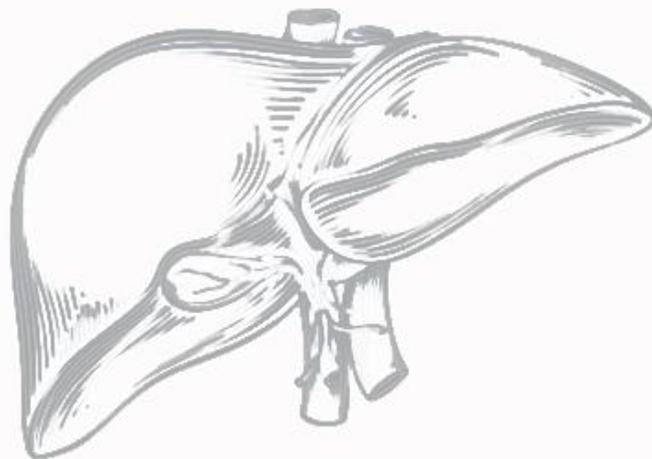


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la 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.

Implicaciones pronósticas de los cambios hemodinámicos en los diferentes estadios de la cirrosis descompensada



Tesis doctoral

Marta García Guix

Tutor y Director

Càndid Villanueva Sànchez

2024

UAB Universitat Autònoma
de Barcelona

Facultat de
Medicina

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina

Implicaciones pronósticas de los cambios hemodinámicos en los
diferentes estadios de la cirrosis descompensada.

Tesis para optar al grado de doctor de:

Marta Garcia Guix

Director y tutor de la tesis: Càndid Villanueva Sánchez.

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Barcelona, 2024

AGRADECIMIENTOS

Quería agradecer en primer lugar el apoyo científico y docente del doctor Càndid Villanueva, director y tutor de la presente tesis doctoral, ya que, a pesar de su intensa actividad laboral, tanto asistencial como científica, dedica gran parte del tiempo a enseñar y guiar a doctorandos/as como yo. Te agradezco tu paciencia y dedicación, tu perseverancia y haberme enseñado todo lo que he aprendido a tu lado. También por haberme transmitido tu pasión y entusiasmo por tu profesión y por la investigación. Además, quería destacar la calidez humana con la que me has tratado y que, a pesar de la sobrecarga de trabajo diario, tu reconocimiento internacional en el ámbito de la hepatología, siempre has sido una persona muy accesible, afectuosa y dispuesta dedicar una parte de tu tiempo a enseñarme y ayudarme.

Agradezco también a todos los compañeros de Sant Pau, sobre todo a mis compañeras y amigas, Edilmar Alvarado y a Alba Ardèvol, que me han apoyado y ayudado de forma altruista e incondicional durante todos estos años. Gracias por vuestros consejos, por los momentos vividos, las risas y las penas compartidas. Gracias a Xavi, por enseñarme a hacer los cateterismos de forma ágil y por los momentos compartidos en la sala de hemodinámica. También agradezco a todos los adjuntos y también residentes (en aquel momento) que tanto me apoyaron y ayudaron durante mi estancia en su centro, especialmente a Berta Cuyàs, Guillem Iborra y Sergi Bazaga, en aquel momento residentes de 4º año, por su ayuda en la unidad de sangrantes, María Poca, German Soriano, Jordi Gordillo, Esther García Planella y María del Mar Concepción, por su ayuda para desenvolverme en el hospital de Sant Pau cuando llegué.

Agradezco también a todos los autores y colaboradores de ambos trabajos que componen esta tesis, en especial al Dr. La Mura y al Dr. Bosch, sin la labor de los cuales no habría podido realizarla.

También quería agradecer el apoyo incondicional de mi familia, mis padres y hermanas, sin el cual no hubiera podido sacar adelante la presente tesis doctoral. Gracias a mi madre por todos los canguros, por apoyarme, animarme y estar siempre allí y facilitarme el camino siempre.

Y por último agradecer a Alberto, compañero de vida y profesión, por su ayuda y apoyo, su tiempo, su paciencia y serenidad, su refuerzo moral y emocional que me ha dado durante todos estos años. ¡Parecía imposible pero ya está! Gracias por estar siempre allí y creer en mí. Y a mis hijos, por ayudarme a ilusionarme cada día, y por cederme parte del tiempo con ellos para poder sacar adelante mi tesis. A Martí por las tardes y noches que me ha dejado trabajar, y a Paula, que ha vivido la mayor parte de la elaboración de la tesis doctoral a mi lado y sin rechistar. Espero que algún día puedas estar orgullosa de mí.

A todos vosotros, gracias.

ABREVIATURAS

ACLF: acute on chronic liver failure

ADH: hormona antidiurética

BBNs: beta-bloqueante no cardio selectivo

CBP: colangitis biliar primaria

DR: descompensación recurrente

DAMPs: Damage-associated molecular patterns

EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica

EH: Encefalopatía hepática

GC: gasto cardíaco

GPVH: gradiente de presión venosa hepática

HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa

INR: international normalized ratio

MELD: model for end stage liver disease

NO: óxido nítrico

PAMPs: pathogen-associated molecular patterns

PAM: presión arterial media

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

PSE: presión suprahepática enclavada

PSL: presión suprahepática libre

TIPS: derivación porto-sistémica intrahepática transyugular

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

ÍNDICE

RESUMEN-----	p. 8
ABSTRACT-----	p. 10
1. INTRODUCCIÓN-----	p.13
1.1 Epidemiología, etiología e impacto de la enfermedad hepática crónica -----	p.13
1.2 Concepto de cirrosis hepática. Correlación clínico-patológica-----	p.14
1.3 Fisiopatología de la hipertensión portal en la cirrosis-----	p.15
1.4 Historia natural de la cirrosis y sus estadios-----	p.19
1.4.1 Impacto de la descompensación recurrente sobre la supervivencia-----	p.21
1.5 Cambios hemodinámicos de la cirrosis-----	p.23
1.5.1 Hipertensión portal y circulación hiperdinámica, un proceso continuo -----	p.23
1.5.2 Gradiente de presión venoso hepático (GPVH)-----	p.25
1.5.2.1 Medición del GPVH-----	p.25
1.5.2.2 Valor pronóstico del valor absoluto del GPVH-----	p.25
1.5.2.3 Valor pronóstico del descenso de GPVH-----	p.26
1.5.2.4 Zona gris de la respuesta hemodinámica a betabloqueantes-----	p.27
1.6 Manejo de la hipertensión portal en función de los estadios de la cirrosis-----	p.28
1.6.1 Tratamiento no etiológico de la hipertensión portal asociado a la cirrosis-----	p.29
1.6.1.1 Betabloqueantes no cardiosselectivos (BBNs)-----	p.29
1.6.1.1.2 Efectos hemodinámicos de los BBNs---	p.30
1.6.1.1.2 Efectos no hemodinámicos de los BBNs-----	p.31

	1.6.1.1.3 Diferencias de los efectos hemodinámicos de los BBNs según los estadios de la cirrosis	p.32
	1.6.1.1.4 Ventana terapéutica de los BBNs en la cirrosis	p.34
	1.6.1.2 Nitratos y Alpha-1 bloqueantes	p.36
	1.6.1.3 Terapia guiada GPVH	p.36
	1.6.1.4 Shunt portosistémicos intrahepático transyugular (TIPS)	p.37
	1.7 Estratificación de riesgo en pacientes descompensados con hemorragia varicosa	p.39
2.	HIPÓTESIS	p.43
3.	OBJETIVOS	p.44
4.	COMPENDIO DE PUBLICACIONES	p.45
4.1.	A prognostic strategy based on stage of cirrhosis and HVPG to improve risk stratification after Variceal Bleeding	p.45
4.2.	Influence of further decompensation on survival across clinical stages of decompensated cirrhosis: The role of portal hypertension and HVPG changes	p.63
5.	RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	p.112
6.	RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	p.121
7.	CONCLUSIONES	p.133
8.	LÍNEAS DE FUTURO	p.135
9.	BIBLIOGRAFÍA	p.136
10.	ANEXOS	p.148
	10.1 Presentaciones en congresos	p.148
	10.1.1 Cambios hemodinámicos en los diferentes estadios de la cirrosis descompensada y su influencia en el pronóstico. 43 Congreso Anual de la Asociación	p.148

Española para el Estudio del Hígado (AEEH).
España, 2018

10.1.2 Outcomes in different stages of decompensated-----p.148
cirrhosis: influence of HVPG changes under B-Blockers.
The liver meeting. (AASLD).
Estados Unidos de América, 2018

10.1.3 Hemodynamic disturbances across different-----p.148
stages of decompensated cirrhosis and influence
on outcomes. The International Liver Congress (ILC),
European Association for the Study of the Liver (EASL).
Francia 2018

10.1.4 Efecto de los β -bloqueantes sobre la-----p.148
hemodinamia sistémica en la cirrosis descompensada
y supervivencia. 43º Congreso Anual de la Asociación
Española para el Estudio del Hígado (AEEH). España, 2018

10.1.5 Effect of β -blockers on the systemic-----p.148
hemodynamics of decompensated cirrhosis and
survival. The International Liver Congress (ILC),
European Association for the Study of the Liver (EASL).
Francia, 2018

10.1.6 Prognostic implication of encephalopathy -----p.186
to adequately define stages of cirrhosis. The international
liver congress (ILC), European Association for the Study
of the Liver (EASL). Austria, 2019

10.1.7 Influencia de los cambios en la presión portal en-----p.149
respuesta a β -Bloqueantes en los distintos estadios de
la cirrosis descompensada. 44º Congreso anual Asociación
Española para el Estudio del Hígado (AEEH). España, 2019.

10.1.8 Influencia de la descompensación recurrente -----p.149
en la supervivencia en los distintos estadios de la cirrosis
descompensada. 48º Congreso anual Asociación
Española para el Estudio del Hígado (AEEH). España, 2023

10.1.9 Hemodynamic response determines further -----p.149
decompensatoin and survival in patients with
decompensated cirrhosis The International Liver
Congress (ICL), European Association for the
Study of the Liver (EASL). Austria, 2019

10.1.10 Further decompensation in cirrhosis. -----p.149
Results of a large multicentre cohort study supporting
Baveno VII statements. The International
Liver Congress (ICL) 2023. European Association for
the Study of the Liver (EASL). Austria, 2023

10.2 Artículos científicos publicados relacionados-----p.150

10.2.1 Edilmar Alvarado-Tapias; Alba Ardevol; -----p.151
Marta García-Guix; Candid Villanueva Sanchez. 2020.
Short-term hemodynamic effects of b-blockers influence
survival of patients with decompensated cirrhosis.
J Hepatol. 2020 Oct; 73(4):829-841.

RESUMEN

Esta tesis se compone de dos estudios realizados en pacientes con cirrosis descompensada.

El curso natural de la cirrosis está caracterizado por la transición de un estadio compensado (asintomático) a un estadio descompensado (sintomático). Estos dos estadios tienen un pronóstico muy diferente y se consideran distintas entidades. La descompensación se define como aparición de complicaciones de la cirrosis: ascitis, hemorragia varicosa y/o encefalopatía hepática (EH). Centrándonos en la cirrosis descompensada, se ha observado que el pronóstico es diferente en función del tipo de descompensación y si ésta se presenta de forma aislada o acompañada de una segunda descompensación. Además, el desarrollo de una descompensación recurrente (DR) empeora el pronóstico de la enfermedad y es un factor potencialmente modificable con tratamiento.

Los dos estudios que conforman esta tesis estudian la estratificación del riesgo en función de estos estadios, junto con el valor pronóstico de la respuesta a betabloqueantes no cardioselectivos (BBNs) en los distintos estadios de la cirrosis descompensada.

El primero es un estudio observacional, retrospectivo realizado en pacientes con hemorragia varicosa, que plantea la estratificación de riesgo de recidiva hemorrágica, considerando los factores hemodinámicos (gradiente de presión venos hepática (GPVH) y su descenso $\geq 20\%$ o < 12 mmHg) y los clínicos (presencia/ausencia de ascitis y/o EH). La conjunción de ambos parámetros podría identificar a los pacientes con alto y bajo riesgo de recidiva hemorrágica. El estudio demostró que los pacientes con hemorragia que además tienen ascitis/EH, si el GPVH basal es ≤ 16 mmHg, el riesgo de recidiva es bajo, tanto en respondedores hemodinámicos como en los no respondedores. En cambio, aquellos pacientes con ascitis/EH y con un GPVH > 16 mmHg, únicamente los respondedores tienen buen pronóstico, con menor riesgo de recidiva hemorrágica y mejor supervivencia que los no respondedores. Se propone un nuevo algoritmo, que consiste en restringir las mediciones del GPVH a pacientes que presentan el episodio hemorrágico junto con ascitis/EH y medir la respuesta

hemodinámica solo si el GPVH basal es >16 mmHg, mejorando así la detección de pacientes de alto riesgo, reduciendo notablemente el número de mediciones de GPVH requeridas.

El segundo es un estudio observacional retrospectivo, realizado en pacientes con cirrosis descompensada en sus distintos sub-estadios: hemorragia varicosa sola, ascitis-sola (con o sin EH), y la combinación de hemorragia con ascitis. Evaluamos si existen diferencias en la severidad de los parámetros hemodinámicos hepáticos y sistémicos en los distintos sub-estadios de la cirrosis descompensada, el impacto de la DR sobre la supervivencia en cada uno de los sub-estadios y si la respuesta hemodinámica bajo tratamiento crónico con BBNs puede modificar dicho pronóstico. El estudio demostró un mayor desarrollo de la circulación hiperdinámica y un incremento progresivo de la presión portal, entre los estadios de la cirrosis descompensada, siendo el GPVH significativamente mayor en aquellos pacientes que tienen 2 descompensaciones simultáneas (hemorragia y ascitis) con respecto aquellos que presentan solo una descompensación. El pronóstico también es diferente, aumentando progresivamente el riesgo de DR y mortalidad, en aquéllos con más de una descompensación respecto a aquellos con una sola descompensación. Los pacientes que desarrollan DR, tienen una menor supervivencia en todos los sub-estadios de la cirrosis descompensada. La respuesta hemodinámica a BBNs predice mejor el desarrollo de DR y la mortalidad que los parámetros basales que reflejan hipertensión portal y función hepática en cada uno de los sub-estadios. El estudio también demuestra que la ausencia de respuesta hemodinámica a BBNs selecciona adecuadamente a los pacientes con alto riesgo de DR y mortalidad en cada sub-estadio, lo que sugiere que los no-respondedores podrían beneficiarse de terapias preventivas, como el TIPS, y considerar el trasplante hepático en aquellos que desarrollen DR, independientemente del MELD score.

En conclusión, los estudios que conforman esta tesis doctoral demuestran que la monitorización de la respuesta hemodinámica a BBNs estratifica adecuadamente el riesgo en pacientes con cirrosis descompensada en cada uno

de sus sub-estadios, ya que permite identificar a los pacientes con un peor pronóstico (mayor riesgo de DR y mayor mortalidad).

ABSTRACT

This thesis is composed by two studies conducted on patients with decompensated liver cirrhosis.

The natural course of cirrhosis is characterized by the transition from a compensated (asymptomatic) stage to a decompensated (symptomatic) stage. These two stages have very different prognosis and have been considered different entities. Decompensation is defined as the appearance of complications of cirrhosis: ascites, variceal bleeding, and encephalopathy. Focusing on decompensated cirrhosis, it has been observed that the prognosis is different depending on the type of decompensation and whether it occurs alone or concurrently with a second decompensation. Furthermore, the development of further decompensation (FD) worsens the prognosis of the disease and is a potentially modifiable factor with treatment.

The two studies encompassing this thesis investigate the risk stratification based on these stages and the value of the response to beta-blockers (NSBB) in the different stages of decompensated cirrhosis.

The first is an observational, retrospective study performed in patients with variceal bleeding. It explores the risk stratification of rebleeding, considering the hemodynamic factors (baseline hepatic venous pressure gradient (HVPG) and its decrease $\geq 20\%$ or < 12 mmHg under chronic treatment with NSBB) and clinical features (presence/absence of ascites and/or HE). Combining both parameters could identify patients with high and low risk of rebleeding.

The study demonstrates that in patients with bleeding who also have ascites/HE, if the HVPG is ≤ 16 mmHg, the risk of rebleeding is low, whether they are hemodynamic responders or not. In contrast, in those patients with ascites/HE with a basal HVPG of > 16 mmHg, only responders had a good prognosis, with a lower risk of rebleeding and better survival than non-responders. A new algorithm is proposed that consists of restricting HVPG measurements to patients with

ascites/HE and measuring the HVPG response only if initial HVPG is > 16 mmHg, thus improving the detection of high-risk patients and significantly reducing the number of measurements of HPVVG required.

The second is a large observational study, performed in patients with decompensated cirrhosis in its different clinical stages: variceal bleeding alone, ascites alone, and bleeding plus ascites occurring concurrently. We evaluated if there were differences in the hemodynamic characteristics in the different substages of decompensated cirrhosis, the influence of FD on outcomes in each substage, and whether the hemodynamic response under chronic treatment with NSBB can modify such outcomes. The study demonstrated that such stages have a different hemodynamic profile, with more developed hyperdynamic circulation and higher portal pressure across such stages being higher in those with bleeding and ascites (with or without encephalopathy) than in those with a single decompensation. The prognosis is also different, progressively increasing the risk of FD and death in those with more than one decompensation compared to those with a single decompensation. Patients who develop FD have lower survival in each clinical stage of decompensated cirrhosis. The hemodynamic response to BBNs better predicts the development of FD and death than baseline parameters that reflect portal hypertension and liver function in each substage. This study also shows that the lack of hemodynamic response to BBNs may be useful in selecting patients at high risk of FD and mortality in each substage, suggesting that HVPG-non-responders may benefit from pre-emptive therapies, such as TIPS, and consider liver transplantation in those who develop FD, regardless the MELD score.

In summary, the studies that compound this thesis shows that monitoring the hemodynamic response to BBNs adequately stratifies the risk in each substage of decompensated cirrhosis, since it allows identifying patients with a worse prognosis (those with increased risk of FD and death)

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología, etiología e impacto de la enfermedad hepática crónica

Se estima que la enfermedad hepática crónica y la cirrosis representan unos 2 millones de muertes cada año, siendo la responsable del hasta un 4% de todas las muertes en el mundo. La cirrosis supone además un importante gasto en recursos médicos y una causa significativa de discapacidad laboral (1). A pesar de que los últimos años, debido a las mejoras en las campañas de vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB) y los programas de tratamiento de la hepatitis C (VHC) con los nuevos antivirales, se ha frenado la incidencia en algunos países, el incremento en la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y abuso de alcohol ha contrarrestado estas tendencias, remodelando la epidemiología de esta enfermedad (2). De forma global, en torno a 1.5 millones de personas tenían enfermedad hepática crónica en 2017, siendo las etiologías más comunes el VHB, VHC, enfermedad hepática-asociada al alcohol y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) (2,3). La contribución relativa de cada etiología sigue un patrón geográfico siendo predominante el alcohol en los países occidentales y hepatitis viral B y C más prevalente en países orientales. En los países de Europa Central, la contribución del alcohol y las hepatitis virales respecto a la etiología es similar. La hepatitis C es la causa más frecuente de la hepatitis viral en la mayoría de los países (4). En Europa, la prevalencia media de cirrosis hepática era de 833/100.000 (rango 447-1100), pero datos de prevalencia en otras áreas (particularmente con recursos limitados) es escasa (2). La incidencia estimada de cirrosis en Europa es de 26,0/100.000, y la incidencia en Asia oscila entre 16,5/100.000 en Asia oriental y 23,6/100.000 en Sudeste asiático (5). Las principales complicaciones de la enfermedad hepática crónica y/o cirrosis (1,2 millones de muertes) y cáncer de hígado (790.000 muertes) representan el 3,5 % de todas las muertes en todo el mundo(6).

