



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

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



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina

**Estadio Compensado y Descompensado de la cirrosis:  
Implicaciones pronósticas y factores relacionados con la  
progresión de la enfermedad.**

Tesis para optar al grado de doctor de:

**Edilmar Alvarado-Tapias**

**Director de la tesis:** Cándid Villanueva Sánchez.

**Tutor de la tesis:** Carlos Guarner Aguilar.

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades hepáticas y digestivas  
(CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III

Institut de Recerca-IIB de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Barcelona, Julio 2018**



A mis padres y hermanos, por su amor y apoyo incondiciona

A mis amigos, por ser la familia que elegimos en el camino



## AUTORIZACIÓN DE DIRECTOR DE LA TESIS

EL DR.CÀNDID VILLANUEVA SÁNCHEZ, Investigador senior del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut de Recerca-IIB de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

CERTIFICA:

Que la memoria con título: **“Estadio Compensado y Descompensado de la cirrosis: Implicaciones pronósticas y factores relacionados con la progresión de la enfermedad”** presentada por Edilmar Alvarado-Tapias para optar al grado de Doctor en Medicina, ha estado realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo a su presentación para ser evaluada por el tribunal correspondiente.

Para que conste a efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona a 12 de Julio de 2018.

Dr. Càndid Villanueva Sánchez



## AUTORIZACIÓN DE TUTOR DE TESIS

EL DR. CARLOS GUARNER AGUILAR, Investigador senior del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut de Recerca-IIB de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

CERTIFICA:

Que la memoria con título: **“Estadio Compensado y Descompensado de la cirrosis: Implicaciones pronósticas y factores relacionados con la progresión de la enfermedad”** presentada por Edilmar Alvarado-Tapias para optar al grado de Doctor en Medicina, ha estado realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo a su presentación para ser evaluada por el tribunal correspondiente.

Para que conste a efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona a 12 de Julio de 2018.

Dr. Carlos Guarner Aguilar



## AGRADECIMIENTOS

Llegar a este día, donde culmina una larga etapa que comenzó al llegar a Barcelona hace 8 años, es una oportunidad para agradecer a todas aquellas personas que me han acompañado en este camino, sin la ayuda de todos ustedes yo no sería lo que soy hoy y mucho menos hubiese llegado a donde he llegado.

Quiero comenzar agradecer al Dr. Cándid Villanueva, quien representa el verdadero impulsor de esta tesis, te agradezco los 4 años de enseñanza, paciencia y sobre todo por ser un ejemplo a seguir como investigador, como persona emprendedora, humilde, capaz de mantener la calma y tener la convicción de que siempre llegaremos on time. Me has enseñado no solo de HTP, si no a confiar más en mi misma (nunca faltó, el Yes you can), a ser crítica y reafirmar lo tanto que me apasiona investigar. Me has ayudado a que estos 4 años haya madurado más que como investigadora como persona, GRACIAS.

Al Dr. Carlos Guarner, tutor de esta tesis, que me ha dirigido, orientado y sobre todo motivado a seguir adelante, a pesar de los inconvenientes, a creer que los objetivos se pueden alcanzar con esfuerzo, sacrificio y que vale la pena arriesgarse por nuestras ilusiones. Al Dr. Germán Soriano, que desde mi rotación en la sala ha sido otro gran maestro, del que he aprendido a ser ordenada, metódica, responsable y honesta, pero más que eso he aprendido de tu humildad, de NUNCA soltar la toalla, ser perseverante y decidir en función del corazón, gracias por dejarme nutrirme de vuestro conocimiento, confiar en mi para llevar los estudios, ayudarme a comenzar esta larga carrera investigadora (poder lograr el Rio Hortega) y sobre todo por enseñarme a querer cada día más a nuestra profesión. Eva aprovecho para agradecerle, ser esa madre guía, que siempre tiene un hombro donde llorar y unas palabras de aliento y consejo cuando más se necesitan, eres un ejemplo a seguir.

No puedo dejar de agradecer, al resto de maestros de la gran familia del servicio de digestivo, el Dr. Farré por ser un maestro entrañable, que a pesar de la jubilación, siempre me ha motivado a perseguir mis sueños y seguir en el

camino de la investigación. A Adolfo (por como eres y el cava anual) y Xavi que siempre me han apoyado en todo, y me han animado a seguir adelante.

Sergio y Cristina gracias por enseñarme a ser más ágil en endoscopia, a pesar de no dedicarme a diario, han sido un pilar en mi aprendizaje. Mi estheri querida, gracias por ser un apoyo incondicional y cómplice todos estos años, desde mi bon dia Edichi de cada mañana, ya me hace sentirme feliz, hasta escucharme cada vez que estoy stresada y tener un concejo práctico y certero; Eu/Glamito y tú son ese trocito de familia catalana que espero tener siempre conmigo. Agradecer también al grupo de investigación de cirrosis, silvia (por el entusiasmo y tu apoyo en los proyectos por emprender, cuenta conmigo), cándido, Eli. A Eva José, Fabiola y Amanda por ser un soporte emocional y fundamental en Reserca Gracias.

Mis Resis grandes; María querida mi vecina incondicional, me has acompañado y enseñado con tu ejemplo diario, gracias. Maruchi amiga, agradezco haberte tenido de guía y apoyo incondicional siempre, gracias por la complicidad y por animarme. Jordi gracias por todo el apoyo y por siempre estar dispuesto a escuchar. Charly gracias por enseñarme en mantener una buena actitud siempre, incluso en los momentos más difíciles. Oana y Jordina gracias por todas tus enseñanzas. Yenny y Cris tanto en la residencia como en el doctorado han sido amigas incondicionales. Isa gracias por ser ejemplo de mujer guerrera con 3 hijos y luchadora por siempre tener un concejo cuando lo he necesitado, el Rio Hotega gran parte fue gracias a ti. Mi virgi, amiga te agradezco de corazón todo lo que has hecho por mi, por siempre motivarme a seguir adelante, a creer en mi y ser perseverante, a la primera que siempre he recurrido, mi paños de lagrimas incondicional, gracias por hacerme ver lo bueno de la situación, así como ser dura en los momentos que lo he necesitado. Eres gracias mi gran ejemplo a seguir, como profesional y como mujer, espero poderte tener siempre cerca, GRACIAS.

Mis coR, las mejores 2 amigas (Patri y Margara) que la vida podía traerme de bienvenida a Barcelona, han sido de las mejores adquisiciones que me ha dado Catalunya, incondicionales, divertidas, solidarias, ocurrentes y felices para toda la vida. Gracias por formar parte de mi vida, estoy feliz de tenerlas y espero sigamos así siempre.

Y nuestro micro grupo de HTP, mi Albaaa, mi amiga y compañera de beca, has sido clave fundamental de mi salud mental estos 4 años, nuestros chismes semanales han permitido drenar toda mi angustia y ansiedad, siempre tienes una palabra de aliento y entusiasmo, gracias por estar a mi lado todos estos años, espero seguirte animando desde la distancia. Y nuestra Martita, alegre y feliz, así como ejemplo vivo de que los cambios aunque no son fáciles, siempre son para mejor, gracias por ser de tanto apoyo sobre todo estos últimos meses, contarás conmigo siempre, no estás sola. Rosa, amiga has sido para mi una ayuda incondicional e invaluable estos años, gracias, espero podamos trabajar juntas nuevamente.

Mi marry me, eres mi hermana petita, mi clon endoscopista, gracias por tener siempre tiempo de escucharme, clamarme y hacerme ver las cosas con perspectiva, espero poder seguir aconsejándote, que podamos seguir viajando, disfrutando y cerquita siempre. Y mi bertis, más de la mitad de las tablas son gracias a tu ayuda, eres de mis resis petitas querida y entrañable, complice, solidaria y fiel, gracias. Elida amiga, gracias por ser un gran apoyo y siempre poder escucharme con calma y paciencia. Fede gracias por ser como eres, sobre todo en los momentos de stress siempre mantener la calma. Susana, eres de lo mejor que tenemos en el servicio, gracias por escucharme, consolarme y ser fuente de positividad, alegría y ser tan resolutiva siempre. Parte fundamental de esta familia, los residentes, Bea querida, eres un sol, que irradia paz y felicidad, me encanta tenerte cerca y agradezco el poderte tener a mi lado. Carlos (gracias por los ánimos), Mireia (gracias por la paz que irradas y tu disposición a ayudar), Laura (gracias por entusiasmo y la energía constante), Anna (cuca gracias por tu apoyo, concejos y felicidad contagiosa). Caludia y Raimon, gracias la disposición a ayudar siempre. Parte fundamental, Enfermeras (Encarna, Inma, Pegue, Maribel, Eli, Eva sorri, EV Román, Ludy, Yesy,Ari, Montse han sido parte de este largo camino, gracias por todas vuestras enseñanzas y risas. Las enfermeras de semis (cris, marta, yanira, miriam, rosa) hacen que los días en semis sean más fáciles. Gracias los pacientes, porque sin ellos nada de esto tuviese sentido.

Mi cristineta, eres de lo mejor que tengo en sant pau, mi compañera diaria incondicional, quien me anima y me cachetea cuando lo necesito, el hombro

donde he llorado millones de veces, la mitad o más de las tablas de esta tesis y pare de contar de mil detalles han sido gracias a ti. Estos años has sido clave en mi día a día amiga, eres parte de esa familia que elegimos y de la cual espero nunca separarme.

Teodora amiga, eres la hermana que mis papas no me dieron, pero que bula y la vida si, sabes que sin ti no hubiese podido acabar, has sido mi pilar de estos últimos años, incondicional, complice, fiel, dura cuando toca serlo y solidaria en todo momento, espero podamos envejecer juntas. Bula, eres otra madre, fundamental estos ultimos años sea lo que soy el día de hoy, gracias por enseñarme a ser mejor persona. Amalui hermana del alma, aunque estés en tarragona, siempre te he tenido cerca en este camino, gracias infinitas, espero que sigamos así siempre. Mi Eli y David, hermanos de la vida que agradezco el tenerlos y todo lo que me han apoyado siempre, los quiero. Mi cris arqueros, amiga intrañable, mi hermana rubia catalana, pareciera que nos conociéramos de toda la vida, gracias por ser una amiga 24/7, alegre, incondicional, solidaria, me encanta tenerte en mi vida y espero siga así siempre. Iara, garota querida, gracias por estar siempre a mi lado, ser incondicional y fiel, ahora superar el doctorado y seguir en este camino juntas. Sara amiga gracias por tu amistad y ayudarme a mantener la salud mental leitos últimos años. Laura, Lili, Analía, grandes amigas de la residencia, gracias por apoyarme. Aga querida gracias por ser tan entrañable. Gracias a la familia Colan-Hernández, Juan, Valen, Dani, Juancho y Alexai por ser un apoyo fundamental e incondicional en muchos años de este camino. Claudet, Jose Enrique y Claudia, Gracias por ser unos padres más para mi desde que llegue a España, sin tus llamadas semanales dándome la bendición, animándome siempre, no hubiese sido igual, los quiero muchísimo.

Mis padres, Edilson y María, por ser los mejores padres que podía elegir al momento de nacer, por darme una familia hermosa con dos hermanos a los que amo y sobre todo por hacer de mí una mujer con valores, principios pero sobre todo por enseñarme a luchar por mis sueños, a ser perseverante y fundamentalmente alegre y optimista, creo que han sido las herramientas que me han permitido poder llegar a ser la mujer que soy hoy, GRACIAS INFINITASS, LOS AMO.



## INDICE

ABREVIATURAS .....	16
I. RESUMEN .....	19
II. INTRODUCCIÓN .....	23
1. Epidemiología y etiología de la cirrosis.....	25
2. Fisiopatología del síndrome de hipertensión portal. ....	26
2.1. Mecanismos fisiopatológicos.....	26
2.2. Incremento en la resistencia intrahepática: Componente estructural estático y Componente funcional dinámico. ....	27
2.3. Hiperflujo esplácnico y aumento de la resistencia porto-colateral. ....	29
2.4. Estudio hemodinámico de la hipertensión portal , circulación hiperdinámica. ....	30
3. Historia Natural: La cirrosis hepática, una enfermedad por estadios.....	37
3.1. Estadios de la Cirrosis.....	37
3.2. Factores predictivos de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada. ....	40
3.3. Factores predictivos de mortalidad en pacientes con cirrosis descompensada. ....	41
4. Empleo de los $\beta$ -bloqueantes en a prevención de la hemorragia varicosa. 43	
4.1. Profilaxis pre-primaria de la hemorragia varicosa .....	43
4.2. Profilaxis primaria de hemorragia varicosa. ....	44
4.3. $\beta$ -bloqueantes en la profilaxis secundaria de hemorragia varicosa. ....	46
4.4. Carvedilol Vs. B-bloqueantes no selectivos clásicos (Propranolol, Nadolol y Timolol).....	47
5. Otros beneficiós de los $\beta$ -bloqueantes no cardiosselectivos. ....	49
5.1. Beneficios hemodinámicos: tensión de la pared de las varices. ....	49
5.2. Ascitis y sus complicacions. ....	50
5.3. Carcinoma hepatocelular. ....	51
6. Riesgos y beneficiós de los $\beta$ -bloqueantes en la cirrosis descompensada avanzada. ....	52

6.1.	Ascitis y ascitis refractaria.....	52
6.2.	Peritonitis bacteriana espontània.....	53
6.3.	Insuficiencia renal aguda y Síndrome hepatorenal.....	54
6.4.	Hepatitis aguda alcohólica (HAA).....	54
6.5.	Insuficiencia hepática aguda sobre crónica (acute on chronic liver failure-ACLF)..	55
7.	Ventana terapéutica de los $\beta$ -bloqueantes en la cirrosis.....	56
8.	Nuevas drogas en desarrollo.....	58
III.	JUSTIFICACIÓN.....	60
IV.	HIPÓTESIS.....	64
V.	OBJETIVOS.....	68
VI.	MÉTODOS.....	72
9.	Diseño del Estudio.....	74
10.	Selección de pacientes.....	75
11.	Procedimientos.....	76
11.1.	Evaluación clínica y hemodinámica, basal y control.....	76
11.2.	Estudio hemodinámico.....	77
11.3.	Respuesta aguda a $\beta$ -bloqueantes no selectivos.....	77
11.4.	Definiciones.....	78
11.5.	Tratamiento farmacológico.....	78
11.6.	Seguimiento de los pacientes.....	79
12.	Análisis estadístico.....	79
13.	Consideraciones éticas.....	81
VII.	RESULTADOS.....	83
VIII.	DISCUSIÓN.....	117
IX.	CONCLUSIONES.....	130
X.	LINEAS DE FUTURO.....	134
XI.	BIBLIOGRAFÍA.....	138
XII.	ANEXOS.....	165

## ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico

ACLF: acute on chronic liver failure

BGN: bacilo gram negativo

BBNS: beta-bloqueante no cardio selectivo

CO: monóxido de carbono

CBP: colangitis biliar primaria

COX-1: ciclooxigenasa

DAMPs: Damage-associated molecular patterns

FSR: flujo sanguíneo-renal

GC: gasto cardíaco

GPVH: gradiente de presión venosa hepática

HTP: hipertensión portal

HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa

HSC: célula estrellada hepática

INR: international normalized ratio

KC: células de Kupffer

LSEC: células endoteliales del sinusoides hepático

LS: elastografía hepática.

MELD: model for end stage liver disease

NK: natural killer

NO: óxido nítrico

NASH: esteato hepatitis no alcohólica

PAMPs: pathogen-associated molecular patterns

PAM: presión arterial media

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

PDGF: platelet derived growth factor

PGI<sub>2</sub>: prostaciclina

PLGF: factor de crecimiento derivado de la placenta

PSHE: presión suprahepática enclavada

PSHL: presión suprahepática libre

RVH: resistencia vascular hepática

TIPS: derivación porto-sistémica intrahepática transyugular

TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

TXA<sub>2</sub>: Tromboxano A<sub>2</sub>

VEGF: vascular endotelial growth factor

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana



## **I. RESUMEN**



En la historia natural de la cirrosis, se distinguen dos estadios claramente diferenciados, con pronósticos diferentes. El manejo de los pacientes con cirrosis compensada, debe centrarse en la prevención de descompensaciones, la descompensación determina un descenso significativo en la esperanza de vida. En la cirrosis descompensada la supervivencia es significativamente menor, por lo que el tratamiento debe centrarse en retrasar el fallecimiento. En ambos estadios la hipertensión portal juega un papel fundamental. Los BBNS son el pilar fundamental de la HTP, en la prevención de la hemorragia varicosa, sin embargo sus efectos hemodinámicos y no hemodinámicos podrían representar una herramienta útil en la progresión de la enfermedad. En estadios avanzados de la enfermedad está debatido si el uso de BBNS puede afectar la supervivencia de los pacientes. Por lo tanto, el objetivo principal de la presente tesis doctoral ha sido evaluar los factores predictivos clínicos y hemodinámicos relacionados con la progresión de la enfermedad en ambas estadios, así como evaluar la influencia de estos efectos hemodinámicos sobre la supervivencia.

