcoholic Hepatitis: Pathogenesis and Therapeutic Value	International Journal of Molecular Sciences	2023
<b>Condon S et al.</b>	Past, Present, and Future Therapies for Alcohol-associated Hepatitis	Clinical Therapeutics	2023
<b>Xie Ch et al.</b>	Rifaximin- $\alpha$ in alcohol-associated liver disease	The Lancet Gastroenterology & Hepatology	2023
<b>Rodrigues S et al.</b>	Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and medical perspective in chronic liver diseases	Seminars in immunology	2024

<b>Yamazaki et al.</b>	Acute alcohol-associated hepatitis: Latest findings in non-invasive biomarkers and treatment	Liver International	2023
<b>Shearer J et al.</b>	Improving survival in alcohol-related hepatitis: what's new?	Frontline Gastroenterology	2024
<b>Zacharias H et al.</b>	Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis	Cochrane Database of Systematic Reviews	2023
<b>Kulkarni A et al.</b>	Role of Prophylactic Antibiotics in Patients with Severe Alcohol-related Hepatitis	Journal of Clinical and Experimental Hepatology	2023
<b>Kasper P et al.</b>	Alkoholische Hepatitis–Aktuelle und zukünftige Behandlungskonzepte	DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift	2023
<b>Giri S et al.</b>	Rifaximin for severe alcoholic hepatitis	Liver International	2022