Por otro lado, la enfermedad hepática crónica y la cirrosis representa una importante utilización de recursos sanitarios, incapacidad laboral y disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (2) lo que pone de manifiesto la

importancia en la investigación e innovación para reducir la sobrecarga sanitaria, mejorar el diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de esta enfermedad.

1.2 Concepto de cirrosis hepática. Correlación clínico-patológica

La cirrosis es el resultado final de diferentes mecanismos de daño hepático que conducen a necroinflamación y fibrogénesis, que puede ser debido a múltiples etiologías, siendo las más frecuentes la infección crónica por el VHB, VHC, enfermedad hepática asociada al alcohol y la EHGNA. La cirrosis hepática ha sido clásicamente definida como el estadio final de toda enfermedad crónica del hígado. Sin embargo, este término refleja un concepto estático de la enfermedad, sin tener en cuenta la complejidad ni la patogénesis, la capacidad de bidireccional de progresión y regresión de un estadio a otro, la correlación hemodinámica e implicaciones pronósticas de los diferentes estadios. En los últimos 15 años, ha emergido un nuevo concepto de enfermedad dinámica, refiriéndose a una enfermedad multifásica que puede progresar a diferentes estadios pronósticos, cada uno con diferentes mecanismos patogénicos y diferentes objetivos terapéuticos (7,8).

La cirrosis hepática se define histológicamente como un proceso difuso en que los lobulillos anatómicos normales son reemplazados por nódulos arquitectónicamente anormales separados por tejido fibroso (8,9). Secundariamente se produce extinción del parénquima y colapso de las estructuras del hígado, causando una distorsión de la arquitectura vascular hepática (10). Esta distorsión resulta en aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal con aparición de hipertensión portal (HTP) y disfunción de la síntesis hepática (10,11). Entre los sistemas de estadificación más comunes, la escala METAVIR distingue cuatro estadios de la enfermedad hepática crónica: el estadio F0, ausencia de fibrosis; estadio F1, fibrosis portal; estadio F2, fibrosis periportal; estadio F3, fibrosis en puente; y, finalmente, el estadio F4 que establece el diagnóstico de cirrosis, la etapa final de la fibrosis (8). Esta última etapa se ha considerado tradicionalmente como el estado terminal de la cirrosis sin posibilidad de regresión y cuyo desenlace invariable era la muerte o el

trasplante hepático si era posible. No obstante, existe evidencia reciente de que incluso en el estadio de cirrosis, la fibrosis puede regresar con terapias específicas como en el VHB (12) y en el VHC (13). Además, se ha observado que, una vez establecida la cirrosis, el pronóstico no es homogéneo en el transcurso de la enfermedad, pudiendo variar significativamente la mortalidad al año en función de la ocurrencia o no de descompensaciones desde el 1% al 57% (7). En este contexto, se ha propuesto la sustitución del término histopatológico de cirrosis por “enfermedad hepática avanzada” que enfatiza el proceso dinámico y el pronóstico variable de la enfermedad (11,14). La cirrosis por lo tanto es una enfermedad heterogénea, en la que se distinguen al menos dos estadios clínicos principales: el estado compensado y el estado descompensado. El desarrollo de complicaciones como ascitis, hemorragia varicosa o encefalopatía hepática (EH) determina la transición de un estadio compensado a un estadio descompensado, y se acompaña de una marcada disminución de la esperanza de vida. Estas descompensaciones vienen condicionadas por los cambios hemodinámicos, el desarrollo de la HTP y la circulación hiperdinámica.

1.3 Fisiopatología de a hipertensión portal en la cirrosis

La HTP es la principal consecuencia de la cirrosis, responsable de la mayoría de las complicaciones y aparece como consecuencia de dos mecanismos principales: un aumento de la resistencia intrahepática y un aumento del flujo portal. Este concepto se entiende fisiopatológicamente de acuerdo con la aplicación hemodinámica de la ley de Ohm: el gradiente de presión portal es directamente proporcional a la cantidad de flujo circulando a través del sistema venoso portal (Q) y a la resistencia opuesta a este flujo (R) ($\Delta P=Q \cdot R$). Por lo tanto, un incremento de la presión portal se puede considerar secundario tanto a un incremento de resistencia, a un incremento del flujo, o a la combinación de ambos factores (15,16). El aumento de la resistencia intrahepática se produce como consecuencia de la alteración de la microcirculación intrahepática. Ésta se produce, por un lado, por alteraciones arquitectónicas del hígado cirrótico (**componente estático**) como resultado del tejido fibroso, de los nódulos de regeneración, fenómenos de trombosis y colagenización del espacio de Disse

(capilarización sinusoidal) (17). Por otro lado, se debe a un tono vascular aumentado (**componente dinámico**) (18), que se produce como consecuencia de una contracción activa de los miofibroblastos, las células estrelladas activadas y las vénulas portales (19,20). Esta vasoconstricción intrahepática es debida a una disfunción endotelial que resulta de un desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores (20,21) y está modulada principalmente por el déficit de óxido nítrico (NO), la actividad aumentada de vasoconstrictores endógenos como la endotelina, estímulos α -adrenérgicos y angiotensina, entre otros (19), y al aumento de los prostanoides vasoconstrictores sintetizados por la vía de la ciclooxigenasa (COX-1), como los tromboxanos (22). Se calcula que aproximadamente un tercio del aumento de resistencia intrahepática se debe a este componente dinámico (20). Este aumento de resistencia intrahepática resultante es el primer factor que origina un aumento de la presión portal. Secundariamente se producen una serie de cambios hemodinámicos que dan lugar a la aparición de una circulación hiperdinámica que contribuye y agrava la HTP. Estos cambios hemodinámicos son debidos, en primer lugar, a una vasodilatación arterial esplácnica y fenómenos de angiogénesis. Múltiples moléculas vasodilatadoras intervienen en la vasodilatación, sin embargo, el NO es el más importante (19). Contrariamente a lo que sucede en circulación intrahepática, existe un exceso local de producción de NO que está asociado a la disminución de la respuesta de la circulación mesentérica a vasoconstrictores. El NO, además de inducir la dilatación en el territorio esplácnico, también contribuye al aumento del flujo esplácnico facilitando la angiogénesis, de manera que los fenómenos de vasodilatación esplácnica y angiogénesis están íntimamente ligados, dando lugar a formación de colaterales. Todo ello promueve la formación de colaterales portosistémicas (originadas por reperfmeabilización de vasos preexistentes junto a fenómenos de angiogénesis) produciéndose un aumento del flujo venoso portal y agravando así el aumento de la presión portal. Este aumento de flujo a través del sistema venoso portal es el segundo factor que contribuye al aumento de la presión portal (17). El incremento de flujo a través de las colaterales gastroesofágicas contribuye al aumento de tamaño de estas y a su posible ruptura (dando lugar a una **hemorragia varicosa**), así como la aparición de shunts portosistémicos, que

favorecen el paso de sustancias neurotóxicas tales como el amonio a la circulación sistémica pudiendo atravesar la barrera hematoencefálica (dando lugar a la **encefalopatía hepática**).

Además de la vasodilatación esplácnica (que induce la circulación hiperdinámica en el territorio esplácnico), se produce también una vasodilatación periférica (sistémica) dando lugar a una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo que estimula los baroreceptores arteriales y conduce a la activación secundaria de sistemas neurohumorales, sistemas endógenos vasoactivos (eje renina-angiotensina–aldosterona, arginina-vasopresina- liberación de hormona antidiurética (ADH)- y sistema nervioso simpático). Todo ello provoca un aumento de la retención renal de sodio y agua promoviendo una expansión del volumen sanguíneo, formación de **ascitis y edemas** y un aumento compensatorio del gasto cardíaco (GC) que se traduce a su vez en un estado de circulación hiperdinámica. Este síndrome de circulación hiperdinámica asociado a la HTP se caracteriza por una disminución de las resistencias vasculares sistémicas (vasodilatación sistémica), aumento del GC e hipervolemia (20). La retención de sodio es debida a una reabsorción tubular de sodio mediada por receptores de aldosterona, angiotensina y estímulo α -adrenérgico mientras que la secreción disminuida de agua es debida al aumento de secreción de ADH (23). Además, la liberación de dichas sustancias vasoactivas provoca una mayor vasoconstricción intrahepática y empeora la HTP (20). Posteriormente, en estadios más avanzados, la aparición de una disfunción cardíaca relativa conduce a un empeoramiento de la vasodilatación (hipotensión arterial) que desencadena un fallo circulatorio, una mayor activación de los sistemas neurohumorales que pueden provocar hiponatremia y disfunción renal (24,25).

Los efectos deletéreos del síndrome de circulación hiperdinámica no están restringidos a la circulación hepatoesplénica. El estado de vasodilatación es el origen de los efectos nocivos observados en la circulación sistémica y otros múltiples órganos. Mientras que, en el corazón, el territorio esplácnico, el pulmón y la circulación cerebral son mediados por la propia vasodilatación, en otros órganos, como los riñones, es la respuesta a esta vasodilatación en los otros territorios circulatorios la que produce el efecto perjudicial (24,26).

Las investigaciones más recientes respecto a la fisiopatología de la HTP indican que la inflamación (secundaria a mecanismos de traslocación) juega un papel importante en la disfunción circulatoria/cardíaca de la cirrosis (27,28). El mecanismo principal de inflamación sistémica en la cirrosis es la translocación de bacterias viables (TB) y/o *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) desde la luz intestinal hacia la mucosa intestinal sin una infección manifiesta (29–31). Por ello se ha sugerido que, además de los tratamientos actuales de profilaxis y tratamiento de la descompensación y del fallo orgánico, la TB y la inflamación sistémica, podrían ser futuras dianas terapéuticas tanto en la prevención, como en el tratamiento de la cirrosis descompensada y el fallo agudo sobre crónico (del inglés: acute on chronic liver failure, ACLF) (27). En este contexto de inflamación sistémica, cabe resaltar el concepto de ACLF, un síndrome definido los últimos años caracterizado por una descompensación aguda de la enfermedad hepática crónica asociada a fallo de órganos y a una alta mortalidad. En un 40-50% de los casos de ACLF no se identifica el factor precipitante. En el resto de los pacientes, las infecciones, el alcoholismo activo y la reactivación de una hepatitis viral crónica son los factores precipitantes más frecuentes (32). El factor principal para el desarrollo del síndrome es una respuesta sistémica inflamatoria excesiva a inductores inflamatorios. Estos inductores pueden ser exógenos, como los inductores microbianos (PAMPs y factores de virulencia) o endógenos, liberados por las células necróticas, llamados *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) (32). El ACLF se asocia a una alta mortalidad a corto plazo y se han descrito 3 grados (ACLF 1,2 y 3) en función del número de órganos afectados (hígado riñón, cerebro, pulmón o circulación) que viene definido de acuerdo con el Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure (CLIF-SOFA) score. El grado de ACLF al diagnóstico se asocia al pronóstico a corto plazo, siendo los pacientes con ACLF grado 3 los que tienen un peor pronóstico respecto a los pacientes con ACLF grado 1. Este síndrome puede ocurrir tanto en pacientes compensados como en descompensados y también en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente sin cirrosis conocida.

1.4 Historia natural de la cirrosis y sus estadios

El curso natural de la cirrosis está caracterizado por la transición de un estadio asintomático, compensado, a un estadio sintomático, descompensado. Estos dos estadios tienen un pronóstico muy diferente y se han considerado distintas entidades. La descompensación se define como aparición de complicaciones de la cirrosis: ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía (11,33) y está causada principalmente al aumento de presión portal. Una revisión sistemática donde se incluyeron datos de la historia natural de la cirrosis de 1649 pacientes, se identificaron 4 estadios clínicos, cada uno con características diferentes y pronóstico distinto (7). El consenso de Baveno IV (34) redefinió la cirrosis haciendo referencia a estos 4 estadios: los estadios 1 (sin varices y sin ascitis/hemorragia) y 2 (con varices, sin ascitis/hemorragia) abarcan la cirrosis compensada mientras que los 3 (con ascitis, sin hemorragia) y 4 (hemorragia con o sin ascitis), se refieren a cirrosis descompensada. Un estudio alemán que estudió la historia natural de la cirrosis y factores predictores de mortalidad en una amplia cohorte de pacientes con cirrosis compensada y descompensada (35) observó diferencias significativas en la supervivencia en aquellos pacientes con hemorragia sin ascitis respecto a aquellos con ascitis sin hemorragia, sugiriendo que la presencia de ascitis es el factor que mejor estratifica a estos pacientes, redefiniendo la cirrosis descompensada en estadio 3 (hemorragia-sola) y estadio 4 (ascitis con o sin hemorragia), siendo este último el grupo de pacientes con peor supervivencia. Recientemente se ha subdividido la **cirrosis compensada en tres estadios pronósticos** dependiendo de la presencia o no hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS, definida por un GPVH \geq 10mmHg) y la presencia de varices gastroesofágicas (36,37) y la **cirrosis descompensada en 4 estadios** en función del tipo y número de descompensaciones con diferentes implicaciones pronósticas.

Así en la cirrosis compensada distinguimos:

- **Estadio 1:** cirrosis compensada sin varices:
 - Estadio 1a: compensado sin varices ni HPCS (GPVH<10mmHg)

- Estadio 1b: compensado sin varices, pero con HPCCS (GPVH<10mmHg).
- **Estadio 2:** cirrosis compensada con varices (HPCCS, (GPVH>10mmHg))

El **estadio descompensado** se caracteriza por una mayor presión portal, mayor desarrollo de la circulación hiperdinámica (38) así como por la presencia de complicaciones de las cirrosis manifiestas y por un mayor riesgo de mortalidad (36). Así, distinguimos:

- **Estadio 3: hemorragia varicosa sin otra descompensación**, con una mortalidad estimada a 5 años de entre un 18-20%.
- **Estadio 4: cualquier descompensación no hemorrágica (habitualmente ascitis)** con una mortalidad a 5 años de un 25 %.
- **Estadio 5: descompensación recurrente**, cualquier **segunda descompensación sobreañadida** con una mortalidad a 5 años entre el 50- 88 %. La combinación más frecuente es hemorragia y ascitis.
- **Estadio 6: estadio descompensado avanzado**, que resulta de una progresiva vasodilatación esplácnica y de la circulación hiperdinámica, translocación bacteriana e inflamación sistémica. En este estadio aparece a disfunción multiorgánica, que puede presentarse con ascitis refractaria, infecciones, encefalopatía persistente y/o ictericia, disfunción circulatoria y respiratoria. La mortalidad al año varía desde el 60 al 80%.

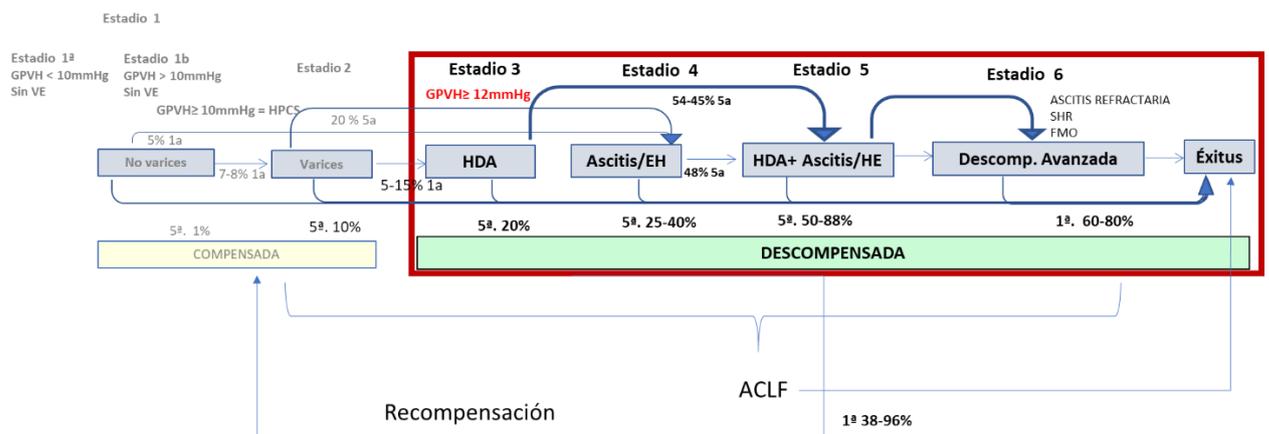
La complejidad de la cirrosis se magnifica con la aparición síndrome del ACLF, caracterizado por un fallo hepático de inicio rápido y/o fallo de órganos extrahepáticos, incluyendo los riñones, circulación sistémica o el cerebro, en contexto de una descompensación aguda (ascitis, encefalopatía, hemorragia varicosa o infección bacteriana)(32). Este síndrome puede aparecer en cualquier estadio y se asocia a una mortalidad a corto plazo (6 meses) de entre el 38 y el 96 % (36).

Recientemente se ha definido el concepto de recompensación, que implica regresión (al menos parcial) de los cambios estructurales y funcionales al eliminar la etiología de la cirrosis. La definición de recompensación se basa en un consenso de expertos e incluye los siguientes criterios clínicos: supresión de

la etiología primaria de la cirrosis, resolución de la ascitis (sin diuréticos) y de la encefalopatía (sin lactulosa ni rifaximina) y ausencia de recidiva hemorrágica (al menos durante 12 meses) y mejoría mantenida de los parámetros de función hepática (albúmina, bilirrubina e INR)(39).

La figura 1 muestra los estadios pronósticos propuestos para la historia natural de la cirrosis y remarca aquellos que componen la fase descompensada de la cirrosis, objeto principal de la presente tesis doctoral.

Figura 1. Estadios clínicos de la cirrosis hepática



Nota: Adaptado de "Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients" por D'Amico G, 2014; *Aliment Pharmacol Ther*; 39(10):1180-1193 (40), de "Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care of portal hypertension" por De Franchis R. 2015, *Journal of Hepatology* 63(3):743-752 (41), de "Clinical stages in cirrhosis and competing risks" por d'Amico G, 2018; *J Hepatol*; 68(3):563-576 (36) y de "Further decompensation in cirrhosis: Results of a large multicenter cohort study supporting Baveno VII statements". por d'Amico et al. 2024 *Hepatology*,79(4):869-881(42).