### **Summary**

In the natural history of cirrhosis, two clearly differentiated stages are distinguished, with different prognoses. The management of patients with compensated cirrhosis, should focus on the prevention of decompensation, decompensation determines a significant decrease in life expectancy. In decompensated cirrhosis, survival is significantly lower, so treatment should be focused on delaying the death. In both stages, portal hypertension plays a main role. The NSBB are the main treatment of PHT, in the primary prophylaxis of variceal bleeding, however its hemodynamic and non-hemodynamic effects could represent a useful tool in the progression of the disease. In advanced stages of the disease is debated whether the use of NSBB can be detrimental. Therefore, the main objective of the present PhD thesis was to evaluate the clinical and hemodynamic predictive factors related to the progression of the disease in both stages, and to evaluated the influence of these hemodynamic effects on survival.



## II. INTRODUCCIÓN



## 1. Epidemiología y etiología de la cirrosis.

La cirrosis hepática representa el estadio final de la enfermedad hepática crónica, producto de la lesión continua de los hepatocitos por alguno de los factores tales como: el alcohol, virus B/C, autoinmunidad, enfermedades metabólicas, que generan inflamación crónica y mantenida del parénquima hepático con la posterior necrosis hepatocelular, aparición de fibrosis y finalmente la formación de nódulos de regeneración. Histológicamente los nódulos de regeneración, los tabiques fibróticos densos con extinción parenquimatosa, causan distorsión de la arquitectura vascular hepática, generando mayor resistencia al flujo sanguíneo portal, contribuyendo así el componente estático la hipertensión portal y las complicaciones de la cirrosis (1).

La cirrosis hepática es una enfermedad grave, siendo en los países desarrollados una creciente causa de morbilidad y mortalidad. Ocupa el decimocuarto lugar como causa común de muerte en adultos en todo el mundo, habiendo aumentado un 45.6% desde 1990 a 2013, es la cuarta causa de muerte en Europa central, con 1.03 millones de muertes por año en todo el mundo, 170.000/año en Europa y 33.539/año en Estados Unidos (2,3). La prevalencia de las etiologías de la cirrosis en los países desarrollados de Europa han cambiado durante los últimos 10 años, con un descenso significativo de las etiologías virales, debido a la vacunación y mejor control de la hepatitis B, así como el empleo de nuevos antivirales de acción directa en la hepatitis C y un aumento significativo de la cirrosis relacionada con los hábitos de vida (síndrome metabólico) por el aumento de la obesidad (4) y el consumo elevado de alcohol (5). La infección por el virus de la hepatitis B sigue siendo la causa más común de hepatopatía crónica en África sahariana y la mayor parte de Asia (3), por otra parte, encontramos otras causas menos frecuentes como son las de origen genético (la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson), de origen autoinmune o secundario a toxicidad por fármacos.

La cirrosis es la principal indicación de 5.500 trasplantes de hígado cada año en Europa. La prevalencia de la cirrosis probablemente es mayor de lo registrado y es difícil de estimar con precisión ya que en las etapas iniciales es asintomática por lo que la enfermedad en estadios iniciales puede estar infra

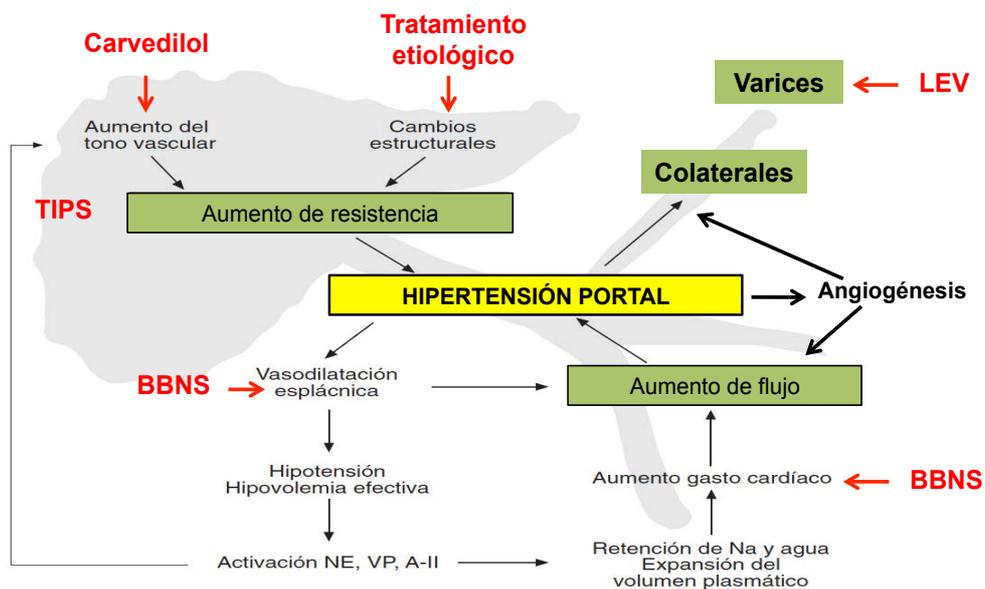
diagnosticada. En un programa de detección francés se estimó una prevalencia de 0.3%; los estudios de Reino Unido y Suecia estimaron una incidencia anual de 15.3-132. 6 por 100 000 personas (1).

## 2. Fisiopatología del síndrome de hipertensión portal.

### 2.1. Mecanismos fisiopatológicos.

El síndrome de hipertensión portal (HTP) está unido inequívocamente a la cirrosis hepática evolucionada, siendo éste el principal determinante del desarrollo de varices esofágicas y gástricas, así como la causa directa de las complicaciones clínicas como son: la aparición de ascitis, la hemorragia varicosa, síndrome hepatorenal y la encefalopatía hepática, los cuales representan la transición al estadio de descompensación siendo ésta la primera causa de muerte y tras plante hepático en pacientes con cirrosis

**FIGURA 1.** Fisiopatología de la hipertensión portal, sitios de acción de los tratamientos actuales (Adaptado de Garcia-Tsao G, et al. *Hepatology* 2017).



**BBNS**  $\beta$ -bloqueantes no selectivos; **LEV**: ligadura endoscópica de varices; **TIPS**: transjugular intrahepatic portosystemic shunt; **NE**: norepinefrina; **VP**: vasopresina; **A-II**: angiotensina II.

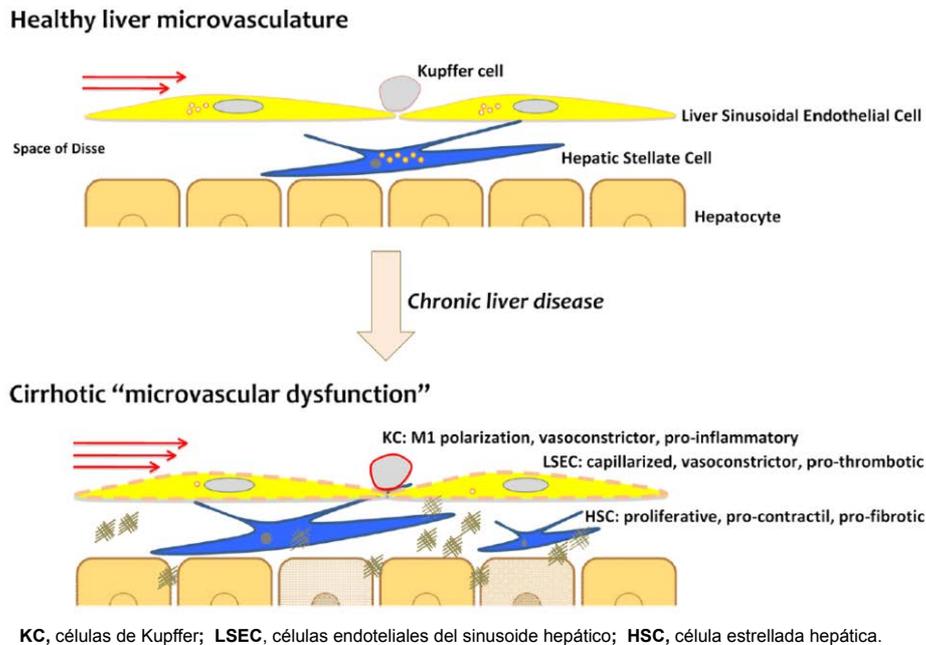
## 2.2. Incremento en la resistencia intrahepática: Componente estructural estático y Componente funcional dinámico.

El **primer mecanismo** que contribuye al desarrollo de HTP es el marcado **aumento de la resistencia vascular hepática (RVH) componente estructural estático**, al flujo de sangre portal; clásicamente ha sido atribuido a la distorsión de la arquitectura de hígado inherente a la cirrosis, componente estructural estático, producto de la fibrosis (remodelación sinusoidal, acumulación de matriz extracelular fibrilar, formación de nódulos de regeneración y remodelación vascular) (6); sin embargo en los últimos años se ha demostrado la presencia de un **componente funcional dinámico** que implica a la microvasculatura intrahepática (considerada como disfunción endotelial intrahepática) la cual se define como una respuesta vasodilatadora deficiente de la microcirculación hepática a los estímulos que aumentan la RVH tales como (el incremento en el flujo sanguíneo portal o en la concentración de vasoconstrictores), el **componente funcional (dinámico y reversible)** de resistencia intrahepática representa el 30-40% del aumento total de la RVH en la cirrosis (7,8). El desbalance de la microcirculación intrahepática, se caracteriza por la afectación de diferentes elementos celulares hepáticos localizados a nivel sinusoidal o extra-sinusoidal, tales como la disregulación de las células endoteliales del sinusoides hepático (LSEC) y las células de Kupffer (KC) las cuales adquieren un fenotipo predominantemente vasoconstrictor que se exagera en respuesta a estímulos biomecánicos, patógenos e inflamatorios (9–11) y por otro lado la alteración a nivel de las células contráctiles, tales como la célula estrellada hepática (HSC), los miofibroblastos portales y las células musculares lisas del endotelio vascular intrahepático (p.ej. vénulas pequeñas del espacio porta) las cuales se vuelven hipersensibles a los estímulos vasoconstrictores, aumentando así notablemente el tono vascular hepático y por ende contribuyendo al aumento de la presión portal (12–14).

La disfunción endotelial en la cirrosis se debe a un desbalance entre los vasoconstrictores endógenos y factores vasodilatadores; se ha atribuido a la reducción en la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) (15) y al aumento de los

prostanoides vasoconstrictores sintetizados por la vía de la ciclooxigenasa (COX-1), éstos parecen estar implicados en la patogénesis del componente dinámico del aumento de la resistencia intrahepática del hígado cirrótico (16).

**FIGURA 2.** Características de la disfunción microvascular del hígado en la cirrosis hepática (Reproducido de *Gracia-Sancho J et al. Hepatol Int 2015*).



La disfunción endotelial en la cirrosis se asocia a una mayor producción de Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), la cual puede ser revertido a través del uso de antagonistas selectivos de la enzima COX-1 y del TXA<sub>2</sub> (16). En la cirrosis las células endoteliales sinusoidales son las principales responsables del aumento en la producción de prostanoides vasoconstrictores (TXA<sub>2</sub>) y probablemente también prostaglandina H<sub>2</sub> (17).

Por otro lado, en la cirrosis, la activación de las células de kupffer favorece al incremento de RVH por el aumento directo del tono vascular intrahepático a través de la secreción de sustancias vasoconstrictoras (TXA<sub>2</sub> y Cys-LT), la activación paracrina de la HSC (11,18,19).

El **componente dinámico** del incremento del tono vascular a nivel intrahepático, se cree que es debido a la producción defectuosa de NO que no es capaz de compensar el aumento de factores vasoconstrictores como la endotelina, la norepinefrina, la angiotensina II, la vasopresina, los leucotrienos

y el tromboxano A<sub>2</sub> (10). Esta menor biodisponibilidad de NO intrahepático juega un papel fundamental en el aumento de la resistencia vascular intrahepática y por lo tanto en el empeoramiento de la hipertensión portal. La disminución en la producción de NO ocurre a pesar de existir una expresión normal de mRNA de Sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS- mRNA) así como de mantener niveles normales de la enzima eNOS (15), por lo que su menor disponibilidad se ha atribuido, al menos en parte a la reducción en la actividad de eNOS causada por alteraciones post-traduccionales (20).

### 2.3. Hiperflujo esplácnico y aumento de la resistencia porto-colateral.

El **segundo mecanismo**, que mantiene y empeora la HTP, consiste en el aumento del flujo sanguíneo esplácnico generado por la vasodilatación esplácnica, el aumento del flujo sanguíneo porto-colateral y la circulación hiperdinámica (6,21). Esta es una respuesta adaptativa a la perfusión defectuosa del parénquima hepático y está mediada principalmente por sustancias vasoactivas producidas a nivel del sistema vascular esplácnico (21). De forma similar a lo que sucede a nivel de la microcirculación intrahepática, a nivel vascular mesentérico diferentes células contribuyen a la vasodilatación esplácnica y en consecuencia al aumento del flujo sanguíneo portal.

Las células endoteliales a nivel esplácnico generan cantidades abundantes de sustancias vasodilatadoras que estimulan paracrinamente a las células musculares lisas vasculares mediando así su relajación (21–23), entre estas sustancias se encuentran: el óxido nítrico (NO); glucagón; monóxido de carbono (CO) cuya producción se incrementa a nivel esplácnico durante HTP; la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>); el sistema endocanabinoide (24); los neuropéptidos (ej. el neuropéptido Y) (25) así como la atrofia de los nervios simpáticos mesentéricos (26). Igualmente se ha descrito a nivel de la circulación sistémica inhibición de la vía de señalización de **RhoA** (Ras homolog gene family, member A) / **Rho-quinasa** (Rho-associated protein kinase) lo cual probablemente pueda contribuir a la hipocontractilidad y vasodilatación vascular esplécnica (27). Aunque las vías y los mediadores vasoactivos son prácticamente los mismo a nivel hepático y sistémico, éstos funcionan de

manera opuesta; a nivel intrahepático aumentan el tono vascular (poca cantidad de vasodilatadores y mayor cantidad/respuesta a vasoconstrictores) mientras que a nivel de la circulación esplácnica existe un aumento en la producción de sustancias vasodilatadoras asociada a una escasa respuesta a vasoconstrictores. Además de la hiperemia esplácnica, la hipertensión portal se ve agravada por el desarrollo de una extensa red venosa portal-colateral que determinan en gran medida la aparición de descompensaciones relacionadas con la hipertensión portal, tales como la hemorragia varicosa y la encefalopatía (21). Datos en modelos animales de ratas con hipertensión portal han demostrado que la angiogénesis dependiente de la activación del receptor de crecimiento vascular endotelial (*Vascular endothelial growth factor* (VEGF) juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de los vasos porto-colaterales en la cirrosis (28).

Además de VEGF, otros factores angiogénicos se activan a nivel de la vasculatura esplénica, entre estos se encuentran el factor de crecimiento placentario (*Placental Growth Factor* (PLGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (platelet-derived growth factor (PDGF) (29). La angiogénesis y la vasodilatación van " tomados de la mano " favoreciéndose entre sí, ya que el VEGF que regula el desarrollo de colaterales porto-sistémicas, modula a su vez el aumento en la actividad de la eNOS que conduce a mayor vasodilatación esplácnica (30). Por lo tanto el grado de vasodilatación esplácnico-sistémica se relaciona de forma directa con el grado de insuficiencia hepática e hipertensión portal y es responsable del desarrollo de la circulación hiperdinámica característica de las fases avanzadas de la HTP.

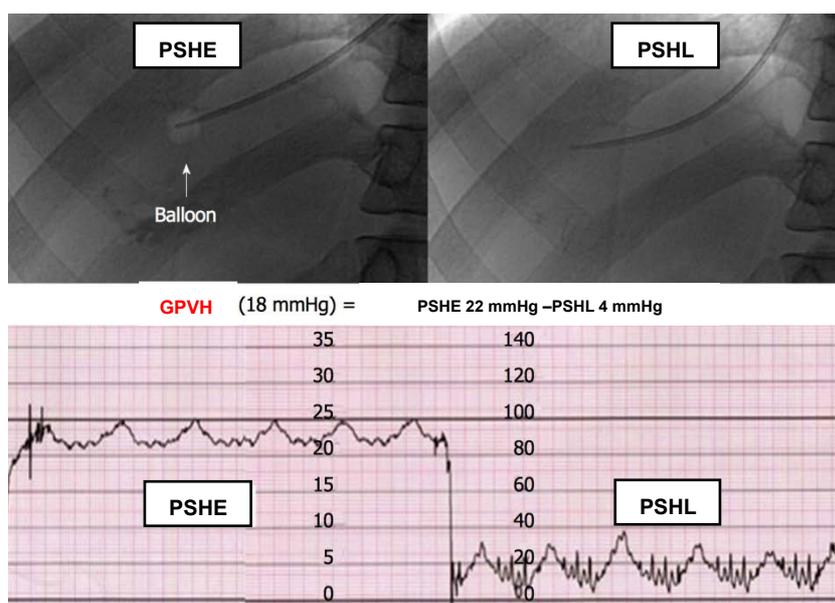
## **2.4. Estudio hemodinámico de la hipertensión portal , circulación hiperdinámica.**

### **2.4.1. Medición hemodinámica de presión portal**

La HTP, habitualmente es estimada a través del gradiente de presión portal o gradiente de presión venosa hepática (GPVH), a través de la técnica de Seldinger que consiste en la introducción previa anestesia local, de un catéter venoso en la vena yugular interna o femoral derecha que bajo control radiológico se alcanza el cateterismo de las venas suprahepáticas, con un

catéter balón (Swanz-Ganz), a través del cual se obtiene la presión suprahepática enclavada (PSHE) al llenar el balón, al cual se le sustrae el valor obtenido de la presión suprahepática libre (PSHL), de esta manera se puede medir de la presión libre y enclavada en un mismo punto (31–33).

