


**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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



**Identificació i caracterització per proves d'imatge de les col·laterals  
portosistèmiques en pacients amb cirrosi hepàtica. Canvis després d'una  
intervenció terapèutica i detecció de varices**

**Judit Vidal González**



**TESI DOCTORAL**

**Identificació i caracterització per proves d'imatge de les col·laterals  
portosistèmiques en pacients amb cirrosi hepàtica. Canvis després d'una  
intervenció terapèutica i detecció de varices**

Autora: Judit Vidal González

Directors: Macarena Simón-Talero Horga i Joan Genescà Ferrer

Tutor: Joan Genescà Ferrer

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024



## **LLISTAT D'ABREVIACIONS**

AUC: Area under the curve.

BBNS: Betabloquejants no selectius.

CTP: Child-Turcotte-Pugh.

CHC: Carcinoma hepatocel·lular.

CPSE: Col·laterals portosistèmiques espontànies.

DE: Desviació estàndard.

EH: Encefalopatia hepàtica.

ET: Elastografia de transició.

FGDS: Fibrogastroduodenoscòpia.

HGI: Hemorràgia gastrointestinal.

HPOP: Hipertensió portopulmonar.

HTP: Hipertensió portal.

HPCS: Hipertensió portal clínicament significativa.

HV: Hemorràgia variceal.

IMC: Índex de massa corporal.

INR: International normalized ratio.

MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

MELD: Model for end-stage liver disease.

MELD-Na: Model for end-stage liver disease sodium.

MHCac: Malaltia hepàtica crònica avançada compensada.

PBE: Peritonitis bacteriana espontània.

PP: Pressió portal.

RI: Rang interquartil.

ROC: Receiver operating characteristic.

RVS: Resposta viral sostinguda.

TC: Tomografia computada.

TH: Trasplantament hepàtic.

TIPS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

RM: Ressonància magnètica.

VE: Varices esofàgiques.

VGE: Varices gastroesofàgiques.

VG: Varices gàstriques.

VHB: Virus de l'hepatitis B.

VHC: Virus de l'hepatitis C.

## ÍNDIX DE TAULES I FIGURES

### Taules

Taula 1. Característiques basals de tots els pacients elegibles .....	51
Taula 2. Característiques basals i en el seguiment dels pacients inclosos d'acord amb el tipus de col·lateral .....	52
Taula 3. Descompensacions prèvies i durant el seguiment segons el tipus de col·lateral i la funció hepàtica basal .....	54
Taula 4. Canvis radiològics en el diàmetre i l'àrea col·lateral total de tots els pacients amb col·lateral basal i/o en el seguiment .....	56
Taula 5. Canvis radiològics en relació a canvis en la funció hepàtica entre TC/RM basal i de seguiment .....	57
Taula 6. Canvis radiològics en relació a una intervenció etiològica, separant pacients amb cirrosi per VHC i alcohol, entre TC/RM basal i de seguiment .....	59
Taula 7. Canvis radiològics en el diàmetre i l'àrea col·lateral total en pacients curats i no curats amb col·lateral basal i/o en el seguiment .....	60
Taula 8. Característiques basals i en el seguiment dels pacients curats i no curats .....	60
Taula 9. Canvis en la funció hepàtica en pacients curats i no curats entre la inclusió i el seguiment .....	61
Taula 10. Situació al final del seguiment en pacients curats i no curats .....	63
Taula 11. Sensitivitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu de la TC per detectar qualsevol VE en endoscòpia .....	64
Taula 12. Sensitivitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu de la TC per detectar VE grans en endoscòpia .....	65

### Figures

Figura 1. Algoritme per a la determinació no invasiva de MHCAc i HPCS .....	23
---	----

Figura 2. Algoritme previ vs. nou en el maneig de la cirrosi compensada .....	44
Figura 3. Imatges transversals del terç distal esofàgic d'una TC amb estructures tubulars que capten contrast i es projecten cap a la llum .....	46
Figura 4. Imatges del terç distal esofàgic d'una TC amb l'esòfag col·lapsat .....	46
Figura 5. Imatges transversals del terç distal de l'esòfag d'una TC .....	47
Figura 6. Diagrama de flux dels participants inclosos en l'estudi 1 .....	51
Figura 7. Canvis radiològics en la distribució de les col·laterals entre TC/RM basal i de seguiment .....	55
Figura 8. Canvis radiològics en la distribució de les col·laterals entre TC/RM basal i de seguiment realitzada menys de 36 mesos abans de la basal vs. després .....	56
Figura 9. Canvis radiològics en relació a una intervenció etiològica entre TC/RM basal i de seguiment en pacients curats i no curats .....	58
Figura 10. Canvis radiològics en relació a una intervenció etiològica, entre TC/RM basal i TC/RM de seguiment realitzada mínim 36 mesos després, en pacients curats i no curats.....	58
Figura 11. Probabilitat de supervivència lliure de trasplantament en pacients curats i no curats.....	62
Figura 12. Diagrama de flux dels participants inclosos en l'estudi 2 .....	63



**SUMARI**

Resum .....	9
Summary .....	10
1. Introducció .....	13
1.1 Col·laterals portosistèmiques espontànies .....	14
1.1.1 Prevalença .....	14
1.1.2 Fisiopatologia .....	15
1.1.3 Complicacions .....	15
1.1.4 Pronòstic .....	20
1.1.5 CPSE després d'una derivació portosistèmica intrahepàtica transjugular...20	
1.1.6 CPSE després d'un trasplantament hepàtic .....	21
1.2 Varices gastroesofàgiques. Detecció per mètodes no invasius .....	22
1.2.1 Heterogeneïtat en els criteris radiològics i poblacions estudiades .....	24
1.2.2 FGDS com a mètode de referència .....	25
2. Justificació de la tesi .....	29
3. Hipòtesis .....	33
4. Objectius .....	37
5. Metodologia .....	41
5.1 Estudi 1: Intervenció etiològica i canvis durant el seguiment en el curs de les col·laterals portosistèmiques en pacients amb cirrosi hepàtica .....	41
5.1.1 Introducció .....	41
5.1.2 Pacients i mètodes .....	42
5.1.3 Anàlisi estadística .....	43
5.2 Estudi 1: Detecció de varices esofàgiques per tomografia computada en pacients amb cirrosi hepàtica .....	44
5.2.1 Introducció .....	44
5.2.2 Pacients i mètodes .....	45
5.2.3 Anàlisi estadística .....	47
6. Resultats .....	51
6.1 Estudi 1 .....	51
6.2 Estudi 2 .....	63

7. Discussió .....	69
7.1 Estudi 1 .....	69
7.2 Estudi 2 .....	71
7.3 Breu discussió global de tota la recerca .....	74
7.4 Limitacions .....	74
8. Conclusions .....	79
9. Línies de futur .....	83
10. Bibliografia .....	87
11. Annexes .....	97
11.1 Publicació de la tesi derivada de l'estudi 1 .....	97
11.2 Publicació relacionada amb la tesi .....	111

## **RESUM**

En la malaltia hepàtica crònica es produeixen alteracions en el parènquima hepàtic que poden donar lloc a l'aparició de fibrosi i, amb el temps, progressar fins a una cirrosi hepàtica. Degut als canvis estructurals a nivell hepàtic, es produeix un augment de la resistència vascular intrahepàtica al flux portal, que acaba derivant en l'aparició d'hipertensió portal (HTP). Una de les conseqüències de la HTP és el desenvolupament de col·laterals portosistèmiques espontànies (CPSE), que es formen sobretot a través de la reobertura de canals embrionaris tancats, però també degut a un procés de neoangiogènesi, i que inicialment intenten ser un mecanisme compensador per derivar part del flux portal cap a la circulació sistèmica. Un altre tipus de comunicació portosistèmica són les varices gastroesofàgiques (VGE), que es formen quan es dilaten anastomosis ja existents entre el sistema venós portal i sistèmic.

En els darrers anys, els pacients amb cirrosi hepàtica han tingut un accés cada cop més ampli a tècniques d'imatge com la tomografia computada (TC) i la ressonància magnètica (RM). La present tesi estudia l'aplicació d'aquestes proves d'imatge en la identificació i caracterització d'aquests vasos col·laterals. El primer estudi demostra que la prevalença de CPSE, detectades per TC o RM, augmenta amb el temps i de forma paral·lela a l'empitjorament de la funció hepàtica. A més, s'evidencia per primera vegada que els pacients amb cirrosi hepàtica sotmesos a una intervenció etiològica, com el tractament del virus de l'hepatitis C (VHC) amb antivirals d'acció directa i/o abstinència d'alcohol, tot i que experimenten un menor risc de descompensació i una millor supervivència lliure de trasplantament, això no es tradueix en una milloria radiològica: les CPSE persisteixen en aquests pacients, tot i que la progressió semblaria estar disminuïda. Els resultats del segon estudi plantegen l'ús de la TC abdominal per al cribratge de varices esofàgiques (VE), per establir la indicació d'iniciar tractament amb betabloquejants no selectius (BBNS) sense requerir la realització d'un estudi endoscòpic, en aquells pacients als quals no es poden aplicar els nous criteris de Baveno VII.

## SUMMARY

In chronic liver disease, alterations occur in the liver parenchyma that can lead to the appearance of fibrosis and, over time, progress to liver cirrhosis. Due to these structural changes, there is an increased intrahepatic vascular resistance to the portal flow, which ends up leading to the appearance of portal hypertension (PH). One of the consequences of PH is the development of spontaneous portosystemic shunts (SPSS), formed mainly through the reopening of closed embryonic channels, but also due to a process of neoangiogenesis, which initially try to be a compensatory mechanism to divert part of the portal flow to the systemic circulation. Another type of portosystemic communication are gastroesophageal varices, which develop through the dilatation of pre-existing anastomoses between the portal and systemic venous systems.

In recent years, patients with liver cirrhosis have had an increasing access to imaging techniques such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). The purpose of this thesis is to study the application of these imaging tests in the identification and characterization of these collateral vessels. The first study shows that the prevalence of SPSS, detected by CT or MRI, increases over time, along with liver function deterioration. In addition, it demonstrates for the first time that patients with liver cirrhosis undergoing aetiological intervention, such as hepatitis C virus treatment with direct-acting antivirals and/or alcohol abstinence, despite experiencing lower risk of decompensation and better transplant-free survival, this does not translate into radiological improvement: SPSS persist in these patients, although progression appears to be diminished. The results of the second study raise the use of abdominal CT for screening of esophageal varices to establish the indication to start treatment with nonselective beta-blockers without requiring the realization of an endoscopic study, in patients in whom the new Baveno VII criteria cannot be applied.

# **1. INTRODUCCIÓ**

---



## **1. INTRODUCCIÓ**

La hipertensió portal (HTP) és la principal conseqüència de la cirrosi hepàtica i és responsable de la majoria de les complicacions greus que s'hi relacionen, incloses l'ascites, l'hemorràgia variceal (HV) i l'encefalopatia hepàtica (EH).<sup>1</sup> Una altra conseqüència de la HTP és la formació de col·laterals portosistèmiques, que són comunicacions venoses entre el sistema venós portal o esplàncnic i la circulació venosa sistèmica, ometent el pas hepàtic. Tradicionalment, s'han considerat un mecanisme compensatori en un intent de descomprimir el sistema venós portal.<sup>2</sup> No obstant, no només no són suficients per aconseguir una disminució significativa de la pressió portal (PP), sinó que contribueixen a incrementar el flux venós esplàncnic, provocant paradoxalment un augment de la PP, alhora que disminueixen la perfusió hepàtica, contribuint a la insuficiència hepàtica i a l'empitjorament de la funció hepàtica.

Les col·laterals portosistèmiques es desenvolupen de dues maneres:<sup>3</sup> d'una banda, a través de la dilatació de vasos ja existents entre el sistema venós portal i sistèmic, que condiciona l'aparició de varices gastroesofàgiques (VGE), i de l'altra a través de la reobertura de canals embrionaris tancats, formant el que coneixem com a col·laterals portosistèmiques espontànies (CPSE). La seva presència es relaciona amb complicacions clíniques: les VGE s'associen a risc d'hemorràgia per HTP, i les CPSE a EH recurrent o persistent. A més, els estudis han demostrat que les CPSE s'associen a més risc de descompensació i menys supervivència lliure de trasplantament, independentment de la funció hepàtica.<sup>4</sup>

Els pacients amb cirrosi hepàtica es realitzen sovint proves d'imatge pel diagnòstic i maneig de les seves complicacions, i en aquestes es poden evidenciar signes indirectes d'HTP: ascites, esplenomegàlia, dilatació de la vena porta, CPSE, VGE i paraesofàgiques. Pel cribratge de carcinoma hepatocel·lular (CHC), la majoria de pacients cirròtics se sotmeten a una ecografia-doppler abdominal semestral, però alguns estudis recomanen l'ús de la tomografia computada (TC) o la ressonància magnètica (RM),<sup>5-8</sup> que a més són les tècniques d'elecció pels controls successius després del diagnòstic i tractament d'un CHC.<sup>9,10</sup> Per tan, la mateixa prova d'imatge utilitzada pel cribratge o seguiment de CHC, podria ser utilitzada per l'estudi de col·laterals portosistèmiques.

## **1.1 Col·laterals portosistèmiques espontànies**

### **1.1.1 Prevalença**

La prevalença de CPSE ha canviat alhora que canviava la metodologia diagnòstica. Les primeres dades venien d'estudis post-mortem,<sup>11,12</sup> seguides de tècniques invasives com l'esplenoportografia o l'angiografia,<sup>13</sup> actualment substituïdes per tècniques d'imatge no invasives com l'ecografia, la TC i la RM, que n'han facilitat el diagnòstic.

No obstant, la prevalença real segueix sense conèixer-se, per diversos motius. En primer lloc, la majoria d'estudis són retrospectius, amb mostres petites, i heterogenis en quant a les característiques dels pacients inclosos (diferent funció hepàtica o malaltia de base, per exemple) i la tècnica utilitzada. En segon lloc, hi ha divergències en la pròpia definició del que és una col·lateral portosistèmica, ja que alguns autors inclouen VGE,<sup>3,14,15</sup> però la majoria d'estudis les exclouen dels seus anàlisis.

En estudis realitzats amb ecografia, les sèries més grans disponibles estimaven una prevalença entre el 34% i el 42%.<sup>14,16-19</sup> En publicacions més recents amb col·laterals detectades per TC abdominal o RM, la prevalença estimada era superior.<sup>4,20</sup> En un estudi internacional i multicèntric dirigit per la Baveno VI Cooperation Group,<sup>4</sup> en què s'avaluaven 1729 pacients amb cirrosi hepàtica, la prevalença de CPSE era del 60%; a més, pràcticament la meitat (488 pacients, 28% del total) tenien una col·lateral de mida gran, i més d'una tercera part dels pacients tenien més d'una col·lateral. En un estudi més recent de Dajti, et al.<sup>21</sup> la prevalença de col·laterals estimada també era del 60%, i el 35% del total de pacients presentava més d'una col·lateral.

Molts estudis han avaluat no només la presència de comunicacions portosistèmiques sinó també el tipus. Les col·laterals es poden classificar anatòmicament segons la seva localització respecte el conluent esplenoportomesentèric:<sup>13,22</sup> esquerres, incloses col·laterals gastrorenals i esplenorenals, i dretes o centrals, incloses les paraumbilicals. Altres tipus menys freqüents de col·laterals (mesocaval, portocaval, mesorenal; entre altres) poden ser tan esquerres com dretes.<sup>23</sup> En moltes sèries, la col·lateral més freqüentment descrita ha sigut la paraumbilical: fins a un 43% dels pacients,<sup>18,19,24-28</sup> o inclús un 59% combinada amb altres col·laterals.<sup>29</sup> Les esplenorenals (10-23%) i



gastrorenals (5-11%) també són freqüents.<sup>14,30-33</sup> En l'estudi dirigit per la Baveno VI Cooperation Group,<sup>4</sup> la col·lateral més freqüent era l'esplenorenal.

### **1.1.2 Fisiopatologia**

El desenvolupament de col·laterals portosistèmiques està directament relacionat amb la HTP. Les col·laterals es formen per intentar descomprimir el sistema venós portal, i són el resultat tan de la reobertura de vasos embrionaris tancats com de la formació de nous vasos en un procés de neoangiogènesi.<sup>34,35</sup>

Kim & Lee van proposar un model que equipara la presència de col·laterals a un circuit elèctric basat en la llei d'Ohm.<sup>36</sup> El flux a través de la col·lateral és directament proporcional a la PP i inversament proporcional a la resistència de la col·lateral; per tan, augmenta quan augmenta la PP i/o disminueix la resistència. A mesura que progressa la cirrosi hepàtica, augmenta la PP i per tan el flux a través de la col·lateral. Secundàriament, la PP i el flux portal disminueixen degut al bypass creat per les col·laterals. Això implica que tancar les col·laterals podria incrementar de nou la PP, fent que se n'obrissin de noves.

Un altre aspecte de la fisiopatologia de les col·laterals és la seva implicació en el deteriorament de la funció hepàtica, en el que es coneix com a "síndrome de la col·lateral portosistèmica",<sup>37,38</sup> degut a que a mesura que progressa la HTP, augmenta la mida de la col·lateral i el flux a través de la mateixa, disminuint la perfusió hepàtica i empitjorant l'efecte bypass.

### **1.1.3 CPSE i complicacions relacionades amb la hipertensió portal**

La formació de col·laterals es relaciona amb la presència d'HTP, però la seva associació amb complicacions de la mateixa ha sigut revisada en diferents estudis amb conclusions diverses. En alguns estudis se'ls atribueix un paper protector, mentre que en altres la presència de CPSE s'associava a més complicacions.

Encefalopatia hepàtica

La relació entre l'EH i les CPSE es deixa entreveure amb la pròpia definició d'EH: una disfunció cerebral provocada per insuficiència hepàtica i/o derivació portosistèmica.<sup>39,40</sup> L'EH és freqüent en pacients amb CPSE grans, en una situació clínica anàloga a la dels pacients portadors d'una derivació portosistèmica quirúrgica o una derivació portosistèmica intrahepàtica transjugular (TIPS, de l'anglès *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*).

Diferents estudis han demostrat aquesta associació. En un estudi d'Ohnishi, et al.<sup>41</sup> el 46% dels pacients cirròtics amb una col·lateral esplenorenal o gastrorenal gran tenien EH crònica, mentre que entre el grup de pacients sense col·laterals cap presentava encefalopatia. En una altra revisió de Riggio, et al.<sup>42</sup> s'identificava una col·lateral gran en el 71% dels pacients amb EH crònica, mentre que només el 14% dels pacients sense EH tenien col·laterals. En l'estudi dirigit per la Baveno VI Cooperation Group<sup>4</sup> l'aparició d'EH estava estretament relacionada amb la presència de col·laterals i la seva mida: el 48% dels pacients amb col·laterals grans presentaven EH en comparació amb el 34% dels pacients amb col·laterals petites i el 20% dels pacients sense col·laterals. L'EH crònica, tan persistent com recurrent, era més freqüent en pacients amb col·laterals (25% de pacients amb col·laterals grans en comparació amb 15% dels pacients amb petites i el 7% dels pacients sense). A més a més, la presència de col·laterals s'associava a EH independentment de la funció hepàtica. En un estudi posterior de Praktikno, et al.<sup>43</sup> els pacients amb col·laterals grans i en conseqüència una àrea total col·lateral gran, tenien més risc d'EH.

El flux que circula a través de les col·laterals transporta neurotoxines que eviten el pas de depuració hepàtica. A més a més, en disminuir la perfusió hepàtica, contribueixen a la insuficiència hepàtica. Degut a aquest mecanisme, els pacients amb CPSE poden desenvolupar EH amb una funció hepàtica relativament preservada. Per aquest motiu, es recomana descartar-ne la presència en pacients amb EH, especialment en pacient amb EH recurrent o persistent i bona funció hepàtica.<sup>39,40</sup> Les col·laterals portosistèmiques també s'han relacionat amb la presència d'EH encoberta, i amb més risc de desenvolupar EH manifesta.<sup>44</sup> Dit això, la presència de col·laterals és insuficient

per explicar el desenvolupament d'EH: pacients no cirròtics amb HTP i CPSE rarament desenvolupen EH.<sup>45</sup>

Les CPSE també s'han relacionat amb formes especials i poc freqüents d'EH. La primera és la síndrome hepatocerebral, també coneguda com parkinsonisme relacionat amb la cirrosi, una forma d'EH amb símptomes cerebel·losos i extrapiramidals, en què freqüentment s'han identificat col·laterals grans.<sup>46</sup> La segona és la mielopatia hepàtica, caracteritzada per una paraparèsia espàstica progressiva i hiperreflèxia, que també s'ha relacionat amb la presència de col·laterals.<sup>47</sup>

La importància de detectar les CPSE en pacients amb EH radica en la possibilitat de millorar-ne el tractament. Aquests pacients no només es poden beneficiar d'un tractament intensiu basat en estratègies per reduir l'amoni (amb disacàrids no absorbibles i antibiòtics com la rifaximina), així com de recomanacions per evitar factors precipitants (el restrenyiment, l'ús de fàrmacs sedants o diürètics, la detecció i tractament precoç de les infeccions o l'hemorràgia digestiva). Quan aquestes mesures habituals fracassen, s'ha de considerar la possibilitat d'embolització de les col·laterals. En relació als pacients amb formes infreqüents d'EH com el parkinsonisme i la mielopatia hepàtiques, no solen presentar bona resposta al tractament clàssic. Opcions com l'embolització de les col·laterals o el trasplantament hepàtic (TH)<sup>48-51</sup> han sigut suggerides, tot i que l'experiència és limitada.

### Embolització

Les CPSE són una diana terapèutica en pacients amb EH recurrent o persistent que no responen al tractament estàndard. A més, disminueixen la perfusió hepàtica i poden empitjorar la funció hepàtica, en un efecte anàleg al que es produeix amb les derivacions portosistèmiques quirúrgiques o un TIPS, amb implicacions en el pronòstic. En aquest escenari, l'embolització de les col·laterals pot tenir un doble impacte: no només en la incidència d'EH sinó també en la reducció de la mortalitat degut a una milloria de la funció hepàtica.<sup>37,52-54</sup>

L'embolització de les col·laterals per tractar l'EH refractària s'ha demostrat eficaç i segura en pacients ben seleccionats.<sup>53,55-58</sup> Tres mesos després de l'embolització, el 60%

dels pacients es mantenen asimptomàtics a nivell neurològic,<sup>55</sup> i entre el 49 i el 55% segueixen sense tenir EH al cap d'1-2 anys.<sup>55-57</sup> De fet, la recurrència de l'EH a llarg termini s'ha relacionat més amb l'obertura de noves col·laterals o a la repermeabilització de les prèviament tancades.<sup>59</sup>

S'ha de tenir en compte que després de l'embolització es pot produir un augment de la PP, quan el sistema portal assumeix el flux que fins llavors circulava per la col·lateral tancada, i això pot donar lloc a ascites i HV. També hi pot haver complicacions en relació al propi procediment. No obstant això, no s'han descrit complicacions greus post-embolització en les sèries publicades, i això es deu a una selecció acurada dels pacients. Els pacients amb ascites greu/refractària o VGE grans no solen ser candidats a embolització. Tampoc els pacients amb una funció hepàtica deteriorada: la puntuació Model for end-stage liver disease (MELD) pre-embolització és un factor pronòstic, i en pacients amb un MELD elevat està contraindicada.<sup>55-57</sup> El motiu és precisament que, com que després de l'embolització el flux hepàtic augmenta, es necessita una reserva hepàtica suficient per assumir-lo.<sup>55,60</sup> Per tan, l'embolització queda restringida a aquells pacients amb EH persistent/recurrent, sense altres complicacions de l'HTP associades, i amb una síntesi hepàtica relativament preservada; en canvi, els pacients amb una funció hepàtica deteriorada, haurien de ser candidats a TH.

### Hemorràgia variceal i ascites

En pacients amb CPSE s'ha descrit una disminució en l'aparició d'ascites, VE i hemorràgia gastrointestinal (HGI), especialment si presentaven EH. Ohnishi, et al.<sup>41</sup> van objectivar que pacients amb col·laterals esplenorenals o gastrorenals i EH presentaven menys varices i menys episodis de sagnat. Takashi, et al.<sup>61</sup> van trobar un menor percentatge de VE en pacients amb col·laterals i EH, i Tarantino, et al.<sup>31</sup> descrivien que pacients sense col·laterals tenien més VE de mida gran. En un estudi de Riggio, et al.<sup>42</sup> els pacients amb col·laterals tenien menys varices i menys ascites; en una altra publicació de Saks, et al.<sup>33</sup> els pacients amb col·laterals també presentaven menys ascites, si bé tenien més VE.

Aquests resultats contrasten amb estudis més recents en què la presència de col·laterals s'associa a signes d'hipertensió portal clínicament significativa (HPCS). En un estudi

d'Aseni, et al.<sup>62</sup> tots els pacients amb col·laterals tenien varices i una taxa d'hemorràgia del 60%. Berzigotti, et al. van objectivar que l'aparició de col·laterals s'associava al desenvolupament o empitjorament de varices,<sup>18</sup> i en un altre estudi realitzat pel mateix grup, el 89% dels pacients amb col·laterals tenien un gradient de pressió venosa hepàtica (GPVH) superior a 16 mmHg, associat a un increment de complicacions i mortalitat.<sup>19</sup> En relació al GPVH, Park, et al.<sup>63</sup> també objectivaven en el seu estudi que els pacients amb VE i col·laterals gastrorenals i/o esplenorenals tenien gradients elevats, si bé no hi havia diferències amb els pacients sense col·laterals. En l'estudi realitzat per la Baveno VI Cooperation Group,<sup>4</sup> els pacients amb col·laterals experimentaven més EH, HV, ascites, peritonitis bacteriana espontània (PBE) i síndrome hepatorenal, sent les diferències especialment significatives en pacients amb bona funció hepàtica (CTP A o MELD menor de 10 punts). En la revisió de Dajti, et al.<sup>21</sup> la presència de col·laterals s'associava a més ascites i HV, independentment de la funció hepàtica, de la història de descompensacions prèvies, i de la mida de les VGE.

Aquests resultats, que semblen contradictoris, probablement es deuen al disseny transversal dels estudis, mentre que la cirrosi hepàtica és una malaltia dinàmica. Inicialment les col·laterals poden tenir un paper compensador, reduint la PP i les complicacions relacionades amb la HTP. A mesura que la malaltia avança, no obstant, aquestes mateixes comunicacions no només són insuficients per disminuir de forma efectiva la PP, sinó que l'augmenten en incrementar el flux venós esplàncnic. A més, contribueixen a reduir la perfusió hepàtica i de retruc causen insuficiència hepàtica. I globalment, acaben comportant un augment de les complicacions.

### Hipertensió portopulmonar

La hipertensió portopulmonar (HPOP) es defineix com una forma d'hipertensió arterial pulmonar associada a HTP, tan si aquesta és secundària a patologia hepàtica o no.<sup>64</sup> L'associació entre CPSE i HPOP no està ben estudiada. La presència de col·laterals probablement provoca un increment del flux pulmonar alhora que facilita el pas de substàncies vasoactives produïdes a la circulació esplàncnica,<sup>65</sup> que causaran vasoconstricció a nivell pulmonar.<sup>66</sup> No s'ha observat una major prevalença de

col·laterals en pacients amb HPOP, però sí que s'ha evidenciat que la presència de col·laterals grans s'associa a HPOP moderada/greu i al fracàs terapèutic.<sup>67</sup>

#### **1.1.4 Pronòstic**

En l'estudi dirigit per la Baveno VI Cooperation Group es va evidenciar que la presència de CPSE s'associava a més mortalitat o TH, de forma significativa en el subgrup de pacients amb funció hepàtica conservada (MELD 6-9).<sup>4</sup> No es va trobar relació amb la mida o el tipus de col·lateral. Posteriorment, en l'estudi de Praktijnjo, et al.<sup>43</sup> es va objectivar que una àrea total col·lateral gran (> 83 mm<sup>2</sup>, equivalent a una col·lateral única de 10 mm de diàmetre) també s'associava a pitjor pronòstic. En l'estudi de Dajti, et al.<sup>21</sup> no només la presència sinó la mida (col·laterals de  $\geq 8$  mm), el número i la localització de la col·lateral (gastrorenal) s'associaven a més mortalitat. En un estudi de Yi, et al.<sup>68</sup> la presència de col·laterals s'associava a empitjorament de la funció hepàtica i augment de la mortalitat.

#### **1.1.5 CPSE després d'una derivació portosistèmica intrahepàtica transjugular**

La col·locació d'un TIPS és un tractament cada cop més utilitzat per a complicacions relacionades amb la HTP com l'HV aguda o recurrent i l'ascites refractària.<sup>69</sup> Les principals limitacions són el risc de disfunció hepàtica i el desenvolupament d'EH. Per aquest motiu és imprescindible que els pacients seleccionats tinguin suficient reserva hepàtica (MELD  $\leq 13$  punts) i preferiblement no hagin presentat episodis previs d'EH.

En relació a les CPSE, són diverses les consideracions a tenir en compte. Quan es col·loca un TIPS, disminueix la PP i el flux a través de les comunicacions aberrants, i en conseqüència, aquestes s'haurien de col·lapsar i tancar. No obstant, fins a una tercera part de les CPSE es mantenen obertes després de la col·locació d'un TIPS.<sup>70-72</sup> La presència de col·laterals s'ha associat a un augment de les complicacions post-TIPS, probablement degut a un excés de flux derivat.<sup>71,73</sup> Per aquest motiu, He, et al.<sup>72</sup> van proposar realitzar concomitantment a la col·locació d'un TIPS una embolització profilàctica de les col·laterals, evidenciant que els pacients amb col·laterals grans

preexistents tenien més risc d'encefalopatia post-TIPS, mentre que en els pacients amb col·laterals grans embolitzades aquest risc disminuïa i s'equiparava al dels pacients sense col·laterals o amb col·laterals petites. En relació a altres complicacions (recurrencia d'HV o ascites, disfunció del TIPS, o mortalitat per qualsevol causa) no van evidenciar diferències entre els quatre grups. Leng, et al.<sup>74</sup> no van trobar diferències en la recurrència del sagnat, l'aparició d'EH, o la supervivència entre pacients sense col·laterals i pacients amb col·laterals embolitzades post-TIPS, tot i que aquest estudi no incloïa un grup de pacients amb col·laterals no sotmesos a embolització. En canvi, en l'estudi de Borentain, et al.<sup>71</sup> la presència de CPSE no només s'associava a l'aparició d'EH sinó a un augment de la mortalitat després del TIPS; no obstant, el seguiment finalitzava als 30 dies després del procediment. Alguns autors han suggerit iniciar rifaximina de forma profilàctica en pacients amb col·laterals després de la col·locació d'un TIPS.<sup>75</sup>

#### **1.1.6 CPSE després d'un trasplantament hepàtic**

En diferents estudis s'ha associat la presència de col·laterals amb complicacions post-trasplantament, incloent disfunció primària de l'empelt, risc de trombosi portal, i reaparició d'EH.<sup>76-78</sup> Això es deuria a una irrigació disminuïda de l'empelt degut a que part del flux portal circula a través de la col·lateral.<sup>79</sup> Allard, et al.<sup>80</sup> van evidenciar en el seu estudi que els pacients amb trombosi portal i una col·lateral esplenorenal, especialment de mida gran, tenien més risc d'estenosi o trombosi portal i flux hepatofugal post-trasplantament. Per aquest motiu, s'ha proposat lligar les col·laterals durant el mateix procediment quirúrgic,<sup>81</sup> encara que s'ha de tenir present que hi pot haver complicacions hemorràgiques o trombosi de la vena cava inferior relacionades amb la lligadura. En un estudi de Gómez-Gavara, et al.<sup>82</sup> que incloïa pacients amb una col·lateral esplenorenal, aproximadament un 50% dels pacients se sotmetia a lligadura, mentre que en l'altra meitat la col·lateral no es manipulava, d'acord amb un test de pinçament durant la cirurgia que consistia en comprovar si el flux portal augmentava o no després de pinçar la col·lateral. Els pacients sotmesos a lligadura no només presentaven menys morbiditat, EH i trombosi portal, sinó un augment de la supervivència del pacient i de l'empelt, durant un seguiment de dos anys. Per altra banda, en l'estudi de Saks, et al.<sup>33</sup> no es va evidenciar un augment de la mortalitat o

fracàs de l'empelt en pacients trasplantats amb una col·lateral esplenorenal prèvia, comparat amb pacients sense col·laterals, evidenciant a més que pràcticament la meitat dels pacients presentaven una disminució espontània de la mida de la col·lateral després del trasplantament. Uns resultats similars es troben en un estudi més recent de Rodríguez, et al.<sup>20</sup> en què la presència de col·laterals no s'associava a pitjor pronòstic, tot i que la prevalença de col·laterals grans era petita (només 5 pacients d'una cohort de 263 pacients amb col·laterals).

En resum, es recomana considerar un maneig intraoperatori de les col·laterals grans per evitar la disfunció de l'empelt, la trombosi portal i la reaparició d'EH.<sup>81,82</sup> No obstant, en empelts petits, s'aconsella no lligar-les per evitar la hiperperfusió.<sup>82</sup> Durant el seguiment, en cas de persistència de col·laterals grans i simptomàtiques, es pot considerar embolitzar-les,<sup>33,83</sup> encara que la presència de col·laterals a llarg termini s'associa més al desenvolupament de cirrosi sobre l'empelt que a persistència de vasos preexistents.

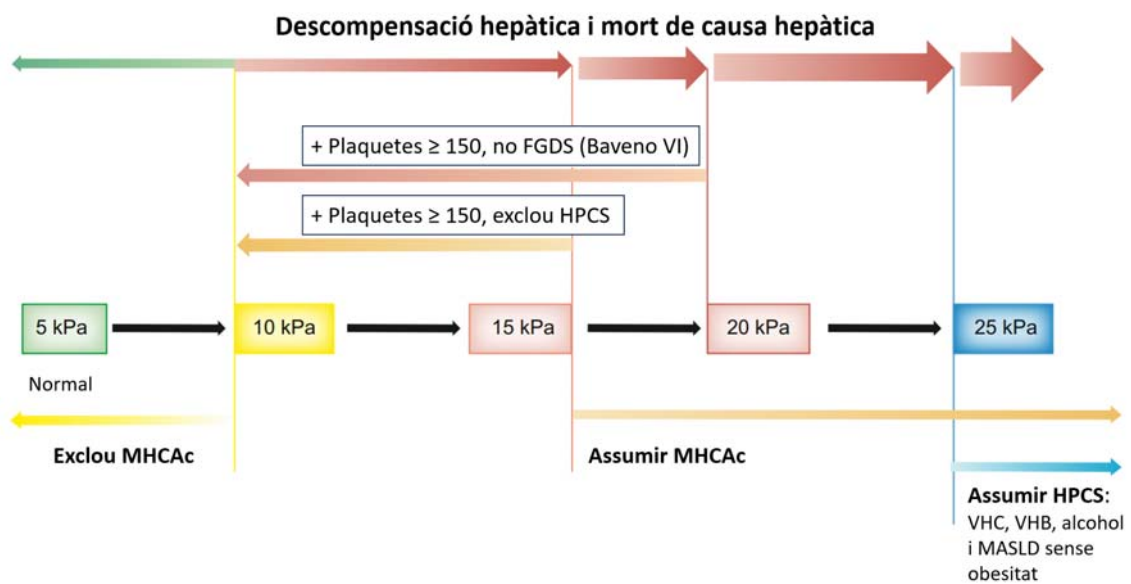
## **1.2 Varices gastroesofàgiques. Detecció per mètodes no invasius**

La hipertensió portal es defineix per un valor de gradient de pressió venosa hepàtica > 5 mmHg, i parlem d'hipertensió portal clínicament significativa quan el gradient és  $\geq$  10 mmHg.<sup>84</sup> La HPCS s'associa a risc de desenvolupar VGE. Valors de pressió portal  $\geq$  12 mmHg s'associen a descompensació (ascites, EH i HV), i un GPVH > 20 mmHg és un factor de risc de fracàs terapèutic i recidiva en HV.<sup>85</sup> Tot i els avenços clínics l'hemorràgia per VGE encara s'associa a una elevada mortalitat,<sup>1</sup> i les estratègies per prevenir-la són una peça clau. Aquestes estratègies inclouen la lligadura endoscòpica i l'ús de betabloquejants no selectius (BBNS).<sup>84</sup>

En els darrers anys s'està fent un ús cada cop més extens d'eines no invasives per predir el risc de descompensació en pacients amb cirrosi hepàtica. De fet, tot i que el concepte de HPCS es basa en el GPVH, actualment tenim eines alternatives no invasives precises per identificar pacients amb HPCS en la nostra pràctica clínica diària.<sup>1</sup> En l'últim consens de Baveno, es conclouia que en pacients amb malaltia hepàtica crònica avançada



compensada (MHCAC), amb un fibroscan  $\leq 15$  kPa i plaquetes  $\geq 150.000/\text{mm}^3$ , s'excloïa la presència d'HPCS. En pacients amb MHCAC d'etiologia vírica, per alcohol o esteatosi hepàtica associada a disfunció metabòlica (MASLD, de l'anglès *Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) sense obesitat (IMC  $< 30$ ), un fibroscan  $\geq 25$  kPa era suficient per assumir la presència d'HPCS (Figura 1). En aquests pacients, amb les guies actuals, estaria indicat iniciar BBNS per prevenir la descompensació de la cirrosi,<sup>86</sup> independentment de la presència de varices.