1.4.1 Impacto de la descompensación recurrente sobre la supervivencia

Nos referimos a descompensación recurrente (DR) como aquel estadio en el que se desarrolla una segunda descompensación relacionada con la HTP en un paciente ya descompensado (ascitis, hemorragia varicosa, EH o ictericia). Este estadio representa una fase más avanzada de la enfermedad con un deterioro clínico progresivo y representa un estadio pronóstico asociado a una mayor mortalidad que aquella asociada a una sola descompensación (39). Recientemente han sido publicados los resultados de un estudio multicéntrico

donde se incluyeron 2028 pacientes con cirrosis con una primera descompensación, que fueron seguidos durante una media de 43 meses (42). De ellos, un 1192 (59%) desarrollaron una DR y 649 (54%) fallecieron. Aquellos pacientes que desarrollaron una DR tuvieron una supervivencia a 5 años significativamente menor que aquellos que no la desarrollaron (35% vs. 50%; $p < 0.0001$), y esto se observó independientemente del estadio de la cirrosis descompensada. El impacto de la DR sobre la mortalidad se confirmó en un análisis multivariante para predictores de mortalidad, siendo el HR de 1.46 (95% CI 1.23-1.71) para la cohorte total. El estudio muestra el papel clave de la DR en la evolución de la historia natural de la cirrosis, observando que la DR ocurre en más de la mitad de los pacientes en los primeros 5 años después de una primera descompensación y que la mayoría de los pacientes la desarrollan antes de fallecer, significando un incremento de la mortalidad dos veces superior respecto a la asociada a la primera descompensación. La DR más frecuente fue el desarrollo de ascitis y sus complicaciones (PBE, disfunción renal y ascitis recurrente/refractaria). Los autores proponen considerar la DR como un estadio pronóstico más avanzado de la enfermedad más allá de la primera descompensación. A pesar de que en este estudio no se recogieron los estudios hemodinámicos sistémicos ni hepáticos ni marcadores de disfunción inmunitaria, los autores atribuyen el desarrollo de las complicaciones relacionadas con la ascitis a la potencial progresión de la HTP y empeoramiento de la circulación hiperdinámica.

Si bien los datos del estudio demuestran el impacto negativo de la aparición de la DR sobre el pronóstico en los pacientes después de una primera descompensación (42), no está bien caracterizado si existen diferencias en la incidencia y en la influencia de la DR sobre el pronóstico entre los distintos subestadios de la cirrosis descompensada. Tampoco está bien definido si actuando sobre los mecanismos relacionados con la aparición de DR (como la hipertensión portal) se podría modificar dicha influencia en cada uno de los subestadios.

1.5. Cambios hemodinámicos en la cirrosis

1.5.1 Hipertensión portal y circulación hiperdinámica, un proceso continuo

Se ha observado que la presión portal, determinada por el GPVH, es mejor predictor que la biopsia hepática para el desarrollo de complicaciones de la cirrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica sin cirrosis en la biopsia (43). En este contexto se ha propuesto una nueva entidad denominada enfermedad hepática crónica compensada (cACLD, del inglés *compensated advanced chronic liver disease*), enfatizando que la HTP puede ocurrir antes del diagnóstico anatomopatológico formal establecido de cirrosis hepática (41). Esta entidad abarca pacientes con cirrosis y aquellos con fibrosis avanzada a riesgo de desarrollar HPCS ((37,41). El término de cACLD refleja mejor que el espectro de fibrosis avanzada y cirrosis es un continuo en pacientes asintomáticos, siendo indistinguible en la práctica clínica del término cirrosis compensada. La introducción de la elastografía hepática en la práctica clínica ha permitido identificar la presencia de cACLD en pacientes asintomáticos con etiologías conocidas de la enfermedad hepática crónica. Valores de elastografía < 10 Kpa en ausencia de otros signos clínicos descartan cACLD; valores entre 10 y 15 Kpa son sugestivos de cACLD pero se requiere otra prueba confirmatoria y valores >15 kPa son altamente sugestivos de cACLD (41).

La severidad de la HTP y de la circulación hiperdinámica no es homogénea en el transcurso de la enfermedad. Estudios recientes en pacientes con cirrosis en los que se ha incluido pacientes diferenciando según los principales estadios pronósticos (compensado y descompensado) han observado que existe una progresión en la severidad de la HTP y en la circulación hiperdinámica entre los diferentes sub-estadios de la **cirrosis compensada** (38,44). Estudios realizados en pacientes con cirrosis sugieren una fuerte correlación entre el desarrollo de la circulación hiperdinámica y el empeoramiento de la presión portal (25). En este contexto, un estudio reciente ha demostrado que los parámetros de circulación hiperdinámica están más desarrollados en aquellos que presentan HPCS (GPVH>10 mmHg) que en aquellos que presentan hipertensión portal subclínica (GPVH<10mmHg) (45). Además, entre los pacientes con HPCS, la circulación

hiperdinámica está más desarrollada en aquellos con varices que en aquellos sin varices (45). En la misma línea, algunos estudios experimentales han sugerido que el desarrollo de la circulación hiperdinámica es progresiva a en el transcurso de las diferentes etapas del síndrome de hipertensión portal: en etapas iniciales la HTP se debe principalmente al aumento de resistencia al flujo; en etapas más avanzadas, existe un aumento de flujo portal como consecuencia de la circulación hiperdinámica que mantiene y agrava la HTP (46–48). Teniendo en cuenta estas observaciones, la cirrosis compensada se ha subdividido en 3 sub-estadios en función de la severidad de la HTP y de la presencia o no de varices gastroesofágicas (ver sección historia natural de la cirrosis) (36,37). Datos recientes sugieren que esta progresión de los cambios hemodinámicos y de la severidad de la HTP también se observa entre los dos estadios principales de la cirrosis, siendo mayor en los pacientes **descompensados respecto a los compensados**, e incluso mayor en los sub-estadios más avanzados de la cirrosis descompensada. (38,49). *Alvarado y colaboradores* observaron que la circulación hiperdinámica, así como la severidad de la HTP reflejada por el GPVH, estaban más desarrolladas en pacientes con ascitis que en aquellos con cirrosis compensada. *Turco y colaboradores* observaron que, entre los pacientes descompensados, el GPVH era mayor en pacientes con ascitis refractaria que en aquellos con ascitis controlada, sugiriendo diferencias también en la severidad de la HTP entre los diferentes **sub-estadios de la cirrosis descompensada**. En este estudio se observó también un empeoramiento progresivo entre los diferentes estadios de la cirrosis compensada y descompensada de los parámetros hemodinámicos sistémicos (indicado por el aumento del índice cardíaco (IC) y descenso de la presión arterial media (PAM), de la disfunción hepática (MELD) e de los parámetros de inflamación sistémica (PCR). En un estudio reciente, *Costa y colaboradores* demostraron resultados similares, observando que los trastornos hemodinámicos empeoraban progresivamente entre los sucesivos sub-estadios de la cirrosis descompensada (44). En ambos estudios, estos hallazgos los relacionan con un empeoramiento de la inflamación sistémica (reflejada por la PCR y la IL-6 en cada uno de los estudios respectivamente) en los sub-estadios de la cirrosis descompensada.

1.5.2 Gradiente de presión venoso hepático (GVPH)

1.5.2.1 Medición del GPVH

La presión portal, se estima habitualmente de forma indirecta mediante el gradiente de presión portal o gradiente de presión venosa hepática (GPVH), que es la diferencia entre la presión suprahepática enclavada (PSE) y la presión suprahepática libre (PSL) y se obtiene realizando un cateterismo hepático. El abordaje se realiza preferiblemente por vía yugular, con una punción guiada por ecografía mediante la técnica de Seldinger. Bajo control fluoroscópico se avanza una catéter balón en su extremo distal por la vena cava inferior (VCI) para cateterizar las venas suprahepáticas (VSH). Cuando se hincha el balón dentro de la VSH, ésta se ocluye, obteniendo así la PSE. La presión PSL se obtiene deshinchando el balón y colocando el catéter en la VSH en su porción más proximal a la VCI (50–52). El fundamento físico de la medida del GPVH se basa en que al ocluir una VSH con un catéter, se crea una columna de sangre que transmite la presión del territorio vascular precedente (en este caso el territorio sinusoidal). En la cirrosis hepática, las conexiones intersinusoidales están distorsionadas por el depósito de colágeno, la presencia de nódulos regenerativos y de microtrombosis, evitando que la presión de la columna de sangre se disipe entre los sinusoides, manteniéndose constante desde la punta del catéter hasta la porta, por lo que la PSE es virtualmente igual a la presión portal (53).

1.5.2.2 Valor pronóstico del valor absoluto del GPVH

La HTP es la principal consecuencia de la cirrosis, y un factor clave para la aparición de eventos de descompensación (37). De hecho, se ha observado que la presión portal evaluada habitualmente por el GPVH, es un buen predictor de la aparición de descompensación de la cirrosis en pacientes con hepatopatía crónica avanzada (54) y se ha descrito como el marcador subrogado que mejor define la historia natural de la enfermedad hepática. De esta forma, se define presencia de HTP como un $GPVH > 5$ mmHg (51). El valor basal del GPVH es un marcador pronóstico de la enfermedad. Los estudios realizados demuestran que

la presencia de un $GPVH \geq 10$ mmHg, que define el concepto de HPCS, confiere un incremento del riesgo de aparición de varices esofágicas, de primera descompensación de la cirrosis, desarrollo de hepatocarcinoma y de descompensación tras la resección hepática por HCC (54–57). Cuando avanza la enfermedad, y existe un aumento del $GPVH > 12$ mmHg, aparece un incremento del riesgo de hemorragia por varices esofagogástricas (55). Estudios que incluyen pacientes en diferentes estadios (compensados y descompensados), demuestran que un valor de $GPVH > 16$ mmHg se asocia a un mayor riesgo de mortalidad (58–60), un mayor riesgo de descompensación y de mortalidad postquirúrgica en cirugía extrahepática (61). Un $GPVH$ mayor de 20 mmHg se ha relacionado con mayor fracaso terapéutico y mortalidad en el episodio agudo de hemorragia varicosa y por encima de 22 mmHg con un aumento de mortalidad de hepatitis alcohólica aguda (62).

1.5.2.3 Valor pronóstico del descenso del $GPVH$

Múltiples estudios han demostrado que tanto el descenso absoluto del $GPVH$, como el descenso del mismo respecto al basal, de forma espontánea o bajo tratamiento, es un buen predictor de descompensación. Estudios aleatorizados y de cohortes prospectivos han demostrado que la reducción del $GPVH \leq 12$ mmHg previene del riesgo de primera hemorragia varicosa y de recidiva hemorrágica (63–65). Una reducción del $GPVH \geq 20\%$ a pesar de no alcanzar el valor de < 12 mmHg, se asocia a un muy bajo riesgo residual de primera hemorragia digestiva y recidiva hemorrágica (64–67). También un descenso $\geq 10\%$, se ha relacionado con un descenso del riesgo de primera hemorragia varicosa después de la administración aguda de propanolol (68) y también con la aparición de ascitis en los pacientes compensados (69). *Turnes y colaboradores* demostraron que el efecto protector de respuesta hemodinámica (definida como descenso $\geq 20\%$ respecto al basal o $GPVH \leq 12$ mmHg) en el seno de la profilaxis primaria de hemorragia varicosa, se asociaba a una reducción sostenida a largo plazo del riesgo primera hemorragia varicosa, y también a un menor riesgo de peritonitis bacteriana espontánea y bacteriemia (70). Respecto a las otras complicaciones de la cirrosis, un estudio que incluyó

105 pacientes con cirrosis hepática e HTP con hemorragia varicosa, demostró que los pacientes bajo tratamiento crónico con BBNs en el seno de la profilaxis secundaria, una reducción del GPVH $\geq 20\%$ respecto al basal o ≤ 12 mmHg se asociaba no sólo a un menor riesgo de recidiva hemorrágica, sino también a un menor riesgo de desarrollar otras complicaciones de la HTP (ascitis, PBE, EH y SHR) y a una mejoría de la supervivencia (71). Se ha observado que un descenso $\geq 20\%$ estratifica mejor el riesgo de recidiva en los pacientes que han superado un episodio de hemorragia por varices (51,65), mientras que un descenso $\geq 10\%$ estratifica adecuadamente el riesgo de primera hemorragia en pacientes con varices de riesgo (68). Un metaanálisis reciente en el que se incluyeron estudios que evaluaban la respuesta hemodinámica a BBNs y en el que se analizan a los pacientes diferenciándolos según el estadio (compensado/descompensado), demuestra que la respuesta hemodinámica con BBNs (principalmente definida como reducción GPVH $\geq 20\%$ respecto al basal o ≤ 12 mmHg) se asocia a un menor riesgo de descompensaciones y a una mayor supervivencia tanto en los pacientes compensados como en los descompensados (72).

1.5.2.4 Zona gris de la respuesta hemodinámica a betabloqueantes

Como se ha descrito previamente, la reducción del GPVH ≤ 12 mmHg o $\geq 20\%$ respecto al basal durante el tratamiento crónico con BBNs se ha asociado a una reducción del riesgo de recurrencia hemorrágica y otras complicaciones de la cirrosis y a un aumento de la supervivencia (65,73). No obstante, la alta especificidad de la respuesta hemodinámica que se traduce en un buen pronóstico, no se asocia a una alta sensibilidad, de manera que una proporción notablemente alta de pacientes no respondedores hemodinámicos (alrededor de un 48 %) no recidivarán durante el seguimiento, representando la llamada “zona gris”. Se ha postulado que esto podría deberse a que, a pesar de no conseguir un descenso $\geq 20\%$ o ≤ 12 mmHg del GPVH, sí que se produce una reducción del flujo colateral a pesar de un pequeño descenso del GPVH y/o a un descenso de la translocación bacteriana (ver efectos no hemodinámicos de los BBNs) (74).

Esta sensibilidad relativamente baja dificulta la estratificación del riesgo y disminuye la rentabilidad de la terapia guiada por la monitorización del GPVH.

1.6 Manejo de la hipertensión portal en función de los estadios de la cirrosis

Conocidos los distintos estadios pronósticos en la historia natural de la cirrosis y en relación con los cambios asociados a la HTP, los tratamientos deben ir dirigidos a corregir el mecanismo fisiopatológico principal en cada estadio. En la **cirrosis compensada**, cuando el pronóstico depende fundamentalmente de la aparición de las descompensaciones, y sin ellas, la mortalidad es relativamente baja (40), el objetivo principal será la prevención de la descompensación. En un estadio inicial de la cirrosis compensada el principal responsable del aumento de la presión portal es el **aumento de resistencia intrahepática** (15,16), y los tratamientos deben ir focalizados a la corrección de esta (16,37). Esto puede conseguirse actuando sobre el componente mecánico (principalmente la fibrosis) o sobre el componente funcional (la vasoconstricción y la disfunción sinusoidal endotelial) (21,75). Los tratamientos etiológicos pueden mejorar la fibrosis e inducir una regresión de la cirrosis a largo plazo (12). Todavía en el estadio compensado, pero una vez se ha desarrollado la HPCS e incluso las varices esofágicas, la circulación hiperdinámica induce un aumento de flujo portocolateral que agrava la HTP (15,45). En este estadio, el tratamiento debe ir dirigido a la reducción del flujo portal, siendo los BBNs (propranolol, carvedilol, nadolol) el pilar de tratamiento (37). De hecho, recientemente se ha observado que los BBNs se asocian a una reducción de riesgo de descompensación (principalmente ascitis) y aumento de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática y HPCS, especialmente aquellos con varices pequeñas (76).

En las fases más avanzadas de la enfermedad, en **estadios descompensados**, el pronóstico empeora de forma marcada y los esfuerzos deben ir dirigidos a prevenir la DR y reducir la mortalidad. Las dianas terapéuticas serán también distintas, distinguiendo aquellos tratamientos dirigidos a controlar las descompensaciones (el tratamiento de la descompensación ascítica con diuréticos y paracentesis evacuadoras, el uso de antibióticos como profilaxis primaria (y/o secundaria) de la PBE y el tratamiento de la EH con laxantes y Rifaximina) (77), de aquellos para prevenir la de DR y mortalidad (actuando

sobre los mecanismos de progresión de la enfermedad). Este último punto puede conseguirse con los tratamientos etiológicos (78–80), la prevención de la recidiva hemorrágica (BBNs + LEV +/- estatinas), el pTIPS en caso de criterios de alto riesgo de recidiva hemorrágica, administración de albúmina endovenosa como se ha sugerido (39,81) y considerar la indicación de trasplante hepático en ausencia de contraindicaciones. Recientemente ha cobrado importancia el concepto de recompensación, explicado previamente, que se añade como objetivo terapéutico en el estadio descompensado (39).

1.6.1 Tratamiento no etiológico de la hipertensión portal asociada a la cirrosis

El tratamiento de la HTP en la cirrosis se basa en la reducción del flujo portal (con fármacos como los BBNs), y en la disminución de la resistencia intrahepática, ya sea actuando sobre su componente dinámico (incrementando la disponibilidad vasodilatadores, como el NO) o sobre su componente estático, mediante técnicas no farmacológicas, como la derivación intrahepática porto sistémica transyugular (TIPS).

1.6.1.1 Betabloqueantes no cardioselectivos

Actualmente, los BBNs (propranolol/carvedilol) son el pilar de tratamiento de la HTP asociada a la cirrosis. El efecto reductor de los BBNs sobre la presión portal (82) se ha demostrado efectivo para prevenir la aparición de descompensación de la cirrosis (primera hemorragia, y también aparición de ascitis/EH, SHR) (71), para disminuir el riesgo de recidiva hemorrágica y para mejorar la supervivencia (7,71,72).

1.6.1.1.1 Efectos hemodinámicos de los betabloqueantes no cardioselectivos

El descenso de la presión portal inducida por los BBNs se produce mediante el bloqueo de los receptores β_1 y β_2 . Mediante el bloqueo de los receptores β_1 se

reduce la frecuencia cardiaca (FC) y el GC, lo que se traduce en un descenso del flujo portal de alrededor de un 20%. Mediante el bloqueo de los receptores β_2 adrenérgicos los BBNs inducen vasoconstricción esplácnica debido a la acción de los receptores α sobre el tono vascular, sin oposición de los β_2 , lo que se traduce un descenso del flujo porto-colateral adicional de alrededor de un 15%. Este efecto vasoconstrictor, causa un leve incremento en la resistencia periférica y hepática, que explica por qué el efecto en la presión portal es relativamente leve; una vez desarrollada la colateralización en pacientes con HPCS, los BBNs, además de reducir el flujo venoso portal, pueden inducir un aumento de la resistencia portal-colateral que amortigua parcialmente el efecto sobre la presión portal (83,84).

El carvedilol, es un BBNs que además de los efectos β_1 y β_2 descritos, tiene un efecto intrínseco anti α_1 que causa vasodilatación intrahepática (no selectiva) y potencia el efecto reductor de los BBNs sobre la presión portal. A dosis bajas (6.25-12.5 mg/d), el carvedilol es capaz de reducir la presión portal en mayor grado que el propranolol/nadolol sin producir hipotensión arterial. Sin embargo, a dosis altas (alrededor de 25 mg/día) puede disminuir también la presión arterial (85). A dosis bajas provoca únicamente un descenso moderado del GC y de la FC (lo que puede explicar la mejor tolerancia a carvedilol que las dosis terapéuticas del propranolol establecidas tras la titulación de acuerdo con la presión arterial, FC y la tolerancia clínica) (76,84). No obstante, hay que tener en cuenta que el bloqueo de los adrenoreceptores α_1 inducido por carvedilol no se limita al hígado, si no que se extiende a la vasculatura periférica. Por consiguiente, el carvedilol puede empeorar la vasodilatación periférica, incrementar la retención renal de sodio y agua en pacientes con ascitis moderada-severa en los cuales el sistema nervioso simpático se sobreactiva para mantener la presión portal (86). El beneficio clínico de los BBNs radica en su mayor parte en el efecto reductor de la presión portal. El propranolol consigue la respuesta hemodinámica aproximadamente en un 40-50% de los pacientes, aumentándose un 20-30 % la proporción de respondedores cuando se usa el carvedilol en aquellos no respondedores a propranolol, consiguiendo la respuesta hemodinámica en un 70% de los pacientes (87).