**FIGURA 3.** Imagen angiográfica y registro de las presiones en vena suprahepática.



**PSHE**, presión suprahepática enclavada; **PSHL**, presión suprahepática libre; **GPVH**, gradiente de presión venosa hepática.

El GPVH normal es de 1-5mmHg, entre 6-9mmHg indican hipertensión portal leve o subclínica y GPVH  $\geq 10$ mmHg define a la hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), un GPVH  $>10$ mmHg representa el umbral por encima del cual existe mayor riesgo de aparición de descompensaciones de la cirrosis, siendo la primera y más frecuente la ascitis, seguido de la hemorragia varicosa y la encefalopatía hepática (34,35). Es preciso que el GPVH  $\geq 10$ mmHg para desarrollar varices y que sea  $>12$ mmHg para que se pueda producir una hemorragia varicosa (35). La presencia de HPCS incrementa el riesgo de descompensación post-quirúrgica (36) y aparición de hepatocarcinoma (37), de tal forma que la probabilidad de presentar complicaciones en una mediana de 4 años de seguimiento es de  $<10\%$  en pacientes con un GPVH  $<10$ mmHg, el aumento de dicho valor se correlaciona de manera directa con el riesgo de descompensación, por lo que el incremento

del GPVH de 1mmHg incremento el riesgo de descompensación en un 11% (HR, 5,7; 95% IC:2,7-12 P=0,001) (35).

#### **2.4.2. Circulación hiperdinámica e hipertensión portal**

Algunos estudios sugieren una fuerte relación entre el desarrollo de la circulación hiperdinámica y el empeoramiento de la HTP (38), los pacientes con cirrosis compensada e HPCS tienen mayor circulación hiperdinámica que aquellos con HTP subclínica o GPVH <10mmHg (38). Esto está en consonancia con estudios experimentales que han sugerido que el desarrollo de la circulación hiperdinámica es progresiva a lo largo de las diferentes etapas del síndrome de hipertensión portal (39).

Los patrones de hemodinámica sistémica varían de acuerdo a la presencia o ausencia de HPCS, pacientes con HPCS tienen una mayor circulación hiperdinámica, asociado a alteraciones cardiovasculares tales como: incremento significativo del gasto cardíaco (GC) e índice cardíaco (IC); reducción significativa de la resistencia vascular sistémica (RVS) con respecto a aquellos con HTP subclínica con GPVH <10mmHg. La circulación hiperdinámica está más desarrollada en los pacientes con HPCS que en aquellos con HTP subclínica, aunque los pacientes con HPCS la circulación hiperdinámica está menos desarrollada en aquellos **sin varices** que en aquellos que ya tienen varices esofágicas (40). El grado de circulación hiperdinámica, es determinante en la respuesta hemodinámica al tratamiento BBNS, siendo el efecto de los BBNS significativamente mayor (dos veces mayor) en la reducción del GPVH en los pacientes con HPCS que en aquellos con HTP subclínica, en profilaxis primaria (34,40), estos hallazgos sugieren que los BBNS pueden ser útiles en la prevención de la descompensación de pacientes con cirrosis e HPCS, pero que el beneficio hemodinámico de estos es mucho menor en las etapas más precoces de la cirrosis ya que no evitan la formación de varices e incluso pueden llegar a ser perjudiciales (40,41).

Dentro del grupo de pacientes con HPCS, aquellos **con varices** tienen una peor respuesta hemodinámica al tratamiento con BBNS que aquellos sin varices, quizás esto está relacionado con la presencia de colaterales porto-sistémicas, ya que una vez se han desarrollado las colaterales, los  $\beta$ -

bloqueante además para reducir el flujo venoso portal, también deben generar aumento en la resistencia porto-colateral que compense parcialmente el efecto sobre la presión portal (42), de hecho, esta es una de las razones por la que se ha propuesto el tratamiento combinado de BBNS asociados a vasodilatadores.

#### **2.4.3. Valor pronóstico y monitorización del gradiente de presión portal.**

En los pacientes con cirrosis compensada, el factor predictivo de descompensación más robusto descrito es el GPVH  $\geq 10$ mmHg, se considera que un 41% de los pacientes con cirrosis compensada y GPVH  $< 10$ mmHg, desarrollarán HPCS (GPVH  $\geq 10$ mmHg) en dos años (43).

Además, se ha demostrado que no solo el valor absoluto del GPVH (reducción por debajo de 12mmHg) sino también la disminución porcentual del GPVH con respecto al valor basal durante el seguimiento (de manera espontánea o mediante tratamiento) lo cual se ha denominado la **respuesta hemodinámica**, son factores predictivos de descompensación. Varios estudios sugieren que la reducción del GPVH  $< 12$ mmHg o un 20% con respecto al valor basal sería el objetivo del tratamiento de la hipertensión portal (44–46), ya que en profilaxis primaria de hemorragia varicosa, los pacientes que alcanzan dicha reducción tienen un riesgo de hemorragia varicosa  $< 10\%$ , además, el riesgo de desarrollar otras complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, EH) también disminuyen y la supervivencia mejora (34,47). La reducción del GPVH un 20% con respecto al valor basal tiene un alto valor predictivo negativo en la identificación **respondedores hemodinámicos**, los cuales es poco probable que presenten hemorragia varicosa, sin embargo el valor predictivo positivo es bajo, con una gran proporción de no respondedores que no presentan hemorragia (48,49). En el subgrupo de pacientes con cirrosis compensada y sin hemorragia previa, una reducción del GPVH  $> 10\%$  se ha correlacionado con una disminución del riesgo de desarrollar varices y descompensaciones clínicas (35,41). Posteriormente varios estudios han sugerido que en pacientes en **profilaxis primaria de hemorragia varicosa**, es de mayor utilidad considerar la respuesta hemodinámica como un descenso del GPVH  $< 12$ mmHg o una reducción  $\geq 10\%$  del basal, ya que aumenta especificidad con una mínima reducción en la sensibilidad en la predicción del riesgo de hemorragia (49,50).

En resumen actualmente se acepta que una reducción del GPVH  $>10\%$  bajo tratamiento con BBNS en el marco de profilaxis primaria de hemorragia varicosa, no solo se asocia a menor incidencia de episodios hemorrágicos, sino también con menor incidencia de ascitis y muerte (49,50).

La evaluación de los cambios en el GPVH durante el seguimiento del paciente proporciona importante información pronóstica (51,52) , lo que sugiere que la monitorización hemodinámica, puede ser una herramienta útil en la optimización del manejo del paciente sobre todo en profilaxis secundaria de hemorragia (53). La evaluación supone la realización de 2 estudios hemodinámicos, uno basal en el que se evalúan las presiones hepáticas/sistémicas antes y después (20 min) de la administración de (propranolol 0,15mg/kg ev) (**respuesta hemodinámica aguda**) y otra de control a los 1-3 meses de iniciado el tratamiento con BBNS (**respuesta hemodinámica crónica**).

La **monitorización hemodinámica** es una estrategia muy útil para estratificar el riesgo sobre todo en pacientes con antecedentes de hemorragia varicosa, ya que en este subgrupo, no alcanzar la respuesta hemodinámica se asocia a alto riesgo de recidiva hemorrágica (entre 52-62%) (34,53) con aumento de la mortalidad. Sin embargo datos publicados muestran como la respuesta hemodinámica aguda, evaluada antes el inicio del tratamiento profiláctico crónico, podría ser una herramienta útil para aumentar así su aplicabilidad, evitando así la necesidad de un segundo estudio hemodinámico (49,54,55). Se ha demostrado una estrecha correlación entre la respuesta hemodinámica aguda y crónica al tratamiento con BBNS (en el contexto de profilaxis primaria) y la capacidad predictiva pronóstica a largo plazo del estudio hemodinámico agudo, en términos de recidiva y supervivencia (49) .

Se han identificado diferentes valores predictivos de respuesta hemodinámica. Entre estos factores se encuentran: el grado de insuficiencia hepática, las dosis de BBNS, la extensión de las colaterales porto-sistémicas, las varices, polimorfismos genéticos de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos (56–60), la obesidad ya que se ha demostrado que exacerba el grado de fibrosis hepática y favorece la aparición de descompensaciones (61–63), mientras que la pérdida de peso y el ejercicio físico se han asociado con disminución

significativa del GPVH (64), el consumo de enol activo genera incremento del GPVH y empeora el pronóstico en pacientes con cirrosis independientemente de la etiología de la cirrosis (VHC y en NASH) (65,66).

#### **2.4.4. Hipótesis de la vasodilatación arterial y su relación con función cardíaca**

En la evolución de la cirrosis, la vasodilatación arterial periférica genera una reducción significativa del volumen sanguíneo sistémico (hipovolemia efectiva) (67) que activa marcadamente los sistemas vasoconstrictores endógenos, sin embargo la escasa respuesta vascular al estímulo vasoconstrictor hace que inevitablemente estos pacientes persistan con hipotensión arterial (67,68) y con la progresión de la enfermedad la circulación se torne aún más hiperdinámica, inicialmente acompañada de una respuesta cardiovascular máxima adaptativa (incremento del GC) compensadora, pero que con el tiempo alcanza un umbral por encima del cual probablemente se agota la reserva cardíaca y parámetros como el GC y el IC no pueden compensar la persistente vasodilatación arterial.

La hipótesis de la vasodilatación arterial periférica explica parte de los mecanismos subyacentes de la progresión a cirrosis descompensada, ya que representa uno de los principales estímulos de la activación de los sistemas vasoconstrictores, con el progresivo aumento en la retención de sodio y agua (69), lo cual favorece la aparición de ascitis, hiponatremia, ascitis refractaria e incluso síndrome hepatorenal (70).

Datos experimentales sugieren que en la cirrosis descompensada, también aumenta la translocación bacteriana, lo cual conduce a una exposición sostenida a las PAMPs, las cuales pueden tener un efecto perjudicial sobre las funciones cronotrópicas e inotrópicas cardíaca (71,72). Se ha planteado que otros factores como la disfunción cardíaca llamada "**Miocardopatía de la cirrosis**" (diastólica y sistólica) pudiesen contribuir al empeoramiento de la hipovolemia efectiva en la cirrosis avanzada (72,73). La "**Miocardopatía de la cirrosis**" se ha descrito como una entidad clínica que se puede presentar en pacientes con cirrosis descompensada avanzada, donde la capacidad de respuesta contráctil al stress (disfunción sistólica) y la capacidad de relajación ventricular (disfunción diastólica) se encuentran alteradas con o sin anomalías

electrofisiológicas (74). En los pacientes con cirrosis descompensada se ha sugerido que la miocardiopatía pudiese estar involucrada en el desarrollo del síndrome hepatorenal (75,76) y se ha asociado a mayor riesgo de mortalidad posterior a la implantación de TIPS (77).

Por otro lado en los últimos años, se ha sugerido que la inflamación sistémica favorece la circulación hiperdinámica principalmente a través de la translocación bacteriana y/o la liberación de componentes moleculares asociados a patógenos (pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) desde el la luz hacia la mucosa intestinal (72).

### 3. Historia Natural: La cirrosis hepática, una enfermedad por estadios.

En la historia natural de la cirrosis hepática, se describen de forma sucesiva una fase inicial asintomática o “compensada” (define por la ausencia de hemorragia varicosa, ascitis en el examen físico, ictericia (bilirrubina sérica  $\geq 3\text{mg/dl}$ ) o encefalopatía hepática sintomática) (78,79) seguida de otra sintomática o “descompensada” la cual se caracteriza por la presencia de las complicaciones propias de la cirrosis que pueden aparecer a medida que la enfermedad progresa (80). La evolución de la cirrosis conlleva un incremento progresivo de la presión portal junto con un empeoramiento de la función hepatocelular, que acaban conduciendo al desarrollo de ascitis, hemorragia relacionada con la hipertensión portal, encefalopatía o ictericia (79,81) presencia de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de la fase compensada de la cirrosis a la descompensada lo que conlleva un cambio drástico en el pronóstico, empeorando significativamente la supervivencia (79,81,82). Un paciente con cirrosis compensada puede tener prácticamente la misma supervivencia y causas de muerte que la población general, mientras que un paciente descompensado tiene una supervivencia media de menos de 2 años (80).

#### 3.1. Estadios de la Cirrosis.

Estudios sobre la historia natural de la cirrosis sugieren la existencia de dos estadios diferenciados dentro de la fase compensada de la enfermedad (80) **la cirrosis compensada sin varices (Estadio 1)** y **la cirrosis compensada con varices (Estadio 2)**.

**La cirrosis compensada sin varices (Estadio 1)**, este primer estadio clínico, tiene una muy baja incidencia descompensación y mortalidad (41,80,83,84), aproximadamente el 50% de los pacientes en este estadio tienen hipertensión portal leve (GPVH  $>5\text{mmHg}$  y  $<10\text{mmHg}$ )(40), mientras que el 50% de los pacientes restante tienen HPCS (GPVH  $\geq 10\text{mmHg}$ ). La medición de rigidez hepática por elastografía (LSM)  $\geq 20\text{-}25\text{ kPa}$  solo o en combinación con el recuento plaquetario y el tamaño del bazo (85–87) pueden identificar a los pacientes con cirrosis compensada, sin varices esófago-gástricas y con una

muy alta probabilidad de presentar HPCS (especificidad 0,90) (87); por lo tanto clínicamente este primer estadio de **cirrosis compensada sin varices** puede ser dividido en: **Cirrosis compensada sin HPCS (Estadio 0)** y **Cirrosis compensada con HPCS (Estadio1)**, este último asociado con un mayor riesgo de desarrollo de varices, descompensación (35,40) y hepatocarcinoma (HCC) (37).

Los pacientes con hipertensión portal leve (GPVH >5mmHg y <10mmHg) tienen una muy baja o nula respuesta hemodinámica al tratamiento con BBNS (40), sin embargo es posible la reducción significativa del GPVH al tratar el agente etiológico de la hepatopatía, tal como se ha sugerido a través de la erradicación viral en aquellos con infección crónica por VHC (88), esto sugiere que la prevención de la progresión de la enfermedad en los pacientes sin HPCS debe fundamentarse principalmente en la curación etiológica de la enfermedad subyacente.

**Cirrosis compensada con varices (Estadio 2)**, en este segundo estadio clínico, los pacientes tienen HPCS (40) con mayor riesgo de hemorragia varicosa y descompensación de la hepatopatía, por lo que requieren una monitorización más estrecha así como el tratamiento específico de acuerdo al riesgo (89,90); mediante el análisis por riesgos competitivos (83) las probabilidades de eventos a 5 años son: muerte sin descompensación previa 10%, hemorragia varicosa 8%, algún tipo de descompensación sin hemorragia (principalmente ascitis) 20%, más de una descompensación simultánea 4%.