**Figura 1. Algoritme per a la determinació no invasiva de MHCAC i HPCS** (adaptat de Baveno VII<sup>1</sup>). MHCAC, malaltia hepàtica crònica avançada compensada; FGDS, fibrogastroduodenoscòpia; HPCS, hipertensió portal clínicament significativa; kPa, kilopascals; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; VHB, virus de l'hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

Aquests nous criteris no han sigut validats en pacients amb cirrosi hepàtica d'altres etiologies. A més, hi ha pacients que no són candidats al tractament amb BBNS per intolerància o contraindicació. En aquests pacients, si presenten valors de fibroscan  $\geq 20$  kPa o plaquetes  $\leq 150.000/\text{mm}^3$ , encara està indicada la realització d'una fibrogastroduodenoscòpia (FGDS) per al cribatge de VE.<sup>1</sup>

La FGDS és el mètode de referència per a la detecció de VGE i és altament eficaç, però no deixa de ser invasiu i pot tenir complicacions. En canvi, els pacients amb cirrosi hepàtica es realitzen sovint proves d'imatge en les quals es poden objectivar signes indirectes d'HPT, entre ells varices esofàgiques (VE), paraesofàgiques i gàstriques. Com

ja hem comentat, el seguiment després del tractament locoregional d'un CHC es fa amb TC o RM abdominal,<sup>9,10</sup> i inclús hi ha autors que recomanen aquestes tècniques pel cribratge de CHC.<sup>5-8</sup> En dos estudis amb pacients cirròtics que havien desenvolupat un CHC i s'havien sotmès a un tractament locoregional,<sup>87,88</sup> es va utilitzar la mateixa TC de seguiment per valorar la presència de VE d'alt risc, objectivant una elevada sensibilitat i especificitat i una bona concordança entre observadors.

Diversos estudis han analitzat la sensibilitat i l'especificitat de la TC per detectar VE, comparada amb l'endoscòpia,<sup>89-103</sup> objectivant una bona correlació entre ambdues tècniques. No obstant, l'ús de la TC abdominal per evitar les endoscòpies en el cribratge de VE mai no s'ha arribat a aplicar a la pràctica clínica, probablement degut a l'heterogeneïtat dels resultats, la manca de criteris radiològics clars, i l'absència de cohorts de validació.

### **1.2.1 Heterogeneïtat en els criteris radiològics i poblacions estudiades**

En relació als criteris radiològics, hi ha diversos factors a tenir en compte. En primer lloc, el punt de tall de la mida de les VE a la TC, utilitzat per classificar-les com a petits o grans, oscil·la segons l'estudi entre els 2 i els 5 mm.<sup>87,89-96,98,101,102,104,105</sup> No obstant, els estudis que han considerat específicament quina mesura donaria la major sensibilitat i especificitat, conclouen que el punt de tall òptim era de 3-4 mm.<sup>90,95,98,101</sup> Alguns estudis han proposat protocols específics per la realització de la TC per optimitzar l'avaluació de varices, mitjançant la insuflació d'aire, l'administració de pols efervescent o talls de reconstrucció més fins.<sup>89-91,94,95,97</sup> Yu, et al.<sup>94</sup> van comparar imatges estàndard de 5 mm amb imatges d'1 i 3 mm, evidenciant una menor especificitat en les primeres, mentre que no hi havia diferències significatives en la sensibilitat i el VPN; en canvi en l'estudi de Park, et al.<sup>98</sup> es va objectivar que la capacitat de detecció de VE de la TC seguint el protocol habitual, amb imatges de 5 mm, no augmentava en afegir imatges de reconstrucció d'1 o 3 mm. Tampoc s'ha definit de forma homogènia les imatges que podrien correspondre a VE en una TC. L'engruïment de la paret esofàgica i les protuberàncies intraluminals no són específics de les VE, ja que poden veure's degut al peristaltisme o a plects esofàgics, i no sempre és fàcil distingir VE de varices

paraesofàgiques, sobretot quan la llum de l'esòfag està col·lapsada.<sup>90</sup> En l'estudi de Kim, et al.<sup>90</sup> es va definir una escala de 5 punts segons el nivell de confiança (1 = definitivament absent, 2 = probablement absent, 3 = possiblement present, 4 = probablement present, 5 = definitivament present), assignant la puntuació màxima a aquelles lesions nodulars que captessin contrast, projectades cap a la llum esofàgica o en contacte la superfície luminal; una paret esofàgica engruixida però sense captació de contrast, així com lesions projectades cap a la llum però que tampoc no captessin contrast, no indicaven la presència de VE. En altres estudis,<sup>95,97</sup> es va establir un sistema de graduació radiològica similar a l'endoscòpica per classificar les VE (grau 0 = no varices, grau 1 = petites, grau 2 = moderades i grau 3 = grans). En l'estudi d'Elalfy, et al.<sup>99</sup> es definia la presència de VE en la TC com una estructura tubular nodular intramural que captés contrast, que podia estar projectada cap a la llum de l'esòfag o córrer dins de l'interior de la mucosa esofàgica, mentre que en l'estudi de Perri, et al.<sup>91</sup> s'especificava que estructures tubulars amb contrast dins la paret esofàgica, sense projecció cap a la llum, es van considerar com a varices paraesofàgiques i no es van incloure en l'anàlisi, ja que no es poden detectar endoscòpicament. Una altra limitació és l'heterogeneïtat de les poblacions estudiades: diferències en l'interval de temps entre la TC i l'endoscòpia (des de 4 hores<sup>89</sup> fins a 6 mesos<sup>103</sup>), en la funció hepàtica dels pacients inclosos, o en la indicació de la prova d'imatge, que pot influir en la prevalença de varices. En alguns estudis, les TC avaluades s'havien fet pel cribratge de CHC o el seguiment en pacients amb CHC després d'un tractament locorregional,<sup>87,88</sup> i això pot influir tan en l'anàlisi radiològic com en els resultats, tenint en compte la prevalença de VE en aquesta subpoblació. En l'estudi de Manchec, et al.<sup>102</sup> les indicacions de la TC inclouïen causes com l'hemorràgia gastrointestinal, incrementant conseqüentment la sensibilitat i el VPP. En l'estudi de Perri, et al.<sup>91</sup> 9 pacients s'havien sotmès prèviament a lligadura de VE, mentre que aquest era un criteri d'exclusió en la majoria d'estudis.

### **1.2.2 Fibrogastroduodenoscòpia com a mètode de referència**

Una limitació clara de tots aquests estudis és utilitzar la FGDS com a mètode de referència, donat que hi ha dades que indiquen una baixa concordança entre endoscopistes a l'hora de descriure VE,<sup>106,107</sup> així com l'ús de diferents sistemes de classificació. En l'estudi de Perri, et al.<sup>91</sup> es va evidenciar una millor concordança entre

radiòlegs ( $\kappa = 0.56$ ) que entre endoscopistes ( $\kappa = 0.36$ ). En canvi en un estudi previ,<sup>89</sup> la concordança, que era gairebé perfecta, era millor entre endoscopistes ( $\kappa = 0.831$ ) que entre radiòlegs ( $\kappa = 0.760-0.801$ ).

En l'escenari actual en què es contempla iniciar BBNS no per prevenir l'HV sinó la descompensació de la cirrosi, l'ús de la TC abdominal per detectar i/o excloure VE o VE d'alt risc es podria enfocar en subpoblacions específiques de pacients. En un estudi recent de Ryu, et al.<sup>108</sup> es van revisar 285 pacients cirròtics sotmesos a lligadura, tan com per profilaxi com per tractament d'HV aguda, evidenciant que aquells pacients amb recidiva precoç de l'hemorràgia presentaven un diàmetre significativament major de la VE en la TC, mentre que no es van detectar diferències en el grau o número de VE a nivell endoscòpic. Convé mencionar que no es van confirmar totes les recidives endoscòpicament, per tan no es podia saber si era una nova HV, secundària a la pròpia lligadura, o per altres motius no relacionats amb la HTP. L'estudi de Manchec, et al.<sup>102</sup> es va dissenyar per identificar mitjançant la TC aquells pacients amb VE d'alt risc que es beneficiessin de tractament endoscòpic.

## **2. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI**

---



## **2. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI**

Les CPSE són molt freqüents en pacients amb cirrosi hepàtica. La seva prevalença augmenta a mesura que empitjora la funció hepàtica i són un marcador indirecte de la gravetat de la HTP. També s'associen a una menor supervivència lliure de TH, especialment en pacients amb una síntesi hepàtica relativament preservada, identificant així un subgrup de pacients que poden presentar complicacions de la HTP tot i tenir una bona funció hepàtica. Així mateix, es relacionen amb quadres d'EH recurrent o refractària, esdevenint una possible diana terapèutica. Finalment, poden influir en el pronòstic de pacients sotmesos a un TIPS o a un TH. Malgrat tota la informació de la que disposem en relació a les CPSE, hi ha un aspecte fonamental de la cirrosi hepàtica que la majoria d'estudis no reflecteixen: és una malaltia dinàmica, i al llarg del temps es produeixen canvis en la funció hepàtica i la situació clínica del pacient; a més, pot ser tributària d'un tractament etiològic dirigit, i això podria donar lloc no només a canvis clínics sinó també radiològics.

En el primer estudi, l'objectiu era avaluar els canvis morfològics de les CPSE al llarg del temps i la seva relació amb la funció hepàtica, la HTP i la situació clínica, així com estudiar la influència de les intervencions etiològiques (tractament amb antivirals orals pel virus de l'hepatitis C (VHC) o abstinència alcohòlica) en l'evolució d'aquestes col·laterals.

Per altra banda, l'ús cada cop més estès de proves d'imatge com la TC abdominal en pacients amb cirrosi hepàtica, no només permet la detecció de CPSE, sinó també de VGE. En els pacients amb varices la prevenció de l'HV és clau, mitjançant l'ús de BBNS o la lligadura endoscòpica. No obstant, amb el canvi de paradigma actual, la indicació per iniciar BBNS vindria donada per la presència d'HPCS, determinada amb mètodes no invasius, amb l'objectiu de prevenir la descompensació de la cirrosi, independentment de la presència de varices. La limitació més important d'aquest nou enfocament és que els mètodes no invasius utilitzats no han sigut validats en tots els pacients.

En el segon estudi, l'objectiu era valorar el possible paper de la TC en la detecció no invasiva de VE, evitant així proves més invasives com la gastroscòpia.





## **3. HIPÒTESIS**

---



### **3. HIPÒTESIS**

En els darrers anys, s'ha generalitzat l'ús de tècniques d'imatge com la TC i la RM abdominal en els pacients amb cirrosi hepàtica, permetent entre altres el diagnòstic i caracterització de vasos col·laterals com les CPSE i les VE.

S'ha demostrat que amb l'abstinència alcohòlica i amb els tractaments actuals amb antivirals orals contra el VHC té lloc una milloria de la funció hepàtica i una disminució de la PP, disminuint així les complicacions secundàries i la mortalitat. La hipòtesi del primer estudi era que en les tècniques d'imatge s'evidenciaria una regressió paral·lela de les CPSE preexistents.

La hipòtesi del segon estudi era que la presència de VE en una TC abdominal podria permetre establir-ne el diagnòstic i l'inici de profilaxi primària, sense requerir una confirmació endoscòpica. Establint criteris radiològics amb un alt valor predictiu positiu i negatiu, tan per detectar com per excloure la presència de VE, es podria evitar la realització d'un número substancial d'endoscòpies.



## **4. OBJECTIUS**

---



## **4. OBJECTIUS**

### **4.1 Objectiu principal**

Estudiar l'aplicació de proves d'imatge com la TC i la RM abdominal en la identificació i caracterització de vasos col·laterals com les CPSE i les VE en pacients amb cirrosi hepàtica.

### **4.2 Objectius secundaris**

-Avaluar els canvis radiològics de les CPSE al llarg del temps i la seva relació amb la funció hepàtica i la situació clínica del pacient.

-Determinar la influència de les intervencions etiològiques (abstinència alcohòlica o tractament amb antivirals orals pel VHC) en l'evolució radiològica de les CPSE.

-Establir els criteris òptims per detectar o excloure VE utilitzant les imatges d'una TC abdominal, evitant la necessitat de realitzar una FGDS de cribratge.





## **5. METODOLOGIA**

---



## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Estudi 1: Intervenció etiològica i canvis durant el seguiment en el curs de les col·laterals portosistèmiques en pacients amb cirrosi hepàtica

#### 5.1.1 Introducció

La hipertensió portal és el resultat de l'increment de la resistència vascular intrahepàtica al flux portal.<sup>84</sup> En conseqüència tenen lloc de forma concomitant dos processos: una vasodilatació a nivell esplàncnic i el desenvolupament de CPSE, que són comunicacions entre el sistema venós portal o esplàncnic i el sistèmic, concebudes com un mecanisme compensatori que intenta descomprimir el sistema venós portal.

En l'estudi internacional i multicèntric dirigit per la Baveno VI Cooperation Group,<sup>4</sup> amb dades de 1729 pacients amb cirrosi hepàtica, la prevalença de CPSE va ser del 60%. Un 28% del total de pacients tenien una col·lateral de mida gran, i més d'una tercera part tenien més d'una col·lateral. La presència de col·laterals augmentava a mesura que empitjorava la funció hepàtica i s'associava a més complicacions relacionades amb la HTP. L'EH era més freqüent en els pacients amb col·laterals, independentment de la funció hepàtica. No obstant, altres complicacions com l'ascites o l'HV, així com la supervivència lliure de trasplantament, eren més freqüents en pacients amb col·laterals i una funció hepàtica preservada (MELD < 10 punts o CTP A). Un estudi posterior de Praktiknjo, et al.<sup>43</sup> incloent pacients de la mateixa cohort, va demostrar que els pacients amb una àrea col·lateral total gran (de 83 mm<sup>2</sup>, que corresponia a una col·lateral única d'aproximadament 10 mm de diàmetre), presentaven més complicacions i mortalitat. Aquestes troballes suggerien que identificar la presència i la mida de les col·laterals podia tenir un impacte pronòstic.

L'estudi de Baveno VI-SPSS reportava informació clínica i radiològica transversal. Això oferia uns resultats esbiaixats tenint en compte que la cirrosi hepàtica és una patologia dinàmica i que diferents intervencions en poden modificar l'evolució.

### **5.1.2 Pacients i mètodes**

Vam dissenyar un estudi retrospectiu prolongant el seguiment dels pacients de l'estudi de Baveno VI-SPSS, que consistia en un segon anàlisi transversal de la mateixa cohort, recollint informació clínica i radiològica. Hi van participar 13 dels 14 centres que havien participat a l'estudi inicial. Tots els pacients de l'estudi inicial amb un Child-Turcotte-Pugh (CTP) A o B, o un MELD  $\leq 14$  si no es disposava del CTP, van ser considerats candidats (es van excloure els pacients CTP C o MELD  $> 14$  per la baixa supervivència esperada a l'any). La TC o RM del primer estudi es va considerar la prova d'imatge basal; per tant, els pacients necessitaven tenir una TC o RM de seguiment, realitzada mínim 12 mesos després de l'inicial. Els pacients que s'havien mort, havien rebut un TH, un TIPS, o desenvolupat un CHC fora de criteris de Milan abans de la segona prova radiològica, es van excloure. Es van valorar i correlacionar els canvis radiològics amb la funció hepàtica, les complicacions presentades, i la supervivència.

Per l'anàlisi radiològica, es van definir les CPSE com a tots aquells vasos que comunicuessin el sistema venós portal amb el sistema venós sistèmic, exclouent les varices gastroesofàgiques. Per garantir una mesura adequada de la mida de la col·lateral, es va establir un mínim de 5 mm de diàmetre. Les col·laterals es van dividir en grans i petites d'acord al diàmetre màxim, amb un llindar de 8 mm de diàmetre (escollit en l'estudi inicial perquè era la col·lateral més petita embolitzada reportada en la literatura).<sup>109</sup> Per poder comparar el diàmetre col·lateral total (equivalent al diàmetre màxim en pacients amb una sola col·lateral, i la suma d'aquests en els pacients amb més d'una col·lateral) entre la prova d'imatge basal i la de seguiment, els pacients rebien el valor 0 basal (si havien desenvolupat una col·lateral durant el seguiment) o final (si aquesta havia desaparegut durant el seguiment). També es va calcular l'àrea col·lateral total seguint la fórmula  $\pi r^2$  com en l'estudi mencionat anteriorment,<sup>43</sup> en els pacients amb més d'una col·lateral, aquesta s'obtenia sumant les diferents àrees.

En relació a la intervenció etiològica, es van definir dos grups: pacients curats i no curats. Els pacients curats eren els pacients amb cirrosi relacionada amb l'ús d'alcohol abstinents i els pacients amb cirrosi per VHC que havien assolit una resposta viral sostinguda (RVS) després del tractament antiviral. Els primers es van considerar abstinents des de la inclusió i durant tot el seguiment, en funció de la informació

recollida en la història clínica. En els segons, es va considerar que la prova d'imatge s'havia d'haver fet mínim 6 mesos després de l'inici del tractament. Els pacients que no van cessar el consum d'alcohol, independentment de la quantitat, o que no van rebre tractament pel VHC, van ser considerats no curats.

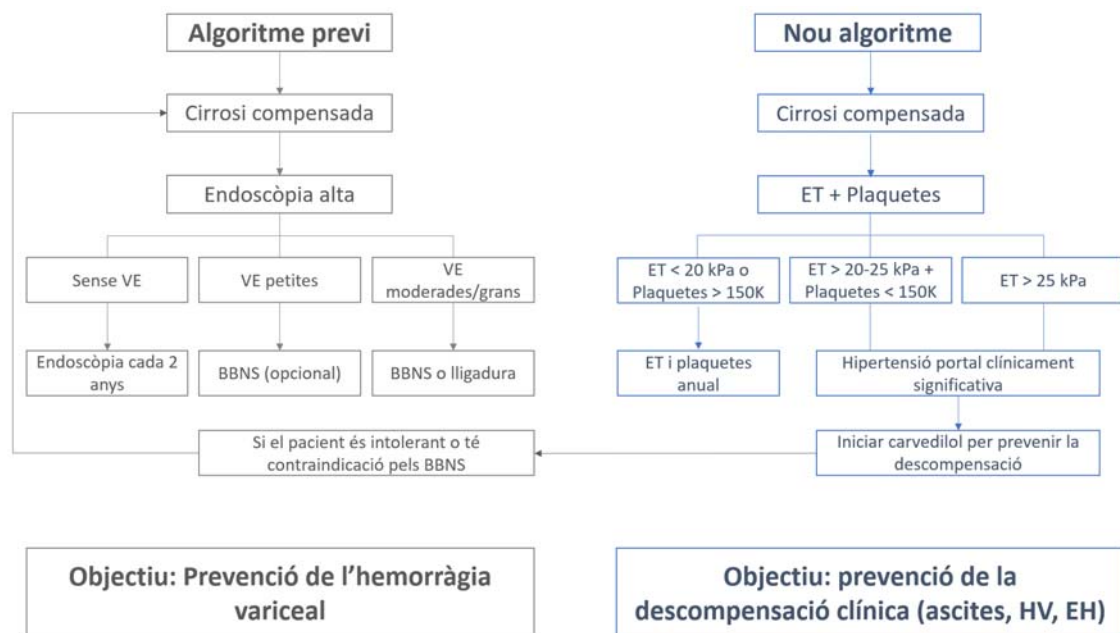
### **5.1.3 Anàlisi estadística**

L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el software estadístic Stata (versió 16, StataCorp, College Station, TX, 2019). Les variables contínues es presenten com a mitjana i desviació estàndard (DE) o com a mediana i rang interquartil (RI), i les categòriques com a percentatge. Es van comparar les variables quantitatives amb l'anàlisi de variància o la prova de Kruskal-Wallis entre 3 grups, i la prova *t* de Student o de Mann-Whitney entre 2 grups. Les variables categòriques es van comparar amb la prova  $\chi^2$  quadrat de Pearson o la prova exacta de Fisher. Per a les variables aparellades es va utilitzar la prova *t* de Student per a dades aparellades o la prova de Wilcoxon per a dades aparellades per a variables contínues, i la prova de McNemar per a variables categòriques amb més de 2 categories. Per a l'anàlisi de la supervivència es va considerar la supervivència lliure de trasplantament. Per avaluar l'impacte de la intervenció etiològica, es va utilitzar la corba de supervivència de Kaplan-Meier modificada segons el mètode Simon-Makuch,<sup>110,111</sup> incloent la intervenció etiològica com a variable dependent del temps per evitar el biaix de immortalitat, i es van comparar les corbes de supervivència mitjançant la prova de rang logarítmic. Es va aplicar una regressió de Cox per provar la relació entre el tractament com a variable dependent del temps i la supervivència lliure de trasplantament. Un valor *p* menor de 0.05 es va considerar significatiu per a tots els tests.

## **5.2 Estudi 2: Detecció de varices esofàgiques per tomografia computada abdominal en pacients amb cirrosi hepàtica**

### **5.2.1 Introducció**

Investigar mètodes no invasius per predir i seleccionar pacients amb malaltia hepàtica amb risc de descompensació és una prioritat. En el cas de la prevenció d'HV, el paradigma en els últims anys ha canviat molt. Se sabia que els BBNS prevenien un primer episodi d'HV en pacients cirròtics amb VE d'alt risc. Per aquest motiu, en pacients amb nou diagnòstic de cirrosi hepàtica, estava indicat fer una FGDS de cribratge, i en cas que es detectessin VE moderades o grans, iniciar BBNS o fer una lligadura endoscòpica, així com en les VE petites amb punts vermells o cirrosi descompensada.<sup>84</sup> En el consens de Baveno VI es va definir un subgrup de pacients amb fibroscan < 20 kPa i plaquetes > 150.000/mm<sup>3</sup> en què es podia evitar l'endoscòpia de cribratge donada una molt baixa (< 5%) probabilitat de tenir VE d'alt risc.<sup>112</sup> No obstant, amb aquests paràmetres, fins a un 40% de les endoscòpies realitzades seguien sent innecessàries, degut a la baixa especificitat.<sup>113</sup> Actualment, la indicació per iniciar BBNS vindria donada per la presència d'HPCS (Figura 2), determinada al seu temps de forma no invasiva, amb l'objectiu de prevenir la descompensació de la cirrosi.<sup>86</sup>



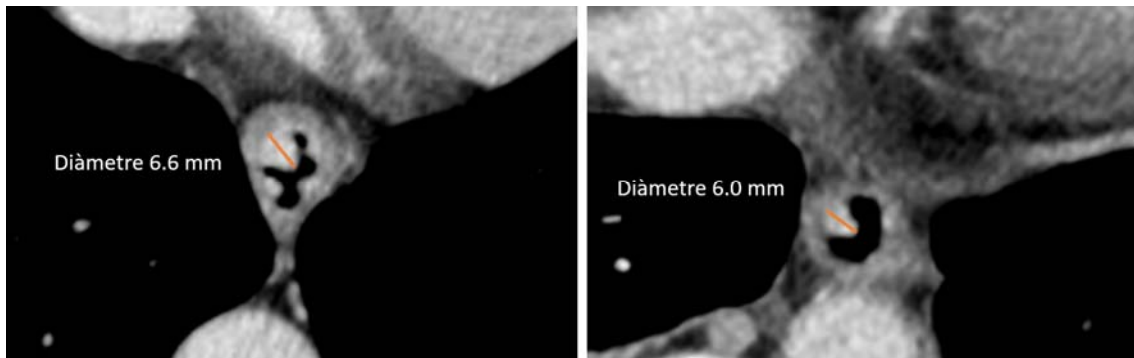
**Figura 2. Algoritme previ vs. nou algoritme en el maneig de la cirrosi compensada** (adaptat de Garcia-Tsao<sup>86</sup>). BBNS, betabloquejants no selectius; EH, encefalopatia hepàtica; HV, hemorràgia variceal; ET, elastografia de transició; VE, varices esofàgiques.

No obstant, els mètodes no invasius proposats per les guies de Baveno tenen diverses limitacions.<sup>114</sup> La ET és operador-dependent i pot variar amb la posició de la sonda, l'IMC del pacient (en pacients amb obesitat s'utilitza una sonda XL, mentre que tots els estudis publicats han utilitzat la sonda M) o la presència de comorbiditats: la insuficiència cardíaca, la citòlisi, la manca de dejú, la colèstasi extrahepàtica o el consum elevat d'alcohol poden ser causa de falsos positius.<sup>115</sup> Per altra banda, diversos factors poden influir en el recompte plaquetari (trombopènia autoimmune induïda per infeccions per VHC/VHB, esplenectomia). La majoria d'estudis s'han fet amb pacients amb MHCAC d'etiologia vírica, malaltia relacionada amb l'ús d'alcohol i malaltia metabòlica (no obesa, índex de massa corporal [IMC] < 30),<sup>1</sup> i es necessitarien més estudis per validar aquests resultats en pacients amb cirrosi hepàtica d'altres etiologies. A més a més, aquestes recomanacions no són aplicables als pacients amb cirrosi hepàtica descompensada, on la prevalença de varices d'alt risc és molt més elevada.

### **5.2.2 Pacients i mètodes**

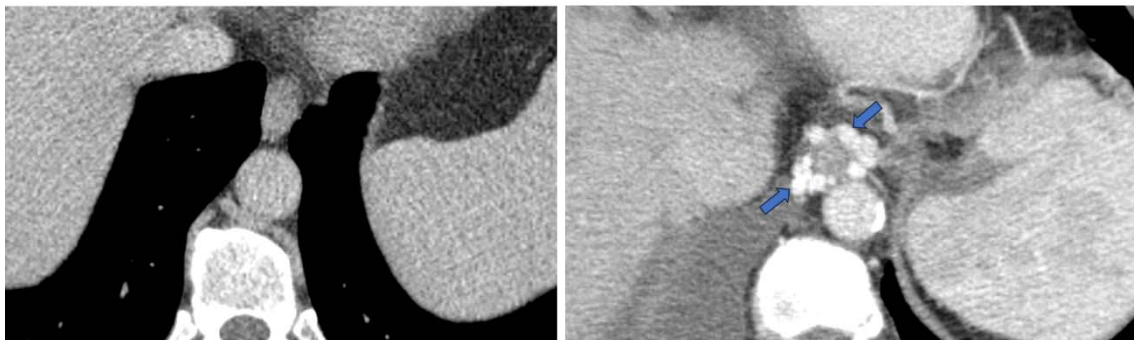
Es va proposar un estudi amb pacients inclosos en l'estudi de Baveno VI-SPSS de dos centres (Hospital Universitari de la Vall d'Hebron i Hospital Universitario Ramón y Cajal), dels quals s'havia revisat una TC abdominal amb contrast per avaluar la presència de CPSE, que tinguessin una FGDS realitzada màxim 6 mesos abans o després d'aquesta. Els pacients sotmesos prèviament a lligadura, TH, CHC fora de Milan o TIPS, així com aquells estudiats amb una RM, es van excloure.

Es revisaria la TC abdominal amb contrast dels pacients inclosos. En la fase venosa, s'examinarien les imatges transversals dels 5 cm distals de l'esòfag per detectar la presència de varices. Les VE es definirien com estructures tubulars intramurals que sobresurten a la llum de l'esòfag, i es classificarien com a absents o presents. En cas d'identificar-les, es mesuraria el diàmetre màxim de la VE major, perpendicular a la paret esofàgica, amb l'ajuda del zoom (Figura 3).



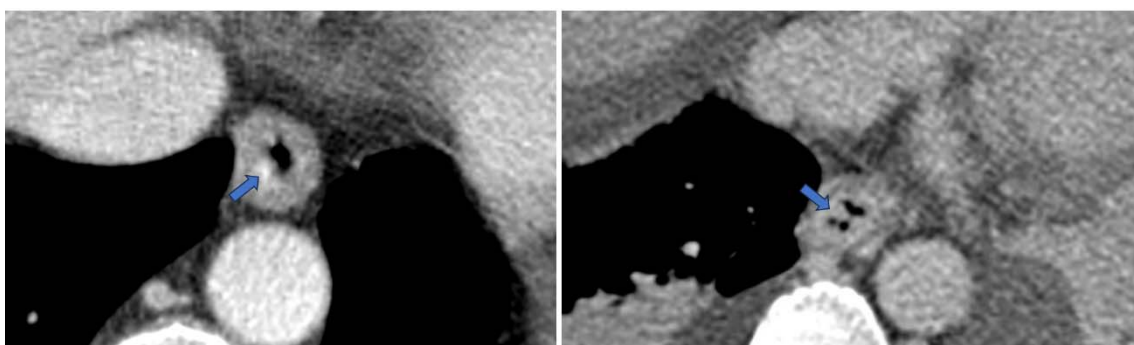
**Figura 3. Imatges transversals del terç distal esofàgic d'una TC amb estructures tubulars que capten contrast i es projecten cap a la llum.** A) Múltiples lesions nodulars, la de major mida de 6.6 mm (línia taronja). B) Lesió nodular única de 6.0 mm (línia taronja).

Les imatges en què s'evidenciés una llum esofàgica col·lapsada es considerarien no valorables (Figura 4).



**Figura 4. Imatges transversals del terç distal esofàgic d'una TC amb l'esòfag col·lapsat.** En la segona, s'objectiven varices paraesofàgiques (fletxes).

Finalment, la presència de contrast dins la paret esofàgica, sense projecció cap a la llum, així com estructures tubulars intramurals que sobresortissin cap a la llum esofàgica però sense contrast (possibles plec esofàgics), es considerarien no conclouents (Figura 5).



**Figura 5. Imatges transversals del terç distal de l'esòfag d'una TC.** A) Imatge nodular intramural que capta contrast (fletxa). B) Lesions tubulars que es projecten cap a la llum però no capten contrast (fletxa).



En relació a l'endoscòpia, es van realitzar totes seguint un protocol estàndard. Les VE es van classificar en petites (grau 1 que col·lapsen en insuflar aire) i grans (grau 2 i 3). No es va recollir la presència de punts vermells o altres característiques endoscòpiques.

Les varices detectades per TC es compararien amb els resultats endoscòpics. Es definiria el millor punt de tall per detectar (> 90% VPP) i excloure (> 95% VPN) varices. Tota la cohort va ser revisada pels dos centres per avaluar les diferències entre observadors (observador 1 i 2 de l'H. Vall d'Hebron i observador 3 de l'H. Ramón y Cajal).

### **5.2.3 Anàlisi estadística**

L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el software estadístic Stata (versió 16, StataCorp, College Station, TX, 2019). Es va calcular la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu (VPP) i valor predictiu negatiu (VPN) de la TC per detectar VE i VE grans, per VE de qualsevol mida i aplicant punts de tall (3, 4 i 5 mm) mesurades per TC, incloent només aquelles imatges considerades adequades per cada observador. Per estimar el rendiment de cada observador, es va calcular l'àrea sota la corba (AUC, de l'anglès *Area Under the Curve*) de l'anàlisi característica operativa del receptor (ROC, de l'anglès *Receiver Operating Characteristic*), també amb aquells estudis considerats valorables per cada observador. La correlació entre els diàmetres mesurats per TC i l'endoscòpia es va fer utilitzant el coeficient de correlació de Spearman. Per l'anàlisi de concordança entre els 3 observadors es va utilitzar el coeficient kappa de Fleiss (adaptació del coeficient kappa de Cohen per 3 o més observadors), incloent només aquelles TC que havien sigut considerades adequades pels tres observadors, i el coeficient kappa per la concordança entre cada observador i la FGDS, analitzant les TC aptes per cada observador. Es va considerar un valor  $\kappa$  de 0.81 o més com una concordança gairebé perfecta, bona per valors entre 0.61 i 0.80, moderada per valors entre 0.41 i 0.60, i baixa per valors igual o inferiors a 0.40. Un valor de p menor de 0.05 es va considerar significatiu per a tots els tests.



## **6. RESULTATS**

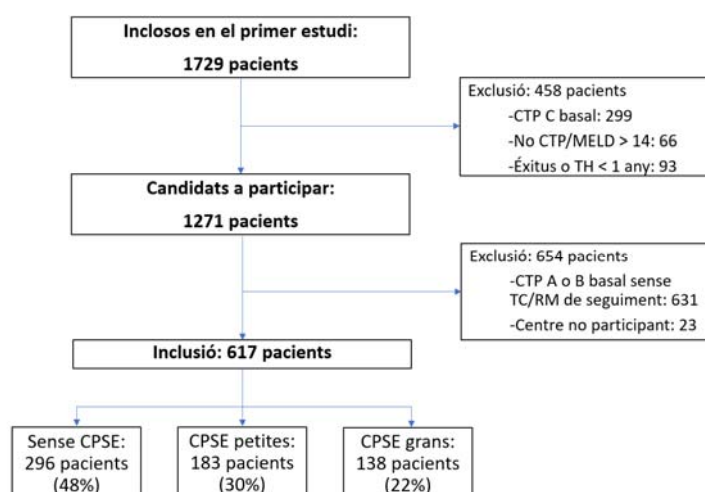
---



## 6. RESULTATS

### 6.1 Estudi 1

Dels 1729 pacients inclosos en el primer estudi,<sup>4</sup> 1271 van ser considerats candidats a participar, després d'haver exclòs els pacients que s'havien mort o havien rebut un TH menys d'un any després de la inclusió, els pacients CTP C a la inclusió, i aquells en els quals no s'havia pogut calcular el CTP però tenien un MELD basal > 14. D'aquests 1271 pacients, 631 no es van poder incloure perquè no tenien prova d'imatge de control, i 23 perquè un centre no va poder participar en l'estudi (Figura 6). Finalment, es van incloure 617 pacients: 138 (22%) amb una col·lateral gran, 183 (30%) amb una col·lateral petita, i 296 (48%) sense col·lateral.



**Figura 6. Diagrama de flux dels participants inclosos en l'estudi 1.** CPSE, col·laterals portosistèmiques espontànies; CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, model for end-stage liver disease; TC, tomografia computada; TH, trasplantament hepàtic; RM, ressonància magnètica.

La taula 1 compara els pacients inclosos amb els que no es van poder incloure en l'estudi. No hi havia diferències en la distribució radiològica però sí en l'etiologia, la funció hepàtica i les descompensacions prèvies.

Característica	Inclusos (n=617)	Exclusos (n=654)	P
Presència de CPSE, %			
Sense CPSE	48	43	0.147
CPSE petites	30	30	
CPSE grans	22	27	
Edat, any, mitjana (DE)	60 (12)	60 (12)	0.5901
Homes, %	416 (68)	427 (66)	0.460

Etiologia, %			
Alcohol	27	37	<0.001
VHC	36	24	<0.001
MELD, mediana (RI)	10 (4)	10 (5)	<0.001
MELD-Na, mediana (RI)	11 (6)	12 (7)	<0.001
CTP, mediana (RI)	6 (2)	7 (3)	<0.001
CTP, distribució, %			
A	67	48	<0.001
B	33	52	
Descompensacions prèvies, %			
HGI	15	21	0.005
EH	12	15	0.100
Ascites	31	43	<0.001
CHC	12	12	0.690

**Taula 1. Característiques basals de tots els pacients elegibles, comparant els pacients inclosos i exclosos.** Les variables contínues es presenten com a mitjana (DE) o mediana (RI), i les categòriques com a percentatge. CHC, carcinoma hepatocel·lular; CPSE, col·laterals portosistèmiques espontànies; CTP, Child-Turcotte-Pugh; EH, encefalopatia hepàtica; HGI, hemorràgia gastrointestinal; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease sodi; VHC, virus de l'hepatitis C.