6.1.1.2 Efectos no hemodinámicos de los betabloqueantes no cardioselectivos

Los BBNs también pueden mejorar el curso de la cirrosis mediante mecanismo no hemodinámico. Estudios experimentales y clínicos indican que los BBNs son capaces de disminuir la translocación bacteriana (88,89). En este último estudio, *Reiberger y colaboradores* incluyeron 50 pacientes con cirrosis hepática y evaluaron la permeabilidad intestinal (medida por el test de sacarosa-lactulosa manitol) y la translocación bacteriana (medido por LBP, LPS-binding protein y niveles de IL-6) antes y después de la administración de BBNs, observando que los BBNs mejoraban la permeabilidad intestinal y reducían la translocación bacteriana, independientemente de los efectos hemodinámicos sobre la presión portal (lo que podría contribuir al reducir el riesgo de hemorragia digestiva).

Se ha sugerido que, desde un punto de vista fisiopatológico, la acción simpaticolítica de los BBNs incrementa la motilidad intestinal, reduce la permeabilidad de la barrera intestinal y reduce la translocación bacteriana (88–90), disminuyendo también el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea (91).

En el estadio descompensado, la inflamación sistémica mediada por la disbiosis intestinal y la translocación bacteriana es el principal responsable de la progresión de la enfermedad (29). Los BBNs inducen un efecto antiinflamatorio en modelos experimentales y en pacientes con cirrosis descompensada (ascitis), mejorando la disbiosis intestinal y la translocación bacteriana intestinal y mediante la mejoría de los parámetros de inflamación sistémica (29,92). En este último estudio, *Jachs y colaboradores* analizaron 307 pacientes con cirrosis hepática de los cuales 231 (75.2%) estaban descompensados y observaron que los BBNs ejercían una actividad antiinflamatoria (reflejada por un descenso significativo de los leucocitos y la PCR). Este efecto era más pronunciado en los pacientes con peor función hepática (Child Pugh-C) y era independiente de la respuesta hemodinámica (descenso del GPVH), lo que sugiere que el mantenimiento de los BBNs incluso en estadios avanzados de la cirrosis puede tener un beneficio por sus efectos antiinflamatorios no hemodinámicos (92).

1.6.1.1.3 Diferencias en los efectos hemodinámicos de los betabloqueantes según los estadios de la cirrosis

El efecto reductor sobre la presión portal y los efectos hemodinámicos sistémicos inducido por los BBNs no es uniforme en el transcurso de la enfermedad. (45,49,86). Muchos de los estudios citados anteriormente que demuestran los efectos beneficiosos de los BBNs sobre el pronóstico de la cirrosis incluyeron pacientes en diferentes estadios de la cirrosis sin diferenciarlos (7,71,72). No obstante, en el metaanálisis realizado por *Turco y colaboradores* en el que se analizaron por separado los pacientes según estaban compensados (sin ascitis/ con ascitis), demostró un beneficio pronóstico del uso de los BBNs en ambos grupos de pacientes.

Respecto a las **diferencias en la respuesta hemodinámica**, entre los pacientes **compensados**, dicho efecto es mucho mayor en aquellos con HPCS que en aquellos con HTP subclínica (45). Desde el punto de vista fisiopatológico, los BBNs inducen una disminución de la presión portal disminuyendo el flujo portal que, en presencia de HPCS, está aumentado por la circulación hiperdinámica (24). Los pacientes con cirrosis compensada y HPCS tienen una circulación hiperdinámica más desarrollada que los pacientes sin HPCS, lo que se relaciona con un mayor efecto reductor del GPVH inducido por los BBNs en los pacientes con HPCS que sin ella (45). En este estudio también se observa que la respuesta hemodinámica a BBNS era ligeramente peor en los pacientes con varices que en aquellos sin varices. Esto está relacionado probablemente con el efecto de la colateralización dado que, una vez está establecida, los BBNs, además de reducir el flujo portal, también inducen un incremento de la resistencia portocolateral (vasoconstricción) que amortigua el efecto sobre la presión portal (83). Estos hallazgos sugieren que el grado de respuesta a BBNs depende del grado de desarrollo de la circulación hiperdinámica.

No obstante, en la **cirrosis descompensada**, se ha observado que el efecto reductor de los BBNs sobre el GPVH es menor en los pacientes descompensados que en los compensados (49). Esta menor reducción del

gradiente se observaba a pesar de estar más desarrollada la circulación hiperdinámica y se ha sugerido que podría estar relacionada con la mayor colateralización y también con una disfunción vascular más severa en los pacientes descompensados, con hipo-contractilidad inducida por la desregulación de las proteínas vasoactivas (93). Estos trastornos son mucho más evidentes en los pacientes descompensados que en los compensados. Contrariamente, se ha observado un mayor efecto sistémico de los BBNs en los pacientes descompensados en comparación con los compensados (indicado por mayor descenso de la FC y del GC (49). Este diferente perfil de respuesta hemodinámica sistémica entre los diferentes estadios de la cirrosis tiene su importancia a nivel de la seguridad del uso de los BBNs en los distintos estadios. La seguridad y eficacia de los BBNs ha sido ampliamente contrastada a lo largo de los años, sobre todo en el campo de la prevención primaria y secundaria de la hemorragia varicosa (63,82,94,95) y, recientemente, en la prevención de la descompensación en pacientes compensados (76). No obstante, en la última década, ha aparecido evidencia discordante acerca de la seguridad de los BBNs en los estadios más avanzados de la cirrosis hepática (90,96,97). En los pacientes descompensados, el mayor desarrollo de la circulación hiperdinámica asocia una mayor activación del SNS y un aumento adrenérgico del GC como intento para compensar el descenso de volumen circulatorio efectivo. Existen situaciones donde estos mecanismos son más pronunciados y la reserva cardíaca es crítica para mantener el volumen circulatorio efectivo, como puede ser tras paracentesis evacuadoras de gran volumen en pacientes con ascitis refractaria, infecciones como la PBE y depleción de volumen en situación de hemorragia digestiva varicosa. En estas situaciones, existe un deterioro progresivo de los mecanismos hemodinámicos y algunos pacientes desarrollan disfunción renal y otros fallos orgánicos (98,99).

Los BBNs pueden afectar el aumento del GC mediado por los receptores β -adrenérgicos (98,100), que es esencial para mantener la perfusión sistémica y renal en la cirrosis avanzada (98,101); *Sersté y colaboradores* analizaron 151 pacientes con ascitis refractaria, 77 bajo tratamiento con BBNs y 74 sin dicho tratamiento, y observaron que la administración de BBNs (así como la peor función hepática -Child Pugh C- y la hiponatremia severa) se asociaba a una

menor supervivencia sugiriendo una contraindicación relativa de los BBNs en este tipo de pacientes (97). Poco después el mismo grupo sugirió que en los pacientes con ascitis refractaria en régimen de paracentesis evacuadoras, el tratamiento con propanolol se asociaba con un mayor riesgo de disfunción circulatoria inducida por paracentesis (101). No obstante, destacar que en ambos estudios, la dosis de BBNs utilizada en gran parte de los pacientes era alta (160 mg) lo que podría haber contribuido a los resultados (102).

En contraposición, los resultados de un estudio retrospectivo unicéntrico en el que incluyeron 322 pacientes con ascitis en lista de espera de trasplante hepático, (36% con ascitis refractaria), mostraron que los BBNs se asociaban a una reducción de la mortalidad en lista de espera en pacientes con ascitis y ascitis refractaria, sugiriendo una seguridad y un beneficio de los BBNs en estos pacientes (103). En la misma línea, un estudio prospectivo reciente en el que incluyeron 349 pacientes con ACLF incluidos en el estudio CANONIC (estudio prospectivo observacional), sugiere que los BBNs son seguros en pacientes que desarrollan un ACLF y se asocian a una mejoría de la supervivencia en estos pacientes (104). Estos hallazgos sugieren que los pacientes con enfermedad avanzada no son homogéneos y la mera presencia de ascitis en la cirrosis descompensada, o la presencia de ACLF no debería ser una contraindicación absoluta para el uso de BBNs cuando estén indicados.

1.6.1.1.4 Ventana terapéutica de los betabloqueantes en la cirrosis

Respecto a la controversia sobre la seguridad en el estadio descompensado, se ha hipotetizado sobre la **ventana terapéutica** de los BBNs (105). La hipótesis propone que la seguridad y eficacia de los BBNs podría variar a lo largo del espectro de la cirrosis; en fases **iniciales de la cirrosis**, sin HPCS y sin varices esofágicas, cuando la circulación hiperdinámica todavía no está desarrollada, y los mecanismos de translocación bacteriana no están desarrollados, el sistema nervioso simpático no está significativamente activado y el flujo esplácnico es normal. Los ensayos clínicos no han demostrado un beneficio clínico (complicaciones y/o supervivencia) en esta fase (106).

La **ventana se abre en una fase más avanzada**, cuando la presión portal aumenta, aparece CPH, se activa el SNS y aparecen la circulación colateral (p.ej., varices gastroesofágicas) y las descompensaciones de la cirrosis (como ascitis). Estudios experimentales sugieren que los efectos no hemodinámicos de los BBNs no aparecen hasta que aparece la translocación bacteriana en la fase descompensada con presencia de ascitis; la translocación bacteriana patológica no se produce en ausencia de ascitis (88,107). Estudios previos muestran que la translocación bacteriana patológica se produce en un grado mucho mayor en aquellos pacientes con cirrosis en estadio avanzado (Child C) que en aquellos estadios más precoces (Child A-B) (108). Hasta el momento, los BBNs estaban recomendados en pacientes con varices de riesgo (grandes o pequeñas con puntos rojos o Child C). Recientemente, un estudio randomizado demuestra que los BBNs reducen el riesgo de aparición de ascitis en pacientes con HPCS, especialmente en aquellos con varices pequeñas (76). A raíz de este ensayo, se ha discutido la ampliación de la ventana terapéutica de los BBNs en pacientes compensados con HPCS y en el último consenso de Baveno VII se recomienda el uso de BBNs para la prevención de la descompensación en pacientes con cirrosis compensada y HPCS. (39,86)

La **ventana se cierra** en el estadio descompensado avanzado, en el existen cambios circulatorios pronunciados con una importante activación del SNS. El GC está aumentado con la intención de preservar la disminución de presión arterial y la perfusión orgánica reducida por la vasodilatación periférica. Todo ello resulta en un descenso de la reserva cardíaca compensatoria. La caída del GC se asocia al desarrollo de síndrome hepatorenal y tiene un impacto negativo sobre la supervivencia (98,99,109). Los BBNs tienen un efecto cardio-inhibitorio reduciendo el gasto y la reserva cardíaca compensatoria empeorando potencialmente esta situación. Por otro lado, los pacientes con ascitis refractaria presentan niveles incrementados citoquinas proinflamatorias, induciendo una expresión reducida de los receptores β -adrenérgicos y una respuesta disminuida a BBNS (110). Estos hallazgos en su conjunto sugieren que el beneficio de los BBNs se pierde en este estadio de la cirrosis.

1.6.1.2 Nitratos y Alpha-1 bloqueantes

El mononitrato de isorbide (ISMN) es un donador de NO exógeno. A dosis relativamente bajas se ha demostrado que potencia el efecto reductor de la presión portal en pacientes no respondedores a BBNs y hasta un tercio de estos pueden volverse respondedores (111). La combinación de BBNs y ISMN tiene una mayor tasa de efectos adversos precisamente por los asociados al ISMN, concretamente cefalea e inestabilidad cefálica. A pesar de que la combinación de ambos tiene un mayor efecto reductor sobre la presión portal, un metaanálisis mostró que la recidiva hemorrágica y la mortalidad no difiere entre el tratamiento combinado (ISMN + BBNs) respecto al tratamiento con BBNs en monoterapia, pero sí detectó una mayor tasa de efectos adversos en el grupo de tratamiento combinado (112).

Por otro lado, la adición de prazosín, un bloqueador α 1-adrenérgico, también potencia el descenso del GPVH mejorando la perfusión hepática mediante la modulación del tono vascular intrahepático (113). Ambos fármacos pueden producir hipotensión arterial y no se usan en monoterapia debido a la ausencia de evidencia para su uso.

1.6.1.3 Terapia guiada por gradiente de presión portal

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes con cirrosis e HTP, si conseguimos reducir lo suficiente la presión portal, el riesgo de primera descompensación (aparición de ascitis, primera hemorragia, recidiva hemorrágica, PBE, bacteriemia y EH) y mortalidad se reduce considerablemente. Como hemos visto, la medición del GPVH es una técnica relativamente invasiva y que precisa de una habilidad técnica y una serie de recursos que no está disponible en todos los centros, motivos por los que no está integrada en la práctica clínica habitual. No obstante, varios estudios observacionales, no controlados y controlados, sugieren que la terapia guiada según la respuesta hemodinámica puede mejorar el resultado del tratamiento para prevenir la hemorragia (87,114–116). Un estudio reciente aleatorizado incluyó 174 pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva varicosa controlada y se

aleatorizaron a recibir tratamiento guiado por respuesta hemodinámica (definida como un descenso de GPVH ≤ 12 mmHg o $\geq 20\%$ respecto al basal) o, en el grupo control, tratamiento estándar con BBNs, IMNS y LEV. En el grupo de intervención, la terapia se cambiaba, añadiendo vasodilatadores a los BBNs +/- LEV en función de si eran respondedores hemodinámicos o no. El grupo que recibió terapia guiada por respuesta hemodinámica presentó un aumento significativo de la supervivencia además de un mayor descenso de la presión portal, menor recidiva hemorrágica y menor riesgo de DR (116).

De esta manera, la monitorización hemodinámica permite estratificar correctamente el riesgo de recidiva hemorrágica y mortalidad en pacientes que superan un episodio de hemorragia varicosa, permitiendo identificar a aquellos pacientes que al no conseguir un descenso óptimo del GPVH, permanecen con alto riesgo de recidiva y mortalidad, lo cual permite ofrecer terapias más efectivas o de rescate a estos pacientes. No obstante, esta estrategia requiere de al menos dos procedimientos invasivos separados por un periodo de tiempo en el que una proporción considerable de pacientes puede recaer (65,116), no permitiendo la detección precoz de aquellos no respondedores y por lo tanto de alto riesgo, lo que representa una limitación de esta estrategia.

1.6.1.4 Shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS)

La implantación de un TIPS produce una descompresión rápida del sistema portal, lo que, desde un punto de vista fisiopatológico, se relaciona con la resolución de las complicaciones derivadas de la HTP. En este sentido, el TIPS ha sido bien estudiado en el campo de la hemorragia digestiva: a) para prevenir la recidiva hemorrágica en pacientes con más de un episodio de sangrado a pesar del tratamiento de elección de profilaxis secundaria (BBNs + LEV); b) como terapia de rescate en caso de sangrado no controlado, y c) como medida preventiva en pacientes con criterios de alto riesgo de recidiva (pTIPS, del inglés, pre-emptive TIPS). Respecto al pTIPS (TIPS preventivo), en la última década han aparecido varios estudios incluyendo ensayos randomizados y estudios observacionales, que indican un beneficio en cuanto a la recidiva hemorrágica y

a la supervivencia en pacientes de alto riesgo (definido en la mayoría de los estudios como Child B con sangrado activo o Child C <14 puntos) a favor de la colocación de un pTIPS (117). Esta última estrategia consiste en colocar un pTIPS en pacientes con alto riesgo de recidiva antes de que esto ocurra, dentro de las primeras 72 horas del episodio hemorrágico, con el objetivo de prevenir la recidiva y la mortalidad asociada (37,39). A pesar de que existe controversia respecto a la definición de los criterios de alto riesgo, el último consenso de Baveno VII recomienda la implantación de un pTIPS en pacientes que cumplen los criterios descritos: Child-Pugh C <14 puntos o Child Pugh B >7 con sangrado activo en la endoscopia inicial o GPVH>20 mmHg en el momento del episodio hemorrágico (39). En cuanto al TIPS de rescate (118,119), considerando la ausencia de alternativas disponibles, en situación de sangrado persistente y/o recidiva hemorrágica grave dentro de los 5 primeros días las guías clínicas recomiendan la colocación de un TIPS de rescate (37,39). En el marco de la profilaxis secundaria, los estudios aleatorizados realizados comparando el TIPS y la terapia médica y endoscópica estándar han demostrado un descenso del riesgo de recidiva hemorrágica, pero no se ha demostrado un claro beneficio en la supervivencia (120–123), por lo que, el TIPS no se debe considerar como primera opción para prevenir la recidiva hemorrágica (fuera de los criterios de pTIPS) (124). Finalmente, si falla la profilaxis secundaria con BBNS y LEV, las guías clínicas recomiendan la colocación de un TIPS, dado el alto riesgo de recidiva hemorrágica (37,39).

Por otro lado, el TIPS es una alternativa terapéutica para el tratamiento de la ascitis refractaria. Se han realizado diversos ensayos clínicos, la mayoría en pacientes con ascitis en fase de refractariedad y con prótesis no recubiertas, obteniendo resultados discordantes respecto a la supervivencia (125–131). En un estudio reciente en el que se incluyeron pacientes con ascitis recurrente, en lugar de refractaria, y usaron prótesis cubiertas, sí observaron un beneficio en la supervivencia en comparación con la terapia médica estándar (paracentesis evacuadoras con administración de albúmina endovenosa) (131). El beneficio en la supervivencia que indican algunos estudios parece estar relacionado con la selección de pacientes con mejor función hepática o menor severidad de la ascitis (recidivante o recurrente, en lugar de refractaria) (124,131).

Por último, recientemente se ha publicado un metaanálisis de datos individuales en el que se evaluaron 12 estudios controlados que estudiaban los resultados de la implantación de un TIPS recubierto (indicado por ascitis refractaria o prevención de la recidiva hemorrágica) en comparación con terapia médica estándar. Los resultados del estudio muestran que la colocación de un TIPS recubierto en estas situaciones, reduce la incidencia de DR y aumenta supervivencia en pacientes seleccionados (132).

1.7 Estratificación del riesgo en pacientes descompensados con hemorragia varicosa

La hemorragia varicosa es una descompensación grave de la cirrosis que requiere una terapia urgente y la implementación de medidas preventivas para evitar la recidiva hemorrágica y reducir la mortalidad. Se calcula que hasta una cuarta parte de los pacientes con cirrosis hepática presentarán una hemorragia durante el seguimiento (133). Gracias al impacto de la investigación en los últimos años, y a la introducción medidas terapéuticas, se ha observado un descenso de la mortalidad desde un 40% (a las 6 semanas) en los años 80, hasta 15-25% actualmente (134–136). Sin el tratamiento adecuado, los pacientes que superan un episodio de hemorragia varicosa tienen un alto riesgo de recidiva y de mortalidad, alrededor de un 60 y un 30 % respectivamente durante el primer año (37,137).

El tratamiento estándar recomendado para prevenir la recidiva hemorrágica es la combinación de BBNs junto con la LEV (37,39). El tratamiento combinado reduce el riesgo de recidiva y mortalidad alrededor de un 20 y un 25% respectivamente (138,139). Los BBNs, mediante su efecto sobre la presión portal, son capaces de reducir, además de la recidiva hemorrágica, el riesgo de otras descompensaciones de la cirrosis (69,71,116). Un metaanálisis reciente demuestra que los pacientes que presentan una respuesta a BBNs (mayormente definida como una reducción del $GPVH \geq 20\%$) presentan una mayor supervivencia que los no respondedores, y esto ocurre tanto en aquellos con ascitis como en aquellos sin ascitis (72). Por otro lado, la colocación de un TIPS,

al conseguir un descenso rápido de la presión portal, es una terapia altamente efectiva para la prevención de la recidiva hemorrágica, reservada para 3 escenarios comentados anteriormente.