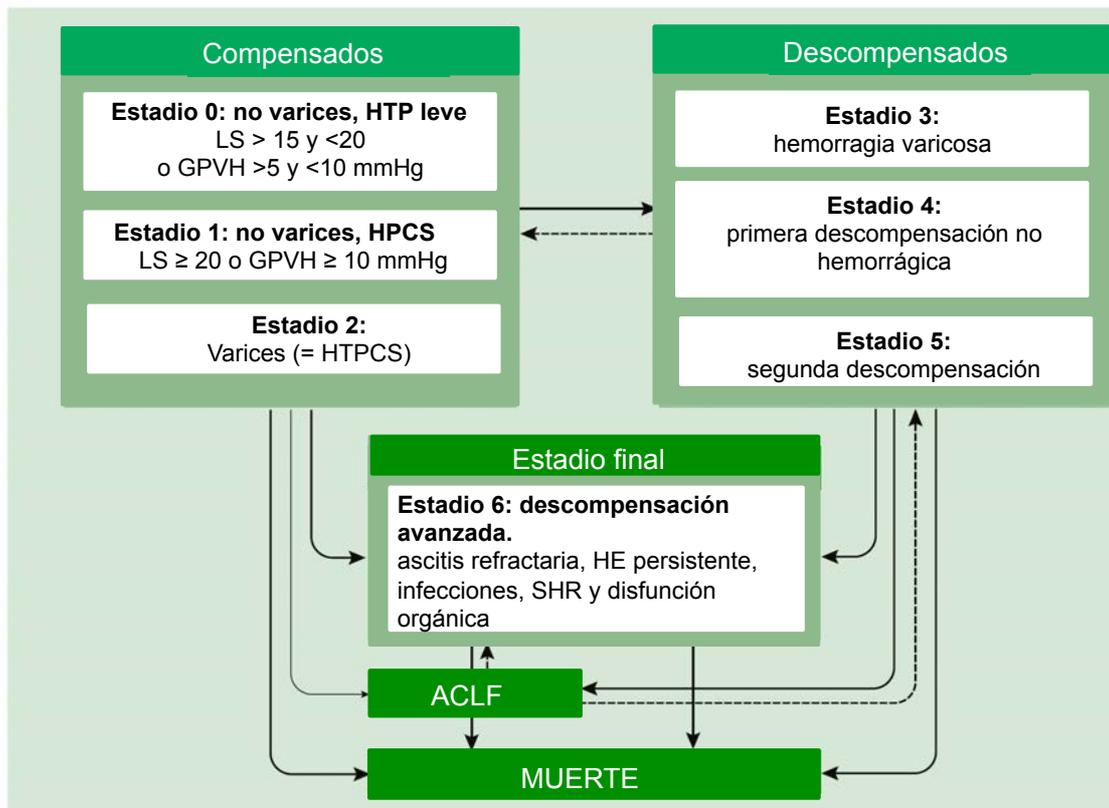
**Cirrosis descompensada con hemorragia varicosa (Estadio 3)**, en este estadio, los pacientes que solo han presentado una hemorragia varicosa tienen una mejor evolución clínica que los pacientes con ascitis sin hemorragia previa y aún mejor con respecto a aquellos pacientes con hemorragia varicosa y ascitis a la vez (83,91,92); mediante el análisis por riesgos competitivo las probabilidades de eventos a 5 años de éstos pacientes son (83,91): muerte previo a otras descompensaciones 18%-20%, alguna otra descompensación asociada a la hemorragia 45%-54% y recidiva hemorrágica varicosa sin otra descompensación 19%.

**Cirrosis descompensada sin hemorragia (Estadio 4)**. En este grupo de pacientes, la ascitis representa la primera descompensación (80,83,91,93), es considerada la más frecuente y característica de este estadio ya que la encefalopatía hepática y la ictericia son eventos clínicos que con menor frecuencia se presentan como primera descompensación de la hepatopatía (83,91,93). La mortalidad global a los cinco años posterior a la aparición de alguna de éstas descompensaciones está en el rango entre 55%-80% (80,83,91,93–102). Mediante el análisis por riesgos competitivos (83,91) las probabilidad de muerte a 5 años de éstos pacientes previo al desarrollo de una segunda descompensación es de un 25%.

**Cirrosis descompensada avanzada (Estadio 5)**. Posterior a una primera descompensación, la mayoría de los pacientes presentan alguna otra descompensación antes de morir. La combinación más frecuente es hemorragia varicosa y ascitis, aunque la ictericia y la encefalopatía hepática también son frecuentes (83,91). Independientemente de la combinación, la mortalidad a cinco años puede alcanzar un 88% (83,91,92).

Recientemente se ha descrito un posible más avanzado aún, **la Cirrosis descompensada con fallo multiorgánico (Estadio 6)**, donde el incremento progresivo de la vasodilatación esplácnica, la circulación hiperdinámica, la translocación bacteriana y la inflamación sistémica dan como resultado un estadio de descompensación en el que la disfunción multiorgánica se vuelve clínicamente evidente (38,75,96,103–111). La ascitis refractaria, las infecciones, encefalopatía persistente y/o ictericia, insuficiencia renal, circulatoria y respiratoria son presentaciones típicas de este estadio de enfermedad. La mortalidad a un año para los pacientes en éste estadio oscila entre 60 y 80%.

**FIGURA 4.** Estadios de la evolución clínica de la cirrosis hepática (Reproducido de *D'Amico et al. J Hepatol 2018*).



**ACLF**, acute-on-chronic liver failure; **HPCS**, hipertensión portal clínicamente significativa; **GPVH**, gradiente de presión venosa hepática; **LS**, rigidez hepática; **SHR**, síndrome hepatorenal; **HE**, encefalopatía hepática.

El fallo agudo sobre crónico (acute on chronic liver failure- ACLF) (112–114) puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad, asociándose a una mortalidad a los seis meses del 38% al 96% (115). Los pacientes que sobreviven a un episodio de ACLF, pueden permanecer en un estado descompensado con o sin disfunción orgánica, o incluso en un estado compensado, aunque las proporciones de la transición de estos estados no está claramente definida hasta ahora.

### 3.2. Factores predictivos de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada.

El manejo clínico de los pacientes con cirrosis compensada debe centrarse en la prevención de descompensaciones. Los pacientes con HPCS y varices tienen mayor riesgo de descompensación (Estadio 2) (89). Entre los predictores de descompensación clínica que han sido identificados en éstos pacientes, se encuentran el GPVH, el MELD score, la albúmina (35), todos

ellos están relacionados con la gravedad de la hipertensión portal y el grado de insuficiencia hepática. Resultados similares fueron observados en un estudio de pacientes con cirrosis 2º VHC compensados (Estadio 1 y 2) en el cual se identificaron como factores predictivos independientes de descompensación clínica, la presencia de varices esofágicas y la bilirrubina (95).

Estos hallazgos sugieren una muy estrecha relación entre el empeoramiento de la función hepática y el aumento en GPVH, los cuales probablemente sean consecuencias de mecanismos fisiopatológicos comunes (116).

### **3.3. Factores predictivos de mortalidad en patients con cirrosis descompensada.**

En los pacientes con cirrosis descompensada el MELD score, las plaquetas y albúmina fueron identificados como predictores independientes de mortalidad (117). En estos pacientes, a pesar de la sarcopenia que presentan, el puntaje MELD fue uno de los predictores más importantes de mortalidad, este incluye parámetros que indica insuficiencia hepática avanzada (bilirrubina e INR) y disfunción circulatoria (creatinina) sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad (vasodilatación, activación de sistemas vasoconstrictores, disminución del flujo renal y disfunción renal con elevación de creatinina sérica y desarrollo del síndrome hepatorenal) (118,119).

En los pacientes con cirrosis descompensada, la teoría de la vasodilatación arterial periférica y esplácnica asociado a la circulación hiperdinámica, favorecen la aparición de insuficiencia renal y síndrome hepatorenal (67,75,120–122), sin embargo en los últimos años se ha propuesto que probablemente la disfunción cardíaca (reducción del índice cardíaco (IC) pueda preceder la aparición del síndrome hepatorenal (76,118,123,124), ésta hipótesis se basa principalmente en dos estudios.

El primer estudio mostró una disminución del IC en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea que desarrollaron insuficiencia renal durante el tratamiento (124); el segundo estudio identificó al IC como un factor predictivo independiente para el desarrollo de síndrome hepatorenal (76), por lo cual el hecho de que la disminución en el gasto cardíaco pueda tener un rol

fundamental en la génesis del síndrome hepatorenal puede tener implicaciones terapéuticas. Aproximadamente de un 60-80% de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca tienen disfunción renal, lo cual está asociado a un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad, por lo cual la mejora de la función cardíaca sistólica podría ser parte de la estrategia de tratamiento para mejorar la supervivencia en los pacientes con síndrome hepatorenal (125).

La afectación cardio-renal en la cirrosis es probablemente el resultado de estrés circulatorio crónico combinado con eventos más agudos tales como: la translocación bacteriana, la respuesta inflamatoria sistémica, lo cual desencadena una respuesta sistémica que puede generar disfunción sistólica (disminución del IC) generándose así un círculo vicioso en el que la disminución del IC empeora el volumen arterial efectivo con una disminución de la presión arterial media (PAM) y reducción en la perfusión renal, lo que resulta finalmente en el deterioro aún mayor de la función cardíaca/renal.

Un tercer estudio demostró que aquellos pacientes con cirrosis avanzada (con ascitis) y un IC  $<1,5\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ , tenían una menor tasa de filtrado glomerular (FG), menor flujo sanguíneo-renal (FSR), mayores cifras de creatinina sérica así como menor supervivencia a los 3-9-12 meses con respecto a aquellos pacientes con un IC  $>1,5\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ , igualmente los pacientes con PAM  $<80\text{mmHg}$  tenían menor supervivencia a los 12 meses de seguimiento. Esto sugiere que en pacientes con cirrosis avanzada, puede existir un componente de disfunción cardíaca sistólica que favorezca la aparición de disfunción renal (75). Por lo tanto en pacientes con cirrosis descompensada avanzada el descenso de la PAM y del GC puede empeorar la supervivencia (75,126,127).

En los pacientes con cirrosis descompensada avanzada, tratados con BBNS, se ha planteado que el efecto cronotrópico/inotrópico negativo (descenso de FC e IC) puede tener efectos nocivos sobre la hemodinámica, la función renal en este grupo de pacientes y por lo tanto influyen negativamente sobre la supervivencia (75,126) .

## 4. Empleo de los $\beta$ -bloqueantes en a prevención de la hemorragia varicosa.

La hipertensión portal asociada a la cirrosis hepática, se genera fundamentalmente por dos mecanismos etiopatogénicos que actúan de manera sinérgica(79); en 1º lugar, el incremento de la resistencia vascular intra-hepática (alteración arquitectural asociado a una vasoconstricción intra-hepática) (128) y en 2º lugar el aumento del flujo sanguíneo esplácnico causado por un incremento de óxido nítrico (NO) y de otros vasodilatadores a este nivel, en el que también pueden estar implicados procesos de angiogénesis (21,128), en fases avanzadas de la cirrosis este incremento del flujo esplácnico representa un factor determinante en el mantenimiento y la progresión de la HTP (40). La mayoría de los tratamientos utilizados en la hipertensión portal, actúan sobre este segundo mecanismo, disminuyendo la presión portal mediante una reducción del flujo sanguíneo esplácnico a consecuencia de un efecto vasoconstrictor (129). Los  $\beta$ -bloqueantes no cardioselectivos (propranolol, nadolol, timolol), que son los fármacos más empleados en el tratamiento crónico de la hipertensión portal, actúan de esta forma (40,129).

Estos fármacos reducen la presión portal disminuyendo el gasto cardiaco (efecto  $\beta$ -1) y causando vasoconstricción esplácnica y de las colaterales portosistémicas ( $\beta$ -2). Su eficacia ha sido ampliamente constada en esta indicación.

### 4.1. Profilaxis pre-primaria de la hemorragia varicosa

La efectividad de los BBNS en pacientes sin varices esofágicas, ha sido evaluada en un estudio de pacientes con cirrosis e hipertensión portal (GPVH  $\geq 6$  mmHg), la mayoría de los pacientes (59%) sin varices tenían solo hipertensión portal subclínica que fueron asignados aleatoriamente a timolol o placebo. Después de mediana de seguimiento de casi 5 años, alrededor del 40% de los pacientes de ambos grupos alcanzaron alguno de los end-point primarios, el desarrollo de varices o hemorragia varicosa, el descenso del GPVH  $>10\%$  fue más común en pacientes tratados con timolol (53% vs. 38%), sin embargo, hubo un aumento en la tasa de eventos adversos graves (EAs:

18% vs. 4%), en comparación con el placebo. Por lo tanto, los BBNS no han resultado útiles para prevenir el desarrollo de varices en pacientes con HTP (41). Una explicación a éste hecho, es que desde un punto de vista fisiopatológico los BBNS reducen la presión del portal a través de la disminución del gasto cardíaco (anti-1) y disminución de la vasodilatación esplácnica (anti-2), por lo tanto la ausencia de circulación hiperdinámica atenúa su efecto en la reducción de la presión portal. Pacientes con hipertensión portal subclínica sin circulación hiperdinámica, tratados con BBNS logran una reducción del GPVH de solo 8%, mientras que la reducción del GPVH es de hasta un 16% en pacientes con HPCS (GPVH  $\geq 10$  mmHg) con circulación hiperdinámica. Esto explica por qué los BBNS generalmente son ineficaces en el entorno de la profilaxis pre-primaria.

#### 4.2. Profilaxis primaria de hemorragia varicosa.

En pacientes con cirrosis y varices esofágicas grandes, los BBNS en estudios controlados frente a pacientes sin tratamiento activo, han mostrado una reducción del riesgo de hemorragia del 27% al 17% a los 2 años (35,130), se ha observado que esta reducción del riesgo de hemorragia se consigue principalmente en el grupo de pacientes que presenta buena respuesta hemodinámica, alcanzando una reducción del riesgo de hemorragia hasta un 10-15% (44,131). La respuesta hemodinámica se define como el descenso del GPVH con el tratamiento por debajo del umbral de 12mmHg, o al menos la disminución de más de un 20% con respecto a su valor basal (44,131), sin embargo se ha sugerido que la reducción del GPVH  $\geq 10\%$  con respecto a su valor basal es un mejor punto de corte para definir la respuesta aguda a BBNS, la cual al ser evaluada a través de la administración aguda de propranolol es capaz de proporcionar información pronóstica a largo plazo sobre el riesgo de hemorragia varicosa (130), mientras que en los no respondedores hemodinámicos el riesgo de hemorragia persiste elevado, alcanzando alrededor de un 32% de pacientes (130,131). Los BBNS logran una reducción del GPVH  $>20\%$  en alrededor de una tercera parte de pacientes y logran una reducción del GPVH  $>10\%$  en el 50-70% de los casos (130). Además una adecuada respuesta hemodinámica se asocia con una menor incidencia de

otras complicaciones de la HTP, como la ascitis, peritonitis bacteriana y síndrome hepatorenal, y con una mayor supervivencia (35,41,79).

En la actualidad está sólidamente establecida la eficacia de los BBNS en la profilaxis primaria de la hemorragia varicosa en pacientes de alto riesgo de hemorragia, considerando como tal aquellos con várices esofágicas de “alto riesgo”, varices esofágicas grandes (mayores de 5mm, que no colapsan con insuflación en la endoscopia) y varices esofágicas pequeñas con signos rojos o en pacientes con Child-Pugh clase B / C (89,132).

#### **4.2.1. Uso de los $\beta$ -bloqueantes no cardioselectivos en la profilaxis primaria de hemorragia varicosa**

Desde la década de los 90 (131,133) se ha demostrado que los BBNS (propranolol y nadolol) frente al placebo son efectivos en la reducción del riesgo de primera hemorragia varicosa, incluso independientemente de la función hepática y presencia de ascitis (133). Posteriormente un meta-análisis de 11 ensayos clínicos controlados (129), más de 1100 pacientes, comparó el tratamiento con BBNS vs placebo, demostrando que los BBNS reducen significativamente el riesgo de hemorragia de una media de un 25% en los controles hasta un 15% en los pacientes tratados con BBNS, lo que se acompañó de mayor supervivencia (129,133), a partir de este estudio también se sugirió, que el beneficio que ofrecen los BBNS es claro en los casos de pacientes con varices de riesgo por su tamaño mediano o grande, mientras que es marginal en los casos con varices pequeñas (129). Desde entonces se ha continuado explorando su efectividad, no solo en la prevención de hemorragia varicosa, si no en la profilaxis de otras complicaciones relacionadas con la HTP, por lo que actualmente representan el pilar fundamental del tratamiento de la HTP. Entre los inconvenientes del uso de BBNS, es que un 15% de los pacientes pueden tener contraindicaciones absolutas o relativas y otro 15% requiere reducción de la dosis o suspensión del tratamiento debido a efectos secundarios (fatiga, astenia, sensación de ahogo) que se resuelven al suspenderse (134).

#### **4.2.2. Ligadura endoscópica de varices Vs $\beta$ -bloqueantes no cardioselectivos en profilaxis primaria.**

Un meta-análisis de 19 ensayos controlados (incluyendo resúmenes no publicados) (135) comparó el tratamiento con BBNS vs la ligadura endoscópica de varices (LEV) en profilaxis primaria de hemorragia, demostrando que la LEV estaba asociada a menores tasa de hemorragia varicosa por lo que mayor efectividad frente a los BBNS, sin embargo no aumentó la supervivencia con respecto a los BBNS y sí que aumentó el riesgo de efectos adversos graves. Además, al restringirse el análisis a ensayos de calidad y publicados (12 ensayos), el efecto beneficio de la LEV en la profilaxis de hemorragia varicosa no fue confirmado y no se observaron diferencias en la mortalidad (135,136).

Actualmente la recomendación la recomendación de BAVENO VI con respecto a la profilaxis primaria de hemorragia varicosa, contempla la recomendación de BBNS o ligadura endoscópica de las varices con bandas (1a; A), sin embargo la elección del tratamiento debe basarse en los recursos y la experiencia local, las preferencias y características del paciente, las contraindicaciones y los eventos adversos (89).