### Evolució clínica i radiològica

Les característiques clíniques i analítiques de tots els pacients inclosos (n=617), basals i durant el seguiment, es recullen a la taula 2. La infecció per VHC va ser l'etiologia més freqüent en pacients sense CPSE, mentre que l'alcohol era més freqüent en pacients amb col·laterals. El temps entre les dues proves d'imatge era similar entre els tres grups, mentre que el temps total de seguiment va ser més llarg en els pacients sense CPSE. Els pacients amb col·laterals tenien pitjor funció hepàtica, tan basal com al seguiment, i havien experimentat més complicacions prèvies. No obstant, durant el seguiment, només hi havia diferències en l'EH.

Característica	Total (n=617)	Sense CPSE (n=296)	CPSE petites (=183)	CPSE grans (n=138)	P
Edat, anys, mitjana (DE)	60 (12)	61 (12)	60 (11)	58 (12)	0.0194
Homes, %	68	71	70	58	0.016
Etiologia, %					
VHC	36	43	32	29	0.009
Alcohol	27	23	34	28	0.026
Alcohol + VHC	5	5	4	4	0.976
VHB	5	6	3	6	0.379
MASLD	6	7	5	7	0.704
Altres <sup>a</sup>	17	14	17	22	0.100

Temps entre TC/RM, mesos <sup>b</sup> , mediana (RI)	45 (49)	48 (45)	40 (49)	45 (50)	0.2855
Temps de seguiment, mesos <sup>c</sup> , mediana (RI)	63 (53)	69 (51)	56 (56)	54 (53)	<0.001
Paràmetres basals					
MELD, mediana (RI)	10 (4)	9 (4)	10 (4)	11 (4)	<0.001
MELD-Na, mediana (RI)	11 (6)	10 (5)	11 (5)	12 (5)	<0.001
CTP, mediana (RI)	6 (2)	5 (1)	6 (2)	7 (2)	<0.001
CTP, distribució, %					
A	67	76	65	49	<0.001
B	33	24	35	51	
Analítica basal, mitjana (DE)					
Hemoglobina, g/dL	13.0 (2.1)	13.3 (2.1)	12.9 (2.2)	12.4 (2.1)	<0.001
Plaquetes, x1000/mm <sup>3</sup>	118 (67)	132 (74)	113 (61)	94 (51)	<0.001
Creatinina, mg/dL	0.89 (0.57)	0.90 (0.35)	0.89 (0.64)	0.87 (0.57)	0.8667
Bilirrubina, mg/dL	1.43 (1.12)	1.26 (1.20)	1.39 (0.80)	1.82 (1.22)	<0.001
INR	1.24 (0.25)	1.19 (0.25)	1.25 (0.20)	1.31 (0.27)	<0.001
Albúmina, g/dL	3.7 (0.6)	3.8 (0.6)	3.6 (0.6)	3.4 (0.5)	<0.001
Descompensacions prèvies, %					
HGI	15	8	22	20	<0.001
EH	12	6	12	23	<0.001
Ascites	31	23	37	40	<0.001
CHC	12	13	11	13	0.789
Paràmetres en el seguiment <sup>d</sup>					
MELD, mediana (RI)	11 (6)	9 (6)	11 (5)	13 (8)	<0.001
MELD-Na, mediana (RI)	11 (8)	10 (7)	11 (8)	14 (10)	<0.001
CTP, mediana (RI)	6 (3)	6 (2)	6 (3)	8 (3)	<0.001
CTP, distribució, %					
A	55	67	52	35	<0.001
B	32	24	36	41	
C	13	9	12	24	
Analítica seguiment <sup>e</sup> , mitjana (DE)					
Hemoglobina, g/dL	12.5 (2.5)	12.9 (2.5)	12.5 (2.4)	11.8 (2.6)	<0.001
Plaquetes, x1000/mm <sup>3</sup>	112 (62)	124 (68)	110 (52)	89 (52)	<0.001
Creatinina, mg/dL	1.05 (0.79)	1.03 (0.69)	1.01 (0.74)	1.16 (1.03)	0.1911
Bilirrubina, mg/dL	2.22 (3.77)	2.01 (3.89)	1.96 (3.26)	3.02 (4.06)	0.0191
INR	1.29 (0.41)	1.23 (0.30)	1.31 (0.47)	1.41 (0.48)	<0.001
Albúmina, g/dL	3.6 (0.8)	3.7 (0.7)	3.5 (0.8)	3.2 (0.7)	<0.001
Descompensacions <sup>f</sup> , %					
HGI	14	12	18	12	0.112
EH	20	14	22	32	<0.001
Ascites	20	17	23	25	0.105
Infeccions <sup>g</sup>	17	16	16	20	0.214
CHC	4	3	4	4	0.540

**Taula 2. Característiques basals i en el seguiment dels pacients inclosos d'acord amb el tipus de col·lateral.** Les variables contínues es representen com a mitjana (DE) o mediana (RI) i les variables categòriques com a percentatges. Els valors P informen de les diferències estadístiques entre els tres grups. CHC, carcinoma hepatocel·lular; CPSE, col·laterals portosistèmiques espontànies; CTP, Child-

Turcotte-Pugh; EH, encefalopatia hepàtica; HGI, hemorràgia gastrointestinal; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease sodi; VHB, virus de l'hepatitis B; VHC, virus de l'hepatitis C. <sup>a</sup>Inclou colestàtica, autoimmunità, criptogènica, altres etiologies i pacients amb més d'una etiologia (excepte alcohol+VHC). En 22 pacients no hi havia informació sobre l'etiologia. <sup>b</sup>Temps entre la TC/RM basal i de seguiment. <sup>c</sup>Temps entre la TC/RM basal i l'últim dia de seguiment. <sup>d</sup>El MELD, MELD-Na i CTP es van calcular segons la situació clínica i l'analítica més properes a la TC/RM de seguiment. <sup>e</sup>Els paràmetres analítics en el seguiment corresponen a l'analítica més propera a la TC/RM de seguiment. <sup>f</sup>Les descompensacions es van recollir fins al final del seguiment. <sup>g</sup>Inclou PBE i altres infeccions.

Ajustant per funció hepàtica, les diferències en complicacions prèvies i durant el seguiment s'objectivaven sobretot en pacients amb MELD i CTP baixos (Taula 3).

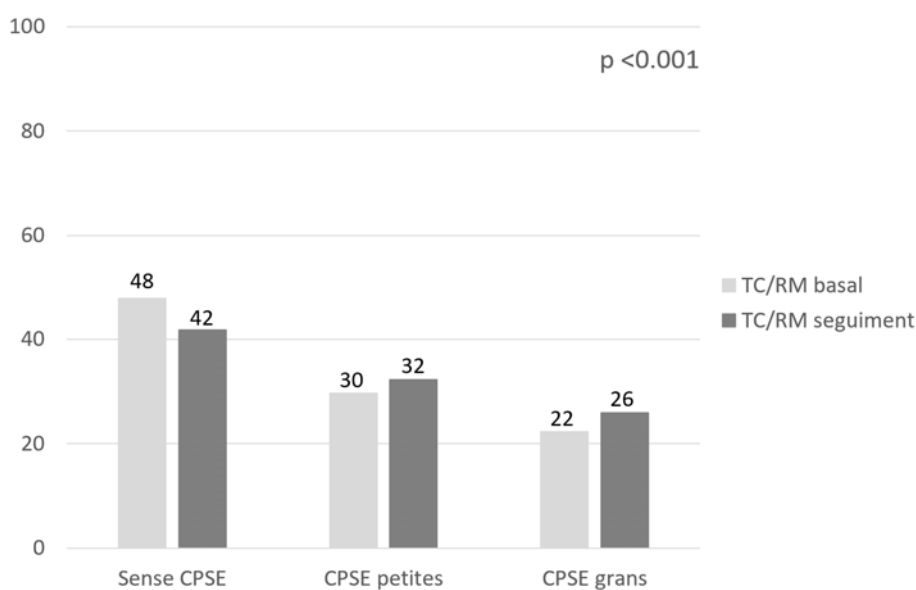
CTP A		Total (n=387)	Sense CPSE (n=210)	CPSE petites (n=113)	CPSE grans (n=64)	P
Descompensacions prèvies, %	HGI	11	7	20	13	0.002
	EH	7	4	8	16	0.006
	Ascites	20	17	23	27	0.182
	CHC	16	17	14	16	0.797
Descompensacions durant el seguiment, %	HGI	12	11	15	8	0.319
	EH	14	10	17	23	0.025
	Ascites	14	10	19	22	0.013
	CHC	4	3	4	3	0.930
CTP B		Total (n=191)	Sense CPSE (n=65)	CPSE petites (n=60)	CPSE grans (n=66)	P
Descompensacions prèvies, %	HGI	20	8	25	29	0.006
	EH	23	15	22	32	0.079
	Ascites	55	45	63	57	0.114
	CHC	7	2	7	12	0.043
Descompensacions durant el seguiment, %	HGI	18	17	22	17	0.721
	EH	32	25	33	39	0.193
	Ascites	32	37	32	27	0.495
	CHC	3	0	3	6	0.123
MELD 6-9		Total (n=289)	Sense CPSE (n=178)	CPSE petites (n=77)	CPSE grans (n=34)	P
Descompensacions prèvies, %	HGI	10	6	18	12	0.008
	EH	5	3	7	6	0.437
	Ascites	22	20	26	25	0.486
	CHC	16	16	9	30	0.019
Descompensacions durant el seguiment, %	HGI	11	10	13	15	0.489
	EH	10	8	6	26	0.006
	Ascites	12	9	12	26	0.022
	CHC	4	3	5	3	0.810
MELD 10-13		Total (n=224)	Sense CPSE (n=82)	CPSE petites (n=78)	CPSE grans (n=64)	P



Descompensacions prèvies, %	HGI	20	12	25	23	0.096
	EH	19	11	17	33	0.003
	Ascites	35	26	42	39	0.073
	CHC	11	12	14	5	0.172
Descompensacions durant el seguiment, %	HGI	17	16	22	11	0.218
	EH	28	20	33	33	0.093
	Ascites	25	24	31	20	0.350
	CHC	4	2	3	6	0.481

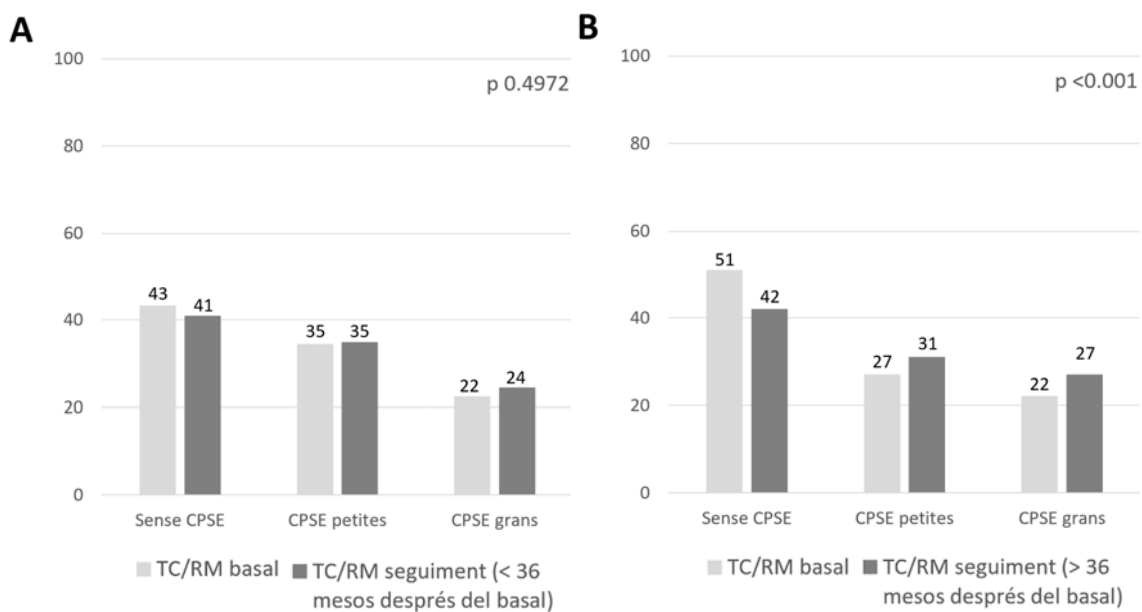
**Taula 3. Descompensacions prèvies i durant el seguiment segons el tipus de col·lateral i la funció hepàtica basal.** Les variables es presenten com a percentatges. Els valors P informen de les diferències estadístiques entre els tres grups. CHC, carcinoma hepatocel·lular; CPSE, col·laterals portosistèmiques espontànies; CTP, Child-Turcotte-Pugh; EH, encefalopatia hepàtica; HGI, hemorràgia gastrointestinal; MELD, model for end-stage liver disease.

En la TC o RM de seguiment, 160 (22%) pacients tenien una col·lateral gran, 199 (32%) una col·lateral petita, i 258 (42%) no tenien col·lateral; això significava un empitjorament global respecte la prova basal (Figura 7).



**Figura 7. Canvis radiològics en la distribució de les col·laterals entre TC/RM basal i de seguiment.** Les dades es mostren en percentatges. TC, tomografia computada; RM, ressonància magnètica.

No obstant, en estratificar els pacients segons el temps entre proves d'imatge, només aquells amb una TC o RM de seguiment realitzada almenys 3 anys després de la basal van mostrar diferències significatives en la distribució radiològica (Figura 8).



**Figura 8.** Canvis radiològics en la distribució de les col·laterals entre TC/RM basal i de seguiment realitzada menys de 36 mesos abans de la basal (A, n=250) o després (B, n=367). Les dades es mostren en percentatges.

En relació al diàmetre col·lateral total i l'àrea col·lateral total, 260 pacients tenien una col·lateral de > 5 mm a la inclusió i/o al seguiment. Tan el diàmetre com l'àrea col·lateral total van augmentar significativament (Taula 4).

CPSE basal i/o en el seguiment (n=260)	Diàmetre col·lateral total, mm, mitjana (DE)	P	Àrea col·lateral total, mm <sup>2</sup> , mitjana (DE)	P
CPSE basal	8.6 (8.3)	<0.001	97.1 (181.0)	0.0169
CPSE seguiment	11.5 (7.6)		123.3 (136.9)	

**Taula 4.** Canvis radiològics en el diàmetre i l'àrea col·lateral total de tots els pacients amb col·lateral basal i/o en el seguiment. Per garantir una mesura adequada de la mida de la col·lateral, es va establir un mínim de 5 mm de diàmetre. Les dades es mostren com a mitjana (DE). CPSE, col·lateral portosistèmiques espontànies.

#### Evolució radiològica segons canvis en la funció hepàtica

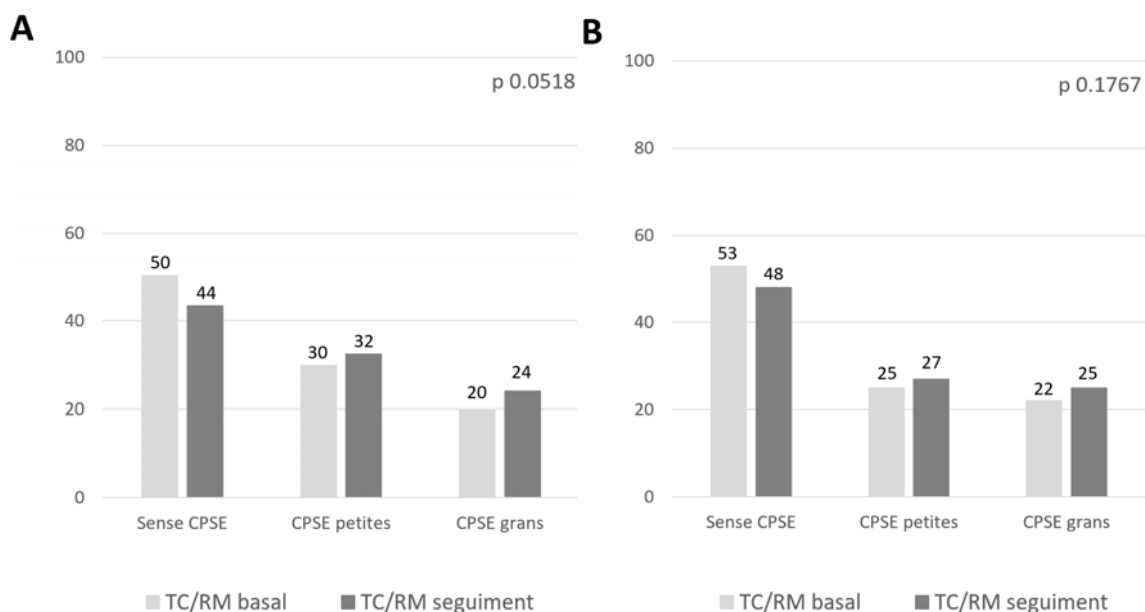
Els pacients que van experimentar un empitjorament de la funció hepàtica (definida com un augment de 2 punts del MELD o del CTP respecte el basal), presentaven un empitjorament radiològic simultani (Taula 5). Aquells pacients en què la funció hepàtica millorava o es mantenia estable, no presentaven canvis en la distribució radiològica.

Canvis radiològics en pacients amb empitjorament del MELD (n=240), %			
	TC/RM basal	TC/RM seguiment	P
Sense CPSE	45	32	<0.001
CPSE petites	27	34	
CPSE grans	28	34	
Canvis radiològics en pacients amb milloria o estabilitat del MELD (n=340), %			
	TC/RM basal	TC/ RM seguiment	P
Sense CPSE	49	48	0.1005
CPSE petites	32	30	
CPSE grans	19	22	
Canvis radiològics en pacients amb empitjorament del CTP (n=159), %			
	TC/RM basal	TC/ RM seguiment	P
Sense CPSE	37	25	<0.001
CPSE petites	33	37	
CPSE grans	30	38	
Canvis radiològics en pacients amb milloria o estabilitat del CTP (n=367), %			
	TC/RM basal	TC/ RM seguiment	P
Sense CPSE	53	48	0.0608
CPSE petites	29	31	
CPSE grans	18	21	

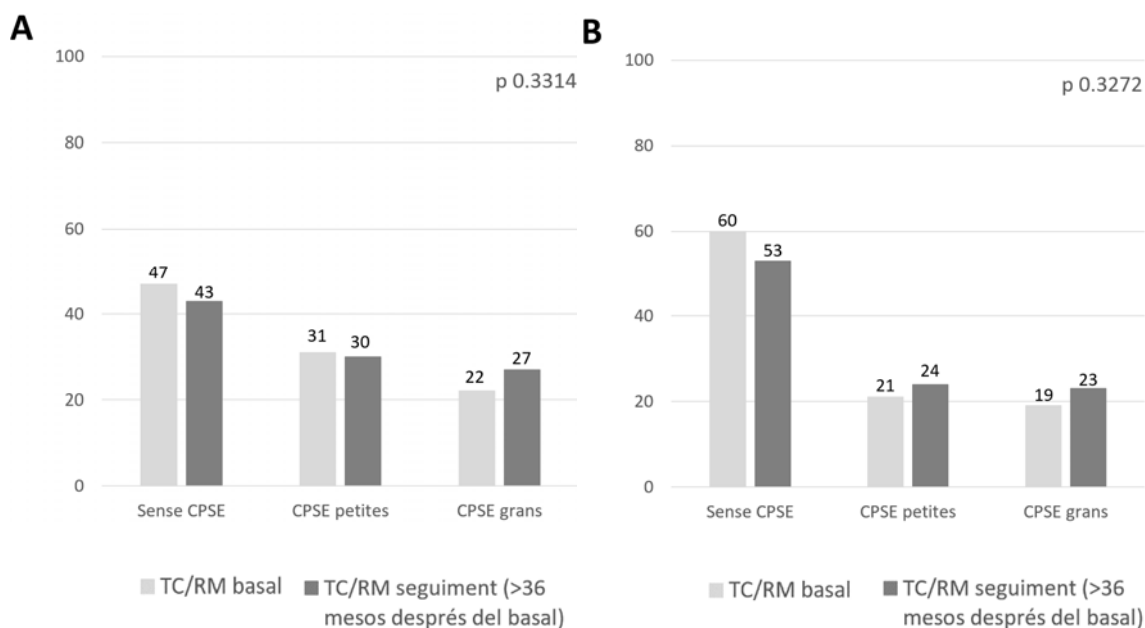
**Taula 5. Canvis radiològics en relació a canvis en la funció hepàtica entre TC/RM basal i de seguiment.** L'empitjorament del MELD o del CTP es defineix com a un increment de  $\geq 2$  punts respecte el basal. Les variables es mostren en percentatges. CPSE, col·lateral portosistèmiques espontànies; CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, model for end-stage liver disease; RM, ressonància magnètica; TC, tomografia computada.

### Evolució radiològica segons intervenció etiològica

De tots els pacients amb cirrosi hepàtica relacionada amb l'ús d'alcohol o per VHC, 191 es van considerar curats (95 (50%) amb RVS, 90 (47%) abstinentes i 6 (3%) amb cirrosi hepàtica mixta amb RVS i abstinentes) i 191 no curats (123 (64%) sense RVS, 50 (26%) no abstinentes i 18 (10%) sense RVS i/o no abstinentes). No es van trobar diferències entre la distribució radiològica basal i al seguiment dels pacients curats i no curats (Figura 9). A la inclusió, el 50% dels pacients curats no tenien col·laterals, el 30% tenien una col·lateral petita i el 20% gran; al seguiment, la distribució era del 44%, 32% i 24% respectivament ( $p = 0.0518$ ). L'evolució era similar en els pacients no curats ( $p = 0.1767$ ). Tampoc es van trobar diferències quan la prova d'imatge de seguiment s'havia realitzat un mínim de 36 mesos després de la basal (Figura 10).



**Figura 9.** Canvis radiològics en relació a una intervenció etiològica, entre TC/RM basal i de seguiment, en pacients curats (A, n=191) i no curats (B, n=191). Les dades es mostren en percentatges. CPSE, col·lateral portosistèmiques espontànies; TC, tomografia computada; RM, ressonància magnètica.



**Figura 10.** Canvis radiològics en relació a una intervenció etiològica, entre TC/RM basal i TC/RM de seguiment realitzada mínim 36 mesos després, en pacients curats (A, n=105) i no curats (B, n=87). Les dades es mostren en percentatges. CPSE, col·lateral portosistèmiques espontànies; TC, tomografia computada; RM, ressonància magnètica.

No es van trobar diferències en comparar per separat pacients amb cirrosi per VHC i pacients amb cirrosi relacionada amb l'ús d'alcohol (Taula 6).

Canvis radiològics en pacients cirròtics per VHC amb RVS (n=95), %			
	TC/RM basal	TC/RM seguiment	P
Sense CPSE	54	46	0.1842
CPSE petites	26	30	
CPSE grans	20	24	
Canvis radiològics en pacients cirròtics per VHC sense RVS (n=123), %			
	TC/RM basal	TC/RM seguiment	P
Sense CPSE	58	54	0.5535
CPSE petites	25	27	
CPSE grans	17	19	
Canvis radiològics en pacients cirròtics per alcohol - abstinentes (n=90), %			
	TC/RM basal	TC/RM seguiment	P
Sense CPSE	47	41	0.3901
CPSE petites	32	35	
CPSE grans	21	24	
Canvis radiològics en pacients cirròtics per alcohol – no abstinentes (n=50), %			
	TC/RM basal	TC/RM seguiment	P
Sense CPSE	46	40	0.0821
CPSE petites	24	20	
CPSE grans	30	40	

**Taula 6. Canvis radiològics en relació a una intervenció etiològica, separant pacients amb cirrosi per VHC i alcohol, entre TC/RM basal i de seguiment.** Les variables es presenten com a percentatges. CPSE, col·laterals portosistèmiques espontànies; RM, ressonància magnètica, RVS, resposta viral sostinguda; TC, tomografia computada; VHC, virus de la hepatitis C.

*Diàmetre col·lateral total i àrea col·lateral total en pacients curats i no curats.*

El diàmetre col·lateral total va augmentar tan en pacients curats com no curats; no obstant, aquest augment era molt més significatiu en els pacients no curats (7.9 [7.1] mm vs. 12.1 [7.5] mm – augment del 53%,  $p < 0.001$ ) que en curats (8.6 [8.8] mm vs. 11 [7.7] mm – augment del 28%,  $p = 0.0261$ ). A més, l'àrea col·lateral total era significativament més gran en pacients no curats, comparant les imatges basals amb les de seguiment (74.3 [88.7] mm<sup>2</sup> vs. 122.1 [116.4] mm<sup>2</sup> – augment del 64%,  $p < 0.001$ ), mentre que els pacients curats van experimentar un augment lleu, no significatiu (102.5 [252.0] mm<sup>2</sup> vs. 119.8 [142.1] mm<sup>2</sup> – augment del 17%,  $p = 0.5426$ ) (Taula 7).

Curats (n=82)	Diàmetre col·lateral total, mm, mitjana (DE)	P	Àrea col·lateral total, mm <sup>2</sup> , mitjana (DE)	P
CPSE basal	8.6 (8.8)	0.0261	102.5 (252.0)	0.5426
CPSE seguiment	11.0 (7.7)		119.8 (142.1)	
No curats (n=76)	Diàmetre col·lateral total, mm, mitjana (DE)	P	Àrea col·lateral total, mm, mitjana (DE)	P
CPSE basal	7.9 (7.1)	<0.001	74.3 (88.7)	<0.001
CPSE seguiment	12.1 (7.5)		122.1 (116.4)	

**Taula 7. Canvis radiològics en el diàmetre i l'àrea col·lateral total en pacients curats i no curats amb col·lateral basal i/o en el seguiment.** Les variables es mostren com a mitjana (DE). CPSE, col·lateral portosistèmiques espontànies.

*Canvis en la funció hepàtica, analítics i clínics en pacients curats i no curats.*

No hi havia diferències en la funció hepàtica dels pacients curats i no curats de forma basal, ni tampoc en la presència de factors metabòlics concomitants. En el seguiment, en canvi, els pacients no curats presentaven un CTP més elevat, amb més pacients CTP C (Taula 8). No hi havia diferències significatives en el MELD i el MELD-sodi (MELD-Na). De forma basal, ambdós grups havien experimentat la mateixa ràtio de complicacions, excepte CHC que era més freqüent en no curats. Durant el seguiment, els pacients no curats presentaven més risc de descompensació i pitjors paràmetres analítics.

Característica	Total (n=382)	Curats (n=191)	No curats (n=191)	P
Edat, anys, mitjana (DE)	60 (11)	59 (11)	62 (12)	0.177
Homes, %	70	75	65	0.036
Factors metabòlics, %				
Diabetis	27	28	27	0.731
Hipertensió	35	37	32	0.282
Sobrepès	68	69	67	0.676
Obesitat	24	27	21	0.232
Temps entre TC/RM <sup>a</sup> , mesos, mediana (RI)	49 (30)	58 (30)	41 (27)	<0.001
Temps de seguiment <sup>b</sup> , mesos, mediana (RI)	63 (32)	69 (31)	58 (32)	<0.001
<b>Paràmetres basals</b>				
MELD, mediana (RI)	10 (4)	10 (4)	10 (5)	0.6083
MELD-Na, mediana (RI)	11 (5)	11 (5)	11 (6)	0.5513
CTP, mediana (RI)	6 (2)	6 (2)	6 (2)	0.5652
<b>CTP, %</b>				
A	66	68	65	0.527
B	34	32	35	
<b>Descompensacions prèvies, %</b>				
HGI	13	15	11	0.168
EH	12	14	10	0.275

Ascites	32	34	30	0.416
CHC	14	10	19	0.025
Paràmetres en el seguiment <sup>c</sup>				
MELD, mediana (RI)	10 (6)	10 (6)	10 (7)	0.4531
MELD-Na, mediana (RI)	11 (8)	10 (6)	11 (11)	0.1772
CTP, mediana (RI)	6 (3)	6 (2)	6 (4)	<0.001
CTP, distribució, %				
A	59	66	51	0.003
B	29	27	32	
C	12	7	17	
Analítica seguiment <sup>d</sup> , mitjana (DE)				
Hemoglobina, g/dL	12.6 (2.5)	12.7 (2.5)	12.5 (2.6)	0.3342
Plaquetes, x1000/mm <sup>3</sup>	116 (65)	116 (67)	115 (62)	0.8516
Creatinina, mg/dL	1.05 (0.80)	1.08 (0.89)	1.02 (0.70)	0.5187
Bilirrubina, mg/dL	2.04 (3.26)	1.67 (2.59)	2.41 (3.79)	0.0275
INR	1.27 (0.37)	1.25 (0.38)	1.30 (0.37)	0.1835
Albúmina, g/dL	3.6 (0.7)	3.7 (0.7)	3.5 (0.8)	<0.001
Descompensacions durant el seguiment <sup>e</sup> , %				
HGI	13	12	14	0.544
EH	18	14	23	0.034
Ascites	20	14	27	0.002
Infeccions <sup>f</sup>	18	13	23	0.007
CHC	2	3	2	0.312

**Taula 8. Característiques basals i en el seguiment dels pacients curats i no curats.** El sobrepès es defineix per un IMC  $\geq 25$  i l'obesitat per un IMC  $\geq 30$ . Les variables contínues es presenten com a mitjana (DE) o mediana (RI) i les variables categòriques com a percentatges. CHC, carcinoma hepatocel·lular; CTP, Child-Turcotte-Pugh; EH, encefalopatia hepàtica; HGI, hemorràgia gastrointestinal; INR, International normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease sodi. <sup>a</sup>Temps entre la TC/RM basal i de seguiment. <sup>b</sup>Temps entre la TC/RM basal i l'últim dia de seguiment. <sup>c</sup>El MELD, MELD-Na i CTP es van calcular segons la situació clínica i l'analítica més properes a la TC/RM de seguiment. <sup>d</sup>Els paràmetres analítics en el seguiment corresponen a l'analítica més propera a la TC/RM de seguiment. <sup>e</sup>Les descompensacions es van recollir fins al final del seguiment. <sup>f</sup>Inclou PBE i altres infeccions.

També vam comparar la diferències intragrup. Els pacients curats es van mantenir estables o inclús van experimentar una milloria de la funció hepàtica, encara que no significativa, mentre que els no curats van mostrar un empitjorament significatiu del CTP, el MELD i el MELD-Na (Taula 9). Hi va haver pacients curats i no curats que van progressar a CTP C, però això va ser notablement més alt en pacients no curats.

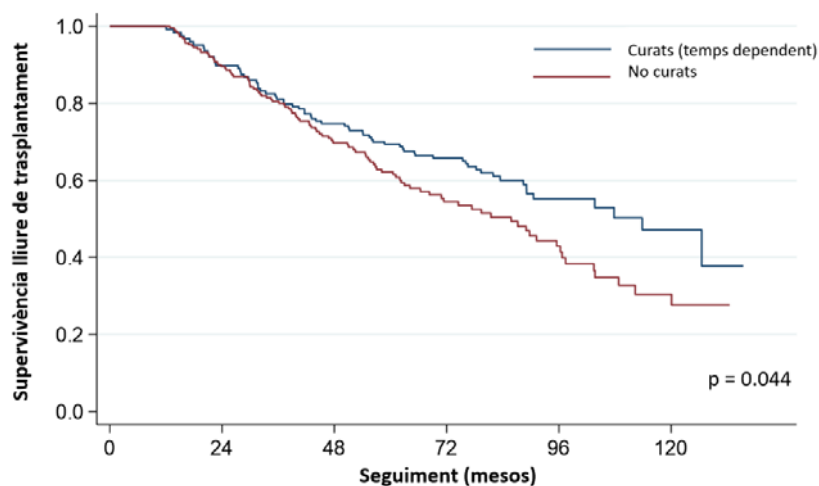
Característica	Inclusió	Seguiment <sup>a</sup>	P	
Curats (n=191)	MELD, mediana (RI)	10 (4)	10 (6)	0.0710
	MELD-Na, mediana (RI)	11 (5)	10 (6)	0.7784
	CTP, mediana (RI)	6 (2)	6 (2)	0.0580
	CTP, distribució, %			0.0017
	A	68	66	
	B	32	27	
C	-	7		

No curats (n=191)	MELD, mediana (RI)	10 (5)	11 (8)	<0.001
	MELD-Na, mediana (RI)	11 (6)	11 (11)	<0.001
	CTP, mediana (RI)	6 (2)	6 (4)	<0.001
	CTP, distribució, %			
	A	65	51	<0.001
	B	35	32	
C	-	17		

**Taula 9. Canvis en la funció hepàtica en pacients curats i no curats entre la inclusió i el seguiment.** Les variables contínues es presenten com a mediana (RI) i les variables categòriques com a percentatges. CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease sodi. <sup>a</sup>El MELD, MELD-Na i CTP es van calcular segons la situació clínica i l'anàlisi més properes a la TC/RM de seguiment.

### Supervivència en pacients curats i no curats.

La supervivència lliure de trasplantament va ser significativament major en els pacients curats en comparació amb el grup no curat (Figura 11). Al final del seguiment, s'havien mort 128 pacients (34% curats i 66% no curats) i 43 havien rebut un TH (53% curats i 47% no curats). Ajustant la intervenció etiològica com una variable dependent del temps, la hazard ratio (HR) per a mort/TH era 1.37 (95% interval de confiança (IC), 1.01-1.88,  $p = 0.0432$ ) en pacients no curats respecte pacients curats.



#### Pacients en risc

Curats	101	118	124	98	36	13
No curats	281	211	120	60	29	11

**Figura 11. Probabilitat de supervivència lliure de trasplantament en pacients curats i no curats utilitzant una corba de supervivència de Kaplan-Meier modificada d'acord al mètode de Simon-Makuch.** Prova de rang logarítmic:  $p = 0.044$ . El mètode Simon-Makuch explica un canvi en l'estat d'exposició al llarg del temps. Per tant, el nombre de pacients curats augmenta a mesura que els pacients cirròtics per VHC reben tractament, mentre el de no curats disminueix. En aquest enfocament, 101 pacients ja comencen com a pacients curats (90 pacients amb cirrosi per alcohol que se suposen abstinentes des de la inclusió, 10 pacients amb cirrosi per VHC que ja havien rebut tractament a la inclusió, i 1 pacient amb ambdós).



La taula 10 recull la situació al final del seguiment en pacients curats i no curats.

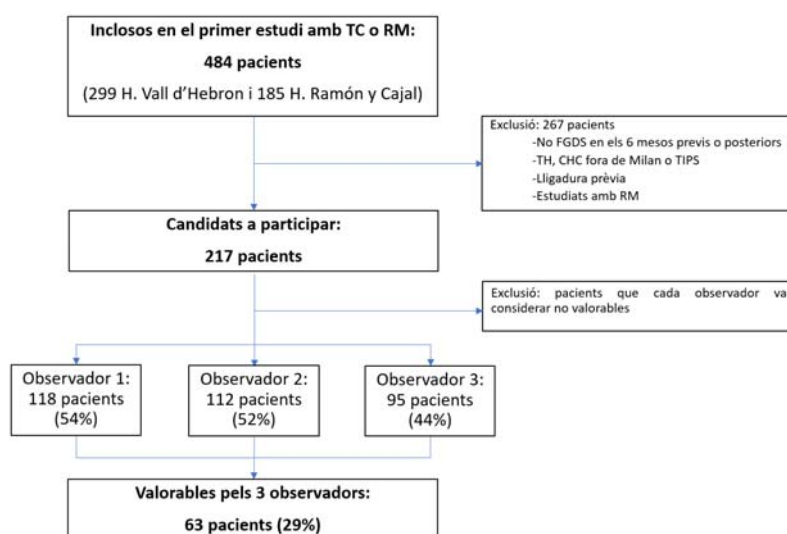
Situació al final del seguiment, %	Total (n=382)	Curats (n=191)	No curats (n=191)	P
Èxitus	34	23	44	<0.001
Vius <sup>a</sup>	49	69	39	<0.001
TH	11	12	10	0.627
TIPS	3	5	2	0.158
CHC <sup>b</sup>	3	1	4	0.055

**Taula 10. Situació al final del seguiment en pacients curats i no curats.** Les variables es presenten com a percentatges. CHC, carcinoma hepatocel·lular; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; TH, trasplantament hepàtic. <sup>a</sup>Vius sense TH, TIPS, o CHC fora de Milan. <sup>b</sup>CHC fora de Milan.