Estudios previos identifican diferentes factores que se asocian a un peor pronóstico, como la función hepática (Child Pugh Score y MELD score), mayor gradiente de presión venoso hepático (GPVH \geq 20 mmHg), presencia de insuficiencia renal o infecciones, sangrado activo en la endoscopia o HCC avanzado (135,136,140–145). No obstante, unos criterios de alto riesgo definitivos que permitan identificar aquellos pacientes tributarios de medidas más precoces y/o invasivas todavía están por definir. En un estudio en el que incluyeron pacientes de alto riesgo de fallo de tratamiento, definiendo el alto riesgo como un GPVH basal \geq 20mmHg, la implantación de un TIPS precoz mejoraba el pronóstico en comparación con los que recibían el tratamiento estándar habitual (145). Posteriormente un estudio aleatorizado multicéntrico en el que se incluyeron 63 pacientes con hemorragia varicosa con criterios de alto riesgo (definiendo el alto riesgo como función hepática Child B con sangrado activo o Child C (<14puntos) y los aleatorizaron a recibir un TIPS preventivo (pTIPS, colocado en <72 horas del ingreso) vs. tratamiento estándar habitual, observaron una reducción del riesgo recidiva y de la mortalidad en aquellos que recibían un pTIPS (146). En los últimos 10 años han aparecido otros múltiples estudios observacionales y metaanálisis que confirman el beneficio de la colocación de un pTIPS en pacientes de alto riesgo, definiendo el alto riesgo con estos mismos criterios (117,147–149). A pesar de ello, todavía existe controversia respecto a los pacientes con función hepática intermedia (Child B con sangrado activo), dado que se ha argumentado que su mortalidad está sobreestimada. Un estudio reciente (142) retrospectivo multicéntrico investigó la validez externa de 3 criterios (criterios de pTIPS, Child C-C1 y MELD >19) para la estratificación de riesgo de los pacientes con hemorragia varicosa tratados con el tratamiento estándar actual. Incluyó 523 pacientes con hemorragia varicosa, clasificándolos en 3 categorías de riesgo (alto, intermedio o bajo) definiendo el alto riesgo según los 3 criterios mencionados. Los resultados del estudio muestran que los pacientes Child-Pugh B (con o sin sangrado activo), con el tratamiento estándar actual, tienen una mortalidad significativamente menor que

los pacientes con Child-Pugh C, concluyendo que el sangrado activo no confiere información pronóstica relevante y sugiriendo que los pacientes de alto riesgo pueden redefinirse con el MELD (>19) o la clase Child-Pugh C con creatinina >1mg/dl. Por otro lado, un estudio francés multicéntrico no encontró beneficio de la colocación de un TIPS preventivo en los pacientes Child Pugh B con sangrado activo, no obstante, el número global de pacientes que recibió un TIPS preventivo fue escaso (150). La colocación de un TIPS no está exenta de riesgos como pueden ser la EH, un empeoramiento de la función hepática o el fallo cardíaco. Por ello, es de vital importancia seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de él y evitarlo en pacientes cuyo beneficio sea escaso o incluso pueda tener un efecto deletéreo.

La monitorización de los cambios hemodinámicos bajo BBNs puede estratificar a los pacientes con mayor riesgo de recidiva y mortalidad, y permite ofrecer terapias más agresivas y efectivas con menor perfil de seguridad a aquellos pacientes no respondedores. No obstante, el uso de la monitorización del GPVH para estratificar el riesgo de recidiva y mortalidad, tiene algunas limitaciones, además de su carácter invasivo y la ausencia de disponibilidad en todos los centros. Teniendo en cuenta que una proporción considerable de pacientes, entre un 15 y un 25% actualmente, recidivan mayoritariamente durante las primeras semanas tras el episodio hemorrágico (37,134), el intervalo entre la medición del GPVH basal y la segunda medición de respuesta hemodinámica representa un periodo de alto riesgo. Dado que únicamente aquellos que no recidivan se someten a un segundo estudio hemodinámico, es posible que con esta estrategia se seleccione a aquellos pacientes con un mejor pronóstico. Por otro lado, esta estrategia no permite que los pacientes posibles no-respondedores que recidivan antes de llegar al segundo estudio hemodinámico, opten a potenciales medidas terapéuticas de rescate o preventivas (65,68). Para poder mejorar e individualizar las medidas terapéuticas en los pacientes con cirrosis y hemorragia varicosa, interesa conseguir herramientas robustas que nos permitan una correcta estratificación del riesgo. En el episodio hemorrágico, la medición del GPVH basal tiene un potente valor pronóstico (140,145). Estudios previos han observado que un GPVH>16mmHg identifica a aquellos pacientes con peor supervivencia (58–60,151).

Estas observaciones sugieren que adecuar las estrategias de estratificación considerando el valor basal del GPVH permitirían obtener una primera estratificación de forma precoz durante los primeros días del episodio hemorrágico, y posiblemente simplificar la implementación de terapias guiadas por la monitorización del GPVH. Teniendo en cuenta las observaciones sobre el valor pronóstico del GPVH basal y en respuesta a BBNs y el distinto pronóstico en función del estadio clínico en que se presente la hemorragia (40), es posible la estratificación del riesgo hemorrágico pueda mejorarse combinando factores hemodinámicos y clínicos, como por ejemplo el estadio clínico de la cirrosis.

2. HIPÓTESIS

El pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada con hemorragia digestiva varicosa no depende únicamente de la severidad de la HTP o de la respuesta hemodinámica a BBNs, sino que también difiere según el sub-estadio clínico de la cirrosis descompensada, siendo este pronóstico peor si la hemorragia ocurre en combinación con otras descompensaciones que de forma aislada. **La hipótesis del primer trabajo**, es que la combinación de variables clínicas (como la presencia de ascitis), y hemodinámicas (como el valor basal de GPVH y el criterio tradicional de respuesta hemodinámica), puede estratificar mejor el riesgo de recidiva hemorrágica y mortalidad en pacientes con cirrosis que reciben tratamiento crónico estándar con BBNs y LEV como prevención secundaria de recidiva hemorrágica.

En la cirrosis hepática descompensada se distinguen distintos estadios con diferente pronóstico en función del tipo y número de descompensaciones: hemorragia sola, ascitis (sin hemorragia) y hemorragia y ascitis concomitante. El desarrollo de una DR empeora la supervivencia, mientras que los BBNs pueden modificar este riesgo. No obstante, no está bien definido como influyen estos aspectos a cada sub-estadio. **La hipótesis del segundo trabajo**, es que la respuesta hemodinámica a BBNs en los distintos sub-estadios de la cirrosis descompensada, permiten identificar a los pacientes con mayor riesgo de DR y por lo tanto con un peor pronóstico.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

Caracterizar el perfil hemodinámico de los distintos sub-estadios de la cirrosis descompensada y analizar la influencia de los cambios hemodinámicos inducidos por los BBNs en el pronóstico (descompensación recurrente y mortalidad) en cada uno de los sub-estadios.

Objetivos secundarios

- ✓ Optimizar la estratificación del riesgo de recidiva hemorrágica y mortalidad en pacientes con cirrosis y hemorragia varicosa, mediante la combinación de criterios clínicos y criterios hemodinámicos
- ✓ Comparar el riesgo de recidiva hemorrágica y mortalidad en pacientes descompensados, que además de la hemorragia presentan una segunda descompensación, respecto a aquellos que solo presentan hemorragia, en pacientes que reciben tratamiento crónico con BBNs como prevención secundaria de recidiva hemorrágica
- ✓ Investigar el impacto de la DR sobre el pronóstico en los distintos sub-estadios de la cirrosis descompensada.
- ✓ Analizar la capacidad de discriminación de los cambios del GPVH en respuesta a BBNs para predecir DR y mortalidad

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1. Artículo 1

La Mura V, Garcia-Guix M, Berzigotti A, Abraldes JG, García-Pagán JC, Villanueva C, Bosch J. A Prognostic Strategy Based on Stage of Cirrhosis and HVPG to Improve Risk Stratification After Variceal Bleeding. *Hepatology*. 2020 Oct; 72(4):1353-1365. doi: 10.1002/hep. 31125

doi: 10.1002/hep . 31125

doi: 10.1002/hep.31125

4.2. Artículo 2

Garcia-Guix M, Ardevol A, Sapena V, Alvarado-Tápias E, Huertas A, Brujats A, Fajardo J, Cuyas B, Poca M, Guarner C, Torras X, Escorsell À, Villanueva C. Influence of further decompensation on survival across clinical stages of decompensated cirrhosis: The role of portal hypertension and HVPG changes. *Liver Int.* 2024 Apr 18. doi: 10.1111/liv.15937.

doi: 10.1111/liv.15937

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

ESTUDIO 1

En el primer estudio se investigó, en una amplia serie de pacientes con cirrosis hepática descompensada (hemorragia +/- ascitis) que recibían el tratamiento recomendado para la prevención de la recidiva hemorrágica varicosa (BBNs y LEV), si la presencia/ausencia de ascitis y/o EH y añadiendo el hallazgo de un GPVH basal inferior o superior a 16 mmHg a los criterios tradicionales de respuesta hemodinámica podría mejorar la estratificación del riesgo y simplificar el uso de decisiones terapéuticas basadas en la respuesta hemodinámica mediante la medición del GPVH.

Se incluyeron un total de 193 pacientes. Las características basales se recogen en la tabla 1 del estudio 1. De forma resumida, de los 193 pacientes 73 (38%) presentaron la hemorragia como única descompensación, mientras que 120 (62%) pacientes presentaron la hemorragia asociada a otra /otras descompensaciones (79 pacientes (41%) presentaron además ascitis/EH (EH únicamente 5) y 41 pacientes (21%) presentaron ascitis y encefalopatía además de la hemorragia.

La media de edad fue similar en ambos grupos (58-60 años) y la mayoría de los pacientes fueron hombres (73-75%). La etiología predominante fue la hepatopatía asociada al alcohol (60% del global). Los valores de los parámetros de función hepática (albúmina, bilirrubina, coagulación) así como de la creatinina y del MELD score, fueron peores en aquellos con más de una descompensación (hemorragia con ascitis +/- encefalopatía) respecto a aquellos con hemorragia sin otra descompensación concomitante ($p < 0.005$).

El GPVH basal medio fue de 20.8 mmHg, siendo progresivamente mayor en función del número de descompensaciones: hemorragia-sola, $GPVH = 19.6 \pm 4.9$; hemorragia + ascitis/EH, $GPVH = 21.4 \pm 4.4$; y hemorragia + ascitis + EH, $GPVH = 22 \pm 4.8$, siendo la $p = 0.006$ en la comparación del grupo con hemorragia + ascitis +/-EH vs el grupo con hemorragia sola. Respecto al valor basal de GPVH, un 25% de los pacientes con hemorragia-sola y entre 12 -14 % con hemorragia y ascitis y/o EH presentaron un GPVH basal ≤ 16 mmHg.

Setenta y un pacientes (37%) alcanzaron la respuesta hemodinámica, siendo clasificados como respondedores y 122 (63%) fueron no respondedores. La respuesta hemodinámica fue significativamente más frecuente en aquellos con una única descompensación hemorrágica (47%) respecto a aquellos con más de una descompensación (31%, $p=0.032$).

Durante un tiempo medio de seguimiento de 31 meses, 45 pacientes (23%) presentaron recidiva hemorrágica, 61 pacientes (32%) fallecieron y 10 (5%) fueron trasplantados. Treinta y nueve de 122 pacientes no respondedores presentaron recidiva hemorrágica, mientras que 6 de 71 pacientes respondedores hemodinámicos presentaron una recidiva (riesgo de recidiva acumulado a 4 años: 34% vs 10%; HR: 4.332, 95%-CI: 1.854-10.075; $p=0.001$). De acuerdo con la respuesta hemodinámica, 83 de 122 pacientes (68%) no respondedores fueron mal clasificados como alto riesgo dado que no presentaron una recidiva hemorrágica en el seguimiento (representando la zona gris). La supervivencia acumulada a 4 años libre de trasplante fue de 61% en los respondedores vs 39 % en los no respondedores (HR 2.142, 95%-CI: 1.321-3.474; $p=0.002$).

La presencia de otra **descompensación concomitante** además del episodio hemorrágico se asoció a una peor supervivencia respecto a los que presentaban hemorragia sola (40% vs.63%, $p=0.005$). El riesgo de recidiva hemorrágica aumentaba y la supervivencia empeoraba paralelamente al incremento de número de descompensaciones. De los 79 pacientes que presentaron hemorragia + ascitis/EH, el riesgo de recidiva hemorrágica a 4 años fue del 21% y la supervivencia del 48%, mientras que los 41 pacientes que presentaron hemorragia + ascitis + EH presentaron un mayor riesgo de recidiva hemorrágica (38%, $p=0.062$) y una peor supervivencia (24%, $p=0.036$).

Por último, respecto **al valor basal de GPVH**, 34 pacientes del total (18%) tenían un valor basal ≤ 16 mmHg. Este valor se asoció a un menor riesgo de recidiva hemorrágica, incluso en pacientes con indicadores pronósticos desfavorables (el riesgo de recidiva hemorrágica en los 16 pacientes con $GPVH \leq 16$ mmHg y hemorragia + ascitis y/o EH fue del 13 % y en los 19 pacientes con $GPVH \leq 16$

mmHg no respondedores fue del 12 %). De forma similar, la supervivencia de cada grupo fue respectivamente 47% and 52%.

Contrariamente, entre los pacientes con un GPVH>16 mmHg y con marcadores de mal pronóstico (como ascitis y/o EH sobreañadida al episodio hemorrágico), ser respondedor hemodinámico a BBNs o no se correlacionó intensamente con el riesgo de recidiva hemorrágica y supervivencia. En este grupo de pacientes, los no respondedores (n=72) el riesgo de recidiva hemorrágica fue del 39 %, muy superior al 7 % observado en los respondedores hemodinámicos (n=32) y al 13% observado en los que tenían GPVH ≤16mmHg y marcadores de mal pronóstico (ascitis y/o EH) (n=16) (p=0.018). La supervivencia fue también peor en pacientes con hemorragia + ascitis y/o EH con GPVH>16mmHg no respondedores a BBNs (30%) en comparación con los respondedores con marcadores de mal pronóstico (56%) o con aquellos con un GPVH≤16mmHg (47%) (P=0.010).

Estos datos permitieron elaborar un **nuevo algoritmo para la estratificación del riesgo** de los pacientes que superan el episodio de hemorragia varicosa. Teniendo en cuenta el buen pronóstico del grupo con hemorragia sin otras descompensaciones (supervivencia del 63%), el nuevo algoritmo restringe la medición del GPVH a los pacientes que presentan el episodio hemorrágico con ascitis y/o EH, y restringe la segunda medición de la respuesta hemodinámica a aquellos con ascitis y/o EH que además tienen un valor basal GPVH>16mmHg. Usando este algoritmo, la recidiva hemorrágica ocurría en 27/72 pacientes clasificados como “alto riesgo” (es decir aquellos con ascitis y/o EH y GPVH>16 mmHg y ausencia de respuesta hemodinámica) vs 18/121 pacientes de los pacientes clasificados como bajo riesgo (riesgo de recidiva hemorragia a 4 años del 39% vs 17%; HR:2.882, 95%-CI: 1.609-5.164; p<0.001).

Con el nuevo algoritmo, **el número de pacientes mal clasificados como alto riesgo de recidiva hemorrágica** es significativamente menor: el número de que no presentó recidiva clasificados como alto riesgo fue de 83/122 pacientes (68%, 43% de la cohorte total) con el antiguo algoritmo vs. 45/72 pacientes, (62%, 23% de la cohorte total, p<0.001) con la nueva estrategia. El número de pacientes que sí recidivaron en el grupo de bajo riesgo fue de 6/71 (8.4%) con la estrategia

clásica vs. 18/121 (14.8%) con el nuevo algoritmo (3% y 9% de la cohorte total), lo que una mejor aplicabilidad el algoritmo en el grupo de alto riesgo.

Respecto a **la supervivencia**, el número de pacientes mal clasificados como alto riesgo fue de 56/122 pacientes (46%, 29% de la cohorte total) con la estrategia clásica vs. 25/72 (35%, 13% de la cohorte total) con el nuevo algoritmo ($p < 0.001$ McNemar test). El número pacientes mal clasificados como bajo riesgo en cuanto a términos de supervivencia fue de 22/71 (31%) con la estrategia clásica vs 41/122 (33%) con el nuevo algoritmo.

El nuevo algoritmo permite **reducir el número de evaluaciones hemodinámicas requeridas** para la estratificación del riesgo (73 pacientes sin ascitis/EH no requerirán ningún cateterismo, 16 pacientes con ascitis y/o EH y $GPVH \leq 16$ mmHg requerirán una sola medición hemodinámica y 104 pacientes con ascitis y/o EH y $GPVH > 16$ mmHg necesitarán dos evaluaciones hemodinámicas). Esto representa un total de 224 medidas el GPVH en comparación con las 386 evaluaciones usando el algoritmo tradicional en función de la respuesta hemodinámica. El nuevo algoritmo tiene un buen valor pronóstico para supervivencia libre de recidiva o trasplante hepático (similar al obtenido mediante la medición de la respuesta hemodinámica, pero ahorrando un 42% de las evaluaciones hemodinámicas). El nuevo algoritmo se confirmó con una serie de validación de 231 pacientes, observando un buen valor pronóstico tanto para el riesgo de recidiva como para la supervivencia.

En el análisis multivariado incluyendo las variables que se asociaban a recidiva hemorrágica y supervivencia en el análisis univariado, pertenecer al grupo de alto riesgo fue el único predictor independiente de recidiva (HR: 2.739, 95%-CI: 1.436-5.226; $p = 0.002$), y un potente predictor de supervivencia libre de recidiva/trasplante hepático (HR: 2.539, 95%-CI: 1.546-4.169; $p < 0.001$). Otros factores asociados a recidiva y supervivencia fueron los niveles bajos de sodio (HR: 0.943, 9% CI: 0.899-0.990, $P = 0.0018$) y una ligera tendencia del MELD Score (HR: 1.042, 95% CI: 0.993-1.095; $P = 0.097$).

ESTUDIO 2

En el segundo estudio se investigó si existen diferencias en la severidad de los trastornos hemodinámicos entre los distintos sub-estadios de la cirrosis descompensada tanto basales como en respuesta a BBNs, si impacto de la DR sobre la mortalidad era distinto en cada sub-estadio y si la respuesta hemodinámica a BBNs influencia dicho pronóstico.

Se incluyeron 476 pacientes con cirrosis descompensada, 289 con hemorragia varicosa (103 con hemorragia-sola sin otras descompensaciones, 186 con hemorragia y ascitis de los cuales 61 (33%), tenían además EH). Se incluyeron 187 con ascitis-sola que tenían varices de riesgo y habían sido derivados a nuestro centro para prevención primaria de hemorragia durante el tiempo de inclusión. Los parámetros basales que reflejan función hepática fueron empeorando progresivamente entre los diferentes estadios de la cirrosis descompensada paralelamente al tipo y número de descompensaciones, siendo peor en los pacientes con ascitis-sola que en aquellos con hemorragia-sola, y en los pacientes con hemorragia y ascitis +/-EH que en los otros dos grupos.

Globalmente 338 pacientes (71%) fueron tratados con propanolol y 117 (35%) con carvedilol. Una mayor proporción de pacientes del grupo con hemorragia y ascitis fueron tratados con propanolol (81%) en lugar de carvedilol en comparación con los otros dos grupos (62-69%). La terapia etiológica efectiva se alcanzó en un 25-32% de los casos, sin diferencias significativas entre los grupos. El tiempo medio de seguimiento fue 32 meses (IQR 12-60).