#### **4.3. $\beta$ -bloqueantes en la profilaxis secundaria de hemorragia varicosa.**

Actualmente la recomendación general para la prevención secundaria del resangrado varicoso es la asociación de BBNS con LEV (89,132,137). Dos metaanálisis concluyeron que la combinación de tratamiento médico (BBNS  $\pm$  mononitrato de isosorbide MNIS) y tratamiento endoscópico (LEV) reduce el riesgo de resangrado varicoso. En ambos metaanálisis, hubo una tendencia hacia un beneficio en la supervivencia (RR [IC 95%]: 0,71 [0,45-1,11] y 0,58 [0,33-1,03]) para los pacientes del grupo de terapia combinada en comparación con LEV en monoterapia (138,139). Por el contrario, la adición de LEV a la terapia médica no redujo la mortalidad (RR [IC 95%]: 1,08 [0,73-1,60] y 1,24 [0,9 a 1,7]). Por lo tanto, el tratamiento con BBNS es el pilar fundamental de la profilaxis secundaria. Se deben considerar tratamientos alternativos (ej, la

derivación portosistémica intrahepática transyugular, TIPS (140) en pacientes que tienen contraindicaciones o que no toleran los BBNS.

#### 4.4. Carvedilol Vs. B-bloqueantes no selectivos clásicos (Propranolol, Nadolol y Timolol).

El carvedilol es otro beta-bloqueante no cardioselectivo con un doble mecanismo de acción (anti  $\alpha$ 1-adrenérgico y anti  $\beta$ -adrenérgico), que previamente se ha utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca; en la cirrosis hepática el carvedilol es capaz de disminuir la presión portal a través de dos mecanismos (7,141,142), por un lado, por su acción  $\beta$ -bloqueante (disminuye el gasto cardíaco y produce vasoconstricción esplácnica) por lo que disminuye el flujo portal y como consecuencia la presión portal; por otro lado por su acción alfa- bloqueante (disminuye el tono vascular y la resistencia intrahepática) y a través de la activación de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) favorece la liberación de óxido nítrico a nivel intrahepático, por lo que se consigue una reducción aún más marcada de la presión portal. Un estudio multicéntrico español en el año 2002 comparó el efecto a largo plazo del uso del carvedilol frente a propranolol (143), éste análisis concluyó que el carvedilol conseguía una tasa de respuesta del 58% vs 23% del propranolol, así como una reducción del gradiente de presión portal del 19% vs 12% respectivamente, según estos datos, el carvedilol podría ser una buena alternativa a los betabloqueantes clásicos, ya que podría “rescatar” a un elevado porcentaje de pacientes no respondedores; sin embargo el uso de carvedilol se relacionó con empeoramiento de la ascitis (aumento del peso corporal y mayor uso de diuréticos), sin embargo, esta asociación no fue confirmada posteriormente en estudios aleatorizados (144–147).

En el mismo año, un estudio hemodinámico valoró el descenso de gradiente de presión portal tras la administración aguda (GPVH una hora después de una dosis de carvedilol de 12.5mg) y crónica (tras 4 semanas de administración diaria de 12.5mg). Los resultados de este estudio concluyeron que, la administración aguda lograba en un 88% de los casos una reducción de gradiente de más del 20%, mientras que en la administración crónica, en

un 77% se conseguía un mantenimiento de GPVH <12mmHg (148). Por lo cual es claro que la efectividad de carvedilol en el descenso de la presión portal es significativamente mayor con respecto a propranolol/nadolol. Finalmente un metaanálisis del año 2014 (149), demostró nuevamente como la reducción media del GPVH es significativamente mayor con carvedilol (22% vs 16% con propranolol). La mayor potencia de carvedilol se ha sugerido que se deba a su efecto anti- $\alpha$ 1adrenérgico (150), sin embargo dicho efecto también está relacionado con la mayor disminución de la presión arterial sistémica, en comparación con los BBNS convencionales. El meta-análisis de Sinagra (149), mostró en los pacientes tratados con carvedilol una tendencia hacia una mayor disminución en la PAM, en comparación con los pacientes tratados con propranolol. Por tal razón se ha sugerido que dosis altas de carvedilol ( $\geq 12.5$ mg/día) no disminuyen aún más el GPVH, pero conducen a una significativa disminución de la PAM (151). Recientemente ha sido publicado un estudio aleatorizado controlado en pacientes con varices esofágicas pequeñas en profilaxis primaria de hemorragia varicosa, donde se observó que carvedilol es seguro y útil en retrasar la progresión de varices esofágicas pequeñas a grandes en pacientes con cirrosis (152).

En el estudio de Kim (153) se compararon los efectos hemodinámicos del propranolol (153mg dosis media) y del carvedilol (12mg dosis media), respectivamente. En general, hubo una tendencia hacia mayor tasa de respuesta hemodinámica en los pacientes tratados con carvedilol 49% vs 31% propranolol, aunque la diferencia solo fue estadísticamente significativa en los subgrupos de pacientes con enfermedad hepática más avanzada (Child Pugh  $\geq 9$  puntos [46% carvedilol vs. 0% propranolol] y ascitis [52% vs. 24%]); por tal razón éstos resultados podrían sugerir el empleo de carvedilol en pacientes con enfermedad hepática más avanzada, sin embargo su seguridad a largo plazo en pacientes con ascitis severa aún no está claro.

La mayor eficacia de carvedilol vs LEV se evaluó a través de un estudio que incluyó 152 pacientes con varices esofágicas grandes en profilaxis primaria, tras una media de seguimiento de 20 meses, los pacientes tratados con carvedilol presentaron las tasas más bajas de hemorragia varicosa (10% vs 23%; sin diferencias en mortalidad relacionada con la hemorragia y mortalidad

general (144). Posteriormente se pudo observar como el carvedilol es capaz de lograr la respuesta hemodinámica, incluso en una alta proporción de pacientes no respondedores hemodinámicos a propranolol (56%) en éste mismo estudio, los pacientes tratados con propranolol como primera línea de tratamiento pero que no alcanzaron la respuesta hemodinámica y fueron cambiados a carvedilol pudiendo así alcanzar una buena respuesta hemodinámica hasta un 72%; lo cual tras un seguimiento de 2 años se tradujo en: tasas más bajas de hemorragia varicosa (propranolol: 11% vs. carvedilol: 5% vs. LEV: 25%) y mortalidad (propranolol: 14% vs. carvedilol: 11% vs. LEV: 31%) en comparación con la LEV.

Como se mencionó previamente, dos meta análisis sugieren que el tratamiento médico asociado al endoscópico podría ser particularmente beneficioso en la profilaxis secundaria de hemorragia varicosa (138,154), sin embargo hasta ahora carvedilol no se ha comparado adecuadamente con el tratamiento estándar actual (LEV asociado a BBNS), por lo tanto su uso en la profilaxis secundaria aún no ha sido recomendado por Baveno VI (89).

Por tal razón las guías actuales recomiendan, la titulación de los BBNS de manera progresiva y lenta para mejorar así la tolerancia de los mismos hasta la dosis máxima tolerada, para mantener FC:55-60lpm y presión arterial sistólica por encima de 90mmHg; se recomienda titular el propranolol o nadolol hasta 80-120mg/d y carvedilol, bajas dosis (<25mg/día) ya que es tan efectivos como dosis relativamente altas (25-50mg/día) en la disminución del GPVH, sin embargo las dosis bajas 6,25mg-12,5 mg/d de carvedilol es la más recomendadas, ya que dosis altas pueden causar hipotensión arterial, retención de sodio y empeorar la ascitis (89,132,137,144).

## **5. Otros beneficios de los $\beta$ -bloqueantes no cardioselectivos.**

### **5.1. Beneficios hemodinámicos: tensión de la pared de las varices.**

Una vez establecida la red venosa colateral, la cantidad de flujo derivado desde la circulación sistémica a dicho sistema es cada vez mayor (155,156) , con lo que el aumento de la presión portal lleva asociado un aumento (aunque más

discreto) de la presión intravariceal (157). Cuando la fuerza expansiva intravariceal excede a la tensión ejercida por la pared de la variz, se produce la hemorragia por rotura de varices (158). La tensión ejercida por la pared de la variz viene determinada de forma directamente proporcional a la presión transmural (diferencia entre la presión intravariceal y la presión en la luz esofágica) y el radio del vaso e inversamente al grosor de la pared de la variz. De acuerdo con la Ley de Laplace modificada por Frank (Tensión de la pared: Tensión pared variz = tensión transmural x radio del vaso / grosor de la pared del vaso). Distintas observaciones indican que la rotura de las varices se produce cuando la tensión de su pared excede un determinado límite crítico (158) que depende de su grosor (mayor tensión cuanto más delgada es la pared), del diámetro vascular (mayor tensión cuanto mayor es la variz) y sobre todo de la presión de las varices, que a su vez se relaciona con la presión portal (158). Por tanto, se ha sugerido que los BBNS además del efecto hemodinámico en el descenso de la presión portal, son capaces de reducir el flujo sanguíneo portocolateral, la presión de las varices esofágicas la tensión de las mismas y de esta manera disminuir el riesgo de ruptura de las varices (159).

## 5.2. Ascitis y sus complicaciones.

Algunos estudios sugieren que la respuesta hemodinámica al tratamiento con BBNS (propranolol) previene la aparición de ascitis en pacientes con cirrosis compensada, así como las complicaciones secundarias a la ascitis (PBE y SHR) (49,160). Recientemente un estudio multicéntrico español aleatorizado controlado ha demostrado como la administración de BBNS a pacientes con cirrosis compensada y GPVH >10mmHg reduce el riesgo de primera descompensación, sobre todo la aparición de ascitis (161).

Estudios experimentales y clínicos sugieren que los BBNS pueden disminuir la translocación bacteriana, la cual es mucho más acentuada en la etapa de cirrosis descompensada (162,163), se ha sugerido que desde un punto de vista fisiopatológico la acción simpaticolítico de los BBNS incrementan la motilidad intestinal, reducen la permeabilidad de la barrera intestinal y a su vez la inflamación (reducción niveles séricos de IL6 y proteínas de unión a

lipopolisacáridos), lo cual disminuye no solo la translocación bacteriana (162–164), sino que minimiza el riesgo de PBE (165). En la cirrosis descompensada, la inflamación sistémica puede ser potencialmente desencadenada por la translocación bacteriana, por lo cual la translocación bacteriana puede ser responsable de generar no solo un mayor grado de descompensación, sino el desarrollo de insuficiencia orgánica (105).

Los BBNS pueden tener un efecto anti-inflamatorio adicional en los pacientes con cirrosis descompensada, el cual puede ser debido a la reducción de la translocación bacteriana, o al efecto beneficioso que tienen estos sobre la disfunción endotelial de los pacientes descompensados (166–168). Un estudio reciente ha propuesto que el propranolol es capaz de prevenir la disfunción endotelial (desencadenada por inflamación) en los pacientes con cirrosis (169).

En resumen la respuesta hemodinámica al tratamiento con BBNS reduce el riesgo de desarrollo de ascitis, que es la generalmente la primera y más frecuente descompensación de los pacientes con cirrosis hepática compensada (149). En los pacientes con cirrosis descompensada, de manera independiente a la respuesta hemodinámica, los BBNS reducen el riesgo de desarrollo de PBE (165,170) por un lado a través del aumento del tránsito intestinal, el cual disminuye la permeabilidad de la barrera intestinal y de esta manera reduce la translocación bacteriana, y por otro lado por la capacidad de prevenir la disfunción endotelial desencadenada por la inflamación en los pacientes descompensados.

### **5.3. Carcinoma hepatocelular.**

Un metaanálisis reciente (171) de pacientes con cirrosis tratados con BBNS (propranolol), sugirió que el tratamiento con BBNS puede disminuir el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC), por lo tanto, pueden exhibir efectos anticancerígenos aunque no hay evidencia que respalde que los BBNS reduzcan la mortalidad por carcinoma hepatocelular.

Se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos para este posible efecto no hemodinámico de los BBNS (172): como se mencionó anteriormente, el tratamiento con BBNS reduce la permeabilidad intestinal, la traslocación

bacteriana y por lo tanto, la carga de PAMPs (162), lo cual puede reducir la inflamación a nivel intrahepático; y por otro lado su efecto anti-adrenérgico a través de la inhibición VEGF puede también disminuir la angiogénesis.

## **6. Riesgos y beneficios de los $\beta$ -bloqueantes en la cirrosis descompensada avanzada.**

### **6.1. Ascitis y ascitis refractaria.**

En los últimos 10 años se ha debatido sobre si el uso de los BBNS en los pacientes con ascitis refractaria puede empeorar el pronóstico de éstos pacientes; ya desde el año 2010, Serste (173) reportó una reducción en la supervivencia en aquellos pacientes con ascitis refractaria bajo tratamiento con propranolol. Posteriormente el mismo grupo, sugirió que en los pacientes con ascitis refractaria (régimen de paracentesis evacuadora), el tratamiento con propranolol (160mg/d) se asociaba con un mayor riesgo de disfunción circulatoria inducida por paracentesis (174). En ambos estudios la mayoría de los pacientes estaban recibiendo altas dosis de propranolol (160mg/d) lo cual pudo estar relacionado con la disfunción circulatoria y mala evolución.

La hipótesis de la ventana (126), es consistente con estos resultados, la cual plantea la existencia de una ventana terapéutica para el tratamiento con BBNS; en fases avanzadas de la enfermedad hepática los BBNS ejercen un efecto negativo sobre la función cardíaca, disminuyendo el GC (40), el deterioro del GC está asociado con una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con ascitis refractaria (75).

Sin embargo, estudios más recientes que han evaluado el efecto del tratamiento con BBNS en pacientes con ascitis, reportando resultados contrarios. Leithead ha reportado una mayor supervivencia en los pacientes con ascitis y ascitis refractaria incluidos en la lista para el trasplante hepático tratados con BBNS (175).

También ha sido reportado supervivencias diferentes en función el tipo de BBNS, en el metanálisis de Njei incluyó estudios no controlados así como estudios aleatorizados donde evaluaban el impacto del propranolol, nadolol y carvedilol sobre la mortalidad en pacientes con ascitis (176), curiosamente el

carvedilol, pero no el propranolol o el nadolol, aumentaron la mortalidad general, quizás gracias a su efecto bloqueante alfa-adrenérgico éste BBNS tiene un mayor efecto en la reducción presión arterial que propranolol o nadolol (149), lo que conducirá a una mayor afectación del estado hemodinámico de éstos pacientes con cirrosis y ascitis, lo cual conduce a la disminución de la perfusión de órganos y muerte en estos pacientes.

Sin embargo, a pesar de los primeros estudios publicados por Serste (173,174), las evidencias más recientes sugieren que propranolol es seguro en la mayoría de los pacientes con ascitis (170,175,177,178), por lo que las recomendaciones actuales son, el empleo de propranolol de manera cuidadosa en pacientes particularmente "vulnerables" con ascitis refractaria, considerando, la presión arterial sistólica <90 mmHg, función renal alterada (creatinina sérica >1.5 mg/dl) o sodio sérico <130 mmol/l (89), así como evitar el uso de carvedilol en pacientes con ascitis severa o refractaria.

## **6.2. Peritonitis bacteriana espontánea.**

Las evidencias publicadas hasta ahora sugieren que el uso de BBNS en los pacientes con PBE debe hacerse con cautela, ya que por un lado un estudio observacional (178), mostró como el tratamiento con BBNS (73% de propranolol y 27% de carvedilol incrementó el riesgo de SHR, insuficiencia renal aguda (AKI) y mortalidad en los pacientes con cirrosis con ascitis posterior a episodio de PBE, sin embargo la estimación de riesgo se limitó a los primeros meses después del diagnóstico de PBE, lo cual sugiere que quizás el efecto perjudicial de los BBNS podría estar limitado al tiempo transcurrido desde el episodio de PBE a la reintroducción de dicho tratamiento. Por otro lado (170) evaluó un subgrupo de pacientes con antecedentes de PBE y observó una menor mortalidad en los pacientes tratados con propranolol.

Por todo lo mencionado previamente, los consensos recomiendan monitorizar la presión arterial, función renal y valores de sodio sérico; en caso de hipotensión arterial, hiponatremia o insuficiencia renal se recomienda la interrupción temporal de los BBNS (89,132), y ser reintroducidos, una vez el

paciente esté hemodinámicamente estable, sin fallo a órgano blanco y se haya eliminado el factor precipitante (ej, PBE).

### **6.3. Insuficiencia renal aguda y Síndrome hepatorenal.**

Tanto el AKI como el SHR, tienen fuertes implicaciones pronósticas en los pacientes con cirrosis (179,180), aunque como se comentó previamente, la respuesta hemodinámica a BBNS reduce el riesgo de ascitis y, por lo tanto de AKI/SHR (160).