## 6.2 Estudi 2

Dels 484 pacients inclosos en el primer estudi,<sup>4</sup> (299 de l'H. Vall d'Hebron i 185 de l'H. Ramón y Cajal), se'n van incloure 217 (145 i 72 pacients de cada centre respectivament), que tenien una FGDS realitzada dins dels 6 mesos previs o posteriors a la realització de la TC abdominal (Figura 12), un cop exclosos els pacients sotmesos a un TH o un TIPS o que haguessin desenvolupat un CHC fora de Milan abans de l'endoscòpia. Tampoc no es van incloure els pacients amb lligadura prèvia o estudiats amb una RM.

Dels 217 pacients, l'observador 1 va incloure 118 estudis (54%), l'observador 2 112 (52%) i el tercer 95 (44%). Només 63 pacients (29%) tenien una TC abdominal considerada apta per tots tres observadors (Figura 12).



**Figura 12. Diagrama de flux dels participants inclosos en l'estudi 2.** CHC, carcinoma hepatocel·lular; FGDS, fibrogastroduodenoscòpia; TC, tomografia computada; TH, trasplantament hepàtic; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; RM, ressonància magnètica.

La prevalença global de VE en l'endoscòpia va ser del 68% (147/217), sent el 52% d'aquestes grans (76/147).

Es va fer una primera comparació de la capacitat de detectar VE de cada observador en comparació amb la FGDS (Taula 11), revelant una sensibilitat del 75%, el 98% i el 86% respectivament. Posteriorment vam aplicar criteris de mida (3, 4 i 5 mm), objectivant un increment de l'especificitat i el VPP en els tres observadors, a expenses d'una disminució progressiva de la sensibilitat i el VPN.

Criteri	Observador 1 (n=118)	Observador 2 (n=112)	Observador 3 (n=95)
<b>Sensibilitat (%)</b>			
Qualsevol mida	75 (65/87)	98 (80/82)	86 (55/64)
≥ 3 mm	62 (54/87)	66 (54/82)	58 (37/64)
≥ 4 mm	51 (44/87)	54 (44/82)	41 (26/64)
≥ 5 mm	39 (34/87)	31 (25/82)	31 (20/64)
<b>Especificitat (%)</b>			
Qualsevol mida	65 (20/31)	27 (8/30)	58 (18/31)
≥ 3 mm	87 (27/31)	77 (23/30)	77 (24/31)
≥ 4 mm	94 (29/31)	90 (27/30)	94 (29/31)
≥ 5 mm	100 (31/31)	100 (30/30)	97 (30/31)
<b>VPP (%)</b>			
Qualsevol mida	86 (65/76)	78 (80/102)	81 (55/68)
≥ 3 mm	93 (54/58)	89 (54/61)	84 (37/44)
≥ 4 mm	96 (44/46)	94 (44/47)	93 (26/28)
≥ 5 mm	100 (34/34)	100 (25/25)	95 (20/21)
<b>VPN (%)</b>			
Qualsevol mida	48 (20/42)	80 (8/10)	67 (18/27)
≥ 3 mm	45 (27/60)	45 (23/51)	47 (24/51)
≥ 4 mm	40 (29/72)	42 (27/65)	43 (29/67)
≥ 5 mm	37 (31/84)	35 (30/87)	41 (30/74)

**Taula 11. Sensitivitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu de la TC per detectar qualsevol VE en endoscòpia.** Els resultats estan expressats en percentatges, les dades entre parèntesi són el número de pacients. VPP, valor predictiu positiu; VPN, valor predictiu negatiu.

Vam fer un segon anàlisi comparant la capacitat de detectar VE grans evidenciades en l'endoscòpia (Taula 12). Per VE de qualsevol mida detectades per TC, s'evidenciava una elevada sensibilitat i VPN. Per VE de major mida detectades per TC (> 4 i especialment > 5 mm) s'objectivava una elevada especificitat.

Criteri	Observador 1 (n=118)	Observador 2 (n=112)	Observador 3 (n=95)
Sensibilitat (%)			
Qualsevol mida	87 (40/46)	100 (45/45)	86 (33/38)
≥ 3 mm	85 (39/46)	96 (43/45)	66 (25/38)
≥ 4 mm	70 (32/46)	82 (37/45)	47 (18/38)
≥ 5 mm	61 (28/46)	51 (23/45)	40 (15/38)
Especificitat (%)			
Qualsevol mida	50 (36/72)	15 (10/67)	39 (22/57)
≥ 3 mm	74 (53/72)	73 (49/67)	67 (38/57)
≥ 4 mm	81 (58/72)	85 (57/67)	83 (47/57)
≥ 5 mm	92 (66/72)	97 (65/67)	90 (51/57)
VPP (%)			
Qualsevol mida	53 (40/76)	44 (45/102)	49 (33/68)
≥ 3 mm	67 (39/58)	71 (43/61)	57 (25/44)
≥ 4 mm	70 (32/46)	79 (37/47)	64 (18/28)
≥ 5 mm	82 (28/34)	92 (23/25)	71 (15/21)
VPN (%)			
Qualsevol mida	86 (36/42)	100 (10/10)	82 (22/27)
≥ 3 mm	88 (53/60)	96 (49/51)	75 (38/51)
≥ 4 mm	81 (58/72)	88 (57/65)	70 (47/67)
≥ 5 mm	79 (66/84)	75 (65/87)	69 (51/74)

**Taula 12. Sensitivitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu de la TC per detectar VE grans en endoscòpia.** Els resultats estan expressats en percentatges, les dades entre parèntesi són el número de pacients. VPP, valor predictiu positiu; VPN, valor predictiu negatiu.

L'àrea sota la corba ROC per la presència/absència de VE en l'endoscòpia, per VE de qualsevol mida en la TC, va ser del 0.696 (95% IC, 0.603-0.776) per l'observador 1 (n=118), del 0.621 (95% IC, 0.529-0.715) per l'observador 2 (n=112), i del 0.720 (95% IC, 0.614-0.804) per l'observador 3 (n=95). L'àrea sota la corba ROC per la presència de VE grans va ser del 0.685 (95% IC, 0.595-0.769) per l'observador 1, del 0.575 (95% IC, 0.475-0.665) per l'observador 2, i del 0.627 (95% IC, 0.526-0.728) per l'observador 3.

Hi va haver una correlació significativa entre el diàmetre mesurat per TC i el grau endoscòpic pels tres observadors (correlació de rang de Spearman  $\rho = 0.59, 0.72$  i  $0.48$  per als observadors 1, 2 i 3 respectivament;  $p < 0.001$  en tots els casos).

La concordança entre els 3 observadors, incloent només aquelles TC que havien sigut considerades adequades pels tres observadors (n=63), va ser moderada per VE de qualsevol mida detectades per TC ( $\kappa = 0.56$ ) o VE de  $\geq 5$  mm ( $\kappa = 0.47$ ), i bona pels punts de tall intermedis de 3 i 4 mm ( $\kappa = 0.65$  i  $0.68$  respectivament) ( $p < 0.001$  en tots els casos). La concordança entre cada observador i la FGDS, analitzant les TC aptes per cada

observador, va ser baixa ( $\kappa = 0.35, 0.31$  i  $0.46$  per als observadors 1, 2 i 3 respectivament;  $p < 0.001$  en tots els casos). La concordança entre observadors i la FGDS analitzant només aquelles TC aptes pels tres va ser moderada ( $\kappa = 0.50, 0.57$  i  $0.72$  per als observadors 1, 2 i 3 respectivament;  $p < 0.001$  en tots els casos). No vam poder analitzar diferències intraobservador perquè les TC abdominals van ser revisades únicament una vegada per cada observador, així com tampoc diferències entre endoscopistes, ja que en el nostre centre no es guarden les imatges de les exploracions endoscòpiques i no es van poder re-avaluar.

## **7. DISCUSSIÓ**

---



## 7. DISCUSSIÓ

### 7.1 Estudi 1

En l'estudi previ de Baveno VI-SPSS,<sup>4</sup> els resultats van evidenciar una major prevalença de CPSE en pacients amb patologia hepàtica més avançada, així com la relació entre la presència de col·laterals i un pitjor pronòstic, especialment en pacients amb bona funció hepàtica. El nostre estudi revela la mateixa tendència cap a una progressió radiològica paral·lelament a un empitjorament de la funció hepàtica. L'aspecte més rellevant és que es demostra per primera vegada que una intervenció etiològica, definida com el tractament amb antivirals orals en pacients amb cirrosi per VHC i/o l'abstinència en pacients amb cirrosi relacionada amb l'alcohol, no es tradueix en canvis significatius en relació a les col·laterals.

Globalment, la cohort de l'estudi va presentar un empitjorament de la funció hepàtica, i aquest es va acompanyar d'una progressió radiològica, amb més pacients amb col·laterals al seguiment que a la inclusió. Aquesta progressió era significativa en pacients amb empitjorament del MELD i el CTP. El diàmetre i l'àrea col·lateral total també van augmentar.

En relació a les subpoblacions de pacients curats i no curats, els primers van presentar menys complicacions hepàtiques durant el seguiment. A més, tot i que de forma basal ambdós grups eren equiparables en funció hepàtica, els pacients no curats van experimentar un empitjorament significatiu durant el seguiment, mentre que els pacients curats tenien millors paràmetres de síntesi (bilirubina, albúmina). El més rellevant és que els pacients curats tenien més supervivència lliure de trasplantament. I no obstant això, aquest augment de la supervivència no es va traduir en una milloria radiològica substancial: de fet, ambdós grups tenien una pitjor distribució al seguiment (més pacients presentaven col·laterals, grans o petites) que a la inclusió. Per altra banda, tenint en compte que aquesta distribució només considera la col·lateral de major mida, i la prevalença de més d'una col·lateral és elevada,<sup>4,43</sup> vam comparar el diàmetre i l'àrea col·lateral total en aquests subgrups. El diàmetre va augmentar en ambdós, tot i que l'increment va ser molt més significatiu en els pacients no curats (53% en no curats [ $p < 0.001$ ] vs. 28% els curats [ $p = 0.0261$ ]). En canvi, l'àrea va augmentar de forma

significativa només en els pacients no curats (augment del 64% en no curats [ $p < 0.001$ ] vs. 17% en pacients curats [ $p = 0.5426$ ]).

S'ha demostrat que els pacients amb cirrosi hepàtica per VHC tractats amb nous antivirals orals que assoleixen una RVS experimenten una milloria de la funció hepàtica i disminució de la HTP,<sup>116-119</sup> i en conseqüència menys descompensacions hepàtiques i millor pronòstic.<sup>120-122</sup> No obstant, també s'ha evidenciat en molts estudis que en pacient amb HPCS pre-tractament, tot i que el GPVH disminueix, la HPCS persisteix en molts casos,<sup>123-125</sup> i en pacients amb GPVH alts pre-tractament pot inclús empitjorar.<sup>126</sup> En altres estudis s'ha objectivat que en pacients amb VGE pre-tractament, aquestes no desapareixien ni disminueixen de mida tot i una eradicació exitosa,<sup>127</sup> tot i que sí que disminueix la incidència de VGE de novo.<sup>128,129</sup> Per tan, si la PP elevada persisteix després del tractament tot i assolir una RVS, es podria esperar que també ho fessin les CPSE.

L'evolució de les CPSE després de l'eradicació del VHC ja ha sigut avaluada en alguns estudis. En un estudi de Kotanki, et al.<sup>130</sup> es va evidenciar que en pacients amb cirrosi per VHC i col·laterals pre-tractament, tot i que el tractament s'associava a una milloria del CTP i a una disminució del GPVH, no hi havia diferències en el diàmetre de les col·laterals en el seguiment. Altres estudis han evidenciat que la presència de col·laterals pre-tractament és un factor de mal pronòstic, associat a una menor milloria de la funció hepàtica,<sup>131,132</sup> i a progressió de les VGE i més incidència d'EH,<sup>133</sup> tot i assolir una RVS.

En relació a l'alcohol, estudis previs han evidenciat que l'abstinència s'associa a menys risc de descompensació i mortalitat,<sup>134,135</sup> així com a una disminució de la PP,<sup>136-139</sup> tan en pacients amb cirrosi hepàtica compensada com descompensada.<sup>140</sup> En un estudi recent en pacients amb HPCS i HTP d'alt risc (GPVH  $\geq 20$  mmHg), es va demostrar que l'abstinència s'associava a una reducció significativa del risc de descompensació hepàtica.<sup>141</sup> En un altre estudi amb pacients amb cirrosi relacionada amb l'alcohol i/o virus de l'hepatitis B (VHB) o VHC, els pacients abstinentes i amb tractament antiviral eren els que tenien menor risc d'HCC i HV.<sup>142</sup> Fins ara, però, no s'havien publicat estudis sobre l'efecte de l'abstinència específicament en l'evolució de les CPSE.

Finalment, en la nostra pràctica clínica diària, ens trobem amb altres escenaris en els quals, tot i evidenciar-se una milloria o inclús desaparició de la HTP, les CPSE



persisteixen. Una d'aquestes situacions és després de la col·locació d'un TIPS, en què diversos estudis han evidenciat que fins a un terç de les col·laterals persisteixen obertes,<sup>70-72</sup> destacant la necessitat de valorar embolitzar les CPSE grans de forma concomitant al procediment. També poden persistir després d'un TH,<sup>33,76</sup> i de forma anàloga a la col·locació d'un TIPS, es recomana valorar lligar intraoperatòriament les col·laterals grans.<sup>81,82</sup>

En resum, aquest estudi demostra que la prevalença de CPSE augmenta amb el temps, alhora que empitjora la funció hepàtica. Els pacients cirròtics sotmesos a tractament amb antivirals orals pel VHC i/o abstinència alcohòlica, tot i experimentar menys complicacions, menys deteriorament de la funció hepàtica, i millor supervivència, experimenten paradoxalment una progressió radiològica, tot i que aquesta sembla estar atenuada. Per tan, tot i una intervenció etiològica eficaç, encara es poden produir complicacions relacionades amb la presència de col·laterals.

## **7.2 Estudi 2**

En investigacions prèvies s'havia proposat que, en detectar o excloure la presència de VE per TC abdominal, es podia evitar la realització d'una FGDS per al cribratge de VE. Alguns estudis, alternativament, proposaven que servís per identificar pacients amb alt risc d'hemorràgia, que podrien ser candidats a una FGDS per a tractament profilàctic.<sup>102,108</sup> Actualment, aquest enfocament podria haver quedat obsolet, ja que la indicació per iniciar BBNS vindria donada per la presència d'HPCS amb l'objectiu de prevenir la descompensació de la cirrosi.<sup>1,86</sup> No obstant, aquest plantejament també té limitacions.

Els nostres resultats van revelar una elevada sensibilitat (75-98%) de la TC per detectar VE, però una baixa especificitat (27-65%). Establint diferents punts de tall radiològics, l'especificitat millorava (77-87%, 90-94% i 97-100% per a un punt de tall de 3, 4 i 5 mm respectivament), així com el VPP (84-93%, 93-96% i 95-100%, respectivament, pels mateixos punts de tall) a expenses d'una disminució progressiva de la sensibilitat. Els resultats eren similars per VE grans (sensibilitat 86-100% i especificitat 15-50%, que també augmentava amb punts de tall més estrictes, sent del 92-97% per un punt de tall

de 5 mm). Estudis previs han evidenciat resultats heterogenis. En l'estudi de Kim, et al.<sup>90</sup> utilitzant un punt de tall de 3 mm per diferenciar entre varices petites i grans en la TC, es va obtenir una sensibilitat del 92% i una especificitat del 84%, amb un VPN del 98%. En l'estudi de Perri, et al.<sup>91</sup> amb un punt de tall de 5 mm per classificar varices grans a la TC, la sensibilitat obtinguda fou més baixa (56-66%), però l'especificitat era del 87-92%. En l'estudi de Yu, et al.<sup>94</sup> l'endoscòpia va detectar 26 casos de VE d'alt risc; d'aquests, tots excepte 2 van ser evidenciats radiològicament amb un punt de tall de 2 mm. En l'estudi de Lipp, et al.<sup>93</sup> la sensibilitat i l'especificitat globals van ser del 58-89% i del 68-82%, respectivament, augmentant-se fins a un 65-100% i un 97-100% quan s'analitzaven les VE grans aplicant un punt de tall de 4 mm; la capacitat per detectar VE de la RM va ser significativament inferior. També en l'estudi de Karatzas, et al.<sup>100</sup> la sensibilitat de la TC per detectar VE fou del 86%, incrementant-se al 100% per VE grans utilitzant un punt de tall de 5 mm, amb una especificitat del 57%. En canvi en la revisió d'Elalfy, et al.<sup>99</sup> amb 124 pacients amb cirrosi hepàtica per VHC, amb una sensibilitat del 95% i una especificitat del 92% per a la detecció de VE, aquestes eren considerablement menors quan es tractava de VE d'alt risc.

L'àrea sota la corba ROC per la presència/absència de VE va ser del 0.696, 0.621 i 0.720 per l'observador 1, 2 i 3 respectivament; l'AUC per la detecció de VE grans va ser menor pels tres observadors (0.685, 0.575, 0.627 respectivament). Alguns estudis han obtingut resultats similars,<sup>100,103</sup> però la majoria han obtingut àrees sota la corba ROC > 0.8 i alguns pràcticament de 1.<sup>87-90,94,97,98,101,102</sup> En l'estudi de Kim, et al.<sup>92</sup> es va estudiar l'AUC tan de radiòlegs com d'endoscopistes, per a la detecció de VE (AUC = 0.784-0.868) i de VE d'alt risc (AUC = 0.900-0.914). En l'estudi de Zhu, et al.<sup>105</sup> centrat en la capacitat de la TC de detectar varices gàstriques (VG), l'AUC va ser del 0.809-0.835.

També vam evidenciar una correlació significativa entre el diàmetre màxim mesurat per TC i el grau endoscòpic (VE absents, petites o grans) pels tres observadors, amb una correlació de rang de Spearman  $\rho = 0.59, 0.72$  i  $0.48$  per als observadors 1, 2 i 3 respectivament;  $p < 0.001$  en tots els casos. En l'estudi de Kim, et al.<sup>90</sup> també es va obtenir una correlació significativa entre el diàmetre màxim de les VE per TC i el grau endoscòpic ( $\rho = 0.56-0.58$ ), i resultats similars es van evidenciar en l'estudi de Yu, et al.<sup>94</sup> ( $\rho = 0.47-0.67$ ). Altres estudis van obtenir una correlació major, però mesurada entre el

grau per TC i el grau endoscòpic.<sup>89,97</sup> També s'ha identificat una correlació significativa entre el grau o el diàmetre radiològics i la presència de punts vermells en l'endoscòpia.<sup>95</sup>

Vam obtenir una concordança entre els 3 observadors moderada per VE de qualsevol mida detectades per TC ( $\kappa = 0.56$ ) o VE de 5 mm ( $\kappa = 0.47$ ), i bona pels punts de tall intermedis de 3 i 4 mm ( $\kappa = 0.65$  i  $0.68$  respectivament). La concordança entre observadors i endoscopistes va ser acceptable ( $\kappa = 0.50, 0.57$  i  $0.72$  per als observadors 1, 2 i 3 respectivament). En estudis previs els resultats han sigut molt heterogenis. En l'estudi de Kim, et al.<sup>89</sup> la concordança entre endoscopistes va ser gairebé perfecta ( $\kappa = 0.83$ ), igual que entre radiòlegs ( $\kappa = 0.76-0.80$  intraobservador i  $0.76-0.82$  interobservador), però entre radiòlegs i endoscopistes va ser moderada ( $\kappa = 0.61-0.71$ ). En l'estudi de Kim, et al.<sup>90</sup> la concordança intraobservador per a la detecció de VE va ser del  $0.61$ . En l'estudi de Somsouk, et al.<sup>96</sup> es va obtenir una bona concordança entre els 2 radiòlegs en relació al diàmetre màxim de la VE, mentre que Yu, et al.<sup>94</sup> van observar una adequada concordança entre observadors tan per la detecció de VE com pel diàmetre. En l'estudi de Cansu, et al.<sup>97</sup> la concordança entre radiòlegs va ser més elevada ( $\kappa = 0.86$ ) en el grup de pacients sotmesos a TC amb injecció de pols efervescent, però del  $0.29$  en el grup convencional. Finalment, l'estudi de Zhu, et al.<sup>105</sup> va evidenciar una concordança moderada entre la TC i l'endoscòpia per detectar VG però bona per detectar VG grans que requerissin tractament, igual que entre radiòlegs per identificar la presència o absència de VG.

És important mencionar que dels 217 pacients inclosos, els observadors van considerar que les imatges eren adequades per a la valoració de VE en aproximadament la meitat dels casos, i només una tercera part va ser considerada apta pels tres. Això contrasta amb la majoria d'estudis previs, que no fan cap al·lusió a la qualitat de les imatges. Només en l'estudi de Manchec, et al.<sup>102</sup> es menciona que només es van incloure aquells exàmens que, segons els observadors, tenien una adequada fase venosa portal, i en l'estudi de Lipp, et al.<sup>93</sup> els observadors van desestimar un 29% i un 15% de les TC respectivament.

En resum, els nostres resultats suggereixen que la TC abdominal podria tenir un paper en el cribratge de VE. Varices de 4 mm o més mesurades per TC es correlacionen amb la presència de varices en la FGDS, amb una elevada especificitat i VPP, establint així la

indicació d'iniciar tractament amb BBNS, sense requerir la realització d'un estudi endoscòpic, en pacients als quals no es poden aplicar els criteris de Baveno VII.

### **7.3 Breu discussió global de tota la recerca**

Les tècniques d'imatge com la TC i la RM abdominal són claus en el moment del diagnòstic en pacients amb cirrosi hepàtica i durant tot el seguiment. La seva aplicació és essencial per identificar lesions compatibles amb CHC, permetent un tractament precoç i una milloria de la supervivència global, però també quan es produeixen complicacions relacionades amb la HTP. L'aparició de vasos col·laterals en pacients cirròtics està directament relacionada amb la presència d'HTP; per tant, aquestes mateixes proves d'imatge, realitzades per exemple quan els pacients desenvolupen un episodi d'ascites o HV, es poden utilitzar per caracteritzar tot tipus de col·laterals, tan CPSE com VE.

### **7.4 Limitacions**

Els dos estudis són retrospectius, i això pot conduir a biaixos en la recollida de dades.

En el primer estudi, no es va definir un protocol sistemàtic per a la revisió de les imatges de TC o RM; no obstant, aquestes van ser revisades majoritàriament per radiòlegs experts en malalties hepàtiques. En relació a l'alcohol, vam basar l'abstinència en la informació present en la història clínica i vam assumir que era constant durant tot el seguiment. Una altra limitació va ser el temps transcorregut entre la prova d'imatge basal i la de seguiment, que és significativament superior en els pacients curats, degut a una major supervivència. Finalment, en incloure només pacients amb TC o RM, probablement van quedar exclosos pacients asimptomàtics amb ecografia semestral per al cribratge de CHC i pacients amb malaltia renal crònica.

Referent al segon estudi, no hi ha cap protocol estàndard per a la classificació radiològica de les VE en la TC, i si bé nosaltres vam definir el nostre propi protocol, les imatges no les van revisar radiòlegs; no obstant, van ser revisades per hepatòlegs entrenats. Una de les principals limitacions és l'ús de la FGDS com a mètode de referència, donada la baixa

concordança entre endoscopistes.<sup>91,106,107</sup> No vam poder calcular la concordança interobservador ni entre endoscopistes per manca de dades. Una altra limitació era el temps transcorregut entre la TC i l'endoscòpia, que no permet excloure certa progressió o regressió de la malaltia. Una correlació entre la classificació radiològica i l'evolució clínica (per exemple predicció d'hemorràgia) o la funció hepàtica (CTP o MELD) hauria sigut interessant.



## **8. CONCLUSIONS**

---





## 8. CONCLUSIONS

- En pacients amb cirrosi hepàtica, la prevalença i mida de les CPSE augmenta amb el temps, juntament amb el deteriorament de la funció hepàtica.
- L'eradicació del VHC i l'abstinència d'alcohol milloren la funció hepàtica, la hipertensió portal i l'evolució clínica, però aquesta millora no es correlaciona amb canvis en la distribució de CPSE.
- Les CPSE persisteixen després de l'eradicació del VHC o l'abstinència d'alcohol, però la progressió es veu disminuïda.
- La TC abdominal és una tècnica prometedora per al cribratge de varices en pacients amb cirrosi hepàtica.
- VE de 4 mm o més mesurades per TC abdominal es correlacionen amb la presència de VE en la FGDS.
- En els pacients en els quals no es poden aplicar altres criteris no invasius, la detecció de VE per TC abdominal podria servir per iniciar tractament sense FGDS de cribratge.



## **9. LÍNIES DE FUTUR**

---



## **9. LÍNIES DE FUTUR**

La prevalença de CPSE augmenta amb el temps i ho fa de forma paral·lela a l'empitjorament de la funció hepàtica. La puntuació de MELD, utilitzada per prioritzar pacients en llista de TH, té moltes limitacions i no sempre reflecteix la severitat de la malaltia hepàtica. Els pròxims estudis podrien avaluar la possibilitat d'incloure la presència de CPSE en la puntuació de MELD, i si això milloraria la seva capacitat pronòstica, com alguns autors ja han proposat.<sup>2</sup>

Per altra banda, hem constatat que els pacients cirròtics sotmesos a intervencions etiològiques com l'abstinència alcohòlica o el tractament del VHC presenten una millor funció hepàtica i supervivència, però això no es tradueixen en una milloria radiològica. Seria interessant investigar si els pacients amb cirrosi hepàtica per altres etiologies tributàries de tractament experimenten la mateixa evolució.

En relació a l'ús de la TC abdominal per identificar la presència de VGE, la majoria d'estudis són transversals i se centren en la seva capacitat diagnòstica. De cara a futures investigacions seria interessant estudiar el possible paper predictiu dels signes indirectes d'HTP identificats per tècniques d'imatge.



## **10. BIBLIOGRAFIA**

---





## 10. BIBLIOGRAFIA

1. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 76(4):959-974.
2. Guillaume M and Bureau C. Should the presence of spontaneous portosystemic shunts be implemented to the model for end-stage liver disease score for a better prediction of outcome? *Gastroenterology.* 2018; 154(6):1569-1571.
3. Renzulli M, Dajti E, Ierardi AM, et al. Validations of a standardized CT protocol for the evaluation of varices and porto-systemic shunts in cirrhotic patients. *Eur J Radiol.* 2022; 147:110010.
4. Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, et al. Association between portosystemic shunts and increased complications and mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018; 154(6):1694-1705.e4.
5. Chalasani N, Said A, Ness R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of national survey. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(8):2224-9.
6. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(3):679-90.
7. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, et al. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(11):1159-72.
8. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(3):513-23.
9. Lim HK, Choi D, Lee WJ, et al. Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. *Radiology.* 2001; 221(2):447-54.
10. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology.* 2005; 16(6):765-78.
11. Ruysch F. *Curae posteriores, seu thesaurus anatomicus omnium praecedentium maximus.* Jaussonio-Waesbergios. Amsterdam: Jansson-Waesberge, 1738, p.48.
12. Doehner GA, Ruzicka FF Jr, Rousselot LM, et al. The portal venous system: on its pathological Roentgen anatomy. *Radiology.* 1956; 66(2):206-17.
13. Philips CA, Arora A, Shetty R, et al. A comprehensive review of portosystemic collaterals in cirrhosis: historical aspects, anatomy, and classifications. *Int J Hepatol.* 2016; 2016:6170243.
14. Zardi EM, Uwechie V, Caccavo D, et al. Portosystemic shunts in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance. *J Gastroenterol.* 2009; 44(1):76-83.
15. Nicoară-Farcău O, Wang X and Luo X. Definition of SPSS: we need to speak the same language. *J Hepatol.* 2020; 73(2):463-464.
16. von Herbay A, Frieling T and Häussinger D. Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis. *J Clin Ultrasound.* 2000; 28(7):332-9.
17. Lipinski M, Saborowski M, Heidrich B, et al. Clinical characteristics of patients with liver cirrhosis and spontaneous portosystemic shunts detected by ultrasound in a tertiary care and transplantation centre. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(9):1107-1113.
18. Berzigotti A, Merkel C, Magalotti D, et al. New abdominal collaterals at ultrasound: a clue of progression of portal hypertension. *Dig Liver Dis.* 2008; 40(1):62-7.
19. Berzigotti A, Rossi V, Tiani C, et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol.* 2011; 46(5):687-95.
20. Rodriguez EA, Perez R, Zhang N, et al. Clinical outcomes of portosystemic shunts on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2020; 26(5):693-701.
21. Dajti E, Renzulli M, Colecchia A, et al. Size and location of spontaneous portosystemic shunts predict the risk of decompensation in cirrhotic patients. *Dig Liver Dis.* 2022; 54(1):103-110.

22. Nardelli S, Riggio O, Gioia S, et al. Spontaneous portosystemic shunts in liver cirrhosis: clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(15):1726-1732.
23. Sharma M, Rameshbabu CS. Collateral pathways in portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol.* 2012; 2(4):338-52.
24. Wind P, Alves A, Chevallier JM, et al. Anatomy of spontaneous splenorenal and gastrorenal venous anastomoses. Review of the literature. *Surg Radiol Anat.* 1998; 20(2):129-134.
25. Cho KC, Patel YD, Wachsberg RH, et al. Varices in portal hypertension: evaluation with CT. *Radiographics.* 1995; 15(3):609-22.
26. Sacerdoti D, Bolognesi M, Bombonato G, et al. Paraumbilical vein patency in cirrhosis: effects on hepatic hemodynamics evaluated by Doppler sonography. *Hepatology.* 1995; 22(6):1689-94
27. Dömland M, Gebel M, Caselitz M, et al. Comparison of portal venous flow in cirrhotic patients with and without paraumbilical vein patency using duplex-sonography. *Ultraschall Med.* 2000; 21(4):165-9.
28. Chen CH, Wang JH, Lu SN, et al. Comparison of prevalence for paraumbilical vein patency in patients with viral and alcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(9):2415-8.
29. Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis.* 2002; 17(4): 347-58.
30. Aucejo FN, Hashimoto K, Quintini C, et al. Triple-phase computed tomography and intraoperative flow measurements improve the management of portosystemic shunts during liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14(1):96-9.
31. Tarantino G, Citro V, Conca P, et al. What are the implications of the spontaneous spleno-renal shunts in liver cirrhosis? *BMC Gastroenterol.* 2009; 9:89.
32. Maruyama H, Kondo T, Kiyono S, et al. Influence of splenorenal shunt on long-term outcomes in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50(5):593-600.
33. Saks K, Jensen KK, McLouth J, et al. Influence of spontaneous splenorenal shunts on clinical outcomes in decompensated cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatol Commun.* 2018; 2(4):437-444.
34. Fernández M, Semela D, Bruix J, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol.* 2009; 50(3):604-20.
35. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, et al. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol.* 2010; 53(3):558-67.
36. Kim M and Lee KY. Understanding the pathophysiology of portosystemic shunt by simulation using an electric circuit. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:2097363.
37. Kumamoto M, Toyonaga A, Inoue H, et al. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(6):1129-35.
38. Saad WE. Portosystemic shunt syndrome and endovascular management of hepatic encephalopathy. *Semin Intervent Radiol.* 2014; 31(3):262-5.
39. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014; 60(2):715-35.
40. American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014; 61(3):642-59.
41. Ohnishi K, Sato S, Saito M, et al. Clinical and portal hemodynamic features in cirrhotic patients having a large spontaneous splenorenal and/or gastrorenal shunt. *Am J Gastroenterol.* 1986; 81(6):450-5.
42. Riggio O, Efrati C, Catalano C, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology.* 2005; 42(5):1158-65.
43. Praktiknjo M, Simón-Talero M, Römer J, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2020; 72(6):1140-1150.

44. Greinert R, Zipprich A, Simon-Talero M, et al. Covert hepatic encephalopathy and spontaneous portosystemic shunts increase the risk of developing overt hepatic encephalopathy. *Liver Int.* 2020; 40(12):3093-3102.
45. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, et al. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: description, prevalence and risk factors. *Dig Liver Dis.* 2016; 48(9):1072-7.
46. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology.* 1999; 117(3):640-4.
47. Conn HO, Rössle M, Levy L, et al. Portosystemic myelopathy: spastic paraparesis after portosystemic shunting. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41(5):619-25.
48. Pinarbasi B, Kaymakoglu S, Matur Z, et al. Are acquired hepatocerebral degeneration and hepatic myelopathy reversible? *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43(2):176-81.
49. Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, et al. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl.* 2010; 16(7):818-26.
50. Wang MQ, Liu FY and Duan F. Management of surgical splenorenal shunt-related hepatic myelopathy with endovascular interventional techniques. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(47):7104-8.
51. Maffeo E, Montuschi A, Stura G, et al. Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. *Neurol Sci.* 2014; 35(4):523-30.
52. An J, Kim KW, Han S, et al. Improvement in survival associated with embolisation of spontaneous portosystemic shunt in patients with recurrent hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(12):1418-26.
53. Inoue H, Emori K, Toyonaga A, et al. Long term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for portosystemic shunt encephalopathy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Kurume Med J.* 2014; 61(1-2):1-8.
54. Nakazawa M, Imai Y, Uchiya H, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration as a procedure to improve liver function in patients with decompensated cirrhosis. *JGH Open.* 2017; 1(4):127-133.
55. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology.* 2013; 57(6):2448-57.
56. Lynn AM, Singh S, Congly SE, et al. Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. *Liver Transpl.* 2016; 22(6):723-31.
57. Naeshiro N, Kakizawa H, Aikata H, et al. Percutaneous transvenous embolization for portosystemic shunts associated with encephalopathy: long-term outcomes in 14 patients. *Hepatol Res.* 2014; 44(7):740-9.
58. Philips CA, Kumar L and Augustine P. Shunt occlusion for portosystemic shunt syndrome related refractory hepatic encephalopathy-a single-center experience in 21 patients from Kerala. *Indian J Gastroenterol.* 2017; 36(5):411-419.
59. Philips CA, Rajesh S, Augustine P, et al. Portosystemic shunts and refractory hepatic encephalopathy: patient selection and current options. *Hepat Med.* 2019; 11:23-34.
60. Zidi SH, Zanditenas D, Gelu-Siméon M, et al. Treatment of chronic portosystemic encephalopathy in cirrhotic patients by embolization of portosystemic shunts. *Liver Int.* 2007; 27(10):1389-93.
61. Takashi M, Igarashi M, Hino S, et al. Esophageal varices: correlation of left gastric venography and endoscopy in patients with portal hypertension. *Radiology.* 1985; 155(2):327-31.
62. Aseni P, Beati C, Brambilla G, et al. Does large spontaneous portal systemic shunt in cirrhosis protect from the risk of gastroesophageal bleeding? *J Clin Gastroenterol.* 1986; 8(3 Pt 1):235-8.
63. Park EJ, Jang JY, Lee JE, et al. The risk factors for bleeding of fundal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut Liver.* 2013; 7(6):704-11.
64. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev.* 2012; 21(125):223-33.