El estudio basal hemodinámico se realizó en 450 pacientes y el segundo estudio para valorar la respuesta hemodinámico a BBNs se realizó en 368 pacientes (datos de las Tabla 2 y S2 estudio 2). La circulación hiperdinámica estaba más desarrollada en los pacientes con ascitis que en aquellos con hemorragia-sola, y aún más en aquellos con ascitis y hemorragia respecto a los otros dos grupos. Esto se ve reflejado por un progresivo aumento del GC y descenso de resistencias vasculares sistémicas en el grupo con ascitis-sola respecto al grupo con hemorragia-sola, y en el grupo con hemorragia y ascitis respecto a los otros dos grupos (datos de la tabla 1 estudio 2).

En cuanto a la **severidad de la presión portal**, el GPVH, tanto basal como bajo tratamiento con BBNs, fue significativamente mayor en los pacientes con hemorragia y ascitis respecto a los otros dos grupos, y fue mayor en el grupo con ascitis-sola que en el grupo con hemorragia-sola (hemorragia-sola $17,6\pm 4$ mmHg, ascitis-sola $19,4\pm 5$ mmHg, $p=0,03$ frente a hemorragia-sola; y hemorragia + otra descompensación 21 ± 4 mmHg $p=0,01$ frente a ascitis-sola). En los pacientes con ascitis y hemorragia, la circulación hiperdinámica y la presión portal fue similar en aquellos con o sin EH añadida.

Centrándonos en la **respuesta hemodinámica**, los tres grupos alcanzaron una reducción significativa del GPVH bajo tratamiento crónico con BBNs respecto al basal. El descenso del GPVH fue mayor en los pacientes con hemorragia-sola respecto a los grupos con ascitis. Así, la proporción de pacientes que alcanzó un descenso $\geq 10\%$ fue significativamente mayor en el grupo con hemorragia-sola respecto al grupo con ascitis y hemorragia (66%vs 52%, $p=0.05$), y ligeramente superior respecto al grupo con ascitis-sola (66%vs 54% $p=0.095$). De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzó un descenso $\geq 20\%$ fue significativamente mayor en los pacientes con hemorragia-sola que en los grupos con ascitis (sola o con hemorragia).

Tanto el riesgo de descompensación recurrente como el riesgo de mortalidad fueron mayores en el grupo con hemorragia y ascitis respecto a los otros dos grupos con una única descompensación.

Durante el periodo de estudio, 50 pacientes (48%) del grupo con hemorragia, 149 (80%) del grupo con ascitis y 148 (80%) del grupo con hemorragia y ascitis desarrollaron una **descompensación recurrente**. Ascitis no controlada fue la descompensación más frecuente en el grupo con ascitis-sola (76%) y en el grupo con ascitis y hemorragia (66%) (Tabla3 Figura1A del estudio 2). En el grupo con hemorragia-sola, la recidiva hemorrágica fue más frecuente durante el primer mes de seguimiento. El riesgo de recidiva hemorrágica fue similar en ambos grupos con hemorragia (Figura 1 B estudio 2) mientras que los dos grupos con ascitis tenían un riesgo similar de ascitis no controlada (Figura 1 C).

La probabilidad clínica de recompensación según los criterios de Baveno VII, fue mayor en los pacientes con hemorragia-sola (19%) respecto a los otros grupos (< 10%), y fue similar en ambos grupos con ascitis (Tabla 3, estudio 2).

Del total de pacientes, 37 (36%) en el grupo con hemorragia-sola, 70 (37%) en grupo con ascitis-sola y 116 (62%) del grupo con hemorragia y ascitis fallecieron durante el seguimiento. Mediante un análisis de regresión por riesgos competitivos incluyendo el trasplante hepático como evento competitivo, el **riesgo de mortalidad** fue significativamente mayor en los pacientes con hemorragia y ascitis respecto a los otros dos grupos (sHR =2.39 95%CI 1.69-3.39 respecto al grupo hemorragia-sola y sHR =2.08 95%CI 1.56-2.78 respecto al grupo de ascitis-sola, P<0.001 en ambos casos). El riesgo de mortalidad fue similar en el grupo con hemorragia-sola y en el grupo con ascitis-sola. En el grupo con hemorragia y ascitis, la supervivencia fue significativamente menor en aquellos pacientes que además tenían EH (HR=0.54, 95%CI=0.37-0.78, P=0.001, Figura S2 estudio 2). La mayoría de las muertes fueron relacionadas con la enfermedad hepática y ocurrieron tras desarrollar una DR. En el grupo con hemorragia y ascitis, distinguimos aquellos que tenían ascitis previa al episodio hemorrágico (n=105) de aquellos que no (n=81), observando una peor supervivencia en aquellos que tenían ascitis previa (HR=0.56, 95%CI=0.39-0.82, P=0.002). No obstante, la supervivencia de ambos subgrupos fue peor que la de los pacientes con una única descompensación (Figura S3, estudio 2).

Al analizar los grupos diferenciándolos según si presentaron o no DR, en cada sub-estadio, los pacientes que desarrollaban DR tenían un riesgo de mortalidad mucho mayor respecto a aquellos que no la desarrollaban en cada uno de los sub-estadios evaluados (>30% a los dos años, especialmente los pacientes con hemorragia y ascitis vs. < 10% en los pacientes sin DR).

En el análisis multivariado por riesgos competitivos, ajustando por los factores de riesgo asociados a mortalidad basales (incluyendo edad, MELD score y albúmina, etiología de la cirrosis y GPVH) o durante el seguimiento (tratamiento etiológico efectivo o desarrollo de HCC o trombosis portal), el **desarrollo de descompensación recurrente se asoció a un incremento en el riesgo de mortalidad** en todos los estadios de la cirrosis descompensada (hemorragia-

sola, sHR= 2.68 95% CI=1.12-6.39 P=0.026, ascitis-sola sHR=6.96 95% CI= 3.52-13.8 P<0.001; ascitis y hemorragia sHR= 2.21 95% CI=1.33-3.66, P=0.002). En el análisis multivariado, también el descenso del GPVH bajo tratamiento crónico con BBNs se asoció de forma significativa a un menor riesgo de mortalidad (SHR= 0.92-0.95, 95% CI=0.96-0.99 p<0.05 en los 3 grupos).

Dado el efecto negativo sobre la supervivencia que confiere la aparición de una DR, evaluamos la **capacidad de los BBNs para modificar el riesgo de DR**. El descenso del GPVH bajo tratamiento con BBNs redujo de forma significativa el riesgo de DR en cada uno de los estadios de la cirrosis descompensada (grupo con hemorragia-sola: sHR=0.97,95%CI=0.96-0.98, P<0.001, grupo con ascitis-sola sHR=0.96,95%CI=0.95-98, P<0.001 y grupo con hemorragia y ascitis sHR=0.097,95%CI=0.95-0.98, P<0.001). En el análisis multivariado por riesgos competitivos, ajustado por los factores basales también asociados a DR (incluyendo MELD score, albúmina, etiología de la cirrosis y GPVH basal), el descenso del GPVH bajo tratamiento crónico con BBNs se asoció de forma independiente al riesgo de DR en cada sub-estadio.

Mediante un análisis con curvas ROC tiempo-dependiente, el descenso del GPVH bajo tratamiento crónico con BBNs fue el parámetro que mostró mayor capacidad discriminatoria para predecir de DR en los 3 grupos de pacientes en comparación con los valores basales y el valor delta de los parámetros asociados a función hepática (MELD score, albúmina y del valor basal de GPVH). El c-statistic del descenso de GPVH fue $\geq 70\%$ en los 3 grupos de pacientes, mientras que, para los otros parámetros los c-statistic fueron $<70\%$ en todos los grupos (Tabla 5, estudio 2). El descenso de GPVH fue el parámetro que mostró mejor rendimiento en todos los grupos de acuerdo con el Brier Score (análisis que mide la diferencia entre las probabilidades pronosticadas y los eventos observados)

En el análisis de riesgos competitivos, los pacientes que no conseguían un descenso del GPVH $\geq 10\%$ y $\geq 20\%$ respecto al basal bajo tratamiento crónico con BBNs, presentaron un mayor riesgo de DR, en cada uno de los sub-estadios, que los pacientes que sí lo consiguieron. El umbral de $\geq 10\%$ presentó mayor precisión diagnóstica en los grupos con ascitis (con o sin hemorragia), mientras

que el umbral de $\geq 20\%$ tuvo una discreta mayor precisión diagnóstica en el grupo con hemorragia-sola.

En cuanto a la supervivencia, los pacientes que no consiguieron un descenso GPVH, (tanto $\geq 10\%$ como $\geq 20\%$) presentaron un mayor riesgo de mortalidad que los pacientes que sí lo consiguieron, en cada uno de los sub-estadios. El descenso del GPVH bajo tratamiento también se asoció a una reducción del riesgo de mortalidad en cada uno de los sub-estadios (sHR entre 2.57-6.44, $p < 0.05-0.1$).

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

El curso natural de la cirrosis se caracteriza por la transición del estadio compensado al descompensado, lo que determina una marcada disminución de la supervivencia. El grado de HTP, medido por el GPVH, refleja la severidad de la enfermedad, siendo un buen predictor de supervivencia en pacientes con cirrosis, de descompensación en pacientes compensados, y de recidiva hemorrágica y mortalidad en pacientes con hemorragia varicosa (51,54,60,140,144). Además del valor basal, el descenso del GPVH en respuesta a BBNs (tanto $\geq 10\%$ como $\geq 20\%$, o valores $< 12\text{mmHg}$) se asocia a una reducción del riesgo de desarrollar complicaciones de la HTP (51,65,69,72) sugiriendo que los pacientes no respondedores hemodinámicos constituyen un grupo de alto riesgo con peor pronóstico. Por otro lado, en el estadio descompensado se distinguen diferentes sub-estadios con distinto pronóstico en función del tipo y número de descompensaciones. Los pacientes con hemorragia tienen mejor supervivencia que aquellos con ascitis, mientras que los pacientes con hemorragia y ascitis tienen peor supervivencia que aquellos con una única descompensación (36). Además, datos recientes indican que el desarrollo de una DR (aquella que aparece después de una primera descompensación) tiene un impacto negativo sobre la supervivencia de estos pacientes (39,42).

Los resultados del primer estudio muestran que la asociación de datos clínicos (presencia ascitis y/o encefalopatía), y hemodinámicos (GPVH basal y el criterio tradicional de respuesta hemodinámica), puede mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con cirrosis hepática que han superado un primer episodio de hemorragia varicosa.

Los resultados segundo estudio muestran que existe un empeoramiento progresivo de la HTP y de la circulación hiperdinámica y un incremento del riesgo de DR entre los diferentes sub-estadios de la cirrosis descompensada. El desarrollo de una DR confiere una peor supervivencia en cada uno de los estadios. La ausencia respuesta hemodinámica a BBNs permite estratificar el riesgo en cada uno de los subestadios y tiene una mayor precisión para predecir DR y mortalidad que los parámetros basales que reflejan la función hepática o HTP.

ESTUDIO 1

En los pacientes con cirrosis, la hemorragia varicosa es una descompensación grave que requiere un tratamiento urgente y la aplicación de medidas preventivas para evitar la recidiva hemorrágica y la mortalidad. Se han descrito parámetros hemodinámicos, clínicos y analíticos para intentar estratificar el riesgo y seleccionar a aquellos pacientes tributarios de medidas más agresivas (135,136,140–146), pero todavía están por determinar unos criterios óptimos. El GPVH proporciona una valiosa información pronóstica en la historia natural de la cirrosis (54–57), incluyendo a aquellos pacientes que reciben el tratamiento para la prevención de la recidiva hemorrágica. Estudios previos (7,64,66,70) y metaanálisis (65,72,73) han constatado que la reducción del GPVH $\geq 20\%$ respecto al basal o ≤ 12 mmHg durante el tratamiento crónico con BBNs se asocia a una reducción del riesgo de recidiva hemorrágica y de otras complicaciones de la HTP. No obstante, en cuanto a la recidiva hemorrágica, se ha observado que existe una proporción considerable de pacientes no respondedores hemodinámicos (alrededor del 48 %) que no recidivarán durante el seguimiento, representando “zona gris” (74). Un ensayo reciente demuestra que la terapia guiada por la monitorización del GPVH, mejora la supervivencia en pacientes con cirrosis y hemorragia que reciben tratamiento para la prevención de la recidiva (116). Así, la monitorización del GPVH puede servir para estratificar el riesgo y restringir tratamientos más agresivos o precoces a los pacientes de alto riesgo. No obstante, el criterio hemodinámico con medición del GPVH conlleva un procedimiento invasivo, que requiere además de al menos dos procedimientos (el basal y el de control para valorar la respuesta hemodinámica) y no está disponible en todos los centros. Además, una proporción no despreciable de pacientes recidivan durante este periodo, sin llegar a realizarse el segundo estudio hemodinámico y sin poder optar a medidas de rescate (65,116).

Por otro lado, se ha sugerido que los pacientes con hemorragia varicosa que presentan otra descompensación concomitante (principalmente ascitis) tienen un peor pronóstico que aquellos que tienen únicamente hemorragia sin otras descompensaciones, con mayor riesgo de recidiva y peor supervivencia (40).

La nueva estrategia derivada del estudio incorpora datos clínicos en relación con el estadio de la cirrosis descompensada y parámetros hemodinámicos. Los resultados del estudio están en concordancia con los estudios comentados, observando que aquellos pacientes con hemorragia sin otras descompensaciones tienen mejor pronóstico que aquellos con hemorragia y ascitis/HE sobreañadida (40). Dada la mejor supervivencia de los pacientes con hemorragia sin ascitis (63%), la nueva estrategia propuesta permite restringir la medición inicial de GPVH a aquellos con hemorragia y ascitis (y/o HE). En segundo lugar, en el estudio se observa que los pacientes con un GPVH basal ≤ 16 mmHg, a pesar de tener factores de mal pronóstico como ascitis/HE o ser no respondedores hemodinámicos, tienen un bajo riesgo de recidiva hemorrágica, por lo que la segunda medición del GPVH (para medir la respuesta hemodinámica) se restringiría a aquellos pacientes con GPVH > 16 mmHg. El valor pronóstico observado del GPVH > 16 mmHg ya se había descrito en estudios previos que muestran que este valor de GPVH identifica a pacientes con una peor supervivencia (58–60,151). No obstante, este es el primer estudio que investiga su valor pronóstico en el contexto de tratamiento médico para la HTP con BBNs.

La importancia de esta nueva estrategia radica, en primer lugar, en la reducción del coste y de la incomodidad del paciente, dado que permitiría reducir el número de mediciones hemodinámicas. Se evitaría la medición inicial en un 38% de los pacientes, restringiéndose únicamente a aquellos pacientes con hemorragia que presenten ascitis o encefalopatía en el momento del episodio agudo. La segunda medición del gradiente se restringiría a aquellos con un valor basal de GPVH > 16 mmHg (54% de los pacientes en esta serie, en lugar del 100% con la estrategia tradicional). En segundo lugar, esta nueva estrategia que combina parámetros clínicos y hemodinámicos permite una mejor estratificación del riesgo de recidiva hemorrágica y mortalidad de los pacientes con un episodio de hemorragia varicosa. Centrándonos en el riesgo de recidiva, con la nueva estrategia, los pacientes mal clasificados como alto riesgo (“zona gris”) se reducen de 83 a 45 con el nuevo algoritmo (de 43% a 23 % de la cohorte total). En tercer lugar, el nuevo algoritmo tiene también un buen valor pronóstico para la supervivencia libre de trasplante o de recidiva, lo que representa un importante objetivo

terapéutico en el estadio descompensado de la cirrosis, especialmente cuando la hemorragia se acompaña de ascitis y/o EH (37,41). En cuarto lugar, la nueva estrategia, como ventaja respecto a la tradicional, permite realizar una estratificación inicial del riesgo hemorrágico en el momento basal, sin esperar a la segunda medición hemodinámica, seleccionando precozmente a aquellos a pacientes de alto riesgo, tributarios de procedimientos diagnósticos invasivos, como un segundo cateterismo, o terapéuticos.

El nuevo algoritmo derivado del estudio, con un mejor perfil de coste-efectividad y una mayor precisión en la estratificación de riesgo puede aportar cambios en la práctica clínica habitual estos pacientes. Esto tiene especial relevancia teniendo en cuenta el beneficio en la supervivencia demostrado recientemente con la terapia guiada por GPVH en pacientes con cirrosis hepática descompensados con hemorragia varicosa en tratamiento de primera línea para la prevención de la recidiva hemorrágica (116).

Esta mejor estratificación permitiría seleccionar un grupo de alto riesgo que se podría beneficiar de terapias más agresivas como la colocación de un TIPS. En esta línea, estudios recientes apuntan que la colocación de un TIPS en fases más precoces de la descompensación (pTIPS en el episodio agudo de hemorragia varicosa con criterios de alto riesgo (146) o en caso de ascitis recurrente (131)), en lugar de esperar a terapias de rescate, puede tener un beneficio en la supervivencia. Esto podría aplicarse particularmente en aquellos pacientes con un episodio de hemorragia varicosa que además presentan ascitis/HE, con un GPVH>16 mmHg y sin respuesta hemodinámica a BBNs. No obstante, se requieren más estudios diseñados adecuadamente para explorar las implicaciones prácticas de esta estrategia.

Finalmente, esta nueva estratificación, permite identificar de forma muy precoz a un subgrupo de pacientes con bajo riesgo, seleccionando a aquellos que solo presentan hemorragia sin ascitis/EH y que tienen un valor basal de GPVH≤16mmHg, lo que permite adecuar de forma más rápida y precisa a aquellos pacientes que no precisarán potenciales tratamientos de rescate

Este estudio presenta algunas limitaciones, como por ejemplo el escaso número de pacientes que presentaban solo EH además de la hemorragia (n=5), por lo

que el papel de la EH sobre el pronóstico de los pacientes con hemorragia no pudo ser bien caracterizado. En segundo lugar, debido a la naturaleza descompensada de la cohorte incluida, estos datos no pueden ser extrapolados a los pacientes sin hemorragia que siguen tratamiento con BBNs como prevención primaria, quienes tienen un riesgo significativamente menor de hemorragia y mortalidad. Y finalmente, el hecho de que la nueva estrategia siga requiriendo un procedimiento invasivo no disponible en todos los centros y su coste adicional, confiere una limitación para su aplicabilidad clínica.

ESTUDIO 2

El estadio descompensado de la cirrosis se caracteriza por una mayor HTP y mayor desarrollo de la circulación hiperdinámica respecto al estadio compensado. No obstante, la progresión de estos cambios hemodinámicos en los diferentes sub-estadios de la cirrosis descompensada no está bien definido. Además, datos recientes indican que el desarrollo de una DR tiene un impacto negativo sobre la supervivencia de estos pacientes (39,42). No obstante, no está bien caracterizado si la aparición de una DR afecta de forma similar a cada uno de los sub-estadios de la cirrosis descompensada. Tampoco está bien definido si los cambios de la presión portal en respuesta a BBNs tiene connotaciones pronósticas diferenciadas en cada uno de los sub-estadios de la cirrosis descompensada.