Sin embargo, AKI y SHR a menudo se desencadenan por eventos precipitantes como la PBE, la cual activa una respuesta inflamatoria sistémica asociado a síndrome hiperdinámico. Entre los mecanismos de adaptación al síndrome hiperdinámico que se desencadena, se encuentra el aumento de la frecuencia cardíaca mediado por los receptores  $\beta_1$ , sin embargo están disminuidos y desensibilizados en pacientes con cirrosis avanzada (181) y por otro lado el tratamiento con BBNS induce un efecto cronotrópico/inotrópico negativo (174) lo cual en conjunto deteriora aún más el GC en estos pacientes (182). La explicación fisiopatológica previa, muestran el posible efecto perjudicial del tratamiento con BBNS durante y posterior a un episodio de PBE, sobre todo por el compromiso hemodinámico sistémico y el aumento del riesgo a AKI (20% vs. 8 %) y SHR (24% vs. 11%) (178).

El consenso actual de AASLD/EASLD/ Baveno VI (89,132,183) recomiendan suspender el tratamiento con NNBS o reducir la dosis de BBNS en los pacientes con ascitis refractaria que presenten una presión arterial sistólica <90 mmHg o AKI.

### **6.4. Hepatitis aguda alcohólica (HAA).**

Los pacientes con hepatitis alcohólica tienen un mayor riesgo de desarrollar AKI, en éstos pacientes el fallo renal se asocia a un peor pronóstico (184). En el estudio retrospectivo de Serste et al (185) en pacientes con HAA, se observaron tasas más altas de AKI en los pacientes tratados con propranolol (90% Vs 50% en 6 meses de seguimiento). Sin embargo, la mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento.

La evidencia disponible actualmente no justifica las recomendaciones específicas para esta población de pacientes. En general, los pacientes con hepatitis alcohólica deben ser tratados de manera similar a otros pacientes con cirrosis, con énfasis en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la infección bacteriana y una estrecha vigilancia de la hemodinámica sistémica y la función renal.

### **6.5. Insuficiencia hepática aguda sobre crónica (acute on chronic liver failure-ACLF).**

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica se caracteriza por un deterioro agudo de la función hepática que se asocia a una alta tasa de mortalidad a corto plazo debido al fallo multiorgánico (186). Las infecciones bacterianas (por ejemplo, PBE) y la hepatitis alcohólica son los eventos precipitantes más frecuentes. Mookerjee (166) evaluaron el impacto del tratamiento con BBNS (principalmente propranolol a una dosis 40 mg/d) sobre la supervivencia en 349 pacientes que desarrollaron el ACLF en el estudio CANONIC; sugiriendo que el tratamiento con BBNS puede modular la respuesta inflamatoria sistémica generada por el ACLF y mejoran la supervivencia en éstos pacientes al seguimiento durante 28 días, por lo que puede ser seguro continuar el tratamiento con BBNS en pacientes con ACLF.

## 7. Ventana terapéutica de los $\beta$ -bloqueantes en la cirrosis.

En fases precoces de la cirrosis compensada (sin varices) el SNS no está sustancialmente activado y el flujo sanguíneo esplácnico es normal, por lo cual el GPVH  $>5\text{mmHg}$  pero aún no ha alcanzado el umbral de  $10\text{mmHg}$ , es por ello que el tratamiento con BBNS en éste estadio precoz no ha demostrado efectos beneficiosos en la prevención de descompensación ni en la supervivencia (41). Con la progresión de la enfermedad, hay una mayor activación del SNS lo cual favorece no solo la hiperemia esplácnica sino también la traslocación bacteriana intestinal (187), lo cual favorece la aparición de las varices esofágicas y la ascitis.

El momento exacto en el que la **ventana terapéutica está abierta** al uso de los BBNS está actualmente debatido, ya que según la recomendación actual (89) se debería iniciar el tratamiento con BBNS una vez aparezcan las varices esofágicas de “alto riesgo”, varices esofágicas grandes (las que no colapsan con insuflación en la endoscopia) y varices esofágicas pequeñas con signos rojos o en pacientes con Child-Pugh clase B / C (89,132) por el efecto de éstos a nivel hemodinámico en la prevención de hemorragia varicosa; sin embargo un estudio reciente multicéntrico aleatorizado controlado ha mostrado como la administración de BBNS a pacientes con cirrosis compensada y GPVH  $>10\text{mmHg}$  reduce el riesgo de descompensación, sobre todo la aparición de ascitis (161).

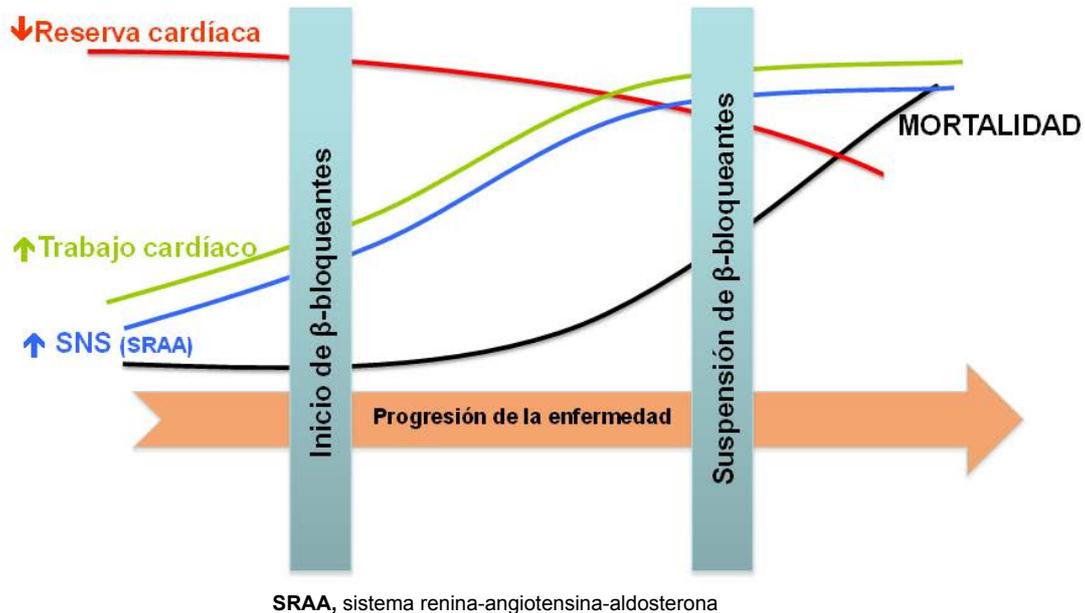
Por otro lado la evidencia experimental sugiere que los beneficios no hemodinámicos de los BBNS sobre la translocación bacteriana solo son evidentes una vez la cirrosis progresa a fase descompensada con ascitis (187–189). Los datos experimentales sugieren que en la cirrosis avanzada, aumenta la translocación bacteriana, lo cual conduce a una exposición sostenida a las PAMPs, las cuales pueden tener un efecto perjudicial sobre las funciones cronotrópicas e inotrópicas cardíaca (71,72) , es por lo que quizás en fases más avanzadas de la cirrosis se asocian a mayor actividad del SNS y circulación hiperdinámica, ambos aspectos pueden influenciar el **cierre de la ventana terapéutica**. En la cirrosis avanzada descompensada debido a la gran vasodilatación arterial periférica/esplácnica, se genera inicialmente un incremento compensatorio del GC para preservar la presión arterial y la

perfusión a los órganos; sin embargo con el tiempo el resultado es un descenso gradual de la reserva cardíaca compensatoria. El incremento compensatorio del GC mejora la supervivencia (76,124) en fases iniciales, pero con la evolución de la enfermedad el descenso significativo del GC se ha asociado al desarrollo de síndrome hepatorenal y menor supervivencia (75,76,124)

Por otro lado los pacientes con ascitis refractaria tienen niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias a nivel de esplácnico, las cuales pueden inducir a una reducción en la expresión de receptores B-adrenérgicos y pérdida de las fibras nerviosas simpáticas (190), por lo tanto el efecto de los BBNS estaría disminuido. Un estudio observacional encontró que los BBNS pueden disminuir la supervivencia en la cirrosis avanzada con ascitis refractaria (173). sin embargo en éste estudio los pacientes no fueron aleatorizados a recibir tratamiento con BBNS, por lo que sesgos por indicación del tratamiento pueden haber influido en los resultados generales.

La evidencia actual sugiere por tanto que el efecto cardio-inhibitorio de los BBNS (reducen el GC y la reserva cardíaca compensadora) asociado a la reducción en la expresión de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, podrían tener efectos perjudiciales en la etapa final de la cirrosis lo cual influenciaría el **cierre de la ventana terapéutica** en fases más avanzadas de la enfermedad.

**FIGURA 5.** Tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes y progresión de la cirrosis hepática  
(Adaptado de Krag A et al. Gut 2010)



## 8. Nuevas drogas en desarrollo.

Varios medicamentos prometedores en desarrollo pueden cambiar el manejo de la hipertensión portal en los próximos años. La mayoría de ellos se centran en la resistencia vascular hepática a través de la modulación de NO (ácido obeticólico, udenafil, serelaxina, antioxidantes) y la fibrosis hepática (simtuzumab), pero también hay otros agentes con datos preclínicos prometedores (anticoagulantes, inhibidores de la angiogénesis, emricasan, taurina, etc) (191,192).



### **III. JUSTIFICACIÓN**



El manejo de los pacientes con cirrosis compensada debe ir dirigido a emplear tratamientos que eviten la aparición de descompensaciones. A diferencia del manejo de los pacientes descompensados que debe ir dirigido en prevenir otras descompensaciones y mejorar la supervivencia. Por otro lado, los BBNS son los pilares del tratamiento crónico de HTP, en la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia varicosa. Sin embargo, existen aspectos aún no aclarados, sobre el efecto de estos en los pacientes compensados y descompensados que justifican la realización de esta tesis doctoral.

**Esta tesis se compone de dos estudios.**

El **primer estudio** se diseñó en pacientes con cirrosis **compensada**, considerando que actualmente, no están definidos los factores clínicos y hemodinámicos que condicionan la progresión de cirrosis hepática compensada hacia cirrosis descompensada.

El **segundo estudio** se diseñó en pacientes con cirrosis **descompensada**, teniendo en cuenta de que en los últimos años ha estado muy debatido el uso de los BBNS en fases avanzadas de la cirrosis hepática y además tampoco han sido caracterizadas las implicaciones clínicas, del efecto de los BBNS en el trabajo cardíaco en los pacientes con cirrosis descompensada.

Todo esto con el objetivo de poder diseñar en el futuro nuevas estrategias dirigidas a evitar la descompensación en los pacientes con cirrosis compensada y mejorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada.



## **IV. HIPÓTESIS**



Las hipótesis de trabajo de los dos estudios que se han llevado a cabo para realizar ésta tesis doctoral son:

- ✓ Los BBNS son el tratamiento crónico de elección para la reducción de la presión portal, gracias a este efecto son útiles en la prevención de la hemorragia varicosa. Como la HTP está implicada en otras descompensaciones de la cirrosis hepática, puede ser que la respuesta hemodinámica a BBNS esté implicada en la predicción de otras descompensaciones en los pacientes con cirrosis compensada.
  
- ✓ Actualmente está debatido el uso de los BBNS en fases avanzadas de la cirrosis, mientras que es posible que estos tengan un efecto hemodinámico distinto en los pacientes descompensados. La respuesta hemodinámica del GPVH a los BBNS puede definir distintos estratos de riesgo. Sin embargo, además del efecto reductor sobre la presión portal, los BBNS inducen de manera más constante un efecto inhibitorio sobre los parámetros cardíacos, cuyos cambios pueden tener un impacto sobre el pronóstico de los pacientes descompensados, que no está bien caracterizado.



## **V. OBJETIVOS**



### **Principal**

Describir los perfiles hemodinámicos de los pacientes con cirrosis en 2 estadios diferentes de la enfermedad, para así identificar factores predictivos de descompensación y efecto de los BBNS en fases más avanzadas sobre el pronóstico.

### **Secundarios**

- ✓ Comparar características clínicas basales y el perfil hemodinámico entre los pacientes que permanecen con cirrosis compensada con respecto aquellos que desarrollan alguna descompensación, para identificar otros factores clínicos y hemodinámicos predictivos de descompensación.
- ✓ Evaluar la relevancia que tiene el tiempo de seguimiento en la precisión diagnóstica de los principales factores predictivos de descompensación.
- ✓ Evaluar el perfil hemodinámico hepático y sistémico (severidad del GPVH y la circulación hiperdinámica), así como la respuesta hemodinámica de los pacientes con cirrosis descompensada con respecto a los compensados.
- ✓ Evaluar la relevancia de los efectos de los BBNS sobre el trabajo cardíaco en los pacientes con cirrosis descompensada y su influencia en el pronóstico final de estos pacientes.



## **VI. MÉTODOS**



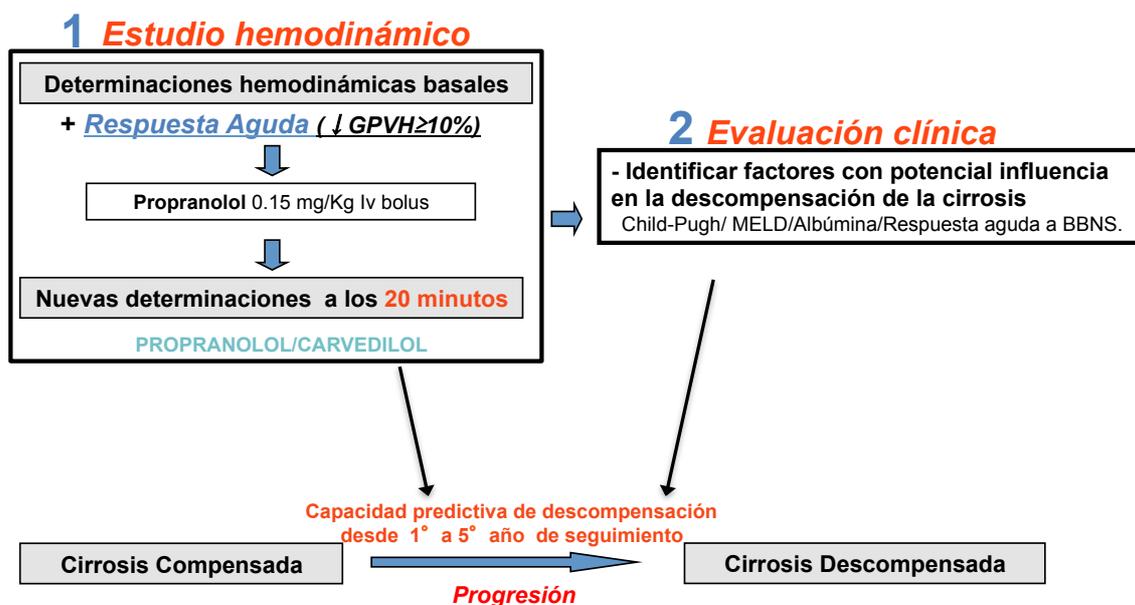
## 9. Diseño del Estudio.

Ambos estudios, son observacionales retrospectivo, analizados a partir de una base de datos en la que se incluyeron pacientes remitidos de manera consecutiva al laboratorio de Hemodinámica Hepática, para el inicio de la profilaxis primaria de hemorragia varicosa, los cuales fueron seguidos de manera prospectiva.

Los pacientes fueron incluidos desde Enero de 2001 hasta Junio de 2016 y seguidos hasta enero de 2017. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes vivos para el momento de la revisión y el comité de ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau aprobó el protocolo.

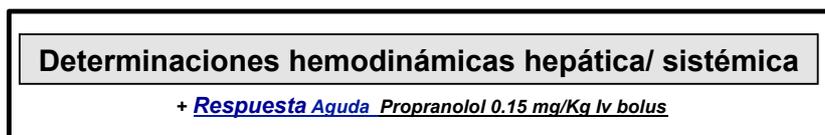
Los pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de descompensación previa y/o actual de la cirrosis (ej, ascitis con o sin encefalopatía hepática).

**Estudio 1: Pacientes con cirrosis COMPENSADA**, incluyó pacientes sin descompensación previa ni actual de cirrosis. En estos pacientes se evaluaron las características clínicas y hemodinámicas (sistémicas/hepáticas), para la identificación de factores predictivos de descompensación y la influencia del tiempo de seguimiento en la capacidad predictiva de los mismos.



**Estudio 2: Pacientes con cirrosis DESCOMPENSADA**, incluyó pacientes con ascitis, con o sin encefalopatía manifiesta a la inclusión o antecedentes de descompensación previa no hemorrágica. En estos pacientes se evaluaron las características clínicas y hemodinámicas (sistémicas/hepáticas) y se compararon con respecto a los pacientes compensados. Igualmente se evaluó el efecto de los BBNS sobre la función cardíaca (GC, IC, PAM) de los pacientes descompensados y su influencia en la supervivencia.