65. Koulava A, Sannani A, Levine A, et al. Diagnosis, treatment, and management of orthotopic liver transplant candidates with portopulmonary hypertension. *Cardiol Rev.* 2018; 26(4):169-176.
66. Zardi EM, Zardi DM, Giorgi C, et al. Portopulmonary hypertension and hepatorenal syndrome. Two faces of the same coin. *Eur J Intern Med.* 2017; 43:22-27.
67. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, et al. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology.* 2011; 141(5):1673-9.
68. Yi F, Guo X, Wang L, et al. Impact of spontaneous splenorenal shunt on liver volume and long-term survival of liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36(6):1694-1702.
69. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018; 69(2):406-460.
70. Awad N, Horrow MM, Parsikia A, et al. Perioperative management of spontaneous splenorenal shunts in orthotopic liver transplant patients. *Exp Clin Transplant.* 2012; 10(5):475-81.
71. Borentain P, Soussan J, Resseguier N, et al. The presence of spontaneous portosystemic shunts increases the risk of complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement. *Diagn Interv Imaging.* 2016; 97(6):643-50.
72. He C, Lv Y, Wang Z, et al. Association between non-variceal spontaneous portosystemic shunt and outcomes after TIPS in cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(12):1315-1323.
73. Pereira K, Carrion AF, Martin P, et al. Current diagnosis and management of post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt refractory hepatic encephalopathy. *Liver Int.* 2015; 35(12):2487-94.
74. Leng X, Zhang F, Zhang M, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of variceal bleeding in patients with cirrhosis with or without spontaneous portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 31(7):853-858.
75. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, et al. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2021; 174(5):633-640.
76. De Carlis L, Del Favero E, Rondinara G, et al. The role of spontaneous portosystemic shunts in the course of orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 1992; 5(1):9-14.
77. Mueller AR, Platz KP and Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004; 18(5):881-900.
78. Margarit C, de Cenarruzabeitia IL, Lázaro JL, et al. Portacaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37(9):3896-8.
79. Horrow MM, Phares MA, Viswanadhan N, et al. Vascular steal of the portal vein after orthotopic liver transplant: intraoperative sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(1):125-8.
80. Allard MA, Akamatsu N, Kokudo T, et al. Clinical significance of spontaneous porto-systemic shunts in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2021; 27(1):77-87.
81. Golse N, Mohkam K, Rode A, et al. Surgical management of large spontaneous portosystemic splenorenal shunts during liver transplantation: splenectomy or left renal vein ligation? *Transplant Proc.* 2015; 47(6):1866-76.
82. Gómez-Gavara CG, Bhangui P, Salloum C, et al. Ligation versus no ligation of spontaneous portosystemic shunts during liver transplantation: audit of a prospective series of 66 consecutive patients. *Liver Transpl.* 2018; 24(4):505-515.
83. Álvarez-López P, Campos-Varela I, Quiroga S, et al. Spontaneous portosystemic shunt embolization in liver transplant recipients with recurrent hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol.* 2022; 27(3):100687.
84. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017; 65(1):310-335.
85. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology.* 2004; 40(4):793-801.

86. Garcia-Tsao G, Abraldes JG. Nonselective beta-blockers in compensated cirrhosis: preventing variceal hemorrhage or preventing decompensation? *Gastroenterology*. 2021; 161(3):770-773.
87. Kim H, Choi D, Gwak GY, et al. High-risk esophageal varices in patients treated with locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: evaluation with regular follow-up liver CT. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(10):2247-52.
88. Kim H, Choi D, Lee JH, et al. High-risk esophageal varices in patients treated with locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. Assessment with liver computed tomography. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(35):4905-11.
89. Kim SH, Kim YJ, Lee JM, et al. Esophageal varices in patients with cirrhosis: multidetector CT esophagography-comparison with endoscopy. *Radiology*. 2007; 242(3):759-68.
90. Kim YJ, Raman SS, Yu NC, et al. Esophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188(1):139-44.
91. Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL, et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology*. 2008; 47(5):1587-94.
92. Kim H, Choi D, Gwak GY, et al. Evaluation of esophageal varices on liver computed tomography. Receiver operating characteristic analyses of the performance of radiologists and endoscopists. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(9):1534-40.
93. Lipp MJ, Broder A, Hudesman D, et al. Detection of esophageal varices using CT and MRI. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(9):2696-700.
94. Yu NC, Margolis D, Hsu M, et al. Detection and grading of esophageal varices on liver CT: comparison of standard and thin-section multiplanar reconstructions in diagnostic accuracy. *AJR*. 2011; 197(3):643-9.
95. Dessouky BA, Abdel Aal SM. Multidetector CT oesophagography: an alternative screening method for endoscopic diagnosis of oesophageal varices and bleeding risk. *Arab J Gastroenterol*. 2013; 14(3):99-108.
96. Somsouk M, To'o K, Ali M, et al. Esophageal varices on computed tomography and subsequent variceal hemorrhage. *Abdom Imaging*. 2014; 39(2):251-6.
97. Cansu A, Ahmetoglu A, Kul S, et al. Diagnostic performance of using effervescent powder for detection and grading of esophageal varices by multi-detector computed tomography. *Eur J Radiol*. 2014; 83(3):497-502.
98. Park HS, Kim YJ, Choe WH, et al. Diagnosis of esophageal varices on liver CT: is thin-section reconstruction necessary? *Hepatogastroenterology*. 2015; 62(138):333-40.
99. Elalfy H, Elsherbiny W, Abdel Rahman A, et al. Diagnostic non-invasive model of large risky esophageal varices in cirrhotic hepatitis C virus patients. *World J Hepatol*. 2016; 8(24):1028-37.
100. Karatzas A, Konstantakis C, Aggeletopoulou I, et al. Non-invasive screening for esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31(3):305-314.
101. Deng H, Qi X, Zhang Y, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography for esophageal varices in liver cirrhosis: a retrospective observational study. *J Evid Based Med*. 2017; 10(1):46-52.
102. Manchec B, Pham E, Noor M, et al. Contrast-enhanced CT may identify high-risk esophageal varices in patients with cirrhosis. *AJR Am J. Roentgenol* 2020; 215(3):617-623.
103. Salahshour F, Mehrabinejad MM, Rashidi Shahpasandi MH, et al. Esophageal variceal hemorrhage: the role of MDCT characteristics in predicting the presence of varices and bleeding risk. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45(8):2305-2314.
104. Moftah SG, Kamal S, Hanna AT. CT esophagography: non-invasive screening and grading of esophageal varices in cirrhosis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2014; 45(2):263-270.
105. Zhu K, Meng X, Pang P, et al. Gastric varices in patients with portal hypertension: evaluation with multidetector row CT. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(5):e108-15.
106. Bendtsen F, Skovgaard LT, Sørensen TI, et al. Agreement among multiple observers on endoscopic diagnosis of esophageal varices before bleeding. *Hepatology*. 1990; 11(3):341-7.

107. Cales P, Pascal JP. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: comparison of intracenter and intercenter observer variability. *Gastroenterology*. 1990; 99(4):1189.
108. Ryu H, Kim TU, Yoon KT, et al. Predicting the risk of early bleeding following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients with computed tomography. *BMC Gastroenterol*. 2023; 23(1):410.
109. Sakurabayashi S, Sezai S, Yamamoto Y, et al. Embolization of portal-systemic shunts in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1997; 20(2):120-4.
110. Simon R, Makuch RW. A non-parametric graphical representation of the relationship between survival and the occurrence of an event: application to responder versus non-responder bias. *Stat Med*. 1984; 3(1):35-44.
111. Shintani AK, Girard TD, Eden SK, Arbogast PG, Moons KG, Ely EW. Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for observational cohort studies. *Crit Care Med*. 2009; 37(11):2939-45.
112. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63(3):743-52.
113. Augustin S, Pons M, Genesca J. Validating the Baveno VI recommendations for screening varices. *J Hepatol*. 2017; 66(2):459-460.
114. Moctezuma Velázquez C, Abralde JG. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI. *Turk J Gastroenterol*. 2017; 28(3):159-165.
115. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015; 63(1):237-64.
116. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016; 65(4):741-747.
117. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*. 2017; 152(1):142-156.e2.
118. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology*. 2020; 71(3):1023-1036.
119. Calvaruso V, Craxì A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol*. 2020; 73(6):1548-1556.
120. Simmons B, Saleem J, Heath K, et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and metaanalysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(5):730-40.
121. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 393(10179):1453-1464.
122. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol*. 2020; 72(3):472-480.
123. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, et al. Effects of all-oral anti-viral therapy on HVPG and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017; 153(5):1273-1283.e1.
124. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2020; 73(6):1415-1424.
125. Díez C, Berenguer J, Ibañez-Samaniego L, et al. Persistence of clinically significant portal hypertension after eradication of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10):2726-2729.
126. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol*. 2016; 65(4):692-699.

127. Hisanaga H, Takedatsu H, Emori K, et al. Effect of direct-acting antiviral agents on gastroesophageal varices in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(8):1077.
128. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ ribavirin therapy. *Antivir Ther*. 2011; 16(5):677-84.
129. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, et al. Effects of eradicating hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis differ with stage of portal hypertension. *Gastroenterology*. 2016; 151(1):130-139.e2.
130. Kotanki K, Enomoto M, Uchida-Kobayashi S, et al. Short-term hepatocyte function and portal hypertension outcomes of sofosbuvir/velpatasvir for decompensated hepatitis C-related cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2023; 58(4):394-404.
131. Tsuji S, Uchida Y, Uemura H, et al. Involvement of portosystemic shunts in impaired improvement of liver function after direct-acting antiviral therapies in cirrhotic patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res*. 2020; 50(4):512-523.
132. Takaoka Y, Miura K, Morimoto N, et al. Real-world efficacy and safety of 12-week sofosbuvir/velpatasvir treatment for patients with decompensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*. 2021; 51(1):51-61.
133. Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, et al. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2013; 48(7):847-55.
134. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(7):1276-83.
135. Pearson MM, Kim NJ, Berry K, et al. Associations between alcohol use and liver-related outcomes in a large national cohort of patients with cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2021; 5(12):2080-2095.
136. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology*. 1996; 111(3):701-9.
137. Villanueva C, López-Balaguer JM, Aracil C, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol*. 2004; 40(5):757-65.
138. Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int*. 2010; 30(8):1123-30.
139. Spahr L, Goossens N, Furrer F, et al. A return to harmful alcohol consumption impacts on portal hemodynamic changes following alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(8):967-974.
140. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017; 66(3):610-618.
141. Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, et al. Alcohol abstinence improves prognosis across all stages of portal hypertension in alcohol-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 21(9):2308-2317.e7.
142. Abassa KK, Wu XY, Xiao XP, et al. Effect of alcohol on clinical complications of hepatitis virus-induced liver cirrhosis: a consecutive ten-year study. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22(1):130.





## **11. ANNEXES**

---



## **11. ANNEXES**

### **11.1 Publicació de la tesi derivada de l'estudi 1**

Vidal-González J, Martínez J, Mulay A, López M, Baiges A, Elmahdy A, Lampichler K, Maleux G, Chang J, Poncela M, Low G, Ghigliazza G, Zipprich A, Picón C, Shah R, Llop E, Darnell A, Maurer MH, Bonne L, Ramón E, Quiroga S, Abrales JG, Krag A, Trebicka J, Ripoll C, La Mura V, Tandon P, García-Martínez R, Praktiknjo M, Laleman W, Reiberger T, Berzigotti A, Hernández-Gea V, Calleja JL, Tsochatzis EA, Albillos A, Simón-Talero M, Genescà J; Baveno VI-SPSS group from the Baveno Cooperation. Evolution of spontaneous portosystemic shunts over time and following aetiological intervention in patients with cirrhosis. *JHEP Rep.* 2023 Nov 30; 6(2):100977.

DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100977.



# Evolution of spontaneous portosystemic shunts over time and following aetiological intervention in patients with cirrhosis

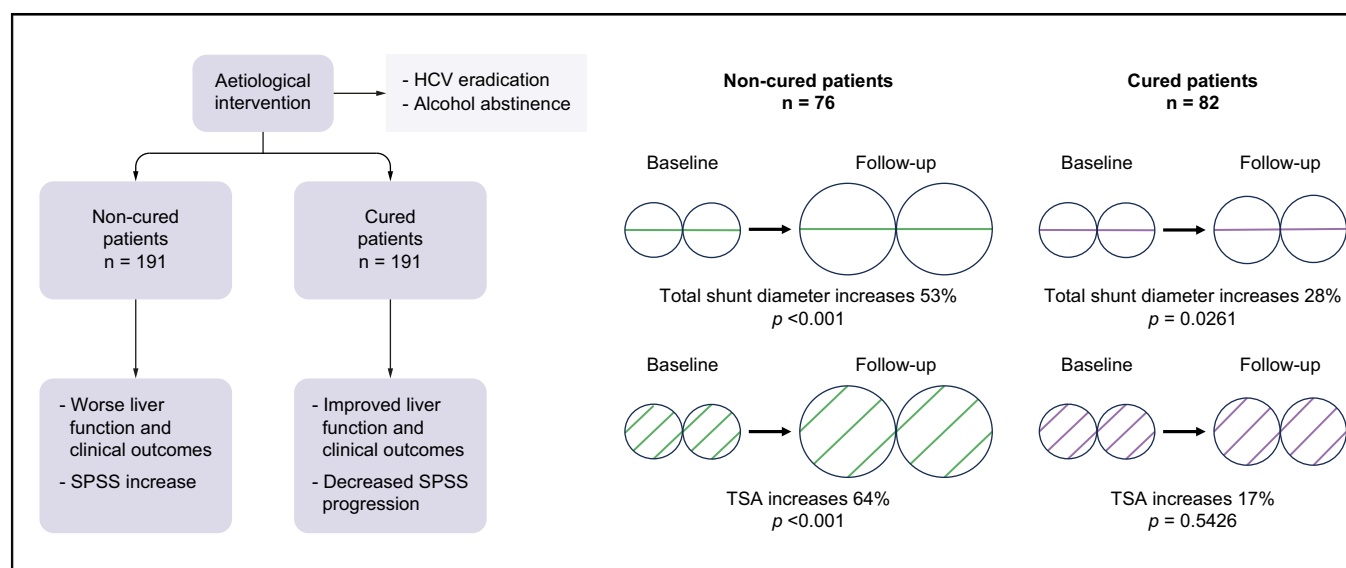
## Authors

Judit Vidal-González, Javier Martínez, Akhilesh Mulay, Marta López, Anna Baiges, Ahmed Elmahdy, Katharina Lampichler, Geert Maleux, Johannes Chang, Marta Poncela, Gavin Low, Gabriele Ghigliazza, Alexander Zipprich, Carmen Picón, Rushabh Shah, Elba Llop, Anna Darnell, Martin H. Maurer, Lawrence Bonne, Enrique Ramón, Sergi Quiroga, Juan G. Abraldes, Aleksander Krag, Jonel Trebicka, Cristina Ripoll, Vincenzo La Mura, Puneeta Tandon, Rita García-Martínez, Michael Praktijnjo, Wim Laleman, Thomas Reiberger, Annalisa Berzigotti, Virginia Hernández-Gea, José Luis Calleja, Emmanuel A. Tsochatzis, Agustín Albillos, Macarena Simón-Talero, Joan Genescà

## Correspondence

[macarena.simontalero@vallhebron.cat](mailto:macarena.simontalero@vallhebron.cat) (M. Simón-Talero).

## Graphical abstract



## Highlights

- In patients with cirrhosis, SPSS prevalence increases over time, along with deteriorating liver function.
- HCV eradication and alcohol abstinence improve liver function, portal hypertension and clinical outcomes.
- Amelioration of liver function does not correlate with changes in SPSS distribution.
- SPSS persist but progression is decreased after HCV eradication or alcohol abstinence.

## Impact and implications

There is no information regarding the evolution of spontaneous portosystemic shunts (SPSS) during the course of cirrhosis, and especially after disease regression with aetiological interventions, such as HCV treatment with direct-acting antivirals or alcohol abstinence. These results are relevant for clinicians dealing with patients with cirrhosis and portal hypertension because they have important implications for the management of cirrhosis with SPSS after disease regression. From a practical point of view, physicians should be aware that in advanced cirrhosis with portal hypertension, after aetiological intervention, SPSS mostly persist despite liver function improvement, and complications related to SPSS may still develop.



# Evolution of spontaneous portosystemic shunts over time and following aetiological intervention in patients with cirrhosis

Judit Vidal-González,<sup>1</sup> Javier Martínez,<sup>2,3</sup> Akhilesh Mulay,<sup>4</sup> Marta López,<sup>5</sup> Anna Baiges,<sup>3,6</sup> Ahmed Elmahdy,<sup>7</sup> Katharina Lampichler,<sup>8</sup> Geert Maleux,<sup>9</sup> Johannes Chang,<sup>10</sup> Marta Poncela,<sup>11</sup> Gavin Low,<sup>12</sup> Gabriele Ghigliazza,<sup>13,14</sup> Alexander Zipprich,<sup>15,16</sup> Carmen Picón,<sup>17</sup> Rushabh Shah,<sup>18</sup> Elba Llop,<sup>3,5</sup> Anna Darnell,<sup>19</sup> Martin H. Maurer,<sup>20</sup> Lawrence Bonne,<sup>9</sup> Enrique Ramón,<sup>21</sup> Sergi Quiroga,<sup>22</sup> Juan G. Abalde,<sup>23</sup> Aleksander Krag,<sup>24,25</sup> Jonel Trebicka,<sup>10,26</sup> Cristina Ripoll,<sup>15,16</sup> Vincenzo La Mura,<sup>13,15</sup> Puneeta Tandon,<sup>23</sup> Rita García-Martínez,<sup>3,11</sup> Michael Praktijn,<sup>10,26</sup> Wim Laleman,<sup>27</sup> Thomas Reiberger,<sup>28</sup> Annalisa Berzigotti,<sup>7</sup> Virginia Hernández-Gea,<sup>3,6</sup> José Luis Calleja,<sup>3,5</sup> Emmanuel A. Tsochatzis,<sup>4</sup> Agustín Albillos,<sup>2,3</sup> Macarena Simón-Talero,<sup>1,3,\*</sup> Joan Genescà<sup>1,3</sup>, for the Baveno VI-SPSS group from the Baveno Cooperation

<sup>1</sup>Liver Unit, Digestive Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain; <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Sheila Sherlock Liver Unit and University College London Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and University College London, London, UK; <sup>5</sup>Liver Unit, Hospital U. Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>7</sup>Department of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>8</sup>Department of Biomedical Imaging and Image-Guided Therapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; <sup>9</sup>Department of Radiology, University Hospitals KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium; <sup>10</sup>Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Germany; <sup>11</sup>Liver Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain; <sup>12</sup>Department of Radiology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; <sup>13</sup>Foundation I.R.C.C.S. Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi and Thrombosis center, Milan, Italy; <sup>14</sup>Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy; <sup>15</sup>First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany; <sup>16</sup>Internal Medicine IV, Jena University Hospital, Jena Germany; <sup>17</sup>Department of Radiology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad de Alcalá, Spain; <sup>18</sup>Royal Free Hospital Radiology Department, Royal Free Hospital and University College London, London, UK; <sup>19</sup>Department of Radiology, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona Spain; <sup>20</sup>Department of Radiology, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>21</sup>Digestive Radiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain; <sup>22</sup>Radiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain; <sup>23</sup>Cirrhosis Care Clinic, Division of Gastroenterology (Liver Unit), Centre of Excellence for Gastrointestinal Inflammation and Immunity Research, University of Alberta, Edmonton, Canada; <sup>24</sup>Centre for Liver Research, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Denmark; <sup>25</sup>Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>26</sup>Department of Internal Medicine B, University of Münster, Münster, Germany; <sup>27</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Section of Liver and Biliopancreatic disorders, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>28</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

JHEP Reports 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100977>

**Background & Aims:** Spontaneous portosystemic shunts (SPSS) develop frequently in cirrhosis. Changes over time and the effect of aetiological interventions on SPSS are unknown, so we aimed to explore the effect of these variables on SPSS evolution.

**Methods:** Patients with cirrhosis from the Baveno VI-SPSS cohort were selected provided a follow-up abdominal CT or MRI scan was available. Clinical and laboratory data were collected at baseline and follow-up. Imaging tests were reviewed to evaluate changes in the presence and size of SPSS (large (L)-SPSS was  $\geq 8$  mm) over time. Regarding alcohol- or HCV-related cirrhosis, two populations were defined: cured patients (abstinent from alcohol or successful HCV therapy), and non-cured patients.

**Results:** A total of 617 patients were included. At baseline SPSS distribution was 22% L-SPSS, 30% small (S)-SPSS, and 48% without (W)-SPSS. During follow-up (median follow-up of 63 months), SPSS distribution worsened: L-SPSS 26%, S-SPSS 32%, and W-SPSS 42% ( $p < 0.001$ ). Patients with worse liver function during follow-up showed a simultaneous aggravation in SPSS distribution. Non-cured patients ( $n = 191$ ) experienced a significant worsening in liver function, more episodes of liver

**Keywords:** Collateral vessels; Portal hypertension; Advanced chronic liver disease; Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Hepatitis C virus; Sustained virological response; Alcohol; Ascites; Hepatic encephalopathy.

Received 30 August 2023; received in revised form 27 October 2023; accepted 10 November 2023; available online 30 November 2023

\* Corresponding author. Address: Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona Spain.

E-mail address: [macarena.simontalero@vallhebron.cat](mailto:macarena.simontalero@vallhebron.cat) (M. Simón-Talero).



decompensation and lower transplant-free survival compared to cured patients ( $n = 191$ ). However, no differences were observed regarding SPSS distribution at inclusion and at follow-up, with both groups showing a trend to worsening. Total shunt diameter increased more in non-cured (52%) than in cured patients (28%). However, total shunt area (TSA) significantly increased only in non-cured patients (74 to 122 mm<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The presence of SPSS in cirrhosis increases over time and parallels liver function deterioration. Aetiological intervention in these patients reduces liver-related complications, but SPSS persist although progression is decreased.

**Impact and implications:** There is no information regarding the evolution of spontaneous portosystemic shunts (SPSS) during the course of cirrhosis, and especially after disease regression with aetiological interventions, such as HCV treatment with direct-acting antivirals or alcohol abstinence. These results are relevant for clinicians dealing with patients with cirrhosis and portal hypertension because they have important implications for the management of cirrhosis with SPSS after disease regression. From a practical point of view, physicians should be aware that in advanced cirrhosis with portal hypertension, after aetiological intervention, SPSS mostly persist despite liver function improvement, and complications related to SPSS may still develop.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of European Association for the Study of the Liver (EASL). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Portal hypertension (PH) is the main consequence of cirrhosis and is responsible for its most severe complications, including ascites, variceal bleeding, and hepatic encephalopathy (HE).<sup>1</sup> Another consequence of PH is the formation of spontaneous portosystemic shunts (SPSS), which are collateral blood vessels that form communications between the portal or splanchnic venous system and the systemic venous system, in an attempt to decompress the portal circulation.<sup>2</sup> However, SPSS are insufficient to significantly lower portal pressure. Furthermore, they contribute to increase splanchnic blood flow, worsening PH, and decrease hepatocyte perfusion, contributing to liver insufficiency and liver function deterioration.

The previous multicentre study performed by the Baveno VI-SPSS group<sup>3</sup> with data from 1,729 patients showed a high prevalence of SPSS in patients with cirrhosis. Large-SPSS (L-SPSS-diameter  $\geq 8$  mm) were identified in 28% of patients and small-SPSS (S-SPSS) in 32%. SPSS increased as liver function deteriorated and they were associated with PH-related complications. HE was more common in patients with SPSS irrespective of liver function. However, SPSS were related to other hepatic complications and transplant-free survival only in the subgroup of patients with low model for end-stage liver disease (MELD) scores or Child-Pugh class A.

In a subsequent study performed by Praktijnjo *et al.*,<sup>4</sup> including patients with SPSS from the same cohort, a high total shunt area (TSA), defined as a TSA  $\geq 83$  mm<sup>2</sup>, corresponding to a single shunt of approximately 10 mm diameter, was associated with more complications and mortality. All these findings suggest that the identification and size of SPSS could be a prognostic marker of cirrhosis.

The Baveno VI-SPSS study reported only cross-sectional clinical and imaging data. Cirrhosis is a progressive disease in many patients, but different interventions might also change its course. Radiological changes and their relationship with the evolution of the disease have not been evaluated in a longitudinal study. The influence of alcohol abstinence and direct-acting antivirals (DAAs) against HCV has not been assessed either. Therefore, aetiological interventions provide a unique opportunity to study dynamic changes in liver function, portal hypertension and SPSS. Lens *et al.*<sup>5</sup> found that after achieving sustained viral response (SVR) with DAAs, patients with HCV-related cirrhosis achieved a reduction in hepatic venous pressure gradient (HVPG), but clinically significant portal hypertension

(CSPH, HVPG  $\geq 10$  mmHg) persisted in most patients. The effect that treatment has on SPSS is still to be determined.

The main objective of the study was to evaluate morphological changes in SPSS over time and their relationship with liver function, portal hypertension and clinical outcomes. Based on this objective, special attention was dedicated to elucidating the influence of aetiological interventions (alcohol abstinence and DAAs for HCV) on SPSS.

## Patients and methods

A retrospective study, prolonging the follow-up of the Baveno VI-SPSS study, was performed, consisting of a second cross-sectional analysis of the cohort to collect new clinical and radiological information. From the initial group of 14 participating centres, 13 were able to collaborate in this follow-up study. Data on clinical outcomes were obtained from medical records in every centre. Information was anonymous for the entire length of the study. Data was collected in all centres from January 2020 to December 2021 and a RedCap database was used for data registration. The protocol conformed to the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of each participating centre.

### Study cohort and data collection

All patients with cirrhosis included in the previous study with Child-Pugh class A or B, or MELD score  $\leq 14$  if Child-Pugh was not available, were considered as candidates to participate. The imaging (contrast-enhanced abdominal computed tomography [CT] or MRI) reviewed in the previous study was considered as the basal test. Therefore, a second CT/MRI performed at least 12 months after the basal one was necessary for patient inclusion. Patients with worse liver function (Child-Pugh C and MELD  $> 14$ ) were excluded because of low expected 1-year survival. Patients included in the initial study who had died, received a liver transplant (LT), developed hepatocellular carcinoma (HCC) beyond Milan criteria or had undergone a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedure during the first 12 months after the baseline imaging test were excluded. If more than one CT/MRI scan was available during follow-up, the last CT/MRI was considered. Only CT-CT or MRI-MRI comparisons were analysed. Follow-up CT or MRI was compared with the test performed at inclusion: radiological changes over time were studied and correlated with liver function and complications of cirrhosis.

### Radiological data and definitions

SPSS were considered as spontaneous communications between the portal venous system or splanchnic veins and the systemic venous system, excluding gastroesophageal varices. SPSS were divided between large and small according to its maximum diameter, with a cut-off of 8 mm. This cut-off was already chosen for the Baveno VI-SPSS study, because it was the size of the smallest symptomatic shunt embolized reported in the literature.<sup>6</sup> A minimum diameter of >5 mm was considered to provide accurate SPSS size. Moreover, in patients with more than one shunt, total shunt diameter was calculated summing up the diameter of every single shunt. In order to compare total shunt diameter at baseline and at follow-up, those patients who developed a collateral during follow-up but presented no SPSS (W-SPSS group) initially were granted a 0 value at baseline. Similarly, patients in whom the shunt disappeared during the study were given a 0 value at follow-up. Shunt area was calculated by the formula  $\pi r^2$ , as done in the study mentioned before.<sup>4</sup> In patients with more than one shunt, all SPSS areas were summed up to calculate the TSA for each patient.

### Aetiological intervention

The two aetiological interventions that were evaluated were HCV treatment and alcohol abstinence. Variables related to HCV DAA treatment (start date and SVR) were collected. Regarding alcohol, the presence of alcohol consumption/abstinence was specifically queried, and responses were collected by the different investigators based on medical records information. Thus, two special populations were defined. We defined a subgroup of cured patients, including patients with HCV-related cirrhosis who had achieved SVR, alcohol-related cirrhosis who were abstinent during follow-up, and patients with mixed HCV and alcohol cirrhosis with both SVR and abstinence. In patients with HCV, we established a minimum time of 6 months between initiation of treatment and the follow-up imaging test to be considered as cured. In alcohol-related cirrhosis, we assumed as cured only patients who had been abstinent during the entire follow-up. However, inclusion of patients with alcohol abstinence among cured patients might be a potential bias. Therefore, we performed a subanalysis including, in the cured group, only patients with HCV-related cirrhosis and SVR (HCV cured). Simultaneously, we described another subgroup of non-cured patients, including patients with HCV-related cirrhosis who were not treated or did not achieve SVR and/or alcohol-related cirrhosis who did not stop alcohol consumption, independently of the quantity of alcohol. Patients with cirrhosis from mixed aetiologies different from alcohol or HCV were not considered for this subanalysis. Patients with no information regarding hepatitis C treatment or alcohol consumption were also excluded from this analysis. Imaging tests after HCV treatment and/or alcohol abstinence were examined and compared to baseline.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Stata Statistical Software (version 16, StataCorp, College Station, TX, 2019). Continuous variables are reported as mean (SD) or median (IQR), and categorical variables are reported as absolute number and percentage. For unpaired data, quantitative variables among groups were compared using the analysis of variance, or Kruskal-Wallis'

test when appropriate. Student's *t* test, or Mann-Whitney's *U* test when appropriate, were used when comparing data between two groups. Categorical variables were compared using Pearson's Chi-square test, or Fisher's exact test when appropriate. For paired variables, comparisons between baseline and follow-up data of the same patients were performed by paired *t* test, or Wilcoxon signed-rank test when appropriate, for continuous variables, and McNemar-Bowker's test for categorical variables with more than two categories. For statistical analysis of survival, transplantation-free survival was considered. To assess the impact of aetiological intervention on survival, we used the Kaplan-Meier survival curve modified according to the Simon-Makuch method with log-rank test, thus including aetiological intervention as a time-dependent covariate to avoid immortal bias.<sup>7,8</sup> Cox regression was applied to test the relationship between aetiological treatment and transplantation-free survival, including it as a time-dependent covariate as well.<sup>8</sup> A *p* value less than 0.05 was considered statistically significant. All *p* values were two-sided.

### Results

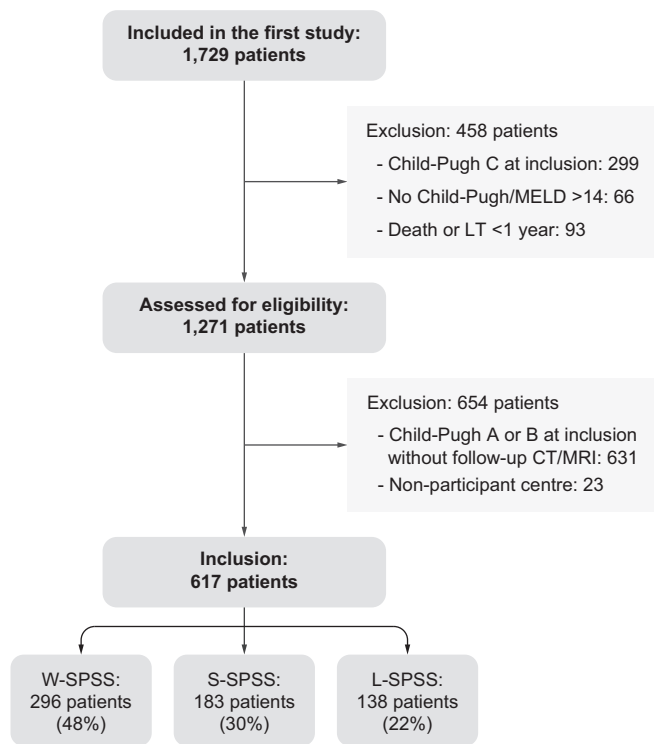
From the initial cohort of 1,729 patients included in the Baveno VI-SPSS study, 1,271 were assessed for eligibility, after excluding patients with Child-Pugh C cirrhosis at inclusion, those who had died or undergone a LT less than 1 year after inclusion, and patients in whom Child-Pugh score could not be calculated but who had a baseline MELD score >14 (Fig. 1). From these 1,271 patients, 631 patients could not be included because no follow-up imaging test was available, and 23 patients because one centre could not participate in the study. Finally, 617 patients were included in the study: L-SPSS were identified in 138 (22%) patients, S-SPSS in 183 (30%) patients, while no shunt was identified in 296 patients (W-SPSS: 48%) (Figs 1,2 and Table 1). Table S1 compares included patients with patients who could not be included.

### Baseline and follow-up clinical and radiological characteristics

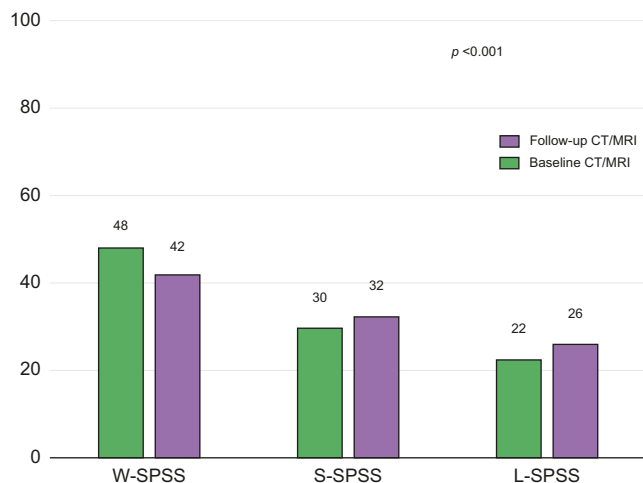
Characteristics and decompensating events of all included patients at baseline and during follow-up are shown in Table 1 and Table S2. Alcohol was the main aetiology in the L-SPSS group, while HCV infection was predominantly found in the W-SPSS group. Time between both imaging tests was similar between groups, but total follow-up was longer for the W-SPSS group. As expected, liver function was worse in patients with SPSS at baseline and follow-up. Regarding complications of cirrhosis, patients with both types of SPSS had previously experienced more complications than those from the W-SPSS group. However, during follow-up, these differences disappeared, except for HE. Nevertheless, after adjusting for basal liver function, both baseline and follow-up differences between patients with and without SPSS regarding complications were only observed in patients with low Child-Pugh and MELD scores (Table S3).

In the follow-up imaging test, SPSS were identified in 359 (58%) patients: 160 (26%) patients with L-SPSS and 199 (32%) with S-SPSS, and no shunt was identified in 258 patients (W-SPSS: 42%); this was significantly different from the baseline distribution of SPSS (Fig. 2). However, when stratifying patients according to time between imaging tests, only those with a follow-up CT or MRI performed at least 3 years after the basal





**Fig. 1. Flow diagram of participants included in the study.** CT, contrast-enhanced abdominal computed tomography; LT, liver transplant; MELD, model for end-stage liver disease; L-SPSS, large-SPSS; SPSS, spontaneous portosystemic shunts; S-SPSS, small-SPSS; W-SPSS, without SPSS.



**Fig. 2. Radiological changes between baseline and follow-up imaging tests in SPSS distribution.** Data are shown as percentages.  $p < 0.001$  (McNemar-Bowker's test). CT, contrast-enhanced abdominal computed tomography; L-SPSS, large-SPSS; SPSS, spontaneous portosystemic shunts; S-SPSS, small-SPSS; W-SPSS, without SPSS.

one showed significant differences from baseline (Fig. S1). Regarding total shunt diameter and TSA, a total of 260 patients had a >5 mm diameter shunt at inclusion and/or at follow-up. Both shunt diameter and mean TSA significantly increased between baseline and follow-up imaging tests (Table S4).

### Radiological changes based on liver function changes

The distribution of SPSS groups at baseline and follow-up in relation to changes in liver function was evaluated. Patients in whom MELD score worsened (defined as an increase of  $\geq 2$  points compared to baseline MELD score) showed a simultaneous aggravation in SPSS distribution. As shown in Table 2, at baseline, 55% of patients belonged to the SPSS group (28% L-SPSS and 27% S-SPSS) and 45% to the W-SPSS group; at follow-up, no shunt was found in 32% patients while 68% presented one (34% in each group) ( $p < 0.001$ ). No differences were found in those patients in whom MELD score improved or was stable. Similar results were found when comparing Child-Pugh score changes.