Los **resultados del segundo estudio** concuerdan con datos recientes que reflejan una progresión de la HTP y de la circulación hiperdinámica entre los diferentes estadios de la cirrosis compensada y descompensada (42,46,39,40). Centrándonos en el estadio descompensado, estudios previos han demostrado que la circulación hiperdinámica, así como la severidad de la hipertensión portal, están más desarrolladas en pacientes con ascitis que en aquellos con cirrosis compensada (49). En la misma línea, un estudio reciente demuestra que, en los de los pacientes descompensados, estos parámetros están más desarrollados en pacientes con ascitis refractaria que en aquellos con ascitis controlada con diuréticos, sugiriendo diferencias también en la severidad de la HTP entre los diferentes sub-estadios de la cirrosis descompensada (38). Se ha observado que, en pacientes con una única descompensación, la presión portal es mayor en aquellos con ascitis que en aquellos con hemorragia varicosa y es similar en estos que en los pacientes compensados con varices sin hemorragia previa (44). En concordancia con estos estudios, en nuestro estudio también observamos una peor función hepática y una mayor presión portal en los pacientes con ascitis-sola que en aquellos con hemorragia-sola. Nuestro estudio demuestra que, además, la circulación hiperdinámica está también más desarrollada en pacientes con ascitis-sola que en aquellos con hemorragia-sola, contribuyendo a una mayor HTP. En ambos estudios mencionados (38,44) estos hallazgos se

relacionan con un empeoramiento de la inflamación sistémica (reflejada por un incremento de PCR e IL-6) en los sub-estadios de la cirrosis descompensada, lo que podría contribuir a la progresión de las alteraciones hemodinámicas. Estos datos, en su conjunto, reflejan una progresión de la enfermedad hepática entre los diferentes estadios de la cirrosis descompensada, desde aquellos pacientes con hemorragia-sola, a aquellos con ascitis, y de estos a los pacientes con ascitis y hemorragia.

Asimismo, en nuestro estudio, esta mayor HTP y peor función hepática se tradujo en un pronóstico diferente en función de los estadios. Nuestros resultados muestran que el riesgo de desarrollar DR es mayor en pacientes con ascitis y hemorragia que en aquellos con una sola descompensación y, entre estos, dicho riesgo es mayor en pacientes con ascitis que en aquellos con hemorragia sin otras descompensaciones. No obstante, el riesgo de recidiva hemorrágica fue similar en el grupo de pacientes con hemorragia, tanto con ascitis como sin ascitis. Esto difiere de los datos publicados previamente donde se observa que los pacientes que además de hemorragia varicosa presentan ascitis o peor función hepática presentan un riesgo mayor de recidiva hemorrágica que aquellos sin otras descompensaciones (37,144). Sin embargo, todos los pacientes de nuestra cohorte recibían el tratamiento combinado recomendado actualmente para la para la prevención de la recidiva hemorrágica con BBNs y LEV, mientras esta terapia no se usaba de forma extendida en los estudios previos, hecho que puede haber influido en las diferencias observadas en el riesgo de recidiva hemorrágica. Destacar también que en el estudio presentado previamente (152), donde se evaluaba el desenlace de los pacientes que recibían BBNs como tratamiento de prevención de recidiva hemorrágica, también observaron un riesgo de recidiva similar independientemente de si la hemorragia se presentaba sola o acompañada de otra descompensación.

Los resultados del estudio muestran que los pacientes con hemorragia y ascitis tienen una peor supervivencia que aquellos con una única descompensación. Estudios previos ya habían identificado un peor pronóstico en este subgrupo de pacientes (35,40,153). Los pacientes con hemorragia y ascitis podrían encajar en el concepto desarrollado recientemente de “descompensación recurrente”

(39,42). Centrándonos en este grupo de pacientes (ascitis y hemorragia concomitante), datos recientes apuntan que un segundo evento de descompensación que ocurre alrededor del episodio hemorrágico (5 días) no se debería considerar como “descompensación recurrente” dado que no impacta sobre la supervivencia, mientras que los pacientes que desarrollan una descompensación recurrente más allá de los 6 días del episodio hemorrágico, tienen una supervivencia significativamente menor, traduciendo un posible efecto estimulante transitorio del episodio hemorrágico (42). En el presente estudio evaluamos este grupo de pacientes, dividiéndolos según si además de ascitis peri-hemorragia, habían tenido o no ascitis previa. Los pacientes que tenían ascitis previamente al episodio hemorrágico tenían una peor supervivencia que aquellos sin antecedentes de ascitis. No obstante, incluso en los pacientes sin historia de ascitis previa pero con ascitis diagnosticada en el episodio hemorrágico, la supervivencia era claramente peor que en el grupo con hemorragia-sola. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con hemorragia y primera descompensación ascítica podrían considerarse también como un estadio de “descompensación recurrente”. De hecho, habitualmente la hemorragia se presenta de forma súbita y aguda, mientras que la ascitis es un fenómeno con una presentación larvado y progresiva, que probablemente no estaba diagnosticada hasta el episodio hemorrágico en estos pacientes. En su conjunto, nuestras observaciones apoyan la reciente consideración de estos pacientes (con hemorragia y ascitis concomitante) como un sub-estadio de una “primera descompensación recurrente” (39,42). En este subgrupo de pacientes también observamos que la presencia de EH confería un peor pronóstico con un aumento marcado de la mortalidad. Estudios observacionales muestran que el desarrollo de una descompensación recurrente confiere a los pacientes descompensados una mortalidad mucho más alta que la primera descompensación (35,42,153). Nuestro estudio muestra que, además, aquellos pacientes que presentan una “primera DR”, el riesgo de una nueva descompensación recurrente aumenta y tiene un claro impacto en la supervivencia. Los resultados de este estudio muestran que el riesgo de mortalidad aumenta en aquellos pacientes que desarrollan una DR en cada uno de los sub-estadios, siendo especialmente alto en aquellos con hemorragia y

ascitis concomitante. La mortalidad a los 5 años alcanzó el 80 % en este grupo de pacientes (hemorragia y ascitis) y un 60 % en los que presentaban hemorragia-sola o ascitis- sola. Estos resultados permiten identificar una cohorte de pacientes descompensados con un peor pronóstico (particularmente aquellos con hemorragia y ascitis), constituida por aquellos que desarrollan una descompensación recurrente, que presentan un elevado riesgo de mortalidad y que, por lo tanto, deberían considerarse para trasplante hepático o posiblemente, optar a algún tipo de priorización en lista de espera.

En cuanto a los pacientes con una única descompensación, observamos una supervivencia similar en aquellos que presentan ascitis-sola y aquellos que presentan solo hemorragia. Estos datos difieren de los estudios publicados previamente (35,40), donde observan que los pacientes con ascitis tienen peor supervivencia que aquellos con hemorragia, siendo la mortalidad de los pacientes con ascitis superior en estos estudios que en el nuestro. Estas discrepancias respecto a la supervivencia podrían estar relacionadas, en primer lugar, con diferencias en la definición de los grupos. En estudios previos, los pacientes con ascitis podían haber tenido una hemorragia previa (35,40), mientras que, en nuestro estudio, los pacientes con ascitis-sola eran pacientes sin hemorragia previa, referidos a nuestro centro para inicio de profilaxis primaria. Por otro lado, todos los pacientes de nuestra cohorte recibían tratamiento con BBNs (bien como prevención primaria o secundaria), hecho que solo ocurría en una pequeña proporción de pacientes en los estudios citados. Estudios recientes demuestran que los BBNs, previenen no solo de la hemorragia sino de otras complicaciones de la HTP, especialmente si se alcanza la respuesta hemodinámica (72,154), e incluso se ha demostrado un beneficio en la supervivencia a favor de los BBNs en pacientes con varices de riesgo que reciben profilaxis primaria (154), datos que apoyarían nuestro argumento. Sin embargo, se requieren nuevos estudios para clarificar específicamente el beneficio clínico de los BBNs en pacientes con ascitis sin varices, en los que actualmente no existe indicación.

En el análisis multivariado con riesgos competitivos observamos que el desarrollo de una DR era un predictor independiente de mortalidad en cada

estadio de la cirrosis descompensada, como también lo fueron la edad y los parámetros basales relacionados con función hepática. Por ello estudiamos el potencial efecto de los BBNs para modificar el riesgo de DR mediante el descenso de la presión portal, atendiendo que es un factor potencialmente modificable, al contrario que los otros parámetros basales. Observamos que la reducción de la presión portal en respuesta a BBNs fue un factor predictor independiente de descompensación recurrente, así como los parámetros basales de MELD score y el GPVH. No obstante, los cambios crónicos del GPVH tenían un mejor rendimiento diagnóstico que los parámetros basales anteriormente mencionados (e incluso cambios crónicos del MELD y el Child Pugh scores). El potente beneficio clínico de la respuesta hemodinámica a BBNs ha sido demostrado en estudios previos, observando que los cambios de GPVH inducidos por BBNs previenen de las complicaciones relacionadas con la HTP (51,65,69,72), datos que concuerdan con nuestros resultados. El descenso del GPVH (tanto $\geq 20\%$ como $\geq 10\%$) identifica a un grupo de pacientes con alto riesgo de descompensaciones de la HTP y de mortalidad (7,51,69,72). El descenso de 20% estratifica correctamente el riesgo de recidiva hemorrágica (51,65), mientras que el descenso $\geq 10\%$ estratifica mejor el riesgo de primera hemorragia en pacientes con varices de riesgo (68). En línea con estas observaciones, los datos de nuestro estudio muestran que los respondedores hemodinámicos (utilizando ambos objetivos terapéuticos) presentaron una disminución significativa del riesgo de DR y mejoría de la supervivencia en cada uno de los sub-estadios de la cirrosis descompensada. A destacar que el descenso del $\text{GPVH} \geq 20\%$ tuvo mejor precisión diagnóstica en el grupo de hemorragia sin ascitis, mientras que el descenso $\geq 10\%$ tuvo mejor precisión en los sub-estadios con ascitis (con o sin hemorragia). Nuestros resultados sugieren que este grupo de pacientes (descompensados, sin respuesta hemodinámica a betabloqueantes) podrían beneficiarse de estrategias más agresivas o de carácter preventivo. Teniendo en cuenta el impacto de la progresión de la HTP en el curso de la enfermedad de estos pacientes, dichas estrategias deberían ir dirigidas a actuar: a) sobre la presión portal, por ejemplo, con la colocación de TIPS recubiertos de pequeño diámetro (155), o b) sobre otros mecanismos implicados en el desarrollo de descompensación recurrente,

como la inflamación sistémica sostenida, como se ha sugerido en estudios recientes (27,156). No obstante, en nuestro estudio desafortunadamente no se evaluaron parámetros de respuesta inflamatoria sistémica. En este contexto, se requieren más estudios adecuadamente diseñados que investiguen la interacción entre la inflamación sistémica y los cambios de la presión portal (28).

Por último, en cuanto al tratamiento etiológico y su potencial influencia en los resultados, en nuestra cohorte observamos que la terapia etiológica efectiva se consiguió en una proporción relativamente baja de pacientes (25-32%), sin diferencias significativas entre los grupos. A pesar de que en el análisis de regresión tiempo-dependiente por riesgos competitivos el tratamiento etiológico se asoció a una disminución del riesgo de DR y mortalidad, en el análisis multivariado ajustado por otros factores pronósticos el tratamiento etiológico efectivo no fue predictor independiente de DR ni de mortalidad. Aunque es cierto que la terapia etiológica tal como el tratamiento antiviral efectivo puede disminuir la incidencia de la descompensación en pacientes compensados, el beneficio en el pronóstico en los pacientes descompensados podría no ser tan marcado (78). En este sentido, se ha observado que después de la eliminación viral con tratamiento antiviral, una proporción de pacientes relativamente alta (53- 65%) mantiene HPCS tras 2 años de seguimiento (79), indicando una persistencia del riesgo de descompensación (nueva o recurrente).

Este segundo estudio tiene algunas limitaciones, tales como el diseño retrospectivo o el carácter no controlado y abierto lo que confiere cierto riesgo de sesgos. Además, incluye procedimientos invasivos, por lo que no todos los estudios hemodinámicos de control pudieron realizarse. Si bien es cierto que existen otros factores que podrían haber influenciado los cambios hemodinámicos crónicos, como la abstinencia a alcohol u otros tratamientos etiológicos, se ha realizado un análisis detallado de los potenciales factores de confusión sobre los efectos hemodinámicos para minimizar su influencia. Además, todos los pacientes tenían indicación de iniciar BBNs ya fuera como profilaxis primaria o secundaria, de acuerdo con las guías clínicas. Todos los pacientes se incluyeron consecutivamente y se siguieron prospectivamente, minimizado el riesgo de sesgos, mientras que para optimizar la precisión, las

mediciones hemodinámicas se realizaron siguiendo estrictamente los estándares aceptados (52).

7. CONCLUSIONES

1. En los pacientes con cirrosis que presentan un episodio de hemorragia varicosa, la presencia de otras descompensaciones clínicas (ascitis/EH) confiere un mayor riesgo de recidiva hemorrágica y peor supervivencia. En los pacientes con cirrosis que presentan un episodio de hemorragia varicosa el valor basal de $GPVH \leq 16 \text{ mmHg}$ refleja un criterio adicional de buen pronóstico durante el tratamiento crónico estándar con la combinación de BBNs y LEV.

2. Mediante la restricción de la determinación de la respuesta hemodinámica crónica a BBNs sólo a aquellos pacientes con factores de mal pronóstico (aquellos que además presentan ascitis/EH en el momento de la hemorragia junto con un valor basal de $GPVH > 16 \text{ mmHg}$) se consigue: a) reducir notablemente el número de determinaciones del $GPVH$ requeridas para la estratificación de riesgo; b) mejorar la precisión diagnóstica de la monitorización hemodinámica y reducir de forma significativa la zona “gris”; c) identificar precozmente a un subgrupo de pacientes con bajo riesgo (aquellos sin ascitis/EH y que tienen un valor basal de $GPVH < 16 \text{ mmHg}$) lo que permite adecuar de forma más rápida y precisa a aquellos pacientes que no precisarán potenciales tratamientos de rescate.

3. Los subestadios propuestos de la cirrosis descompensada, además de distinto pronóstico, representan una distinta situación evolutiva del deterioro hemodinámico propio de la HTP en la cirrosis. La severidad de la HTP y de la circulación hiperdinámica es significativamente mayor en pacientes con ascitis respecto aquellos con hemorragia y en pacientes con hemorragia y ascitis respecto a aquellos con una sola descompensación.

4. El riesgo de desarrollar DR es distinto entre los sub-estadios de la cirrosis descompensada, siendo significativamente mayor en los pacientes con ascitis (sola o con hemorragia) respecto aquellos con hemorragia sola, y es discretamente mayor en el subestadio con ascitis y hemorragia respecto al subestadio con ascitis sola. El desarrollo de DR confiere un peor pronóstico en cada uno de los sub-estadios, con mayor mortalidad en pacientes con DR respecto a aquellos sin DR.

5. La ausencia de descenso del GPVH en respuesta a BBNs tiene una mejor precisión diagnóstica para predecir DR que los parámetros basales que reflejan función hepática o HTP.
6. Nuestros resultados sugieren que, en los subestadios de la cirrosis descompensada con ascitis o con hemorragia y ascitis, la ausencia de respuesta hemodinámica a BBNs permite seleccionar a un grupo de pacientes que podrían beneficiarse de terapias preventivas dirigidas a la disminución del GPVH, tales como la derivación portosistémica (TIPS). Por otro lado, nuestros resultados también sugieren que los pacientes que desarrollan DR deberían considerarse para trasplante hepático dado su elevado riesgo de mortalidad, independientemente de la puntuación de MELD score.

8. LÍNEAS DE FUTURO

- Evaluar la aplicación práctica del algoritmo terapéutico propuesto para estratificar a los pacientes con hemorragia varicosa, definiendo a los pacientes de alto riesgo con la combinación de criterios clínicos y hemodinámicos, e investigar si estos pacientes se beneficiarían, en términos de supervivencia, de estrategias terapéuticas más agresivas como por ejemplo la colocación de un TIPS.
- Estudiar si la aplicación de terapias preventivas dirigidas a disminuir la presión portal, podría cambiar el pronóstico y prevenir la DR en pacientes de alto riesgo en los diferentes sub-estadios de la cirrosis descompensada. Entre estos tratamientos preventivos se pueden evaluar medidas farmacológicas (como añadir estatinas) o intervencionistas (TIPS)
- Investigar métodos no invasivos que puedan sustituir a la medición del GPVH para la estratificación del riesgo en pacientes con cirrosis y hemorragia y que permitan también evaluar la respuesta hemodinámica en los subestadios de la cirrosis descompensada.
- Diseñar estudios para investigar la relación entre inflamación sistémica, disfunción inmunitaria e HTP, y la interacción entre la inflamación y los cambios en la presión portal inducidos por los betabloqueantes en pacientes con cirrosis avanzada e HTP evolucionada.
- Investigar en futuros estudios si, actuando sobre la inflamación sistémica, se podría rescatar a los pacientes con cirrosis descompensada no respondedores a BBNs, mejorando así el pronóstico de estos pacientes.
- Evaluar la eficacia de trasplante hepático en pacientes con DR, particularmente en los de más alto riesgo, que corresponde al subestadio con hemorragia y ascitis.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023 Aug; 79(2):516-537
2. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov; 18(12):2650-2666.
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018 Nov 10; 392(10159):1789–858.
4. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J V., Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018 Sep; 69 (3):718-735.
5. Wong MCS, Huang JLW, George J, Huang J, Leung C, Eslam M, et al. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia–Pacific region. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan; 16 (1):57-73
6. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019 Jan 1 70(1):151–71
7. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006; 44(1):217–31
8. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology.* 2010 Apr;51(4):1445-9
9. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis' Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol.* 1978 May; 31(5):395-414.
10. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet.* 2008 Mar 8; 371(9615):838-51
11. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet.* 2014 May 17; 383(9930):1749-61
12. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013 Feb 9; 381(9865):468-75
13. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010 Sep; 52(3):833–44
14. Hytioglou P, Snover DC, Alves V, et al. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol.* 2012; 137(1):5-9

15. Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: The big picture. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec; 41 Suppl 3: S247-53
16. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol*. 2015 Apr; 62(1 Suppl):S121-30
17. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008; 48 Suppl 1:S68-92
18. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol*. 1985 Jan 1; 1(4):325–37
19. Wiest R, Groszmann RJ. The Paradox of Nitric Oxide in Cirrhosis and Portal Hypertension: Too Much, Not Enough Synthesis, Chemistry, and Metabolism of NO. *Hepatology*. 2002 Feb; 35(2):478-91
20. Laleman W, Van Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: From pathophysiology to clinical practice Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int*. 2005 Dec; 25(6):1079-90
21. Hernández-Guerra M, García-Pagán JC, Bosch J. Increased hepatic resistance: A new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Apr; 39(4 Suppl 2): S131-7
22. Graupera M, García-Pagán JC, Parés M, Abraldes JG, Roselló J, Bosch J, et al. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol*. 2003 Oct; 39(4):515-21
23. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996 Jan; 23(1):164–76.
24. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006 Feb; 43(2 Suppl 1):S121-31.
25. Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut*. 2011 Sep; 60(9):1254-9
26. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. 1994 Nov; 20(5):1359-63
27. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov; 63(5):1272-84
28. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021 Jul; 75 Suppl 1(Suppl 1): S49-S66.

29. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014 Dec; 61(6):1385-96
30. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Jan; 60(1):197-209
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):112-134
32. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: An update. *Gut*. 2017 Mar 1;66(3):541–53.
33. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987 Jan-Feb;7(1):122-8
34. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005 Jul 1; 43(1):167–76
35. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver International*. 2012 Oct;32(9):1407–14
36. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018 Mar; 68(3):563-576
37. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017 Jan 1; 65(1):310–35
38. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, Bianchini M, Costetti M, Caporali C, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 68(5):949–58
39. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension [published correction appears in *J Hepatol*. 2022 Apr 14; 76(4):959-974
40. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May; 39(10):1180-93
41. Roberto de Franchis. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep; 63(3):743-52
42. D'Amico G, Zipprich A, Villanueva C, Sordà JA, Morillas RM, Garcovich M, et al. Further decompensation in cirrhosis. Results of a large multicenter cohort study supporting Baveno VII statements *Hepatology*. 2024 Apr 1;79(4):869-881
43. Blasco A, Forns X, Carrí JA, Carlos García-Pagán J, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Identifies Patients at Risk of Severe Hepatitis C Recurrence After Liver Transplantation. *Hepatology*. 2006 Mar;43(3):492-9

44. Costa D, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, Bauer D, Paternostro R, et al. Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *J Hepatol.* 2021 Apr 1;74(4):819–28
45. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension *Hepatology.* 2016 Jan; 63(1):197-206
46. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology.* 1992 Feb; 15(2):323-8
47. Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol.* 1986 Feb; 250(2 Pt 1):G205-12
48. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006 May; 290(5): 980–7
49. Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M, Montañés R, Pavel O, Cuyas B, et al. Short-term hemodynamic effects of β -blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2020 Oct; 73(4):829–41.
50. Groszmann RJ GMBASECH. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology.* 1979 Feb; 76(2):253–8
51. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;6(10):573-82
52. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The Hepatic Venous Pressure Gradient: Anything Worth Doing Should Be Done Right. *Hepatology.* 2004 Feb;39(2):280-2.
53. Yepes-Barreto I, Rincón-Rodríguez D, de la Vega Catalina-Rodríguez M, Ripoll-Noiseux C, Bañares-Cañizares R. Aspectos técnicos de la hemodinámica hepática y la biopsia hepática transyugular. *Gastroenterol Hepatol.* 2011 Feb; 34(2):116-23
54. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenerology.* 2007 Aug; 133(2):481-8
55. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn H 0, Atterbury CE, Glickman M. Portal Pressure, Presence of Gastroesophageal Varices and Variceal Bleeding *Hepatology.* 1985 May-Jun; 5(3):419-24
56. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Carles Garcia-Pagan J, et al. Surgical Resection of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients: Prognostic Value of Preoperative Portal Pressure. *Gastroenterology.* 1996 Oct; 111(4):1018-22
57. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009; 50(5):923–8

58. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Finucci G, Sacerdoti D, et al. Prognostic Usefulness of Hepatic Vein Catheterization in Patients With Cirrhosis and Esophageal Varices. *Gastroenterology*. 1992; 102(3):973-979
59. Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM*. 1998; 91(1):19-25
60. Berzigotti A, Rossi V, Tiani C, Pierpaoli L, Zappoli P, Riilli A, et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol*. 2011 May;46(5):687–95
61. Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abraldes JG, Llop E, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol*. 2019 Nov 1;71(5):942–50.
62. Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina M V., et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr; 25(7):841–8
63. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn H O, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic Events in a Prospective Randomized Trial of Propranolol Versus Placebo in the Prevention of a First Variceal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990; 99:1401–7
64. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995; 346(8982):1056-1059.
65. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2006 Nov 1;131(5):1611–24
66. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000; 32(5):930-934
67. Escorsell À, Bordas JM, Castañeda B, Llach J, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2000; 31(5):1061–7
68. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2009;137(1):119-128
69. Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with β -blockers. *Am J Gastroenterol*. 2012 Mar; 107(3):418–27
70. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(3):506-512
71. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003 Apr 1;37(4):902–8

72. Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J, et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;18(2):313-327
73. Albillos A, Bañares R, González M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1116-1126
74. Thalheimer U, Bosch J, Burroughs AK. How to Prevent Varices From Bleeding: Shades of Grey-The Case for Nonselective β Blockers. *Gastroenterology*. 2007 Dec; 133(6):2029-36
75. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis *J Hepatol*. 2012 Aug; 57(2):458-61
76. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2019 Apr 20; 393(10181):1597–608
77. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010 Mar 25; 362(12):1071-81
78. Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol*. 2021 May 1; 74(5):1053–63
79. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, Llop E, Martinez J, Fortea JI, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension *J Hepatol*. 2020 Dec; 73(6):1415-1424
80. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension *J Hepatol*. 2016 Oct; 65(4)
81. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2018 Jun 16; 391(10138):2417–29
82. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med*. 1981; 305(23):1371-1374
83. Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased Portal Venous Resistance Hinders Portal Pressure Reduction During the Administration of P-Adrenergic Blocking Agents in a Portal Hypertensive Model. *Hepatology*. 1985 Jan-Feb; 5(1):97-101
84. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. 2019 Dec 20;2(1):100063
85. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: The hemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar; 39(6):557-68

86. Albillos A, Krag A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2023 Apr; 78(4):866-872
87. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut.* 2013 Nov;62(11):1634-41
88. Pérez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology.* 2000 Jan; 31(1):43-8
89. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013 May; 58(5):911-21
90. Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2017 Apr; 66(4):849-859
91. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. β -blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Liver Int.* 2009 Sep; 29(8):1189-93
92. Jachs M, Hartl L, Schaufler D, Desbalmes C, Simbrunner B, Eigenbauer E, et al. Amelioration of systemic inflammation in advanced chronic liver disease upon beta-blocker therapy translates into improved clinical outcomes. *Gut.* 2021 Sep; 70(9):1758-1767
93. Trebicka J, Von Heydebrand M, Lehmann J, Tofteng F, Busk T, Jensen HL, et al. Assessment of response to beta-blockers by expression of bArr2 and RhoA/ROCK2 in antrum mucosa in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2016 Jun; 64(6):1265-73
94. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 2008 Jul 15; 149(2):109–22
95. Poynard T, Calès P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-Adrenergic–Antagonist Drugs in the Prevention of Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis and Esophageal Varices *N Engl J Med.* 1991 May 30;324(22):1532-8
96. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients With Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology.* 2014 Jun; 146(7):1680-90
97. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious Effects of Beta-Blockers on Survival in Patients With Cirrhosis and Refractory Ascites *Hepatology.* 2010 Sep; 52(3):1017-22
98. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møøller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2010 Jan;59(1):105-10.
99. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, Renal, and Hepatic Hemodynamic Derangement in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology.* 2003 Nov; 38(5):1210-8

100. Krag A, Møller S, Burroughs AK, Bendtsen F. Betablockers induce cardiac chronotropic incompetence. *J Hepatol.* 2012 Jan; 56(1):298-9
101. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: A cross-over study. *J Hepatol.* 2011 Oct; 55(4):794-9
102. Madsen BS, Nielsen KF, Fialla AD, Krag A. Keep the sick from harm in spontaneous bacterial peritonitis: Dose of beta blockers matters. *J Hepatol.* 2016 Jun; 64(6):1455-6
103. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut.* 2015 Jul; 64(7):1111-9
104. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, MacNaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2016 Mar; 64(3):574-82
105. Krag A, Wiest R, Albillos A, Lotte Gluud L. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of b-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut.* 2012 Jul; 61(7):967-9
106. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005 Nov 24; 353(21):2254-61
107. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology.* 1995 Jun; 108(6):1835-41.
108. Cirera I, Martin Bauer T, Miguel N, Vila J, Grande L, Taurá P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001 Jan;34(1):32-7
109. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory Function and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Hepatology.* 2005 Aug; 42(2):439-47
110. Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut.* 2006 Nov; 55(11):1640-9
111. Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Low Doses of Isosorbide Mononitrate Attenuate the Postprandial Increase in Portal Pressure in Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2003 Feb; 37(2):378-84
112. Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: Isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Oct 1;32(7):859–71.
113. Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Perez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R, et al. Continuous Prazosin Administration in Cirrhotic Patients: Effects on Portal Hemodynamics and on Liver and Renal Function. *Gastroenterology.* 1995 Oct; 109(4):1257-65
114. Augustin S, González A, Badia L, Millán L, Gelabert A, Romero A, et al. Long-term follow-up of hemodynamic responders to pharmacological therapy after variceal bleeding. *Hepatology.* 2012 Aug; 56(2):706-14.

115. Bureau C, Péron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al. "A la carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1361–6
116. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, Alvarado E, Miñana J, Puente Á, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology*. 2017 May; 65(5):1693-1707
117. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013 Jan; 58(1):45-50
118. Bosch J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2001 Nov 1;35(5):590–7
119. Bañares R, Casado M, Rodríguez-Láiz JM, Camúñez F, Matilla A, Echenagusía A, et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jan 1; 93(1):75–9
120. Sauer P, Hansmann J, Richter GM, Stremmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial. *Endoscopy*. 2002 Sep;34(9):690-7
121. Escorsell À, Bañares R, García-Pagán JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2002 Feb; 35(2):385-92.
122. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, et al. Prevention of Rebleeding from Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Sep; 149(3):660-8
123. Holster IL, Tjwa ETTL, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Reinoud Vermeijden J, et al. Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Versus Endoscopic Therapy 1 b-blocker for Prevention of Variceal Rebleeding. *Hepatology*. 2016 Feb; 63(2):581-9
124. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep*. 2020 May 23; 2(4):100122.
125. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: A randomized trial. *J Hepatol*. 1996 Aug; 25(2):135-44
126. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med*. 2000 Jun 8; 342(23):1701-7
127. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002 Dec; 123(6):1839-47
128. Sanyal AJ, Genning C, Rajender Reddy K, Wong F, Kowdley K V., Benner K, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites *Gastroenterology*. 2003 Mar;124(3):634-41

129. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized Controlled Study of TIPS Versus Paracentesis Plus Albumin in Cirrhosis With Severe Ascites. *Hepatology*. 2004 Sep;40(3):629-35
130. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: A prospective randomized trial. *J Gastroenterol*. 2011 Jan; 46(1):78-85
131. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*. 2017 Jan 1;152(1):157–63
132. Larrue H, D'Amico G, Olivas P, Lv Y, Bucsics T, Rudler M, et al. TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis. *J Hepatol*. 2023 Sep;79(3):692-703
133. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, Aracil C, Bañares R, Berzigotti A, et al. Portal hypertension: Recommendations for evaluation and treatment. Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd). *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun; 35(6):421–50
134. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981 Apr 1; 80(4):800–9
135. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators *Hepatology*. 2003 Sep; 38(3):599-612
136. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014 Feb; 146(2):412-19
137. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2109-17
138. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: An updated systematic review. *Liver Int*. 2014 Jul;34(6):823-33
139. Albillos A, Zamora J, Martínez J, Arroyo D, Ahmad I, De-la-Peña J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: Results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology*. 2017 Oct; 66(4):1219-1231
140. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999 Sep;117(3):626-31
141. Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, González A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting Early Mortality After Acute Variceal Hemorrhage Based on Classification and Regression Tree Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec; 7(12):1347-54

142. Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, Cachero A, Castellote J, Abraldes JG, et al. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;16(1):132-139
143. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, Bennato R, Bove A, Denucci C, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: Refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec;107(12):1872-8.
144. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008 Feb;48(2):229-36
145. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-Del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *J Hepatol*. 2008 Feb; 48(2):229-36.
146. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2370-9
147. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):282-293
148. Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, et al. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology*. 2021 Jan 1;160(1):193-205.
149. Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, et al. Preemptive TIPS in high-risk acute variceal bleeding. An updated and revised individual patient data meta-analysis. *Hepatology*. 2024 Mar 1; 79(3):624-635
150. Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: A large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol*. 2018 Jan 1; 68(1):73–81
151. Silva-Junior G, Baiges A, Turon F, Torres F, Hernández-Gea V, Bosch J, et al. The Prognostic Value of Hepatic Venous Pressure Gradient in Patients With Cirrhosis Is Highly Dependent on the Accuracy of the Technique. *Hepatology*. 2015 Nov;62(5):1584-92
152. La Mura V, Garcia-Guix M, Berzigotti A, Abraldes JG, García-Pagán JC, Villanueva C, et al. A Prognostic Strategy Based on Stage of Cirrhosis and HVPg to Improve Risk Stratification after Variceal Bleeding. *Hepatology*. 2020 Oct; 72(4):1353-1365
153. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010 May; 51(5):1675-82.
154. Sharma M, Singh S, Desai V, Shah VH, Kamath PS, Murad MH, et al. Comparison of Therapies for Primary Prevention of Esophageal Variceal Bleeding: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Hepatology*. 2019 Apr; 69(4):1657-1675

155. Bosch J. Small diameter shunts should lead to safe expansion of the use of TIPS J Hepatol. 2021 Jan; 74(1):230-234
156. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. J Hepatol. 2021 Mar;74(3):670-685

10. ANEXOS

10.1 Presentaciones a congresos

10.1.1 Presentación 1, poster: Cambios hemodinámicos en los diferentes estadios de la cirrosis descompensada y su influencia en el pronóstico. 43^o Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). España. Marta García Guix; Edilmar Alvarado Tapias; Alba Ardèvol; Berta Cuyàs; María Poca; Carlos Guarner Aguilar; Carles Aracil; Càndid Villanueva Sánchez. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41(Espec Congr 1): 59, febrero 2018. Enlace: <https://static.elsevier.es/miscelanea/gastro41s1.pdf>

10.1.2 Presentación 2, comunicación oral: Outcomes in different stages of decompensated cirrhosis: influence of HVPG changes under B-Blockers. AASLD The liver meeting. AASLD, Estados Unidos de América. Marta García Guix; Edilmar Alvarado Tapias; Càndid Villanueva Sánchez. *Hepatology* 2018; 68 (Suppl.1): 97A-98A), noviembre 2018, <https://liverlearning.aasld.org/the-liver-meeting-2018-content>

10.1.3 Presentación 3, poster: Hemodynamic disturbances across different stages of decompensated cirrhosis and influence on outcomes. The International Liver Congress. European Association for the Study of the Liver (EASL). Francia. Marta Garcia-Guix; Edilmar Alvarado Tapias; Càndid Villanueva Sánchez. *J Hepatol* vol. 68, S-73, abril 2018. Enlace: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL-Annual-Report-2018.pdf>

10.1.4 Presentación 4, comunicación oral: Efecto de los β -bloqueantes sobre la hemodinamia sistémica en la cirrosis descompensada y supervivencia, 43^o Congreso anual AEEH. Madrid. Edilmar Alvarado-Tapias, M. García-Guix, B. Cuyàs, A. Ardèvol, R. Montañés, M. Murzi, S. Bazaga, G. Iborra, O. Pavel, M. Concepción, M. Poca, X. Torras, C. Guarner, C. Aracil, C. Villanueva. *Gastroenterología y Hepatología*. Vol.41. P 28, febrero 2018. Enlace: <https://static.elsevier.es/miscelanea/gastro41s1.pdf>

10.1.5 Presentación 5, comunicación oral: Effect of β -blockers on the systemic hemodynamics of decompensated cirrhosis and survival. The International Liver Congress (ILC), European Association for the Study of the Liver (EASL). Francia. Edilmar Alvarado Tapias; Marta Garcia Guix; Berta Cuyàs; Alba Ardèvol; Rosa Montañés; Marianne Murzi; Sergio Bazaga; Guillem Iborra; Oana Pavel; Mar Concepción; Maria Poca; Xavier Torras; Carlos Guarner; Carles Aracil; Càndid Villanueva. *J Hepatol* Vol. 68, S-77.abril 2018. Enlace: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL-Annual-Report-2018.pdf>

10.1.6 Presentación 6, poster: Prognostic implication of encephalopathy to adequately define stages of cirrhosis. The international liver congress, (ILC). European Association for the Study of the Liver (EASL). Austria. Marta García Guix; Edilmar Alvarado Tapias; Alba Ardèvol; Berta Cuyàs; María Poca; Carlos Guarner Aguilar; Carles Aracil; Càndid Villanueva Sánchez. *Hospital de la Santa*

Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. Journal of Hepatology 2019 vol. 70 e641, abril 2019. Enlace: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/12/EASL-ILC2019-AbstractBook.pdf>

10.1.7 Presentación 7, poster: Influencia de los cambios en la presión portal en respuesta a β -Bloqueantes en los distintos estadios de la cirrosis descompensada. 44^o Congreso Anual, Asociación Española para el Estudio del Hígado. España. Marta García-Guix; Edilmar Alvarado Tapias; Alba Ardèvol; Berta Cuyàs; María Poca; Carlos Guarner Aguilar; Carles Aracil; Càndid Villanueva Sánchez. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. Gastroenterol Hepatol. 2019;42(Espec Congr 1):18, febrero 2019 Enlace: <https://static.elsevier.es/congresos/todo.pdf>

10.1.8 Presentación 8, comunicación oral: Influencia de la descompensación recurrente en la supervivencia en los distintos estadios de la cirrosis descompensada. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) 2023. España. Marta Garcia-Guix, Ana Brujats, Claudia Pujol Edilmar Alvarado Tapias, Berta Cuyàs, Maria Poca Xavier Torras, Angels Escorsell, Càndid Villanueva Sánchez, Hospital de Santa Creu i Sant Pau. Comunicación oral. Gastroenterología y Hepatología 46 (2023) S11-S15, mayo 2023. Enlace: https://static.elsevier.es/miscelanea/48_congreso_aeehB.pdf.

10.1.9 Hemodynamic response determines further decompensations and survival in patients with decompensated cirrhosis. The International Liver Congress(ILC), EASL. C.Pujol, Marta Garcia-Guix, A. Brujats, E. Alvarado, A.Huertas, B.Cuyàs, M.Poca, X.Torras, A.Escorsell, C.Villanueva. J Hepatol 2023;78 (Suppl.1): S78-79, junio 2023. Enlace: https://www.easlcongress.eu/wp-content/uploads/2023/06/EASL_2023_Congress_Abstracts_version2_reduced_web-compressed-1.pdf

10.1.10 Presentación 10, poster: Further decompensation in cirrhosis. Results of a large multicenter cohort study supporting Baveno VII statements. The International Liver Congress (ILC), EASL. Gennaro D'Amico; Guadalupe Garcia-Tsao; Alexander Zipprich ; Càndid Villanueva ; Juan Antonio Sorda ; Rosa M Morillas ; Matteo Garcovich ; Montserrat García-Retortillo ; Javier Martinez ; Paul Cales ; Mario D'Amico ; Matthias Dollinger ; Marta Garcia-Guix ; Esteban Gonzalez Ballerga ; Emmanuel Tsochatzis ; Isabel Cirera ; Agustin Albillos ; Guillame Roquin ; Linda Pasta ; Alan Colomo ; Nuria Cañete Hidalgo ; Jerome Boursier ; Marcello Dallio ; Antonio Gasbarrini ; Iacobellis Angelo ; Giulia Gobbo ; Manuela Merli ; Alessandro Federico ; Gianluca Svegliati-Baroni ; Pietro Pozzoni ; Luigi Addario ; Luchino Chessa ; Lorenzo Ridola ; Andrew Burroughs. J Hepatol 2023 vol. 78(S1) | S105-106, junio 2023. Enlace: https://www.easlcongress.eu/wpcontent/uploads/2023/06/EASL_2023_Congress_Abstracts_version2_reduced_web-compressed-1.pdf

10.2 Artículos científicos publicados relacionados

10.2.1 Publicación: Edilmar Alvarado-Tapias; Alba Ardevol; Marta García-Guix; Cándid Villanueva Sanchez. 2020. Short-term hemodynamic effects of b-blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2020 Oct; 73(4):829-841.

doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.048