### 1° Estudio hemodinámico basal (Previo al tratamiento)



Inicio  $\beta$ -bloqueantes  
no cardioselectivos

1-3 meses

### 2° Estudio hemodinámico control (bajo tratamiento con BBNS)



Evaluación de los cambios hemodinámicos

Supervivencia

## 10. Selección de pacientes

Fueron elegibles pacientes con cirrosis hepática y varices esofágicas de alto riesgo sin ningún episodio previo de hemorragia varicosa. Se consideraron várices esofágicas de “alto riesgo”, aquellas varices esofágicas grandes (no colapsan con insuflación en la endoscopia) y varices esofágicas pequeñas con signos rojos o en pacientes con Child-Pugh clase B / C (89,132). La cirrosis se diagnosticó mediante biopsia hepática o mediante hallazgos clínicos y ecográficos inequívocos. Las varices esofágicas se diagnosticaron mediante endoscopia realizada en los 6 meses previos y las que tenían un diámetro > 5 mm se definieron como grandes.

Se excluyeron los pacientes con cualquiera de los siguientes criterios: edad <18 años o >85 años, Child-Pugh >13 puntos, carcinoma hepatocelular, comorbilidades con esperanza de vida <1 año, contraindicación para tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, trombosis venosa esplácnica, insuficiencia renal crónica (creatinina >2 mg / dl), procedimientos derivativos angiográficos o quirúrgicos previos (derivación porto-cava o TIPS), tratamiento antiviral activo para virus de la hepatitis C, hemorragia varicosa previa, hipertensión portal no cirrótica, embarazo o lactancia.

## 11. Procedimientos.

### 11.1. Evaluación clínica y hemodinámica, basal y control.

- ✓ Evaluación clínica basal a los pacientes (**Estudio 1, Estudio 2**). Se recogieron, datos demográficos, co-morbilidades (Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, dislipemia), medidas antropométricas (peso, talla, IMC), medicación habitual. Elastografía hepática por transición (hasta 3 meses previos), Ecografía doppler (hasta 6 meses previos).  
**1er Estudio hemodinámico basal**, se realizaron las mediciones sistémicas y hepáticas basales. Se realizó la respuesta hemodinámica aguda a propranolol ev (ver estudio hemodinámico).
- ✓ Inmediatamente posterior a la hemodinámica basal, se inició **tratamiento con BBNS** (nadolol, carvedilol) como profilaxis primaria de HDA, se titularon hasta dosis máxima tolerada (mantener FC >55 lpm y PAS  $\geq$ 90 mmHg)
- ✓ **Seguimiento clínico control y 2º estudio hemodinámico a 1-3 meses** bajo tratamiento con BBNS. Identificar cambios en los parámetros hemodinámicos y su influencia en la descompensación (**Estudio 1**), así como influencia en la supervivencia (**Estudio 2**).
- ✓ Seguimiento cada 6 meses ambulatorio, para así registrar las descompensaciones clínicas, incidencias en la evolución de la enfermedad y poder relacionar los cambios hemodinámicos y clínicos con la evolución de los pacientes.

## 11.2. Estudio hemodinámico.

Los estudios hemodinámicos se realizaron en ayunas. Bajo anestesia local, se colocó un introductor de catéter en la vena yugular interna derecha utilizando la técnica Seldinger, previa anestesia local, el introductor se utilizó para avanzar, bajo control fluoroscópico, un catéter balón 7-F (Medi-tech, Cooper Scientific Corp, Watertown, MA) hasta colocarlo dentro de la vena suprahepática principal derecha para realizar medidas repetidas de las presiones suprahepáticas. El introductor venoso también se utilizó para avanzar bajo control fluoroscópico un catéter de Swanz-Ganz (American Edwards Laboratories, Los Angeles, LA) hasta la arteria pulmonar para medir las presiones cardiopulmonares (PAP, PCP, PAD) así como para la medida del gasto cardíaco mediante termodilución. Este último parámetro se determinó utilizando un computador de débito cardíaco, obteniendo 5 medidas, descartando los valores extremos, se calculó la media de las 3 medidas restantes. Todas las mediciones de presión intravascular se realizaron por triplicado usando un transductor previamente calibrado y altamente sensible (Hewlett-Packard, Model 1280 C Andorer, MA), con cero externo en la línea media-axilar. Se obtuvieron registros gráficos de trazados permanentes. A lo largo del estudio utilizando un monitor automático se monitorizaron de forma no invasiva, la electrocardiografía, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno. Las resistencias vasculares sistémicas, expresadas en dinas X segundos  $\text{cm}^{-5}$  se calcularon en todos los pacientes según la fórmula  $(\text{PAM-PAD})/\text{GC} \times 80$ .

La presión portal se midió como el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), que es la diferencia entre la presión venosa hepática enclavada y la libre. La posición ocluida se verificó por la ausencia de reflujo después de la inyección del medio de contraste (Hexabrix, Laboratorios Rovi, Madrid).

## 11.3. Respuesta aguda a $\beta$ -bloqueantes no selectivos.

Después de completar las medidas hemodinámicas basales, se administró propranolol ev (0,15mg/kg) y 20 minutos más tarde se repitieron las mediciones hemodinámicas (22,31). Los pacientes con una disminución de GPVH  $>10\%$  desde el inicio fueron considerados respondedores agudos (130).

#### 11.4. Definiciones.

- ✓ **Cirrosis compensada:** hallazgos compatibles con cirrosis, pero sin descompensación previa.
- ✓ **Cirrosis descompensada:** presencia de ascitis (PBE/SHR), EH o HDA relacionada con la HTP.
- ✓ **Ascitis:** se definió como la presencia de signos y síntomas sugestivos de líquido libre en cavidad abdominal a través de la exploración física, confirmada mediante ecografía abdominal o paracentesis. La presencia de líquido intra-peritoneal libre en la ecografía, no detectable en el examen físico o la sola presencia de edema periférico no se consideró descompensación ascítica.
- ✓ Los criterios diagnósticos para ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal fueron los propuestos por las guías EASL (193).
- ✓ **Encefalopatía hepática:** se diagnosticó por la presencia de síntomas y signos compatibles con un grado II o superior según los criterios de West Haven.
- ✓ **Hemorragia gastrointestinal:** se definió como cualquier episodio de hematemesis y/o melena que se produjo durante el seguimiento y se evaluó mediante endoscopia. El sangrado varicoso se definió de acuerdo con los criterios de Baveno VI.
- ✓ **Mortalidad:** fallecimiento por cualquier causa.

#### 11.5. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento continuo con nadolol o carvedilol se inició inmediatamente después del estudio hemodinámico basal. Se utilizó nadolol en todos los pacientes hasta septiembre de 2009. A partir de esta fecha, se usó nadolol en pacientes con respuesta aguda, mientras que pacientes no respondedores agudos fueron tratados con carvedilol (decisión del facultativo). Nadolol se administró por vía oral con una dosis inicial de 40mg que se aumentó hasta 240 mg/día. Se administró carvedilol con una dosis inicial de 6,25mg/día aumentada hasta 25mg/día. La dosis de BBNS se ajustó a la dosis máxima tolerada, manteniendo la frecuencia cardíaca  $>55$ lpm y PAS  $\geq 90$ mmHg y se ajustó

durante 1 a 2 semanas con un aumento o disminución gradual cada 2-3 días de 20 mg / día para nadolol o 3,125mg/d para carvedilol.

Se realizó **el segundo estudio hemodinámico de control a 1 -3 meses** para evaluar los parámetros hemodinámicos (hepáticos y sistémicos) durante el tratamiento crónico con BBNS.

### 11.6. Seguimiento de los pacientes.

Posterior a la inclusión, tanto los pacientes con cirrosis compensada como descompensada fueron seguidos en los meses 1 y 3, y cada 6 meses a partir de entonces. En cada visita se incluyó examen físico, análisis de sangre y ecografía abdominal. La adherencia al tratamiento se evaluó mediante interrogatorio con el paciente, familiares y mediante mediciones de la frecuencia cardíaca y presión arterial.

**Los pacientes con cirrosis compensada**, tras la inclusión sus datos de seguimiento se recopilaron durante al menos 18 meses, hasta la presencia de algún tipo de descompensación, el trasplante hepático o la muerte. El objetivo principal en estos pacientes fue la descompensación de la hepatopatía (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia varicosa, o complicaciones de la ascitis como son: PBE, SHR).

**Los pacientes con cirrosis descompensada**, tras la inclusión sus datos de seguimiento se recopilaron durante al menos 18 meses, hasta el trasplante hepático o la muerte. El objetivo principal evaluado en estos pacientes fue la muerte por cualquier causa. Entre los objetivos secundarios incluyeron ascitis, complicaciones de la ascitis (ascitis refractaria, PBE, SHR) y desarrollo de hemorragia gastrointestinal y de encefalopatía. Se registró la muerte por cualquier causa que ocurriese durante el seguimiento. Los pacientes perdidos durante el seguimiento, fueron censurados como vivos el día de la última visita hospitalaria.

## 12. Análisis estadístico.

Las variables categóricas, se expresan como frecuencias, se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado con la corrección de Yates y la prueba exacta de Fisher cuando se requirió. Las variables continuas, que se expresan

como medias o mediana  $\pm$  desviaciones estándar, se compararon usando la prueba t de Student. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba t de Student para variables independientes con la corrección de Bonferroni y para las variables no paramétricas la prueba de Mann-Whitney.

El posible rol de las variables basales se analizó a través de un modelo proporcional de Cox, para identificar las variables con capacidad pronostica independiente de descompensación en el caso de los pacientes con cirrosis compensada y de mortalidad tanto para los pacientes con cirrosis compensada como descompensada. En el análisis multivariado se introdujeron co-variables que se relacionaron con los eventos analizados en un análisis univariado ( $P \leq 0,1$ ). El número máximo de variables incluidas en el análisis multivariado fue de 1 por 5-10 eventos analizados. A través del análisis de Cox en los pacientes compensados, se identificaron factores predictivos independientes de descompensación, los resultados se reportaron mediante la razón de probabilidad (Hazard Ratio, HR) con su intervalo de confianza (IC) del 95% y su respectivo nivel de significación. El nivel de significación se estableció con un valor de  $P < 0.05$ . Todos los valores de P fueron de dos colas y el valor de menor significación estadística se consideró como  $P < 0.05$ . Para evaluar la precisión diagnóstica de los factores predictivos de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada (clínicos y hemodinámicos) y los predictivos de mortalidad (clínicos y hemodinámicos) en los pacientes con cirrosis descompensada se utilizó el análisis a través de curvas de rendimiento diagnóstico o ROC (Receiver Operating Characteristic). Se utilizó el modelo de riesgo competitivo en los pacientes con cirrosis descompensada analizar el riesgo de hemorragia varicosa frente a la muerte, considerando a la muerte por cualquier causa como un evento competitivo.

Las probabilidades actuariales se calcularon según el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de Log-Rank. Los pacientes se censuraron cuando ocurrió el evento analizado (alguna descompensación de la cirrosis o muerte) o en el momento de la última visita de control. Los pacientes perdidos durante el seguimiento también se censuraron en el momento de la

última visita de control. Los cálculos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS19 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

### **13. Consideraciones éticas.**

Ambos estudios han sido aprobados por el comité de ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Los pacientes que al momento de la inclusión estaban vivos, otorgaron previamente su consentimiento informado, en los casos de incapacidad por EH u otros motivos, lo hicieron sus familiares más cercanos.



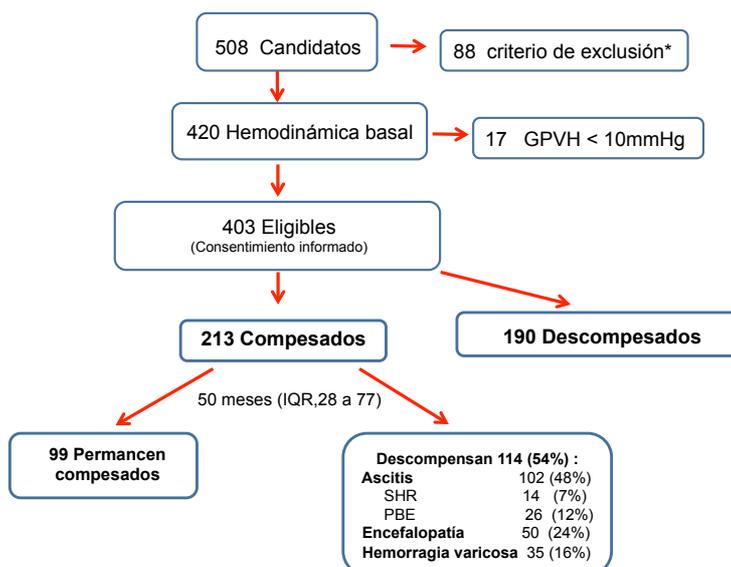
## VII. RESULTADOS



**ESTUDIO1. Perfil hemodinámico y factores predictivos de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada.**

Durante el período de estudio, 508 pacientes fueron derivados a la unidad de hemodinámica hepática para el inicio de profilaxis primaria de hemorragia varicosa, de los cuales 88 tenían uno o más criterios de exclusión. Se realizó el estudio hemodinámico en el resto, de los cuales se excluyeron 17 por tener GPVH <10 mmHg y finalmente se incluyeron 403. De ellos, 213 eran pacientes con cirrosis compensada sin ningún tipo de descompensación previa y 190 tenían cirrosis descompensada (**Figura 1**). La edad media fue 64 años (IQR: 56-72), el VHC fue la etiología más común (56%), MELD basal 9,1 (IQR: 7,9-10,4) y Child-Pugh 5 puntos (IQR 5-6).

**Figura 1.** Diagrama de flujo, Estudio 1.

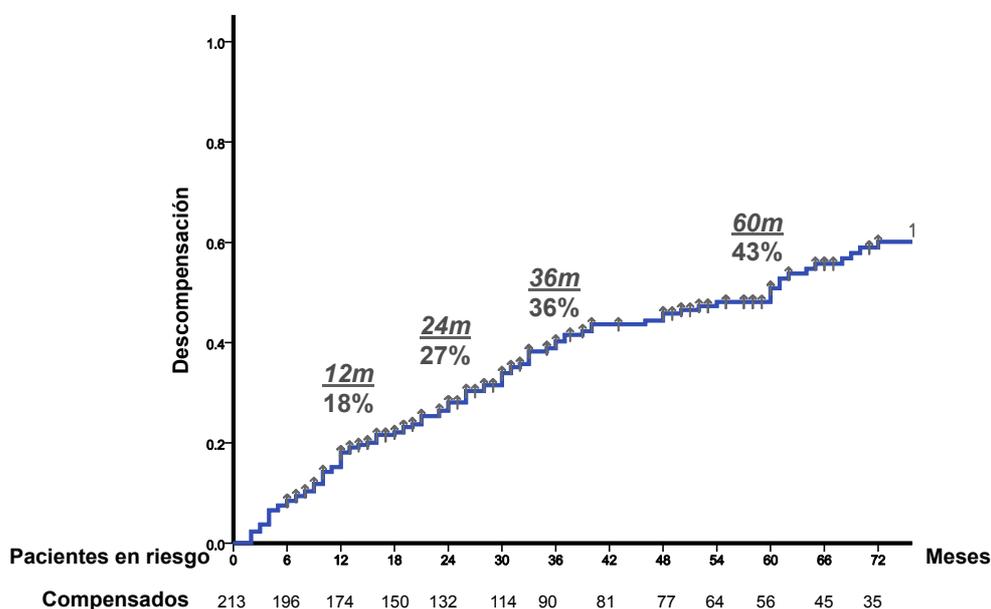


GPVH, gradiente de presión venosa hepática; SHR, síndrome hepatorenal, PBE, peritonitis bacteriana espontánea

**Incidencia de las distintas descompensaciones durante el seguimiento**

De los 213 pacientes con cirrosis compensada, 150 pacientes fueron tratados con nadolol y 63 pacientes con carvedilol. Los pacientes con cirrosis compensada tuvieron una mediana de seguimiento de 50 meses (IQR, 28 a 77). Durante este tiempo, el 26% presentó alguna descompensación durante el primer año, 64%-80% al 3º y 5º año de seguimiento respectivamente (**Figura 2**).

**Figura 2.** Probabilidad actuarial de descompensación durante el seguimiento, en los pacientes compensados.



La descompensación más frecuente fue la ascitis 102 (48%), 39 pacientes (18%) requirieron paracentesis de gran volumen, 23 (11%) desarrollaron ascitis refractaria, 14 (7%) desarrollaron síndrome hepatorenal y 26 (12 %) PBE. Entre los pacientes compensados, 35 (16%) presentaron hemorragia varicosa durante el seguimiento, 50 (24%) presentaron encefalopatía hepática (**Figura 1**). Desarrollaron HCC 48 (23%), requirieron Trasplante hepático 4 (2%) y fallecieron 64 (30%).

### Relevancia del tiempo de observación en la predicción de la descompensación

A través del análisis de curvas de rendimiento diagnóstico o ROC (Receiver Operating Characteristic) se evaluó la precisión diagnóstica de los principales factores relacionados con la descompensación (**Child Pugh, MELD score, albúmina, GPVH basal, respuesta aguda a  $\beta$ -bloqueantes**), a lo largo del seguimiento de los pacientes, al 1º-2º-3º-4º-5º año de seguimiento con respecto al seguimiento 1º año.