### Radiological and clinical changes based on aetiological intervention

Among all the patients with HCV- and alcohol-related cirrhosis, 191 were considered cured (95 [50%] patients with SVR, 90 [47%] abstinent, and 6 [3%] with SVR and abstinent) and 191 non-cured (123 [64%] patients without SVR, 50 [26%] non-abstinent, and 18 [10%] without SVR and/or non-abstinent).

#### SPSS distribution

No significant radiological changes in SPSS distribution were observed when comparing patients with HCV or alcohol-related cirrhosis after aetiological intervention (Table 3). At inclusion, 20% of cured patients had L-SPSS, 30% S-SPSS, and 50% W-SPSS; at follow-up the distribution was 24%, 32% and 44%, respectively ( $p = 0.0518$ ). Among non-cured patients, the differences were similar. The distribution was also similar after adjusting for a median time between imaging tests of at least 36 months (Table S5). No differences were found when separately comparing patients with HCV-related cirrhosis and patients with alcohol-related cirrhosis (Table S6).

#### Total shunt diameter and TSA

Total shunt diameter significantly increased in both cured and non-cured patients, comparing baseline and follow-up measurements (Table 4). However, the enlargement was more significant in non-cured (7.9 [7.1] mm vs. 12.1 [7.5] mm, 53% increase,  $p < 0.001$ ) than in cured patients (8.6 [8.8] mm vs. 11 [7.7] mm, 28% increase,  $p = 0.0261$ ). Furthermore, we evaluated TSA differences in the same patients. Mean TSA was significantly larger in non-cured patients comparing baseline and follow-up imaging tests (74.3 [88.7] mm<sup>2</sup> vs. 122.1 [116.4] mm, 64% increase,  $p < 0.001$ ), whereas cured patients experienced a slight, non-significant growth (102.5 [252.0] mm<sup>2</sup> vs. 119.8 [142.1] mm<sup>2</sup>, 17% increase,  $p = 0.5426$ ) (Table 4). Similar results were obtained when comparing only HCV-cured patients (Table S7).

#### Liver function, analytical and clinical changes

Liver function and metabolic parameters were not significantly different between cured and non-cured patients at baseline. However, at follow-up, non-cured patients had a higher Child-Pugh score and worse distribution, with more patients belonging to the Child-Pugh C group (Table 5). No differences in MELD and MELD sodium (MELD-Na) scores were observed. At follow-up, non-cured patients presented higher bilirubin levels and lower albumin levels. Regarding complications of cirrhosis, at baseline both groups had experienced similar rates of liver-related events apart from HCC, which was more frequent in non-cured patients. However, during follow-up, aetiological intervention was associated with a lower risk of decompensation, whereas no

**Table 1. Baseline and follow-up characteristics of patients included distributed according to the type of SPSS.**

Characteristic	Total, N = 617	W-SPSS, n = 296	S-SPSS, n = 183	L-SPSS, n = 138	p value
Age, yr, mean (SD)	60 (12)	61 (12)	60 (11)	58 (12)	0.0194
Sex, male, n (%)	416 (67.8)	209 (70.9)	128 (70.3)	79 (57.7)	0.016
Etiology, n (%)					
Alcohol	168 (27.2)	67 (22.6)	62 (33.9)	39 (28.3)	0.026
HCV	225 (36.5)	126 (42.6)	59 (32.2)	40 (29.0)	0.009
Alcohol + HCV	28 (4.5)	14 (4.7)	8 (4.4)	6 (4.3)	0.976
HBV	32 (5.2)	18 (6.1)	6 (3.3)	8 (5.8)	0.379
MAFLD	38 (6.2)	20 (6.8)	9 (4.9)	9 (6.5)	0.704
Other <sup>a</sup>	104 (16.9)	42 (14.2)	31 (16.9)	31 (22.5)	0.100
Time between CT/MRI <sup>b</sup> , months, median (IQR)	45 (49)	48 (45)	40 (49)	45 (50)	0.2855
Time of follow-up <sup>c</sup> , months, median (IQR)	63 (53)	69 (51)	56 (56)	54 (53)	<0.001
Baseline parameters					
MELD, median (IQR)	10 (4)	9 (4)	10 (4)	11 (4)	<0.001
MELD-Na, median (IQR)	11 (6)	10 (5)	11 (5)	12 (5)	<0.001
Child-Pugh, median (IQR)	6 (2)	5 (1)	6 (2)	7 (2)	<0.001
Child-Pugh, n (%)					
A	387 (67)	210 (76)	113 (65)	64 (49)	<0.001
B	191 (33)	65 (24)	60 (35)	66 (51)	
Prior decompensations, n (%)					
GIB	90 (14.7)	22 (7.5)	40 (22.0)	28 (20.4)	<0.001
HE	73 (11.9)	19 (6.4)	22 (12.2)	32 (23.4)	<0.001
Ascites	189 (31.0)	69 (23.3)	67 (37.2)	53 (39.8)	<0.001
HCC	76 (12.4)	38 (12.8)	20 (11.0)	18 (13.2)	0.789
Follow-up parameters <sup>d</sup>					
MELD, median (IQR)	11 (6)	9 (6)	11 (5)	13 (8)	<0.001
MELD-Na, median (IQR)	11 (8)	10 (7)	11 (8)	14 (10)	<0.001
Child-Pugh, median (IQR)	6 (3)	6 (2)	6 (3)	8 (3)	<0.001
Child-Pugh, n (%)					
A	311 (55)	181 (67)	87 (52)	43 (35)	<0.001
B	177 (32)	66 (24)	61 (36)	50 (41)	
C	74 (13)	24 (9)	20 (12)	30 (24)	
Decompensations during all follow-up <sup>e</sup> , n (%)					
GIB	84 (13.7)	34 (11.5)	33 (18.0)	17 (12.3)	0.112
HE	125 (20.2)	41 (13.9)	40 (21.9)	44 (31.9)	<0.001
Ascites	126 (20.4)	50 (16.9)	42 (23.0)	34 (24.6)	0.105
Infections <sup>f</sup>	104 (16.9)	47 (15.9)	29 (15.9)	28 (20.3)	0.214
HCC	22 (3.6)	8 (2.7)	8 (4.4)	6 (4.3)	0.540

Continuous variables are reported as mean (SD) or as median (IQR), and categorical variables are reported as absolute number (percentage). Level of significance:  $p < 0.05$  (analysis of variance or Kruskal-Wallis' test for quantitative variables; Pearson's Chi-square test for categorical variables).  $p$  values report the statistical differences between the three groups.

CT, contrast-enhanced abdominal computed tomography; GIB, gastrointestinal bleeding; HCC, hepatocellular carcinoma; HE, hepatic encephalopathy; L-SPSS, large-SPSS; MAFLD, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease-sodium; SPSS, spontaneous portosystemic shunts; S-SPSS, small-SPSS; W-SPSS, without SPSS.

<sup>a</sup> Includes cholestatic, autoimmune, cryptogenic, other aetiologies, and patients with more than one aetiology (excluding alcohol + HCV). In 22 patients there was no information regarding aetiology.

<sup>b</sup> Median time between the basal and the follow-up imaging test.

<sup>c</sup> Median time between the basal imaging test and the date of last follow-up.

<sup>d</sup> MELD, MELD-Na and Child-Pugh score and distribution were calculated according to clinical situation and blood test closest to follow-up CT or MRI.

<sup>e</sup> Decompensations were recorded until end of follow-up.

<sup>f</sup> Includes spontaneous bacterial peritonitis and other infections.

significant differences were observed regarding HCC (Table 5). Similar results were obtained when comparing only HCV-cured patients (Table S8).

We also compared the intragroup differences concerning liver function between baseline and follow-up. Cured patients remained stable or even experienced an improvement, although non-significant, whereas non-cured patients experienced a significant worsening in MELD, MELD-Na and Child-Pugh scores (Table S9). Regarding Child-Pugh score distribution, there were patients who progressed to Child-Pugh C stage in both subgroups; however, this was markedly higher in non-cured patients. Results were similar when comparing only HCV-cured patients (Table S10).

#### Survival analysis in cured and non-cured patients

Transplant-free survival was significantly higher in cured patients compared to the non-cured subgroup (Fig. 3). At the end

of the follow-up period, 128 patients had died (34% cured patients and 66% non-cured) and 43 patients had received an LT (cured 53% and non-cured 47%). Adjusting for aetiological intervention as a time-dependent covariate, HR for death/LT was 1.37 (95% CI 1.01-1.88,  $p = 0.0432$ ) in non-cured patients with respect to cured patients. Table S11 shows the clinical situation at last follow-up in cured and non-cured patients. Similar results were observed when comparing only HCV-cured patients (Fig. S2 and Table S12).

## Discussion

In the previous study performed by the Baveno VI-SPSS group,<sup>3</sup> results highlighted a relationship between the presence of SPSS and higher risk of worse outcomes in patients with cirrhosis, especially in those with preserved liver function. The present study, being a subset of the original population with an extended

**Table 2. Radiological changes based on liver function changes.**

	Baseline CT/MRI	Follow-up CT/MRI	p value
<b>Radiological changes if MELD worsens (n = 240), n (%)</b>			
W-SPSS	109 (45)	77 (32)	<0.001
S-SPSS	65 (27)	81 (34)	
L-SPSS	66 (28)	82 (34)	
<b>Radiological changes if MELD improves or remains the same (n = 340), n (%)</b>			
W-SPSS	167 (49)	162 (48)	0.1005
S-SPSS	108 (32)	101(30)	
L-SPSS	65 (19)	77 (22)	
<b>Radiological changes if Child-Pugh worsens (n = 159), n (%)</b>			
W-SPSS	59 (37)	40 (25)	<0.001
S-SPSS	52 (33)	58 (37)	
L-SPSS	48 (30)	61 (38)	
<b>Radiological changes if Child-Pugh improves or remains the same (n = 367), n (%)</b>			
W-SPSS, n (%)	194 (53)	177 (48)	0.0608
S-SPSS, n (%)	106 (29)	112 (31)	
L-SPSS, n (%)	67 (18)	78 (21)	

MELD or Child-Pugh scores worsening is defined as an increase of 2 points or more compared to baseline MELD or Child-Pugh scores. Variables are reported as absolute number (percentage). Level of significance:  $p < 0.05$  (McNemar-Bowker's test). CT, contrast-enhanced abdominal computed tomography; L-SPSS, large-SPSS; MELD, model for end-stage liver disease; SPSS, spontaneous portosystemic shunts; S-SPSS, small-SPSS; W-SPSS, without SPSS.

**Table 3. Radiological changes between baseline and follow-up imaging tests in SPSS distribution in cured and non-cured patients.**

	Baseline CT/MRI	Follow-up CT/MRI	p value
<b>Cured patients (n = 191), n (%)</b>			
W-SPSS	96 (50)	83 (44)	0.0518
S-SPSS	57 (30)	62 (32)	
L-SPSS	38 (20)	46 (24)	
<b>Non-cured patients (n = 191), n (%)</b>			
W-SPSS	102 (53)	92 (48)	0.1767
S-SPSS	47 (25)	51 (27)	
L-SPSS	42 (22)	48 (25)	

Cured patients are defined as those who are abstinent for alcohol-related cirrhosis and/or those who have received successful HCV therapy for HCV-related cirrhosis. Non-cured patients are defined as patients with alcohol-related cirrhosis without abstinence and/or HCV-related cirrhosis without treatment or without sustained viral response. Variables are reported as absolute number (percentage). Level of significance:  $p < 0.05$  (McNemar-Bowker's test). CT, contrast-enhanced abdominal computed tomography; L-SPSS, large-SPSS; SPSS, spontaneous portosystemic shunts; S-SPSS, small-SPSS; W-SPSS, without SPSS.

follow-up, reveals the same tendency to radiological progression paralleled by a worsening liver function. As an important novelty, this study provides evidence for the first time that an aetiological intervention, defined as DAA treatment in HCV-associated cirrhosis and alcohol abstinence in alcohol-related

cirrhosis, is not translated into significant changes in portosystemic shunting.

The presence of a second cross-sectional evaluation of patients in the present study allowed us to evaluate radiological changes in relation to clinical and liver function changes. It is well known that the presence of portosystemic collaterals increases in patients with worse liver function.<sup>3,4,9-13</sup> Since liver function worsened in our cohort, the presence of SPSS consequently increased. This SPSS increase was obviously more remarkable in the subgroup of patients whose MELD or Child-Pugh scores worsened.

The population defined as cured after aetiological intervention (HCV with SVR and abstinent from alcohol) experienced less liver-related events, such as HE and ascites, during follow-up, and presented better liver synthesis parameters. Moreover, even though both groups had similar Child-Pugh, MELD and MELD-Na scores at baseline before treatment, non-cured patients experienced a significant worsening in liver function during follow-up. Even more importantly, transplant-free survival was significantly better in cured patients than in the non-cured subgroup. However, no radiological amelioration regarding SPSS distribution was observed in cured patients. In fact, both cured and non-cured patients showed a tendency to a worsening in SPSS distribution. Since SPSS distribution only considers the single largest shunt, and the prevalence of more than one collateral among patients with cirrhosis is high,<sup>3,4</sup> the mean progression in total shunt diameter was assessed. Mean diameter increased in both cured and non-cured patients, although the enlargement was more significant in the latter. Finally, we compared mean TSA between cured and non-cured patients. In the study performed by Praktiknjo *et al.*,<sup>4</sup> results showed that TSA was a better predictor of mortality and risk of decompensation, outperforming single SPSS classification. In our study, TSA increased significantly in the subgroup of non-cured patients. Importantly, in cured patients, there was only a small, non-significant increase in TSA.

Regarding the impact of DAAs on HCV-related cirrhosis, after SVR is achieved, liver function improvement and PH amelioration have been widely demonstrated,<sup>14-17</sup> preventing hepatic decompensation and leading to improved outcomes.<sup>18</sup> Carrat *et al.*<sup>19</sup> showed that exposure to DAAs was associated with a decrease in all-cause mortality and HCC. In a study performed by Pons *et al.*,<sup>20</sup> 70% of patients with Child-Pugh A compensated advanced chronic liver disease experienced a liver stiffness improvement (defined as a decrease of  $\geq 20\%$  from baseline), with a mean decrease of nearly 30%. However, other research has also highlighted that in patients with cirrhosis and pre-treatment

**Table 4. Radiological changes between baseline and follow-up imaging tests in total shunt diameter and total shunt area in cured and non-cured patients.**

	Total shunt diameter, mm, mean (SD)	p value	TSA, mm <sup>2</sup> , mean (SD)	p value
<b>Cured patients (n = 82)</b>				
SPSS inclusion	8.6 (8.8)	0.0261	102.5 (252.0)	0.5426
SPSS follow-up	11.0 (7.7)		119.8 (142.1)	
<b>Non-cured patients (n = 76)</b>				
SPSS inclusion	7.9 (7.1)	<0.001	74.3 (88.7)	<0.001
SPSS follow-up	12.1 (7.5)		122.1 (116.4)	

Cured patients are defined as those who are abstinent for alcohol-related cirrhosis and/or those who have received successful HCV therapy for HCV-related cirrhosis. Non-cured patients are defined as patients with alcohol-related cirrhosis without abstinence and/or HCV-related cirrhosis without treatment or without sustained viral response. A minimum diameter of  $>5$  mm was considered to provide accurate SPSS size. Variables are reported as mean (SD). Level of significance:  $p < 0.05$  (paired *t* test). SPSS, spontaneous portosystemic shunts; TSA, total shunt area.

**Table 5. Liver function, analytical and clinical changes between cured and non-cured patients.**

Characteristic	Total, n = 382	Cured, n = 191	Non-cured, n = 191	p value
Age, years, mean (SD)	60 (11)	59 (11)	62 (12)	0.177
Sex, male, n (%)	268 (70.3)	143 (75.3)	125 (65.4)	0.036
Metabolic factors, n (%)				
Diabetes	105 (27.5)	54 (28.3)	51 (26.7)	0.731
Hypertension	132 (34.6)	71 (37.2)	61 (31.9)	0.282
Overweight	198 (68.0)	101 (69.2)	97 (66.9)	0.676
Obesity	71 (24.4)	40 (27.4)	31 (21.4)	0.232
<b>Baseline parameters</b>				
MELD, median (IQR)	10 (4)	10 (4)	10 (5)	0.6083
MELD-Na, median (IQR)	11 (5)	11 (5)	11 (6)	0.5513
Child-Pugh, median (IQR)	6 (2)	6 (2)	6 (2)	0.5652
Child-Pugh, n (%)				
A	239 (66)	123 (68)	116 (65)	0.527
B	121 (34)	58 (32)	63 (35)	
Prior decompensations, n (%)				
GIB	49 (12.9)	29 (15.3)	20 (10.5)	0.168
HE	45 (11.8)	26 (13.6)	19 (10.0)	0.275
Ascites	120 (31.6)	64 (33.5)	56 (29.6)	0.416
HCC	53 (13.9)	19 (10.0)	34 (17.9)	0.025
<b>Follow-up parameters<sup>a</sup></b>				
MELD, median (IQR)	10 (6)	10 (6)	10 (7)	0.4531
MELD-Na, median (IQR)	11 (8)	10 (6)	11 (11)	0.1772
Child-Pugh, median (IQR)	6 (3)	6 (2)	6 (4)	<0.001
Child-Pugh, n (%)				
A	205 (59)	116 (66)	89 (51)	0.003
B	102 (29)	47 (27)	55 (32)	
C	42 (12)	12 (7)	30 (17)	
Decompensations during all follow-up <sup>b</sup> , n (%)				
GIB	50 (13.1)	23 (12.0)	27 (14.1)	0.544
HE	70 (18.3)	27 (14.1)	43 (22.5)	0.034
Ascites	78 (20.4)	27 (14.1)	51 (26.7)	0.002
Infections <sup>c</sup>	68 (17.8)	24 (12.6)	44 (23.0)	0.007
HCC	9 (2.4)	6 (3.1)	3 (1.6)	0.312
Analytical parameters <sup>a</sup> , mean (SD)				
Haemoglobin, g/dl	12.6 (2.5)	12.7 (2.5)	12.5 (2.6)	0.3342
Platelets, x1,000/mm <sup>3</sup>	116 (65)	116 (67)	115 (62)	0.8516
Creatinine, mg/dl	1.05 (0.80)	1.08 (0.89)	1.02 (0.70)	0.5187
Bilirubin, mg/dl	2.04 (3.26)	1.67 (2.59)	2.41 (3.79)	0.0275
INR	1.27 (0.37)	1.25 (0.38)	1.30 (0.37)	0.1835
Albumin, g/dl	3.6 (0.7)	3.7 (0.7)	3.5 (0.8)	<0.001

Cured patients are defined as those who are abstinent for alcohol-related cirrhosis and/or those who have received successful HCV therapy for HCV-related cirrhosis. Non-cured patients are defined as patients with alcohol-related cirrhosis without abstinence and/or HCV-related cirrhosis without treatment or without sustained viral response. Overweight is defined as a BMI  $\geq 25.0$  and obesity as BMI  $\geq 30.0$ . Continuous variables are reported as mean (SD) or as median (IQR), and categorical variables are reported as absolute number (percentage). Level of significance:  $p < 0.05$  (Student's *t* test or Mann-Whitney's *U* test for quantitative variables; Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables). GIB, gastrointestinal bleeding; HCC, hepatocellular carcinoma; HE, hepatic encephalopathy; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease-sodium.

<sup>a</sup> MELD, MELD-Na, Child-Pugh score and Child-Pugh distribution, and analytical parameters, were calculated according to clinical situation and blood test closest to follow-up CT or MRI.

<sup>b</sup> Decompensations were recorded until end of follow-up.

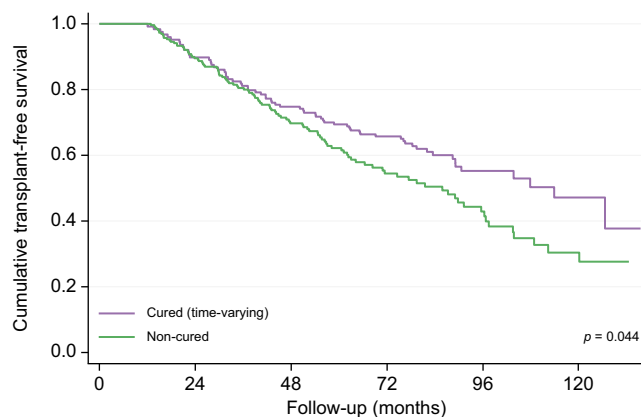
<sup>c</sup> Includes spontaneous bacterial peritonitis and other infections.

CSPH, although successful antiviral therapy is associated with a decrease in HVPG, CSPH persists in many cases.<sup>5,21,22</sup> This has also been demonstrated in other studies where gastroesophageal varices did not improve after DAA treatment<sup>23</sup> and in patients treated with interferon-based regimens, showing no decrease in the size of pre-existing varices in patients who achieved SVR, despite a lower incidence of *de novo* oesophageal varices.<sup>24,25</sup> In another study by Mandorfer *et al.*<sup>26</sup> in patients who achieved SVR after DAA therapy and had CSPH pre-treatment, a high variability in HVPG reduction or even worsening after successful HCV eradication was shown, especially in those with HVPG  $\geq 15$  mmHg. Thus, if high portal pressure persists after successful DAA therapy, it might be expected that portosystemic collaterals shall persist as well. In patients with CSPH, regression of cirrhosis

and PH is less frequent, highlighting the presence of a point of no return.<sup>16</sup>

Evolution of portosystemic shunts has already been assessed following HCV eradication. Kotanki *et al.*<sup>27</sup> evaluated 17 patients who achieved SVR after DAA therapy with a pre-treatment CT to evaluate the presence of SPSS. After treatment, no differences were observed in shunt diameter even though there was an improvement in Child-Pugh score and a decrease in HVPG. On the other hand, two previous studies highlighted an association between presence of SPSS and impaired improvement in liver function after DAA therapy.<sup>28,29</sup> Another study with 51 patients treated successfully with interferon, also identified portosystemic collaterals as a risk factor for progression of gastroesophageal varices and incidence of HE after treatment.<sup>30</sup>





N° at risk							
Cured	101	118	124	98	36	13	
Non-cured	281	211	120	60	29	11	

**Fig. 3. Probability of transplant-free survival in cured and non-cured patients using Kaplan-Meier survival curve modified according to the Simon-Makuch method.** Log-rank test:  $p = 0.044$ . The Simon-Makuch method accounts for a change in exposure status over time. Therefore, the number of patients in the cured category increased and the number in the non-cured group decreased, as patients with HCV-related cirrhosis received successful DAA therapy. In this time-varying approach, 101 patients already started as cured patients (90 patients with alcohol-related cirrhosis assumed to be abstinent from inclusion; 10 patients with HCV-related cirrhosis who had already received treatment at inclusion; and one patient with both).

Alcohol abstinence has also been associated with a lower risk of hepatic decompensation and mortality,<sup>31,32</sup> as well as a decrease in portal pressure,<sup>33–36</sup> both in compensated and decompensated patients.<sup>37</sup> In a recent study, abstinent patients with CSPH and high-risk PH (HVPG  $\geq 20$  mmHg) showed a significant reduction of hepatic decompensation.<sup>38</sup> In another study which evaluated patients with alcohol-related cirrhosis and/or hepatitis B- or hepatitis C-related cirrhosis, patients with both alcohol abstinence and antiviral treatment had the lowest risk of HCC and variceal bleeding.<sup>39</sup> No studies regarding the effect of alcohol withdrawal in SPSS have been published so far.

In our daily practice, we have found other situations wherein patients with cirrhosis experience an improvement in or even resolution of PH without regression or disappearance of portosystemic collaterals. After TIPS placement it has been described that SPSS might remain unchanged in up to one-third of patients,<sup>40,41</sup> pointing to the need to evaluate a prophylactic embolization of L-SPSS before TIPS placement to diminish the

risk of HE and worse outcomes after TIPS.<sup>42</sup> SPSS may also persist after LT.<sup>43,44</sup> Current recommendations suggest considering intra-operative management of L-SPSS to avoid graft dysfunction, portal vein thrombosis or reappearance of HE.<sup>45,46</sup> However, in small-sized grafts, authors advocate that SPSS should not be ligated to avoid graft hyperperfusion.<sup>46</sup> During follow-up, in case of symptomatic L-SPSS, embolization has been considered,<sup>44,47</sup> although the presence of SPSS after LT is more often related to development of graft cirrhosis and PH rather than persistence of pre-transplant collaterals.

Our results have several limitations. First, this is a retrospective study, which may lead to potential bias in data reporting. Furthermore, a systematic protocol for imaging analysis was not defined in the previous study performed by the Baveno VI-SPSS group,<sup>3</sup> nor in the present study. However, CT and MRI were reviewed by expert radiologists in hepatic diseases (12 of 13 participant centres), or an hepatologist trained by a radiologist in one centre. Regarding alcohol consumption, abstinence was based on data reported in clinical history, and assumed to be constant throughout study follow-up. No other test was performed to ensure patients were truly abstinent. Concerning HCV, treatment might occur years after enrolment, and the baseline imaging test may not accurately represent the basal patient condition. Another limitation is that median time between baseline and follow-up imaging tests was longer in cured patients because of higher transplant-free survival. Finally, only patients who underwent a second CT or MRI were included. This might have excluded asymptomatic patients who had only abdominal ultrasound every 6 months for HCC surveillance, as well as patients with impaired kidney function.

The strengths of the study are the size of the cohort and the extended follow-up. All participating centres were tertiary-care hospitals with a protocolized management of liver diseases. This is the largest cohort reported with longitudinal data regarding SPSS and their impact on patients with cirrhosis, with data from 13 different centres, allowing for a generalization of the results.

In conclusion, SPSS are frequent in patients with cirrhosis, and they are associated with portal hypertension-related complications. Furthermore, their prevalence increases over time, along with liver function deterioration. Patients with cirrhosis undergoing an aetiological intervention, such as HCV treatment with DAA and/or alcohol abstinence, experience lower risk of decompensation and liver function deterioration, and higher transplant-free survival. However, SPSS persist in the majority of patients, although progression seems to be decreased. Therefore, despite SVR achievement or alcohol abstinence, complications related to SPSS may still develop.

## Abbreviations

CSPH, clinically significant portal hypertension; CT, contrast-enhanced abdominal computed tomography; DAAs, direct-acting antivirals; HCC, hepatocellular carcinoma; HE, hepatic encephalopathy; HVPG, hepatic venous pressure gradient; INR, international normalized ratio; L-SPSS, large-SPSS; LT, liver transplant; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease-sodium; PH, portal hypertension; S-SPSS, small-SPSS; SPSS, spontaneous portosystemic shunts; SVR, sustained viral response; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; TSA, total shunt area; W-SPSS, without SPSS.

## Financial support

Judit Vidal-González is a recipient of the PFIS grant FI19/00330 from Instituto de Salud Carlos III, Spain. The work was partially funded by grant PI21/00312 and PI21/00691 from Instituto de Salud Carlos III and co-funded by the European Union (ERDF/ESF, "A way to make Europe"/"Investing in your future"). CIBERehd is supported by Instituto de Salud Carlos III.

## Conflict of Interest

JG has received consulting fees from Boehringer Ingelheim and speaking fees from Echosens. MS-T has received consulting fees from Grifols. AK

has served as speaker for Novo Nordisk, Norgine, Siemens and Nordic Bioscience and participated in advisory boards for Norgine, Siemens, Resalis Therapeutics, Boehringer Ingelheim and Novo Nordisk, all outside the submitted work. Research support Norgine, Siemens, Nordic Bioscience, Astra, Echosense. Consulting Takeda, Resalis Therapeutics, Zealand Pharma, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim. Board member and co-founder Evidio.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

### Authors' contributions

JV-G, MS-T and JG contributed to the study concept and design. All authors contributed to the acquisition of data. JV-G, MS-T and JG contributed to the analysis and interpretation of data and drafted the manuscript. All authors contributed to the critical revision of the manuscript. All authors approved the final manuscript prior to submission.

### Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

### Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhepre.2023.100977>.

### References

*Author names in bold designate shared co-first authorship*

- [1] de Franchis R, Baveno VII Faculty. Baveno VII - renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022 Apr;76(4):959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhepre.2021.12.022>.
- [2] Guillaume M, Bureau C. Should the presence of spontaneous portosystemic shunts be implemented to the model for end-stage liver disease score for a better prediction of outcome? *Gastroenterology* 2018 May;154(6):1569–1571. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.035>.
- [3] Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, et al. Association between portosystemic shunts and increased complications and mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2018 May;154(6):1694–1705.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.028>.
- [4] **Praktiknjo M, Simón-Talero M**, Römer J, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2020 Jun;72(6):1140–1150. <https://doi.org/10.1016/j.jhepre.2019.12.021>.
- [5] Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, et al. Effects of all-oral anti-viral therapy on HVPg and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology* 2017 Nov;153(5):1273–1283.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.016>.
- [6] Sakurabayashi S, Sezai S, Yamamoto Y, et al. Embolization of portal-systemic shunts in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997 Mar-Apr;20(2):120–124. <https://doi.org/10.1007/s002709900118>.
- [7] Simon R, Makuch RW. A non-parametric graphical representation of the relationship between survival and the occurrence of an event: application to responder versus non-responder bias. *Stat Med* 1984 Jan-Mar;3(1):35–44. <https://doi.org/10.1002/sim.4780030106>.
- [8] Shintani AK, Girard TD, Eden SK, et al. Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for observational cohort studies. *Crit Care Med* 2009 Nov;37(11):2939–2945. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b7fbbb>.
- [9] Lipinski M, Saborowski M, Heidrich B, et al. Clinical characteristics of patients with liver cirrhosis and spontaneous portosystemic shunts detected by ultrasound in a tertiary care and transplantation centre. *Scand J Gastroenterol* 2018 Sep;53(9):1107–1113. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1498913>.
- [10] Nardelli S, Gioia S, Ridola L, et al. Radiological intervention for shunt related encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2018 Dec;8(4):452–459. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.008>.
- [11] Zardi EM, Uwechue V, Caccavo D, et al. Portosystemic shunts in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance. *J Gastroenterol* 2009;44(1):76–83. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2279-1>.
- [12] Vidal-González J, Quiroga S, Simón-Talero M, et al. Spontaneous portosystemic shunts in liver cirrhosis: new approaches to an old problem. *Therap Adv Gastroenterol* 2020 Sep 29;13:1756284820961287. <https://doi.org/10.1177/1756284820961287>.
- [13] Maruyama H, Shiina S. Collaterals in portal hypertension: anatomy and clinical relevance. *Quant Imaging Med Surg* 2021 Aug;11(8):3867–3881. <https://doi.org/10.21037/qims-20-1328>.
- [14] Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016 Oct;65(4):741–747. <https://doi.org/10.1016/j.jhepre.2016.06.019>.
- [15] Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017 Jan;152(1):142–156.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.009>.
- [16] Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol* 2020 Dec;73(6):1548–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhepre.2020.08.006>.
- [17] Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology* 2020 Mar;71(3):1023–1036. <https://doi.org/10.1002/hep.30885>.
- [18] Simmons B, Saleem J, Heath K, et al. Long-Term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis* 2015 Sep 1;61(5):730–740. <https://doi.org/10.1093/cid/civ396>.
- [19] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019 Apr 6;393(10179):1453–1464. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1).
- [20] Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* 2020 Mar;72(3):472–480. <https://doi.org/10.1016/j.jhepre.2019.10.005>.
- [21] **Lens S, Baiges A**, Alvarado-Tapias E, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhepre.2020.05.050>.
- [22] Díez C, Berenguer J, Ibañez-Samaniego L, et al. Persistence of clinically significant portal hypertension after eradication of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2020 Dec 17;71(10):2726–2729. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa502>.
- [23] Hisanaga H, Takedatsu H, Emori K, et al. Effect of direct-acting antiviral agents on gastroesophageal varices in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Medicina (Kaunas)* 2022 Aug 10;58(8):1077. <https://doi.org/10.3390/medicina58081077>.
- [24] Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, et al. Effects of eradicating hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis differ with stage of portal hypertension. *Gastroenterology* 2016 Jul;151(1):130–139.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.036>.
- [25] D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2011;16(5):677–684. <https://doi.org/10.3851/IMP1807>.
- [26] **Mandorfer M, Kozbial K**, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 2016 Oct;65(4):692–699. <https://doi.org/10.1016/j.jhepre.2016.05.027>.
- [27] Kotani K, Enomoto M, Uchida-Kobayashi S, et al. Short-term hepatocyte function and portal hypertension outcomes of sofosbuvir/velpatasvir for decompensated hepatitis C-related cirrhosis. *J Gastroenterol* 2023 Apr;58(4):394–404. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-01963-2>.
- [28] Tsuji S, Uchida Y, Uemura H, et al. Involvement of portosystemic shunts in impaired improvement of liver function after direct-acting antiviral therapies in cirrhotic patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2020 Apr;50(4):512–523. <https://doi.org/10.1111/hepr.13471>.
- [29] Takaoka Y, Miura K, Morimoto N, et al. Real-world efficacy and safety of 12-week sofosbuvir/velpatasvir treatment for patients with decompensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2021 Jan;51(1):51–61. <https://doi.org/10.1111/hepr.13576>.
- [30] Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, et al. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis. *J Gastroenterol* 2013 Jul;48(7):847–855. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0679-8>.

- [31] Pearson MM, Kim NJ, Berry K, et al. Associations between alcohol use and liver-related outcomes in a large national cohort of patients with cirrhosis. *Hepatol Commun* 2021 Dec;5(12):2080–2095. <https://doi.org/10.1002/hep4.1776>.
- [32] Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 Jul;24(7):1276–1283. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05851.x>.
- [33] Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int* 2010 Sep;30(8):1123–1130. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02287.x>.
- [34] Spahr L, Goossens N, Furrer F, et al. A return to harmful alcohol consumption impacts on portal hemodynamic changes following alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018 Aug;30(8):967–974. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001148>.
- [35] Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996 Sep;111(3):701–709. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8780575>.
- [36] Villanueva C, López-Balaguer JM, Aracil C, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 2004 May;40(5):757–765. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.01.017>.
- [37] **Lackner C, Spindelboeck W**, Haybaeck J, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2017 Mar;66(3):610–618. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.011>.
- [38] Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, et al. Alcohol abstinence improves prognosis across all stages of portal hypertension in alcohol-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022 Aug;21(9):2308–2317.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.11.033>. S1542-3565(22)1113-2.
- [39] **Abassa KK, Wu XY**, Xiao XP, et al. Effect of alcohol on clinical complications of hepatitis virus-induced liver cirrhosis: a consecutive ten-year study. *BMC Gastroenterol* 2022 Mar 19;22(1):130. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02198-w>.
- [40] Borentain P, Soussan J, Resseguier N, et al. The presence of spontaneous portosystemic shunts increases the risk of complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement. *Diagn Interv Imaging* 2016 Jun;97(6):643–650. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.02.004>.
- [41] **He C, Lv Y**, Wang Z, et al. Association between non-variceal spontaneous portosystemic shunt and outcomes after TIPS in cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2018 Dec;50(12):1315–1323. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.05.022>.
- [42] Vidal-González J, Simón-Talero M, Genescà J. Should prophylactic embolization of spontaneous portosystemic shunts be routinely performed during transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement? *Dig Liver Dis* 2018 Dec;50(12):1324–1326. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.06.013>.
- [43] De Carlis L, Del Favero E, Rondinara G, et al. The role of spontaneous portosystemic shunts in the course of orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1992 Mar;5(1):9–14. <https://doi.org/10.1007/BF00337182>. PMID: 1580990.
- [44] Saks K, Jensen KK, McLouth J, et al. Influence of spontaneous splenorenal shunts on clinical outcomes in decompensated cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatol Commun* 2018 Feb 9;2(4):437–444. <https://doi.org/10.1002/hep4.1157>.
- [45] Golse N, Mohkam K, Rode A, et al. Surgical management of large spontaneous portosystemic splenorenal shunts during liver transplantation: splenectomy or left renal vein ligation? *Transpl Proc* 2015 Jul-Aug;47(6):1866–1876. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.06.019>.
- [46] Gomez Gavara C, Bhangui P, Salloum C, et al. Ligation versus no ligation of spontaneous portosystemic shunts during liver transplantation: audit of a prospective series of 66 consecutive patients. *Liver Transpl* 2018 Apr;24(4):505–515. <https://doi.org/10.1002/lt.24999>.
- [47] Álvarez-López P, Campos-Varela I, Quiroga S, et al. Spontaneous portosystemic shunt embolization in liver transplant recipients with recurrent hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2022 May-Jun;27(3):100687. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100687>.





**11.2 Publicació relacionada amb la tesi**

Vidal-González J, Quiroga S, Simón-Talero M, Genescà J. Spontaneous portosystemic shunts in liver cirrhosis: new approaches to an old problem. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020 Sep 29; 13:1756284820961287.

DOI: 10.1177/1756284820961287.



# Spontaneous portosystemic shunts in liver cirrhosis: new approaches to an old problem

Judit Vidal-González, Sergi Quiroga, Macarena Simón-Talero  and Joan Genescà

Ther Adv Gastroenterol

2020, Vol. 13: 1–19

DOI: 10.1177/  
1756284820961287

© The Author(s), 2020.  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-  
permissions

**Abstract:** Portal hypertension is the main consequence of liver cirrhosis, leading to severe complications such as variceal hemorrhage, ascites or hepatic encephalopathy. As an attempt to decompress the portal venous system, portal flow is derived into the systemic venous system through spontaneous portosystemic shunts (SPSSs), bypassing the liver. In this review, we aim to provide an overview of the published reports in relation to the prevalence and pathophysiology behind the appearance of SPSS in liver cirrhosis, as well as the complications derived from its formation and its management. The role of SPSS embolization is specifically discussed, as SPSSs have been assessed as a therapeutic target, mainly for patients with recurrent/persistent hepatic encephalopathy and preserved liver function. Furthermore, different aspects of the role of SPSS in liver transplantation, as well as in candidates for transjugular intrahepatic portosystemic shunt are reviewed. In these settings, SPSS occlusion has been proposed to minimize possible deleterious effects, but results are so far inconclusive.

**Keywords:** collaterals, embolization, hepatic encephalopathy, liver transplant, portal hypertension, review, TIPS

Received: 9 June 2020; revised manuscript accepted: 2 September 2020.

## Introduction

Spontaneous portosystemic shunts (SPSSs) are communications among the venous portal system and the venous systemic circulation that bypass the liver.<sup>1</sup> Their presence has been related to portal hypertension (PH).<sup>2</sup> However, many questions regarding their prevalence, pathophysiology and repercussion in liver disease have not been completely elucidated.

Hepatic encephalopathy (HE) has been strongly linked with SPSS.<sup>3–5</sup> This severe complication implies hospitalizations, high morbidity and mortality and detriment in quality of life among patients and their relatives.<sup>6,7</sup> The generation of nitrogenous-containing products in the gut, rich in ammonia, and the decrease in the cleaning function in liver cirrhosis are involved in its pathophysiology.<sup>8</sup> With the presence of SPSSs, a direct bypass effect is added, amplifying the pass of toxins and the accumulation of ammonia.<sup>9</sup>

The close relation between SPSSs and HE is also reflected in the definition of HE: “Hepatic encephalopathy is a brain dysfunction caused by liver insufficiency and/or portosystemic shunt”.<sup>10,11</sup> Either persistent or recurrent HE has been linked to the presence of shunts in many studies. Moreover, the acquired experience with surgical shunts during the last century and lately with transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) has allowed achieving important knowledge in HE pathophysiology that is also applicable to SPSSs.<sup>12</sup>

In recent years, patients with cirrhosis have an easier and widespread access to noninvasive imaging techniques, not only ultrasound, but also abdominal contrast-enhanced computerized tomography (CT) or magnetic resonance (MR) imaging, which have facilitated the diagnosis of SPSSs.<sup>13</sup> At the same time, SPSSs have been considered as a therapeutic target to reverse difficult

Correspondence to:  
**Macarena Simón-Talero**  
Liver Unit, Department  
of Internal Medicine,  
Hospital Universitari Vall  
d’Hebron, Vall d’Hebron  
Institut de Recerca (VHIR),  
Vall d’Hebron Barcelona  
Hospital Campus,  
Universitat Autònoma  
de Barcelona, Pg. Vall  
d’Hebron, 119-129,  
Barcelona, 08035, Spain  
Centro de Investigación  
Biomédica en Red de  
Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas, CIBERehd,  
Instituto de Salud Carlos  
III, Madrid, Spain  
[msimon@vhebron.net](mailto:msimon@vhebron.net)

**Judit Vidal-González**  
Liver Unit, Department  
of Internal Medicine,  
Hospital Universitari Vall  
d’Hebron, Vall d’Hebron  
Institut de Recerca (VHIR),  
Vall d’Hebron Barcelona  
Hospital Campus,  
Universitat Autònoma de  
Barcelona, Barcelona,  
Spain

**Sergi Quiroga**  
Radiology Department,  
Hospital Universitari Vall  
d’Hebron, Vall d’Hebron  
Barcelona Hospital  
Campus, Barcelona, Spain

**Joan Genescà**  
Liver Unit, Department  
of Internal Medicine,  
Hospital Universitari Vall  
d’Hebron, Vall d’Hebron  
Institut de Recerca (VHIR),  
Vall d’Hebron Barcelona  
Hospital Campus,  
Universitat Autònoma de  
Barcelona, Barcelona,  
Spain

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

cases of HE.<sup>14</sup> More recently, special situations, as liver transplant (LT) or a broader TIPS indication, have posed new challenges, in which the role of SPSSs will have to be defined.

The aim of this review is to provide a comprehensive revision of the role of SPSSs in cirrhotic patients, focused on clinical aspects and current therapeutic management.

### SPSS prevalence in liver cirrhosis

How the prevalence of SPSSs has been evaluated has changed over time. The initial postmortem studies<sup>15,16</sup> were followed by diagnostic techniques, such as splenoportography, angiography or percutaneous transhepatic portography.<sup>17</sup> These procedures were replaced by current noninvasive imaging techniques, such as Doppler ultrasound, contrast-enhanced CT or MR imaging.<sup>13</sup>

However, assessing the true prevalence of SPSSs is still a matter of discussion; most studies are retrospective and include small samples of patients, not always comparable in liver function or even basal liver disease. The different diagnostic methods used over time or technical improvements in a specific method make comparisons among studies difficult.<sup>18</sup> Doppler ultrasound provides useful information about the presence and direction of portal flow or flow within a shunt.<sup>19</sup> Nevertheless, it is operator-dependent and may under-diagnose deeper collaterals.<sup>20</sup> By contrast, CT and MR provide cross-sectional imaging, which allows observing the whole portal system.<sup>13</sup> Currently, contrast-enhanced abdominal CT seems the most appropriate imaging technique for searching shunts, considering availability, costs, information provided and the possibility of performing a three-dimensional reconstruction.<sup>21</sup> MR imaging is as accurate as CT<sup>22</sup> but is more expensive and might be less available.<sup>23</sup>

Even the definition of a SPSS is not always comparable, as some studies considered gastroesophageal varices (GEVs) as a type of SPSS<sup>24</sup> and others exclude varices from the classification.<sup>25,26</sup> With these limitations, the largest series available performed by ultrasound estimate the global percentage of SPSSs between 34% and 42%.<sup>27–31</sup> There are fewer studies carried out with enhanced CT or MR imaging with data about general prevalence (Table 1).<sup>25,32,33</sup> Aucejo *et al.* identified 12% of SPSSs in a cohort of 127 patients with

cirrhosis evaluated for LT.<sup>32</sup> A more recent study, conducted by the Baveno VI Cooperation Group, consisted of an international multicenter collaboration that evaluated 1729 patients with liver cirrhosis.<sup>25</sup> SPSSs were present in 60% of the sample and half of them (488 patients, 28% from the total) were classified as large SPSSs, with a pre-established cutoff of 8 mm. This value was chosen considering the smallest symptomatic embolized shunt reported in the literature.<sup>34</sup> In this broad cohort, more than one-third of patients with large SPSSs had also small SPSSs, and 9% had more than one large SPSS.<sup>25</sup> Other authors have also identified more than one SPSS in 22–25% of their sample.<sup>27,31</sup> Rodriguez *et al.* provided recent data from a cohort of 326 patients with cirrhosis and candidates for LT in which a high rate of SPSS was found (almost 80%), with a slight predominance of small SPSSs (46% from the total) over large SPSSs (35%).<sup>33</sup>

Many studies have evaluated the type of shunt detected,<sup>25,27–29,32,35,43</sup> and most of them have focused on the identification of a specific type of SPSS (Table 1).<sup>30,31,36–42,44,46</sup> Paraumbilical vein shunt was the most frequently reported SPSS, found in up to 43% of patients<sup>30,31,35–38,47</sup> and even 59% when combined with other SPSSs.<sup>39</sup> Despite the high prevalence, its classical advanced form as caput medusa is rarely seen.<sup>48</sup> The left renal vein is frequently involved in portosystemic collateral drainage: splenorenal (10–23%) and gastrosplenic shunts (5–11%) were also frequently described.<sup>28,32,40,42–44</sup> By contrast, splenorenal shunt was the most frequent large SPSS found in the Baveno VI Cooperation Group cohort.<sup>25</sup> Mesenteric collaterals from superior and inferior mesenteric veins are also present in many series in a lower percentage.<sup>25,32,35,43</sup> Intrahepatic SPSSs are rare and very infrequently reported<sup>49</sup> (Figures 1 and 2).

According to the anatomical drainage, different theoretical classifications have been proposed<sup>1,43,50</sup> depending on its situation (left-sided shunt, including gastrosplenic and splenorenal shunt, and right- or central-sided shunt, which includes paraumbilical shunts),<sup>17,51</sup> or according to the manner the shunt reaches its drainage in the renal vein (named direct splenorenal shunts in the left subfrenic compartment or indirect splenorenal shunt, also called gastrosplenic shunts).<sup>47</sup> This information has special interest in the surgical approach of LT.

**Table 1.** Prevalence and types of SPSSs.

Reference	Imaging test	Number of patients evaluated	Prevalence of SPSS number (percentage)	Type of SPSS number (percentage from the total sample, unless specified)
Cho <i>et al.</i> <sup>35</sup>	CT	60	NA	- Coronary venous: 48 (80) - Paraumbilical: 26 (43) - Abdominal wall: 18 (30) - Perisplenic: 18 (30) - Mesenteric: 6 (10) - Splenorenal: 6 (10) - Gastrorenal: 4 (7)
Sacerdoti <i>et al.</i> <sup>36</sup>	DUS	184	NA	- Paraumbilical: 62 (33.7)
Von Herbay <i>et al.</i> <sup>27</sup>	DUS	109	41 (38)	- Splenorenal: 16 (15) - Paraumbilical: 8 (9) - Gastric: 2 (2) - Combinations (>1 SPSS): 9 (8) - Others: 5 (5) - Without SPSS: 68 (62)
Dömland <i>et al.</i> <sup>37</sup>	DUS	70	NA	- Paraumbilical: 16 (23)
Chen <i>et al.</i> <sup>38</sup>	DUS	254	NA	- Paraumbilical: 28 (11.1)
Del Piccolo <i>et al.</i> <sup>39</sup>	DUS	95	NA	- Paraumbilical: 56 (59) - Alone: 31 (33) - Combination: 25 (26)
Berzigotti <i>et al.</i> <sup>30</sup>	DUS	126	42 (33.3)	- Paraumbilical: 23 (18.2) - Splenorenal: 13 (10.3) - Left Gastric Vein: 11 (8.7) - Others: 5 (3.9)
Aucejo <i>et al.</i> <sup>32</sup>	CT	127	16 (12.6)	- Splenorenal: 12 (9.4) - Coronary: 2 (1.6) - IMV cava: 1 (0.8) - Others: 1 (0.8)
Zardi <i>et al.</i> <sup>28</sup>	DUS	326	130 (39.9)	- Splenorenal: 45 (13.8) - Left gastric vein: 36 (11) - Combination: 25 (7.7) - Paraumbilical: 24 (7.4) - Without SPSS: 196 (60.1)
Tarantino <i>et al.</i> <sup>40</sup>	DUS	81	NA	- Splenorenal: 15 (18.5)
Berzigotti <i>et al.</i> <sup>31</sup>	DUS	86	36 (42)	- Paraumbilical: 17 (19.8) - Left gastric vein: 15 (17.4) - Splenorenal: 6 (10.0) - Short gastric vein: 5 (5.8)
Kondo <i>et al.</i> <sup>41</sup>	DUS	181	NA	- Paraumbilical: 47 (26)
Maruyama <i>et al.</i> <sup>42</sup>	DUS	162	NA	- Splenorenal: 30 (18.5) - Short gastric vein: 17 (10.5)
Achiwa <i>et al.</i> <sup>43</sup>	CT	451	NA	- Splenorenal: 50 (11.1) - Gastrorenal: 23 (5.8) - Paraumbilical: 8 (1.8) - Mesocaval: 3 (0.7) - Others: 2 (0.4)

*(Continued)*

Table 1. (Continued)

Reference	Imaging test	Number of patients evaluated	Prevalence of SPSS number (percentage)	Type of SPSS number (percentage from the total sample, unless specified)
Simón-Talero <i>et al.</i> <sup>25</sup>	CT (1630) MRI (99)	1729	1036 (60) - Large SPSS: 488 (28%) - Small SPSS: 548 (32%) - Without SPSS: 693 (40%)	Large SPSS: - Splenorenal: 224 (46) <sup>a</sup> - Paraumbilical: 132 (27) <sup>a</sup> - Gastrorenal: 44 (9) <sup>a</sup> - Mesocaval: 25 (5) <sup>a</sup> - IMV cava: 20 (4) <sup>a</sup> - Others: 35 (7) <sup>a</sup> Small SPSS: - Paraumbilical: 296 (54) <sup>b</sup> - Splenorenal: 99 (18) <sup>b</sup> - Gastrorenal: 83 (15) <sup>b</sup> - Mesocaval: 44 (8) <sup>b</sup> - IMV cava: 3 (0.5) <sup>b</sup> - Others: 20 (3.5) <sup>b</sup>
Lipinski <i>et al.</i> <sup>29</sup>	DUS	982	338 (34)	- Paraumbilical: 232 (68.6) <sup>c</sup> - Splenorenal: 55 (16) <sup>c</sup> - Mesenteric: 24 (7) <sup>c</sup> - Combination: 27 (8) <sup>c</sup>
Saks <i>et al.</i> <sup>44</sup>	CT	741	NA	- Splenorenal: 173 (23)
Gómez-Gavara <i>et al.</i> <sup>45</sup>	CT MRI	429	75 (17.5) <sup>d</sup>	- Splenorenal: 40 (60.6) <sup>c</sup> - Left gastric: 16 (24.2) <sup>c</sup> - Mesenterico-iliac: 10 (15.1) <sup>c</sup>
Rodríguez <i>et al.</i> <sup>33</sup>	CT/MRI	326	263 (80.7%) - Large SPSS: 113 (35%) - Small SPSS: 150 (46%) - Without SPSS: 63 (19%)	

CT, computed tomography; DUS, Doppler ultrasound; IMV, inferior mesenteric vein; MRI, magnetic resonance imaging; NA, data not available and not possible to calculate with the data provided; PVT, portal vein thrombosis; SPSS, spontaneous portosystemic shunt.

<sup>a</sup>Percentage from the total of Large SPSS.

<sup>b</sup>Percentage from the total of Small SPSS.

<sup>c</sup>Percentage from the total of SPSS.

<sup>d</sup>9 patients with SPSS were excluded due to extent PVT and type of SPSS is not mentioned.

A specific relationship between etiology and the type of shunt has been suggested. In some series, it was observed that paraumbilical veins were more frequent among alcohol-related cirrhosis than in viral hepatitis.<sup>25,29,38</sup> These results, however, are not consistent in all studies and should be confirmed. Hepatocellular carcinoma has also been related to SPSSs with inconclusive and contradictory results.<sup>29,33,40</sup>

### Pathophysiology

The development of collaterals is directly linked to the presence of PH; SPSSs are formed as a compensatory mechanism, in an attempt to decompress the portal venous system. Collaterals

appear after reopening closed embryonic venous channels that communicate venous portal flow with the systemic circulation, bypassing the liver. Moreover, there are evidences supporting that SPSSs are not only developed from pre-existing vascular channels, but also as new vessels formed in a process of neoangiogenesis.<sup>52,53</sup>

An explanatory model for the compensatory mechanism and development of SPSSs has been proposed, equating it to an electrical circuit.<sup>54</sup> The authors rely on Ohm's law to propose two variables involved. The increase in portal venous pressure (PVP) and the decrease in shunt resistance (SR), defining the shunt flow as PVP/SR. When PVP has a significant increase as a consequence of



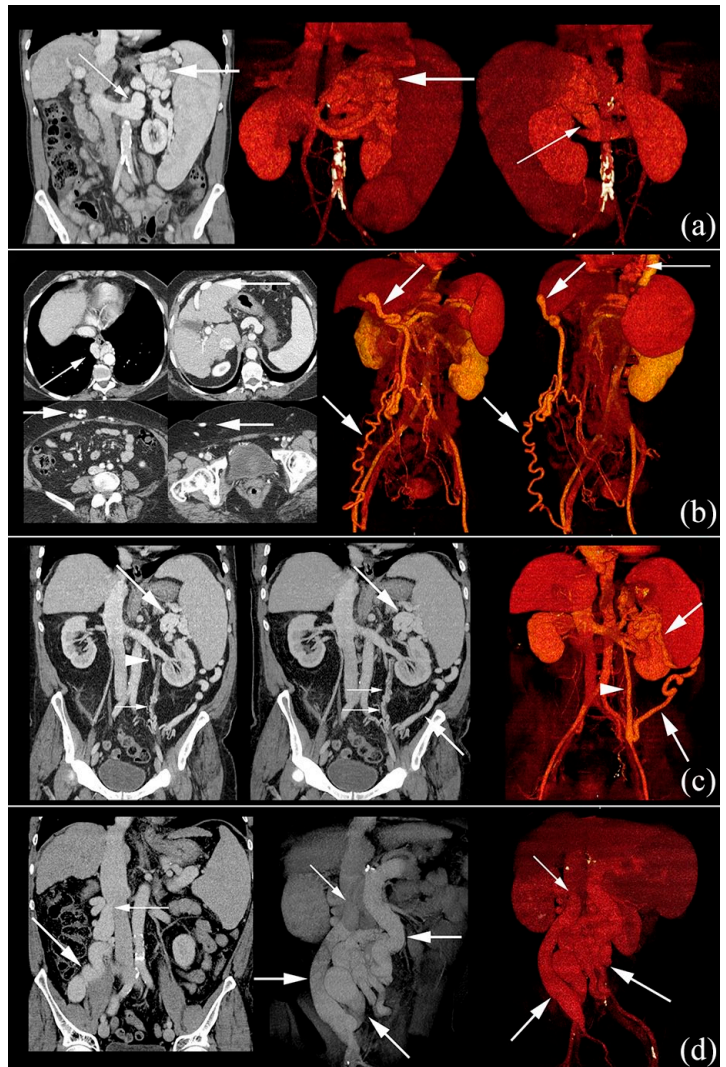
liver cirrhosis, shunt flow rises. In the same way, if SR decreases, shunt flow would increment, as it occurs in aneurysmal dilations of the vascular channels. Secondly to these events, PVP and portal blood flow would be reduced, due to the circuit bypass created by the shunts. This model has therapeutic implications; the increase of PVP after SPSS occlusion should be taken into consideration when an embolization is been planned, as PVP could increase enough to open new shunts.<sup>14</sup>

The development of SPSS seems also to have implications on liver function. Kumamoto *et al.* proposed the term “portosystemic shunt syndrome” referring to a significant reduction of hepatic reserve (reflected by progression of Child–Pugh score) over 5 years, as compared with patients with cirrhosis and PH without gastrorenal shunts.<sup>55</sup> Saad *et al.* based on this concept, described a complete syndrome with clinical manifestations and imaging findings<sup>56</sup> that developed in three phases: (1) early stage, characterized by few episodes of HE and relatively well-preserved liver function; (2) late stage, in which overt HE is more frequent and liver function starts to deteriorate; radiological signs include incipient liver atrophy, disappearance of portal branches and the possibility of portal thrombosis; in the main portal vein, the hepatopetal flow becomes sluggish; and (3) end stage, in which HE is markedly disabling, the patient has advanced liver failure and portal thrombosis or liver atrophy are easier to find; portal flow can reverse and become hepatofugal. Thus, despite the fact that a SPSS is initially a compensatory mechanism, as PH progresses, the shunt increases in size, worsening the bypass effect and contributing to the deterioration of liver function.<sup>57</sup>

Paraumbilical shunts deserve a special mention. Their development occurs due to the expansion of paraumbilical veins, normally collapsed, located at the falciform ligament. When they are the only SPSS present, significant blood volume circulates through the portal vein with hepatopetal direction.<sup>37,57</sup> However, these characteristics do not imply an effective portal perfusion and do not confer a protective role: as other SPSSs, paraumbilical veins are specially identified as liver function deteriorates.<sup>36–38</sup>

### Clinical studies and complications related to SPSS

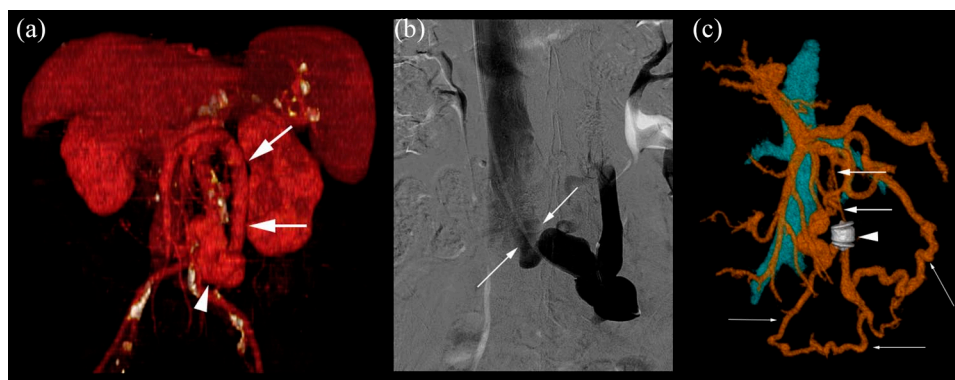
The relation between PH complications and SPSS has been considered in many clinical



**Figure 1.** Contrast-enhanced CTs of different SPSS.

(a) Gastrorenal shunt (thin arrows). Thick arrows: varices of coronary vein. Coronal image and two volume rendering images. (b) Paraumbilical shunt that drain through collaterals (thick arrows) to the right common femoral vein. Thin arrows: paraesophageal varices. Four axial images and two volume rendering images. (c) Splenorenal shunt (thick arrows) that communicates with left renal vein through left gonadal vein (arrowhead). Secondary peri-ureteral collaterals (thin arrows). Coronal image, maximum intensity projection coronal image and volume rendering image. (d) Mesocaval shunt (thick arrows), from SMV to IVC (thin arrows) through right gonadal vein. Coronal image and two volume rendering images. CT: computed tomography; IVC, inferior vena cava; SMV, superior mesenteric vein; SPSS, spontaneous portosystemic shunt.

studies, with different conclusions (Table 2). On one hand, the presence of SPSS has been linked to an increase of PH-related complications, such as ascites or GEVs.<sup>3,25,30,31,58</sup> By contrast, a protective effect has also been proposed. A decrease in the rate of ascites, varices and gastrointestinal bleeding (GIB) in patients with large SPSSs has been described, especially in those cases with



**Figure 2.** Embolization of SPSS from IMV to IVC.

(a) Dilated IMV (arrows) and large shunt (arrowhead), that drains to IVC. Volume rendering image. (b) Contrast-enhanced shunt during the angiographic procedure, showing the drainage of the collateral from IMV to IVC. Angiography image (digital subtraction). (c) After the embolization with Amplatzer (arrowhead), distal diameter of IMV was reduced (thick arrows). New collaterals through left colic vein (thin arrows) to IVC were developed. Volume rendering image. CT: computed tomography; IVC, inferior vena cava; IMV, inferior mesenteric vein; SPSS, spontaneous portosystemic shunt.

HE.<sup>59,60</sup> Onishi *et al.* showed that patients with splenorenal or gastrosplenic shunts and HE presented fewer esophageal varices (EVs) and a reduced incidence of episodes of GIB.<sup>59</sup> Takashi *et al.* also found a protective effect, with a low percentage of EVs in patients with shunts and HE.<sup>60</sup> In a case-control study performed by Riggio *et al.*, patients with SPSSs had fewer EVs and ascites, supporting a protective and compensatory mechanism.<sup>5</sup> Tarantino *et al.* showed that patients without SPSSs had a higher rate of large EVs.<sup>40</sup> Finally, Saks *et al.* identified a higher percentage of EVs, but a lower probability of ascites.<sup>44</sup>

These results, however, contrast with other studies,<sup>3,25,27–31,36,41,42,58</sup> in which patients with SPSSs presented, in addition to HE, signs of clinically significant portal hypertension as varices or ascites. In the cohort provided by Aseni *et al.* the whole group with SPSSs had GIVs, with a rate of bleeding of 60%.<sup>58</sup> Berzigotti *et al.* showed that the appearance of SPSSs had a correlation with the development or worsening of GEVs.<sup>30</sup> In another study performed by the same group, 89% of patients with cirrhosis and SPSSs had an hepatic venous pressure gradient (HVPG) higher than 16 mmHg, which was linked to an increased risk of complications and death.<sup>31</sup> Park *et al.* also found high HVPG in patients with GEVs and SPSSs (gastrosplenic and/or splenorenal shunts), without detecting differences with the group without SPSSs ( $18.3 \pm 5.8$  versus  $17.0 \pm 8.1$  mmHg, respectively).<sup>61</sup> In the large clinical study driven by the Baveno VI Cooperation Group, patients with

SPSSs more often had HE, variceal bleeding, ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome.<sup>25</sup> These differences were especially significant in patients with preserved liver function, that is, patients with a Model for End-stage Liver Disease (MELD) score of 6–9 or Child–Pugh A.

Some reports have highlighted an association between a specific type of collateral and different complications. For varices, different drainage has been proposed according to GEVs (or EVs) or gastric varices (GVs) alone: EVs/GEVs are commonly supplied from the coronary/left gastric vein; GV alone are frequently supplied from the short or posterior gastric veins, and are closely linked to gastrosplenic shunts,<sup>62</sup> also suggesting a PH-related mechanism. Paraumbilical veins have been related to a lower risk of GIB, considering its hemodynamical effect (potentially less splenomegaly, smaller portal diameter, hepatopetal portal vein flow with high velocity);<sup>28</sup> however, these results have not been sustained by other groups.<sup>25,58</sup> Lipinski *et al.* found a specific relationship between paraumbilical shunt and ascites,<sup>29</sup> not described in other cohorts.

These contradictory findings are probably explained due to the cross-sectional nature of most studies, which has hindered the interpretation of the results. Liver cirrhosis is a dynamic disease with different stages and compensatory mechanisms, difficult to understand in a static moment. As explained, SPSSs participate as part



**Table 2.** Relation between SPSS and decompensating events (GEV, ascites and HE), and liver function. Studies in which percentage of GEV, GIB, presence of ascites, HE or liver function are mentioned, are detailed on the table.

REF	Gastroesophageal varices	Gastrointestinal Bleeding	Ascites	Hepatic Encephalopathy	Liver Function
Lam <sup>3</sup> Dig Dis Sci 1981	SPSS: 95% No-SPSS: NA	No differences		No differences	
Takashi <sup>4</sup> J Hepatol 1985	Lower % in SPSS + HE vs SPSS without HE (14% vs 92%)**			Not available (case- control study)	No differences
Onishi <sup>59</sup> Am J Gastroenterol 1986	EV: Lower % in SPSS + HE vs SPSS without HE or no-SPSS (45%; 87%; 97%)* GV: Lower % in SPSS without HE (27%; 7%, 30%)* <sup>5</sup>	No differences	No differences	SPSS: 46% No-SPSS: Not valuable (pre-defined inclusion criteria)	SPSS + HE: Worse albumin and bilirubin than no-SPSS*
Sacerdoti <sup>36</sup> Hepatology 1995	No differences		Higher % in SPSS vs no-SPSS (61.3% vs 37.7%)*		SPSS: Worse Child-Pugh (8.6 ± 2.2 vs 7.4 ± 1.7)***
Von Herbay <sup>27</sup> J Clin Ultrasound 2000	Higher % in SPSS vs no-SPSS (93% vs 66%)**		Higher % in SPSS vs no-SPSS (61% vs 32%)**		SPSS: Lower % in Child-Pugh A vs B/C (27%; 46%; 44%)*
Dömland <sup>37</sup> Ultraschall Med 2000					SPSS: Lower % in Child-Pugh A vs B* vs C** (6.3%; 25.9%; 33.3%)
Chen <sup>39</sup> AJR 2002					SPSS: Lower % in Child-Pugh A vs B*** vs C*** (2.4%; 11.3%; 22.6%)
Del Piccolo <sup>39</sup> Metab Brain Dis 2002				Higher risk with low effective portal flow: - altered neuropsychological test (60% vs 40%)* - altered EEG (63% vs 37%)*	
Riggio <sup>5</sup> Hepatology 2005	Lower % of large EV among HE vs no-HE (7% vs 42%)*		Lower % of ascites among HE vs no-HE (21% vs 78%)**		
Berzigotti <sup>30</sup> Digest Liver Dis 2008	No differences at baseline. Higher formation of VE in new SPSS over time (56.2% vs 22.2%)* Higher progression in new SPSS (52.9% vs 30.6%)*		SPSS: Higher % of ascites (35.7% vs 14.3%)**		SPSS: Higher Child-Pugh vs no-SPSS (7.6 ± 1.8 vs 6.0 ± 1.3)***
Zardi <sup>28</sup> J Gastroenterol 2009	Higher % in SPSS vs no-SPSS (64% vs 53%)*				SPSS: Lower % in Child-Pugh A vs Child B/C***
Tarantino <sup>40</sup> BMC Gastroenterology 2009	Lower % of large EV in SPSS vs no-SPSS (7% vs 45%)**		No differences	No differences	No differences
Berzigotti <sup>31</sup> J Gastroenterol 2011	Higher % in SPSS vs no-SPSS (52% vs 9%)**				
Kondo <sup>41</sup> J Clin Gastroenterol 2014	Higher % in SPSS vs no-SPSS (75% vs 46%)**		No differences at baseline Higher % in SPSS over time (33.3% vs 2.9%)*	No differences	No differences

(Continued)

Table 2. (Continued)

REF	Gastroesophageal varices	Gastrointestinal Bleeding	Ascites	Hepatic Encephalopathy	Liver Function
Maruyama <sup>42</sup> Scand J Gastroenterol 2015	EV: No differences GV: Higher % in SGV vs SRS and no-SPSS (100%; 0%; 14.8%)	No differences	No differences	No differences	No differences
Qi <sup>46</sup> Med Sci Monit 2017	No differences	No differences		No differences	SPSS: Worse Child-Pugh and MELD
Simón-Talero <sup>25</sup> Gastroenterology 2018	GEV: Higher % in large and small SPSS vs no-SPSS (EV:71%;71%;59%)* (GV: 10%; 7%;4%)*	Higher GIB in large and small SPSS vs no-SPSS (25%;26%,11%)*	Higher % in large and small SPSS vs no-SPSS (57%; 55%; 32%)*	Higher % in Large- SPSS > Small SPSS > no- SPSS (32%,19%;8%)*	SPSS: Worse Child-Pugh and MELD (Large- SPSS > Small SPSS > no-SPSS (13;11;9)*)
Lipinski <sup>29</sup> Scand J Gastroenterol 2018	Higher % in SPSS (60-65% vs 50-55%)*	No differences	No differences	Higher % in SPSS (25-30% vs 10-15%)*	SPSS: Worse Child- Pugh* and MELD vs no-SPSS (15; 13)*)
Saks <sup>44</sup> Hepatology Communications 2018	No differences		Lower % in SPSS vs no-SPSS (43% vs 59%)*	No differences	No differences in MELD score

\* <0.05; \*\* <0.01; \*\*\* <0.001; \$: unknown-p value; EV: Esophageal varices; GV: Gastric varices; GEV: Gastroesophageal varices; HE: Hepatic encephalopathy; MELD: Model for End Stage Liver Disease; SGV: Short Gastric Veins; SPSS: Spontaneous portosystemic shunt; SRS: Splenorenal shunt.

of the compensatory measures, initially reducing PVP and decreasing the number of PH-related complications. As the disease advances, SPSSs may be insufficient, and not only fail to decrease PVP, but also contribute to reduce liver perfusion, worsening liver failure.<sup>57,63</sup>

This hypothesis is reinforced by the fact that patients with SPSSs showed worse liver function in many studies (assessed both Child–Pugh class and MELD score).<sup>25,27–29,36–38,42</sup> In the largest published cohort previously mentioned, patients with large SPSSs had higher Child–Pugh and MELD score than those with small collaterals, and both had worse liver function than patients without shunts.<sup>25</sup>

### Hepatic encephalopathy

The relation between HE and the presence of shunts is well known. Moreover, in recent decades, surgical shunts and, more recently, TIPS placement have allowed acquiring a wide experience in HE.<sup>64,65</sup> Previous reports have observed that 46–71% of patients with recurrent and/or persistent HE showed large SPSSs at radiological examination.<sup>5,59</sup> In the case–control study performed by Riggio *et al.* with 28 patients, large SPSSs were identified in 71% of patients with

chronic HE, while only 14% of the group without HE presented SPSSs.<sup>5</sup> Similarly to TIPSs, a relation between SPSS size and HE has been observed.<sup>25,33,66</sup> In the recent work by Praktikno *et al.* large SPSSs, classified according to the total shunt area, had higher risk of developing HE and higher ammonia levels.<sup>66</sup>

In addition to size, the presence of hepatofugal blood flow in SPSSs is also an important component for developing HE.<sup>59</sup> Both size and hepatofugal flow support the bypass mechanism in which blood flow circulating through SPSSs, carrying neurotoxins from intestine, bypasses the liver.<sup>67</sup> Some studies have suggested that paraumbilical shunts, responsible for hepatopetal flow in the portal vein, do not influence HE.<sup>4,28</sup> However, larger series have provided evidence against this hypothesis, with the same rate of HE complications than other SPSSs,<sup>25,68</sup> supporting the concept of “ineffective portal flow”.<sup>39</sup>

As a result of these mechanisms, patients with cirrhosis and SPSSs can develop HE with a relatively preserved liver function and have less identifiable precipitating events.<sup>3</sup> In this setting, the SPSS would act as a facilitating factor. Nevertheless, the presence of SPSSs alone is not enough for explaining the development of HE; in patients with

noncirrhotic portal hypertension who develop portosystemic collaterals, in whom liver function is preserved, HE is rarely seen.<sup>69</sup> HE is driven by the accumulation of those neurotoxins due to liver disease and aggravated by SPSSs.<sup>67,70</sup>

Therefore, large SPSSs should be investigated in patients with HE, especially in recurrent or persistent episodes despite relatively well-preserved liver function.<sup>10,11</sup> Also, a high rate of covert HE has recently been reported among these patients, associated with a significant risk of developing overt HE.<sup>71</sup> For the diagnosis of SPSS, a high index of suspicion is needed, as abdominal CT is not routinely performed in cirrhotic patients and abdominal ultrasound could not identify deep SPSSs.<sup>72</sup>

There is a special form of HE with cerebellar and extrapyramidal symptoms called hepatocerebral syndrome or cirrhosis-related Parkinsonism, in which large SPSSs are frequently identified.<sup>73</sup> In this condition, T1 hyperintensity in basal ganglia due to manganese deposition is commonly described in cerebral MR imaging, suggesting a mechanism of toxicity.<sup>74</sup> This clinical presentation does not respond to classical ammonia-lowering treatments,<sup>75</sup> and neither has the effect of levodopa been well established.<sup>76</sup> Nevertheless, shunt occlusion (discussed in next section) and LT have been suggested as therapeutic options,<sup>77</sup> provided that other etiologies are excluded. Hepatic myelopathy is a very infrequent type of HE, characterized by progressive spastic paraparesis and hyper-reflexia.<sup>10,11</sup> that has been related to long-standing shunts in most of the cases, up to 85%.<sup>78</sup> Its management includes, with limited experience, LT, which can achieve an improvement in symptoms especially in earlier stages.<sup>79,80</sup>

The importance of identifying SPSSs rests in the possibility of improving measures against HE.<sup>10,11</sup> These patients may benefit from intensive management and closer follow-up, optimizing treatment (with nonabsorbable disaccharides and also considering the addition of antibiotics as rifaximin) and providing recommendations about avoiding precipitating events (as constipation, use of sedative drugs, diuretic treatment overuse, and early identification and treatment of infections).<sup>70,81</sup> If despite these measures, recurrent or persistent HE is maintained, second-line more-invasive management should be considered.<sup>82</sup> These approaches will be developed in the next section.

## Embolization

Interventional radiology embolization is a useful technique for the management of PH-related complications of SPSSs, especially gastrosplenic shunts with associated GV.<sup>1</sup> Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO) is an effective method to control GV bleeding, frequently used in Asia.<sup>13</sup> It has also showed effectiveness as treatment of HE associated with GVs.<sup>83</sup> However, the secondary increase in PVP can worsen other PH-related complications, as EVs or ascites. Moreover, the sclerosing material could also produce secondary effects, as pulmonary edema or portal vein thrombosis.<sup>51</sup> Other techniques as coil-assisted retrograde transvenous obliteration (CARTO) or vascular plug-assisted transvenous obliteration (PARTO) have been developed, providing the same results with less secondary effects.<sup>84,85</sup>

Regarding HE, the presence of shunts not only justifies the refractivity to treatment but also provides a therapeutic target.<sup>86</sup> However, the possibility of increasing PH after embolization, as well as causing procedure-related complications, should be carefully considered.

In the last 40 years many publications have provided experience in SPSS embolization in HE. Initially, the level of evidence was limited to case reports and short series, even with contradictory results. However, in the past decade, larger series have been reported, and have allowed obtaining homogeneous conclusions.<sup>68,87–91</sup> It has been proved that embolizing shunts to treat refractory HE is both efficient and safe, in well-selected patients (Table 3). Three months after embolization, around 60% of patients remain free of neurological symptoms<sup>68</sup> and a high percentage remain free of HE at 1–2 years (49–55%).<sup>68,87,88</sup> Late recurrences are probably related to development of new collaterals or recanalization of previously closed ones.<sup>14</sup>

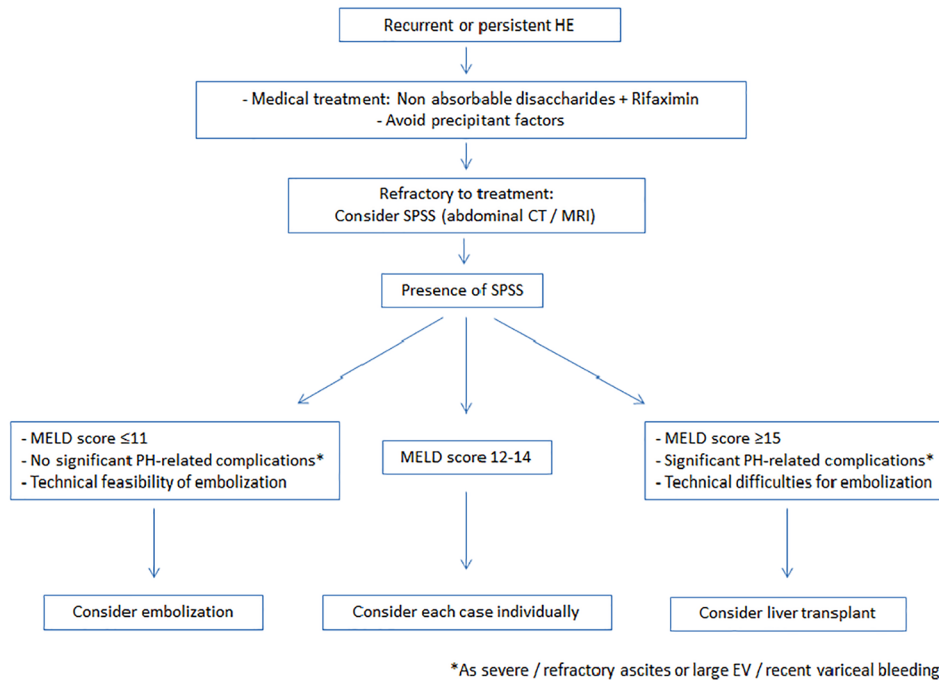
Severe procedure-related complications, including thrombosis, or aggravation of PH-related features such as GIB or ascites, have not been observed in a significant proportion (Table 3). In the different series published, patients were carefully selected before the procedure. Patients with severe/refractory ascites or large GEVs were not considered as candidates to embolization. MELD score pre-embolization has been identified as a good predictor of outcomes, with a range of

**Table 3.** Efficacy and safety in SPSS embolization. Main results from recent studies that evaluate efficacy and safety of embolization.

Reference	n	SPSS	Embolization (access, material and technique)	Efficacy/Safety
Laleman <i>et al.</i> <sup>68</sup>	37	Splenorenal: 20 Paraumbilical: 9 Mesocaval: 7 Mesorenal: 1	Percutaneous (paraumbilical); transhepatic (the others) Material: coils (59%), Amplatzer plugs (35%), matrix or a combination	% free of HE: - Short-term (100 days): 59.4%* - Long-term (2 years): 48.6%* - Procedure-related complications: 7 mild/1 capsular bleeding - Long-term: De novo EV: 2 (1 small, 1 large) GEV: no significant increase EV bleeding: 1 nonfatal at 55 months Ascites: no significant differences PVT: 4 (11%; 1 in PV, 3 in one branch)
Lynn <i>et al.</i> <sup>87</sup>	20	Splenorenal: 12	Transhepatic (25%), also right femoral, internal jugular, paraumbilical, right axillary. Material: coils (75%), Amplatzer plugs (20%) or combination	% HE with sustained improvement - Short-term (1–4 months): 100%** - Long-term (6–12 months): 92%** - Procedure-related complications: 10% 1 mild/1 bacterial cholangitis - Long-term (12 months): De novo EV: 1 (small) Ascites (new or worsening): 6 (4 paracentesis)
An <i>et al.</i> <sup>88</sup>	17	Splenorenal: 14 Paraumbilical: 3	Percutaneous (paraumbilical); femoral (splenorenal) Material: Amplatzer plugs, coils combined with gelatin sponges	Recurrence of OHE for 2 years: 39.9% (embolized) versus 79.9% (control)* - No serious procedure-related complications - Long-term: MELD ≤ 15 and no HCC Ascites: mild 3 (18%) EV (small-sized new or worsened): 3 (18%) No GIB No PVT
Naeshiro <i>et al.</i> <sup>89</sup>	14	Splenorenal: 3 Gastrorenal: 4 Mesocaval: 5 Portocaval: 2	Percutaneous Material: EOI, coils and NBCA (B-RTO or CARTO)	HE disappearance in 1–2 weeks: 93% - No serious procedure-related complications - Long-term: EV: worsening at 3 months (21%) EV: worsening at 24 months (29%) GIB: 14%
Inoue <i>et al.</i> <sup>90</sup>	19	Splenorenal: 19	EOI, coil and NBCA (B-RTO)	HE improvement: 100%* - No serious procedure-related complications - Long term: ascites: 21%
Philips <i>et al.</i> <sup>91</sup>	21	Splenorenal: 17 Mesocaval: 7 plus others	Transjugular (71%), transhepatic (19%), transfemoral (4.8%) CARTO, PARTO, B-RTO or a combination	HE improvement: - Short-term follow up: 71%* - Long-term: 23% Serious procedure-related complications: 1 hemoperitoneum with multiple organ failure - Long-term: EV: No significant increase GIB: 1 nonfatal, controlled with band ligation (122 days post-occlusion). Ascites: no significant increase

B-RTO, balloon-occluded retrograde transvenous obliteration; CARTO, coil-assisted retrograde transvenous obliteration; EOI, ethanolamine oleate with iopaminol; EV, esophageal varices; GEV, gastroesophageal varices; GIB, gastrointestinal bleeding; HE, hepatic encephalopathy; HCC, hepatocellular carcinoma; NBCA, *N*-butyl cyanoacrylate; MELD, Model for End-stage Liver Disease; OHE, Overt hepatic encephalopathy; PARTO, vascular plug-assisted transvenous obliteration; PVT, portal vein thrombosis; SPSS, spontaneous portosystemic shunt.

\* $p < 0.05$ . \*\*Per-protocol analysis.



**Figure 3.** Algorithm including persistent or recurrent HE suggested management, considering SPSS embolization or liver transplant. HE, hepatic encephalopathy; SPSS, spontaneous portosystemic shunt.

cutoffs from 11 to 15; patients with higher MELD will probably not benefit from embolization<sup>68,87,88</sup> and show worse outcomes and more complications. In a recent work, low liver stiffness values measured by transient elastography, were linked with better outcomes; the cutoff used was 21.6 kPa, which correlates with clinically significant portal hypertension.<sup>92</sup>

Therefore, patients with recurrent or persistent HE secondary to SPSSs with deteriorated liver function and PH-related complications should be considered as candidates for LT. By contrast, when liver function is preserved, shunt embolization would be a recommended and less-invasive approach.<sup>82</sup> (Figure 3) Shunt embolization would avoid continuous episodes of HE in patients with good liver function that would remain for a long time on the waiting list.<sup>86</sup>

With regard to cirrhosis-related Parkinsonism, the experience is very limited, but in the same direction; Parkinsonism and HE symptoms can improve significantly after shunt embolization in carefully selected patients.<sup>91</sup> As in the previously mentioned studies, deteriorated liver function is a contraindication for this therapeutic option, with

lack of benefit and more mortality after shunt occlusion.<sup>14</sup> The limited evidence available establishes a Child–Pugh score >11 as a cutoff. In case of hepatic myelopathy, the usefulness of this technique has not been determined, due to its extremely low frequency. Currently, the experience is limited to isolated case reports, in which this alternative approach is also recommended to patients with preserved liver function.<sup>93</sup>

### Portopulmonary hypertension

SPSS are associated to other less frequent complications, such as portopulmonary hypertension (POPH). POPH is defined by hemodynamic criteria assessed by right heart catheterization in the presence of portal hypertension, with or without cirrhosis. The association between SPSSs and POPH is not completely understood. SPSS may probably increase the pulmonary flow but also facilitate the transit of substances, such as vasoactive factors, which are produced in the splanchnic circulation.<sup>94</sup> These factors skip the liver and produce vasoconstriction in the pulmonary vascular bed.<sup>95</sup> It has been shown that the frequency of shunts is similar between patients without and with POPH, including mild and moderate/severe

POPH. Nevertheless, large SPSSs are more frequently seen among the latter. Moreover, the presence of large collaterals is significantly associated with treatment failure.<sup>96</sup> In many cases, the appearance of SPSSs precedes the diagnose of POPH, therefore identifying a subgroup of patients at risk of both developing POPH and treatment failure, whom may benefit from a closer follow-up, screening and prompt treatment.

### Survival

SPSSs have been suggested as an aggravating factor for liver disease, worsening hepatic failure by decreasing blood supply.<sup>55</sup> This effect is well known in surgical and radiological shunts, and has been previously discussed as the “portosystemic shunt syndrome”.<sup>97,98</sup> In this sense, embolization of SPSSs in selected patients could offer extra benefit. Some studies indeed have pointed out a protective role of the procedure, improving liver function and even reducing mortality.<sup>55,88,90,99</sup> Ishikawa *et al.* found that patients with low basal stiffness (up to 21.6 KPa) showed an improvement of MELD sodium score and higher survival after embolization.<sup>92</sup>

In the study conducted by the Baveno VI Cooperation Group, a relevant relation between SPSSs and mortality was identified.<sup>25</sup> SPSSs were independently associated with mortality or LT, with significant differences in the group of patients with preserved liver function (MELD score of 6–9). No relation between mortality and SPSS size or anatomical type was identified. Nevertheless, Praktiknjo *et al.* recently used the sum of the cross-sectional areas of all SPSSs identified, finding that a large SPSS area (>83 mm<sup>2</sup>) was associated with worse survival.<sup>66</sup> The main interpretation of these results is that the area allows to magnify the differences between patients, and that the sum of the area is a more reliable information about the attempt to compensate PH, reflecting more clearly the real hemodynamic situation and clinical course of patients.

### SPSS and outcomes after TIPS

TIPS placement has become an established therapy for PH-related complications, including refractory ascites and acute or recurrent GEV bleeding.<sup>100–102</sup> Its main limitation is the risk of liver dysfunction and the development of HE after the procedure.<sup>64,65,98</sup> That is the reason that TIPS

placement is preferably performed in selected patients with enough hepatic reservation and if possible, without previous episodes of HE, with chronic HE being a relative contraindication.<sup>103</sup>

Saad and Darcy compared the experience of TIPS placement and B-RTO in the management of GV bleeding by evaluating the hemodynamic and liver function consequences of both techniques.<sup>104</sup> As previously mentioned, GVs alone are frequently supplied from posterior or short gastric veins through a gastrosplenic SPSSs. The authors suggest that the amount of portal blood flow diverted through the gastric shunt should be taken into account as a predictor of response. Following this argument, the possible consequences of TIPS placement in case of gastrosplenic shunt were analyzed around the so-called “throughput theory”, according to which a significant gastrosplenic shunt could act as a competing shunt. Also, the influence of the anatomical situation was proposed as the “proximity theory”, in which the location of the posterior or short gastric veins, closer to gastrosplenic shunts than to TIPSs, was introduced as another competing factor. In contrast, coronary/left gastric veins, which usually drained to EVs, have their origin in the right side of the portal circulation, closer to the portal system; this anatomical differences could explain the more effective role of TIPS in EVs.<sup>104</sup>

Although recent data suggest that rifaximin has a protective effect, reducing the risk of HE after TIPS when administered 15 days before the procedure and maintained 6 months after,<sup>105</sup> it can be insufficient in some cases. Some studies suggest that pre-existing large SPSSs increase the risk of post-TIPS HE, which diminishes when these shunts are embolized.<sup>106–109</sup> After TIPS placement, nearly one-third of SPSSs remained unchanged, although with a reduction in portal pressure. He *et al.* proposed prophylactic embolization of SPSS during TIPS, and showed that the risk of HE was similar to those without shunts [hazard ratio (HR) for HE in 5 years of 1 (TIPS) *versus* 1.38 (1.08–1.77) (TIPS + SPSS) *versus* 0.82 (0.49–1.37) (TIPS + embolization); *p*=0.029].<sup>106</sup> They also showed that these patients did not have a higher risk of rebleeding, recurrence of ascites, TIPS dysfunction or death of any cause. Similar results were obtained by Leng *et al.* in a recent study that evaluated the efficacy of TIPS combined with SPSS embolization in variceal bleeding, comparing the results and risks with patients without SPSSs.<sup>107</sup> In



this study, a control group submitted to TIPS with nonembolized SPSSs was not included. By contrast, in terms of survival, Borentain *et al.* found that concomitant SPSSs were associated not only with the appearance of HE, but also with an increased risk of early mortality after TIPS.<sup>108</sup> However, the follow-up was limited to the first 30 days after TIPS placement. More evidence is needed to obtain solid conclusions.

### SPSSs and influence after liver transplantation

The clinical impact of SPSSs in LT is still a matter of debate. Previous studies have reported that large SPSSs are associated with increased rate of complications after LT when left untouched, including primary nonfunction and dysfunction of the graft, higher risk of portal vein thrombosis and reappearance of HE.<sup>110–112</sup> These complications are thought to be driven by the diminished irrigation to the graft, as part of the flow circulates through the shunt, causing a “portal steal” phenomenon.<sup>113</sup> Thereby, SPSS ligation during LT surgery has been proposed and successful short-term outcomes reported.<sup>114</sup> However, there are concerns about procedure-related complications, such as bleeding or inferior vena cava thrombosis. In the study performed by Gómez-Gavara *et al.* consecutive patients with splenorenal shunt >1 cm were included and approximately half of them had the shunt ligated during surgery.<sup>45</sup> In the remaining patients the shunt was left in place, according to a clamping test performed during the surgery, which consisted of checking whether the hepatic portal flow improved or not after clamping the shunt. Interestingly, SPSS ligation during LT was associated not only with less post-operative morbidity, HE and portal vein thrombosis, but also with better patient and graft long-term survival during a mean follow-up of 25 months. Recently, Alland *et al.* have observed in recipients of living-donor LT that portal vein thrombosis and size of splenorenal shunt, previous to LT, were predictors of portal complications (defined as portal stenosis, thrombosis or hepatofugal flow, requiring surgical, percutaneous or medical management); in particular, portal vein thrombosis and splenorenal shunt diameter <8 mm led to a risk of portal complications of 8.3%, which increased to 16.7% when shunt diameter was 8–15 mm and to 38.5% with diameters >15 mm. The authors proposed to consider intraoperative intervention in these cases.<sup>115</sup>

Nevertheless, an association between SPSSs and more complications after LT has not always been observed. Saks *et al.* evaluated retrospectively the outcomes of patients undergoing LT with nonligated splenorenal shunts, finding that their presence was not associated with post-LT mortality or graft failure, compared with cirrhotic patients without shunts.<sup>44</sup> Despite no ligation being performed, almost half of the evaluated shunts spontaneously decreased in size after LT. In the recent study performed by Rodríguez *et al.*, in which the majority of SPSSs were not ligated (only five large SPSSs from a cohort of 263 shunts), SPSSs did not influence graft survival or patient survival, regardless of the size of the collateral and the type of graft used (cardiac-death donation or brain-death donation).<sup>33</sup>

To summarize, the management of SPSSs in LT is still controversial. Current recommendations suggest considering the ligation of SPSSs in high-risk patients with low portal venous flow or very large shunts, to avoid graft hypoperfusion, portal complications or HE. However, in small-sized grafts and technically difficult scenarios, SPSSs should not be ligated. During long-term follow-up, in case of persistence of symptomatic large SPSSs, shunt embolization could be considered, although the experience in embolization after LT is extremely limited, documented as isolated case reports.<sup>87,116</sup>

### Conclusion

In conclusion, SPSSs are very frequent in patients with cirrhosis their prevalence increases as liver function deteriorates, and represent an indirect indicator of severe PH. Furthermore, their presence has been related to worse prognosis, especially in patients with preserved liver function. SPSSs may identify a subgroup of patients with good liver function but advanced PH, thus more likely to develop complications. Large SPSSs are frequently found in patients with persistent and recurrent HE, being a useful therapeutic target in selected cases. Similarly, patients with liver cirrhosis candidates for TIPS with concomitant large SPSSs, may benefit from simultaneous embolization to avoid post-TIPS HE. Finally, the management of SPSSs in LT is still controversial, considering the ligation of large SPSSs to avoid graft hypoperfusion a possible intervention.

### Conflict of interest statement

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Judit Vidal-González is a recipient of a PFIS grant (FI19/00330) from Instituto de Salud Carlos III, Spain. Macarena Simón-Talero is a recipient of a Juan Rodés grant JR 17/00029 from Instituto de Salud Carlos III, Spain. Joan Genescà is a recipient of a Research Intensification grant from Instituto de Salud Carlos III, Spain. The study was partially funded by grants PI18/00947 from Instituto de Salud Carlos III and co-funded by European Union (ERDF/ESF, “Investing in your future”). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas is supported by Instituto de Salud Carlos III, Spain.

## ORCID iD

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

## References

- Nardelli S, Riggio O, Gioia S, *et al.* Spontaneous porto-systemic shunts in liver cirrhosis: clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1726–1732.
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, *et al.* Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310–335.
- Lam KC, Juttner HU and Reynolds TB. Spontaneous portosystemic shunt: relationship to spontaneous encephalopathy and gastrointestinal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 346–352.
- Takashi M, Igarashi M, Hino S, *et al.* Portal hemodynamics in chronic portal-systemic encephalopathy. Angiographic study in seven cases. *J Hepatol* 1985; 1: 467–476.
- Riggio O, Efrati C, Catalano C, *et al.* High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005; 42: 1158–1165.
- Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(Suppl. 1): 3–9.
- Montagnese S and Bajaj JS. Impact of hepatic encephalopathy in cirrhosis on quality-of-life issues. *Drugs* 2019; 79(Suppl. 1): 11–16.
- Acharya C and Bajaj JS. Altered microbiome in patients with cirrhosis and complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 307–321.
- Tarantino G, Citro V, Esposito P, *et al.* Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 21.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715–735.
- American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642–659.
- Rössle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013; 59: 1081–1093.
- Bandali MF, Mirakhor A, Lee EW, *et al.* Portal hypertension: imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1735–1746.
- Philips CA, Rajesh S, Augustine P, *et al.* Portosystemic shunts and refractory hepatic encephalopathy: patient selection and current options. *Hepat Med* 2019; 11: 23–34.
- Ruysch F. *Curae posteriores, seu thesaurus anatomicus omnium praecedentium maximus. Jaussonio-Waesbergios.* Amsterdam: Jansson-Waesberge, 1738, p.48.
- Doehner GA, Ruzicka FF Jr, Rousselot LM, *et al.* The portal venous system: on its pathological Roentgen anatomy. *Radiology* 1956; 66: 206–217.
- Philips CA, Arora A, Shetty R, *et al.* A comprehensive review of portosystemic collaterals in cirrhosis: historical aspects, anatomy, and classifications. *Int J Hepatol* 2016; 2016: 6170243.
- McCain AH, Bernardino ME, Sones PJ Jr, *et al.* Varices from portal hypertension: correlation of CT and angiography. *Radiology* 1985; 154: 63–69.
- Wachsberg RH, Bahramipour P, Sofocleous CT, *et al.* Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2002; 22: 123–140.



20. Bagheri M, Hajati A, Hosseini M, *et al.* Comparison of findings of spontaneous splenorenal shunt in color Doppler sonography with multislice CT scan (64 slices) in liver transplant candidates. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2027–2036.
21. Henseler KP, Pozniak MA, Lee FT Jr, *et al.* Three-dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic shunts. *Radiographics* 2001; 21: 691–704.
22. Kim M, Mitchell DG and Ito K. Portosystemic collaterals of the upper abdomen: review of anatomy and demonstration on MR imaging. *Abdom Imaging* 2000; 25: 462–470.
23. Kang HK, Jeong YY, Choi JH, *et al.* Three-dimensional multi-detector row CT portal venography in the evaluation of portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis. *Radiographics* 2002; 22: 1053–1061.
24. Nicoară-Farcău O, Wang X and Luo X. Definition of SPSS: we need to speak the same language. *J Hepatol* 2020; 73: 463–464.
25. Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, *et al.* Association between portosystemic shunts and increased complications and mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1694–1705.
26. Praktijnjo M, Torner J, Simón-Talero M, *et al.* Reply to: “Definition of SPSS: we need to speak the same language”: computer-assisted image processing for better quantification. *J Hepatol* 2020; 73: 464–465.
27. von Herbay A, Frieling T and Häussinger D. Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 332–339.
28. Zardi EM, Uwechie V, Caccavo D, *et al.* Portosystemic shunts in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance. *J Gastroenterol* 2009; 44: 76–83.
29. Lipinski M, Saborowski M, Heidrich B, *et al.* Clinical characteristics of patients with liver cirrhosis and spontaneous portosystemic shunts detected by ultrasound in a tertiary care and transplantation centre. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1107–1113.
30. Berzigotti A, Merkel C, Magalotti D, *et al.* New abdominal collaterals at ultrasound: a clue of progression of portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 62–67.
31. Berzigotti A, Rossi V, Tiani C, *et al.* Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol* 2011; 46: 687–695.
32. Aucejo FN, Hashimoto K, Quintini C, *et al.* Triple-phase computed tomography and intraoperative flow measurements improve the management of portosystemic shunts during liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 96–99.
33. Rodriguez EA, Perez R, Zhang N, *et al.* Clinical outcomes of portosystemic shunts on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl* 2020; 26: 693–701.
34. Sakurabayashi S, Sezai S, Yamamoto Y, *et al.* Embolization of portal-systemic shunts in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 120–124.
35. Cho KC, Patel YD, Wachsberg RH, *et al.* Varices in portal hypertension: evaluation with CT. *Radiographics* 1995; 15: 609–622.
36. Sacerdoti D, Bolognesi M, Bombonato G, *et al.* Paraumbilical vein patency in cirrhosis: effects on hepatic hemodynamics evaluated by Doppler sonography. *Hepatology* 1995; 22: 1689–1694.
37. Dömland M, Gebel M, Caselitz M, *et al.* Comparison of portal venous flow in cirrhotic patients with and without paraumbilical vein patency using duplex-sonography. *Ultraschall Med* 2000; 21: 165–169.
38. Chen CH, Wang JH, Lu SN, *et al.* Comparison of prevalence for paraumbilical vein patency in patients with viral and alcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2415–2418.
39. Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, *et al.* Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 347–358.
40. Tarantino G, Citro V, Conca P, *et al.* What are the implications of the spontaneous spleno-renal shunts in liver cirrhosis? *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 89.
41. Kondo T, Maruyama H, Sekimoto T, *et al.* Influence of paraumbilical vein patency on the portal hemodynamics of patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 178–183.
42. Maruyama H, Kondo T, Kiyono S, *et al.* Influence of splenorenal shunt on long-term outcomes in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 593–600.
43. Achiwa S, Hirota S, Kako Y, *et al.* Radiological anatomy of spontaneous splenorenal shunts in

- patients with chronic liver disease. *Jpn J Radiol* 2017; 35: 206–214.
44. Saks K, Jensen KK, McLouth J, *et al.* Influence of spontaneous splenorenal shunts on clinical outcomes in decompensated cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatol Commun* 2018; 2: 437–444.
  45. Gómez-Gavara CG, Bhangui P, Salloum C, *et al.* Ligation versus no ligation of spontaneous portosystemic shunts during liver transplantation: audit of a prospective series of 66 consecutive patients. *Liver Transpl* 2018; 24: 505–515.
  46. Qi X, Qi X, Zhang Y, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of spontaneous splenorenal shunt in liver cirrhosis: a retrospective observational study based on contrast-enhanced Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2527–2534.
  47. Wind P, Alves A, Chevallier JM, *et al.* Anatomy of spontaneous splenorenal and gastrosplenic venous anastomoses. Review of the literature. *Surg Radiol Anat* 1998; 20: 129–134.
  48. Johns TN and Evans BB. Collateral pathways in portal hypertension. *Ann Surg* 1962; 155: 838–845.
  49. Tan YW, Sheng JH, Tan HY, *et al.* Rare spontaneous intrahepatic portosystemic shunt in hepatitis B-induced cirrhosis: a case report. *World J Clin Cases* 2019; 7: 2573–2579.
  50. Moubarak E, Bouvier A, Boursier J, *et al.* Portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis: a three-dimensional MDCT pictorial review. *Abdom Imaging* 2012; 37: 746–766.
  51. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, *et al.* Radiological intervention for shunt related encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8: 452–459.
  52. Fernández M, Semela D, Bruix J, *et al.* Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604–620.
  53. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, *et al.* Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 558–567.
  54. Kim M and Lee KY. Understanding the pathophysiology of portosystemic shunt by simulation using an electric circuit. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 2097363.
  55. Kumamoto M, Toyonaga A, Inoue H, *et al.* Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1129–1135.
  56. Saad WE, Lippert A, Saad NE, *et al.* Ectopic varices: anatomical classification, hemodynamic classification, and hemodynamic-based management. *Tech Vasc Interv Radiol* 2013; 16: 158–175.
  57. Saad WE. Portosystemic shunt syndrome and endovascular management of hepatic encephalopathy. *Semin Intervent Radiol* 2014; 31: 262–265.
  58. Aseni P, Beati C, Brambilla G, *et al.* Does large spontaneous portal systemic shunt in cirrhosis protect from the risk of gastroesophageal bleeding? *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(3 Pt 1): 235–238.
  59. Ohnishi K, Sato S, Saito M, *et al.* Clinical and portal hemodynamic features in cirrhotic patients having a large spontaneous splenorenal and/or gastrosplenic shunt. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 450–455.
  60. Takashi M, Igarashi M, Hino S, *et al.* Esophageal varices: correlation of left gastric venography and endoscopy in patients with portal hypertension. *Radiology* 1985; 155: 327–331.
  61. Park EJ, Jang JY, Lee JE, *et al.* The risk factors for bleeding of fundal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut Liver* 2013; 7: 704–711.
  62. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, *et al.* Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988; 95: 434–440.
  63. Guillaume M and Bureau C. Should the presence of spontaneous portosystemic shunts be implemented to the model for end-stage liver disease score for a better prediction of outcome? *Gastroenterology* 2018; 154: 1569–1571.
  64. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, *et al.* Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2738–2746.
  65. Pereira K, Carrion AF, Martin P, *et al.* Current diagnosis and management of post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt refractory hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2015; 35: 2487–2494.
  66. Praktijnjo M, Simón-Talero M, Römer J, *et al.* Total area of spontaneous portosystemic shunts

- independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72: 1140–1150.
67. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, *et al.* Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl. 1): 135–147.
  68. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, *et al.* Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57: 2448–2457.
  69. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, *et al.* Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: description, prevalence and risk factors. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1072–1077.
  70. Amodio P. Hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Liver Int* 2018; 38: 966–975.
  71. Greinert R, Zipprich A, Simon-Talero M, *et al.* Covert hepatic encephalopathy and spontaneous portosystemic shunts increase the risk of developing overt hepatic encephalopathy. *Liver Int*. Epub ahead of print 5 September 2020. DOI:10.1111/liv.14660.
  72. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54: 1030–1040.
  73. Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, *et al.* Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013; 58: 698–705.
  74. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, *et al.* Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999; 117: 640–644.
  75. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs* 2019; 79(Suppl. 1): 5–9.
  76. Butterworth RF. Parkinsonism in cirrhosis: pathogenesis and current therapeutic options. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 261–267.
  77. Maffeo E, Montuschi A, Stura G, *et al.* Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. *Neurol Sci* 2014; 35: 523–530.
  78. Conn HO, Rössle M, Levy L, *et al.* Portosystemic myelopathy: spastic paraparesis after portosystemic shunting. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 619–625.
  79. Pinarbasi B, Kaymakoglu S, Matur Z, *et al.* Are acquired hepatocerebral degeneration and hepatic myelopathy reversible? *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 176–181.
  80. Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, *et al.* Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl* 2010; 16: 818–826.
  81. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, *et al.* Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 241–253.
  82. Takenaga S and Aizawa Y. Efficacy and safety of transcatheter embolization for hepatic encephalopathy caused by spontaneous portosystemic shunts. *Interv Radiol* 2017; 2: 51–58.
  83. Ishikawa T, Sasaki R, Nishimura T, *et al.* Comparison of patients with hepatic encephalopathy and those with gastric varices before and after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *Hepatol Res* 2018; 48: 1020–1030.
  84. Lee EW, Saab S, Kaldas F, *et al.* Coil-Assisted Retrograde Transvenous Obliteration (CARTO): an alternative treatment option for refractory hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1187–1196.
  85. Gwon DI, Kim YH, Ko GY, *et al.* Vascular plug-assisted retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy: a prospective multicenter study. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1589–1595.
  86. Temmerman F, Laleman W, Maleux G, *et al.* Treatment of recurrent severe hepatic encephalopathy in patients with large portocollaterals shunts or transjugular portosystemic shunt. *Acta Gastroenterol Belg* 2020; 83: 67–71.
  87. Lynn AM, Singh S, Congly SE, *et al.* Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. *Liver Transpl* 2016; 22: 723–731.
  88. An J, Kim KW, Han S, *et al.* Improvement in survival associated with embolisation of spontaneous portosystemic shunt in patients with recurrent hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1418–1426.
  89. Naeshiro N, Kakizawa H, Aikata H, *et al.* Percutaneous transvenous embolization for portosystemic shunts associated with encephalopathy: long-term outcomes in 14 patients. *Hepatol Res* 2014; 44: 740–749.
  90. Inoue H, Emori K, Toyonaga A, *et al.* Long term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for portosystemic shunt encephalopathy in patients with liver cirrhosis

- and portal hypertension. *Kurume Med J* 2014; 61: 1–8.
91. Philips CA, Kumar L and Augustine P. Shunt occlusion for portosystemic shunt syndrome related refractory hepatic encephalopathy—a single-center experience in 21 patients from Kerala. *Indian J Gastroenterol* 2017; 36: 411–419.
  92. Ishikawa T, Sasaki R, Nishimura T, *et al.* Liver stiffness measured by transient elastography as predictor of prognoses following portosystemic shunt occlusion. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 215–223.
  93. Wang MQ, Liu FY and Duan F. Management of surgical splenorenal shunt-related hepatic myelopathy with endovascular interventional techniques. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7104–7108.
  94. Koulava A, Sannani A, Levine A, *et al.* Diagnosis, treatment, and management of orthotopic liver transplant candidates with portopulmonary hypertension. *Cardiol Rev* 2018; 26: 169–176.
  95. Zardi EM, Zardi DM, Giorgi C, *et al.* Portopulmonary hypertension and hepatorenal syndrome. Two faces of the same coin. *Eur J Intern Med* 2017; 43: 22–27.
  96. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, *et al.* Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology* 2011; 141: 1673–1679.
  97. Spina GP, Santambrogio R, Opocher, *et al.* Factors predicting chronic hepatic encephalopathy after distal splenorenal shunt: a multivariate analysis of clinical and hemodynamic variables. *Surgery* 1993; 114: 519–526.
  98. Riggio O, Merlli M, Pedretti G, *et al.* Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 578–584.
  99. Nakazawa M, Imai Y, Uchiya H, *et al.* Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration as a procedure to improve liver function in patients with decompensated cirrhosis. *JGH Open* 2017; 1: 127–133.
  100. Bureau C, Thabut D, Oberti F, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* 2017; 152: 157–163.
  101. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A, *et al.* Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl. 1): 81–90.
  102. Brunner F, Berzigotti A and Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int* 2017; 37(Suppl. 1): 104–115.
  103. Wang Q, Lv Y, Bai M, *et al.* Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017; 67: 508–516.
  104. Saad WE and Darcy MD. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) versus Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for the management of gastric varices. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 339–349.
  105. Bureau C, Jezequel C, Archambault I, *et al.* Rifaximin for the prevention of hepatic encephalopathy in patients treated by TIPS: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2019; 70(Suppl. 1): 10A.
  106. He C, Lv Y, Wang Z, *et al.* Association between non-variceal spontaneous portosystemic shunt and outcomes after TIPS in cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1315–1323.
  107. Leng X, Zhang F, Zhang M, *et al.* Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of variceal bleeding in patients with cirrhosis with or without spontaneous portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 853–858.
  108. Borentain P, Soussan J, Resseguier N, *et al.* The presence of spontaneous portosystemic shunts increases the risk of complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 643–650.
  109. Vidal-González J, Simón-Talero M and Genescà J. Should prophylactic embolization of spontaneous portosystemic shunts be routinely performed during transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement? *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1324–1326.
  110. De Carlis L, Del Favero E, Rondinara G, *et al.* The role of spontaneous portosystemic shunts in the course of orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1992; 5: 9–14.
  111. Margarit C, de Cenarruzabeitia IL, Lázaro JL, *et al.* Portacaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3896–3898.
  112. Mueller AR, Platz KP and Kremer B. Early postoperative complications following liver

- transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 881–900.
113. Horrow MM, Phares MA, Viswanadhan N, *et al.* Vascular steal of the portal vein after orthotopic liver transplant: intraoperative sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 125–128.
114. Golse N, Bucur PO, Faitot F, *et al.* Spontaneous splenorenal shunt in liver transplantation: results of left renal vein ligation versus renoportal snastomosis. *Transplantation* 2015; 99: 2576–2585.
115. Allard MA, Akamatsu N, Kokudo T, *et al.* Clinical significance of spontaneous porto-systemic shunts in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* Epub ahead of print 16 May 2020. DOI: 10.1002/lt.25798.
116. Al Hajjaj A, Bonatti H, Krishna M, *et al.* Percutaneous transfemoral embolization of a spontaneous splenorenal shunt presenting with ischemic graft dysfunction 18 months post-transplant. *Transpl Int* 2008; 21: 816–819.

Visit SAGE journals online  
[journals.sagepub.com/  
home/tag](http://journals.sagepub.com/home/tag)

 SAGE journals