El score MELD obtuvo una buena capacidad predictiva de descompensación en el primer año de seguimiento con un área bajo la curva (AUROC 0.78; 95% CI: 0,59-0,79) al 1º año de seguimiento, que disminuyó progresivamente con

cada año de prolongación del seguimiento, hasta un AUROC de 0,66 al quinto año (P <0,05 respecto al 1er año). Se observaron cambios similares con la albúmina, que tuvo un área bajo la curva (AUROC 0,79;) el primer año de seguimiento que fue significativamente menor a los 4º y 5º años de seguimiento AUROC (0,66 y 0,64 respectivamente). El valor predictivo negativo de la respuesta hemodinámica aguda a  $\beta$ -bloqueantes, para predecir la descompensación, disminuyó progresivamente a lo largo del tiempo de seguimiento, siendo de 0,86 en el 1er año de seguimiento y 0,59 al 5º año (P <0,001) (**Tabla 1**).

**TABLA 1.** AUROC de parámetros basales en función de la prolongación del tiempo de seguimiento en la predicción de descompensación.

<b>Variables</b>	<b>Seguimiento 1º año</b>	<b>Seguimiento 2º año</b>	<b>Seguimiento 3º año</b>	<b>Seguimiento 4º año</b>	<b>Seguimiento 5º año</b>
Child-Pugh score	0,64	0,65	0,59	0,59	0,60
MELD score	0,78	0,79	0,67*	0,67*	0,66*
Albúmina g/L	0,79	0,75	0,68*	0,66*	0,64*
GPVH mmHg	0,56	0,57	0,62	0,61	0,50
Resp. $\beta$ -bloqueante ( $\downarrow$ GPVH $\geq$ 10%) <b>VPN</b>	0,86	0,77	0,65*	0,64*	0,59*

\*P < 0,05 AUROC Vs Seguimiento 1º año.

VPN: valor predictivo negativo.

### **Características basales clínicas y hemodinámicas en los pacientes que permanecen compensados Vs los que se descompensan en el seguimiento.**

Dentro del grupo de pacientes con cirrosis compensada, al comparar las características basales de los que permanecieron compensados durante el seguimiento con respecto a los que desarrollaron algún tipo de descompensación, observamos que a pesar de ser grupos basalmente muy similares, los pacientes que presentaron algún tipo de descompensación durante el seguimiento, tenían peor función hepática basal (mayor valor de Child Pugh y MELD score). No observamos diferencias con respecto a la etiología de la cirrosis, sin embargo dentro de los pacientes que se descompensaron durante el seguimiento, los de etiología alcohólica presentaron mayor tasa de enolismo activo con respecto aquellos que permanecieron compensados. Algunos parámetros relacionados con la

hipertensión portal, como el recuento de plaquetas y la velocidad del flujo portal por ecografía doppler, fueron más bajos en los pacientes que se descompensaron durante el seguimiento con respecto a los que permanecieron compensados, aunque esta tendencia no fue estadísticamente significativa; igualmente no hubo diferencia en los valores de esplenomegalia ni tampoco en la rigidez hepática (**Tabla 2**).

**TABLA 2.** Características clínicas basales de los pacientes con cirrosis compensada, comparando los que permanecen compensados Vs los que descompensan en el seguimiento.

	Permanecen compensados (n = 99)	Desarrollan descompensación (n = 114)	P Valor
<b>Características basales</b>			
Sexo (H/M) (%)	60 (61)/39 (39)	63 (55)/51 (45)	0,50
Edad (años)	63 ± 11	65 ± 10	0,10
Etiología (%)			0,48
Alcohol	22 (22)	18 (16)	
VHC/ VHB	49 (50)/4 (4)	64 (56)/3 (3)	
Alcohol + Virus	10 (10)	12 (11)	
NASH	9 (9)	6 (5)	
Otros	5 (5)	11 (10)	
Ingesta activa de alcohol, En etiología alcohólica (%)	10/ 32 (31)	18/30 (60)	<b>0,04</b>
Toda la serie (%)	10/99 (10)	19/114 (17)	0,23
Hepatocarcinoma previo (%)	3 (3)	2 (1,8)	0,66
Diabetes (%)	35 (36)	33 (30)	0,37
Hipertensión arterial (%)	44 (45)	37 (34)	0,12
Dislipemia (%)	17 (17)	18 (16)	0,85
Albúmina, (g/L)	38 ± 4	36,9 ± 5	0,20
Bilirrubina, (mg/L)	1,2 ± 1	1,4 ± 1	0,5
Tiempo de Protrombina, INR	1,2 ± 0,13	1,2 ± 0,14	0,12
Creatinina, (mg/dL)	1,02 ± 0,1	0,04 ± 0,1	0,18
Urea, (µmol/L)	5,6 ± 1	5,6 ± 2	0,95
Hemoglobina, (g/L)	129 ± 18	127 ± 18	0,32
Plaquetas, x10 <sup>-3</sup>	107 ± 48	97,6 ± 42	0,10
Child-Pugh class, A/B/C (%)	91(92)/8(8)/0(0)	87(77)/23(20)/3(3)	<b>0,009</b>
Child-Pugh score	5,4 ± 1	6 ± 01	<b>&lt;0,001</b>
MELD score	7,7 ± 3	8,6 ± 2	<b>0,03</b>
Varices esofágicas pequeñas/grandes (%) †	10 (10) / 89 (90)	9 (8) / 105 (92)	0,63
Signos rojos en varices (%) ‡	19 (19)	25 (22)	0,74
Varices Gástricas (%) §	7 (7)	18 (16)	0,05
Colaterales Portosistémicas ecografía (%) ¶	45 (51)	35 (42)	0,22
Velocidad de la Porta, m/s	18,2 ± 5	17,7 ± 8	0,57
Tamaño del bazo, mm **	145 ± 31	148,3 ± 30	0,48
Elastografía hepática, KPa ††	32,05 ± 18	31 ± 18	0,75
IMC, (Kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 4	26,7 ± 6	0,16
<b>Características de los procedimientos</b>			
Duración del seguimiento			
Media	50 ± 36	62 ± 41	0,03
Mediana	39	58	
Rango	6 -170	2 - 186	
Pérdida de seguimiento ‡ ‡	7 (7%)	12 (11%)	0,47
Abstinencia de alcohol §§	26/32 (81%)	22/30 (73%)	0,55
Administración de BBNS clásicos			

	Permanecen compensados (n = 99)	Desarrollan descompensación (n = 114)	P Valor
Nº reciben nadolol/propranolol	55 (57%)	89 (80%)	<0,001
Dosis (mg/día) ¶¶	61 ± 39	50 ± 42	0,18
Retirada de BBNS	10/55 (18%)	35/89 (39%)	0,01
Administración de carvedilol			
Nº reciben carvedilol	41 (43%)	22 (20%)	<0, 001
Dosis (mg/día) ***	17 ± 8	16 ± 7	0,61
Retirada de carvedilol †††	1/41 (2%)	2/22 (9%)	0,28

**LEYENDA TABLA 2:**

\* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o frecuencias (%). IMC, índice de masa corporal (Peso/Talla<sup>2</sup>); VHB, virus de hepatitis B; VHC, virus de hepatitis C; NASH, esteatohepatitis no alcohólica.

† Varices esofágicas pequeñas grado I (<5 mm), varices esofágicas grandes grado II/III (>5mm).

‡ Signos rojos sobre la pared de la variz esofágica.

§ Varices gástricas y varices fúndicas (varices gastro-esofágicas tipo 2 según la clasificación de Sarin).

¶ Presencia de colaterales portosistémicas en ecografía doppler.

|| Velocidad del flujo portal, obtenido por ecografía doppler.

\*\* Tamaño obtenido por ecografía doppler.

†† Rigidez hepática mediante elastografía de transición.

‡‡ Siete pacientes del grupo de pacientes que permanecen compensados y doce pacientes del grupo que desarrollan descompensación durante el seguimiento perdieron el seguimiento.

§§ En el grupo que permanecen compensados 26 (81%) de los 32 pacientes con cirrosis por alcohol (en 22 en los que la etiología fue alcohol y en 10 alcohol con VHC) fueron abstinentes. En el grupo que desarrollo alguna descompensación en el seguimiento 22 (73%) con cirrosis por alcohol (en 18 en los que la etiología fue alcohol y en 12 alcohol con VHC) fueron abstinentes.

¶¶ En el grupo que permaneció compensado, la dosis mediana de BBNS clásico fue de 80 mg/día (IQR 40 a 80), en el grupo que se descompensaron en el seguimiento la dosis mediana de BBNS clásico fue 80 mg/día (IQR 40 a 90).

|| || La retirada de los BBNS clásicos (debido a efectos adversos o no adherencia al tratamiento) ocurrió en 10 (18%) pacientes que permanecieron compensados y en 35 (39%) de pacientes que se descompensaron durante el seguimiento.

\*\*\* En el grupo que permaneció compensado, la dosis mediana de carvedilol fue de 13 mg/día (IQR 12,5 a 25), en el grupo que se descompensaron en el seguimiento la dosis mediana de carvedilol fue 18,75 mg/día (IQR 12,5 a 25).

††† La retirada de carvedilol (debido a efectos adversos o no adherencia al tratamiento) ocurrió en 1 (2%) pacientes que permanecieron compensados y en 2 (9%) de pacientes que se descompensaron durante el seguimiento.

Los pacientes que se descompensaron al seguimiento, presentaron presiones basales tanto sistémicas como hepáticas similares a los pacientes que permanecieron compensados (**Tabla 3**). Las presiones cardiopulmonares fueron similares entre estos dos grupos de pacientes.

**TABLA 3.** Características hemodinámicas basales de pacientes con cirrosis compensada, comparando los que permanecen compensados vs los pacientes que se descompensan en el seguimiento

	Permanecen compensados (n = 99)	Desarrollan descompensación (n = 114)	P VALOR
Presión venosa hepática enclavada (mmHg)	28,2 ± 6	27,5 ± 6	0,43
Presión venosa hepática libre (mmHg)	11,1 ± 4	10 ± 4	<b>0,04</b>
GPVH (mmHg)	17,1 ± 4	17,6 ± 4	0,45
Gasto cardíaco (litros/min)	7,04 ± 2	6,8 ± 1,7	0,45
Índice cardíaco (litros/min/m <sup>2</sup> )	3,8 ± 1	3,9 ± 1	0,60
Presión Arterial Media (mmHg)	93 ± 13	90 ± 13	0,10
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	77 ± 12	76 ± 12	0,37
Resistencia Vascular Sistémica (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )	1069 ± 397	1059 ± 336	0,84
Presión Arterial Pulmonar (mmHg)	18 ± 6	18 ± 7	0,76
Presión capilar pulmonar (mmHg)	11,4 ± 5	10,3 ± 5	0,11
Presión Auricular Derecha (mmHg)	7,5 ± 4	6,3 ± 4	<b>0,02</b>
Resistencia Vascular Pulmonar (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )	84,2 ± 37	94,2 ± 59	0,15
Hipertensión Pulmonar (%)	0	2 (1,8)	0,50

**LEYENDA TABLA 3:** \* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o frecuencias (%).

### **Respuesta a β-bloqueantes en pacientes con cirrosis compensada. Comparación según desarrollo de descompensación durante el seguimiento.**

La respuesta hemodinámica aguda a los β-bloqueantes se evaluó en 184 pacientes con cirrosis compensada y no se realizó en 29 pacientes debido a problemas en la programación. La respuesta hemodinámica crónica a los β-bloqueantes se evaluó en 176 con cirrosis compensada. El estudio hemodinámico crónico no se realizó en 39 pacientes debido a: descompensación previa en 8 pacientes compensados, pérdida de seguimiento en 9 pacientes compensados, rechazo de los pacientes o decisión del médico tratante en los 22 restantes (**Tabla 4**).

Se observó mayor descenso del GPVH (mejor respuesta hemodinámica) al tratamiento con BBNS en los pacientes que se mantuvieron compensados, sin embargo el efecto sistémico de los BBNS generó una disminución significativa

de PAM en ambos grupos, siendo esta significativamente mayor en los pacientes que se descompensaron durante el seguimiento. Las presiones cardiopulmonares aumentaron de manera similar en ambos grupos.

El efecto hemodinámico de los BBNS sobre el GPVH fue peor en los pacientes que se descompensaron en el seguimiento (menor descenso del GPVH), con respecto a los que permanecieron compensados (mayor descenso del GPVH), a pesar de que la dosis crónica de BBNS no fue diferente entre ambos grupos (**Tabla 2**). Por lo tanto el mayor efecto de los BBNS a nivel hemodinámico portal se observó en los pacientes que se mantuvieron compensados, pero el mayor efecto sistémico se observó en aquellos que se descompensaron en el seguimiento (menor PAM).

Con la administración aguda de propranolol, se observó una disminución de GPVH  $\geq 10\%$  con respecto al valor basal en 127/184 pacientes (68%) con cirrosis compensada. La respuesta aguda a BBNS fue significativamente mayor en los pacientes que se mantuvieron compensados, con respecto aquellos que se descompensaron durante el seguimiento (82% vs 56%  $P \leq 0,001$ ).

Al evaluar la respuesta aguda a  $\beta$ -bloqueantes se observó una disminución de GPVH  $< 10\text{mmHg}$  con respecto al valor basal en 10/184 (5%) pacientes compensados. Al comparar los pacientes que se mantuvieron compensados con respecto a los que se descompensaron durante el seguimiento, la reducción del GPVH  $< 10\text{mmHg}$  se observó en 7% vs 4 % ( $P=0,53$ ).

La respuesta crónica a BBNS (descenso del GPVH  $\geq 10\%$ ) fue en 104/176 (59%). La respuesta crónica a BBNS fue significativamente mayor en los pacientes que se mantuvieron compensados con respecto a los que se descompensaron durante el seguimiento (73 % vs 44 % ( $P \leq 0,001$ )).

Con el tratamiento crónico, se observó una disminución de GPVH  $< 10\text{mmHg}$  en 10/176 (6%) pacientes compensados. Al comparar los pacientes que se mantuvieron compensados con respecto a los que se descompensaron durante el seguimiento, la reducción del GPVH  $< 10\text{mmHg}$  se observó en 6% vs 5% ( $P=1,00$ ) (**Tabla 4**).

**TABLA 4.** Cambios crónicos de las variables hemodinámicas en pacientes con cirrosis compensada, comparando los que permanecen compensados vs los que desarrollan descompensación durante el seguimiento.

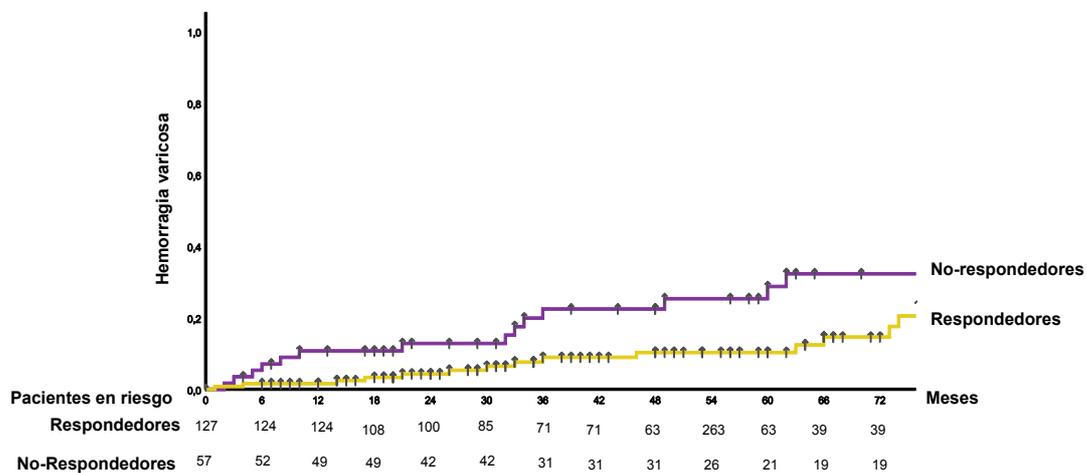
	Permanecen compensados *		Desarrollan Descompensación †	
	Basal	Control	Basal	Control
Presión venosa Hepática enclavada (mmHg) Cambio con respecto al basal %	28,2 ± 6	26,2 ± 6 § - 6 ± 16 %	27,5 ± 6	26,7 ± 7 - 1 ± 21 %
Presión venosa Hepática libre (mmHg) Cambio con respecto al basal %	11,1, ± 4	11,5 ± 4 13 ± 46 %	10 ± 4	10,3 ± 4 ¶ 15 ± 77%
GPVH (mmHg) Cambios del basal % Nº con una reducción ≥10% del basal Nº con una reducción ≥20% del basal Nº con una reducción < 10 mmHg	17,1 ± 4	14,5 ± 4 § -16 ± 13% 58 (73%) 31 (38%) 5 (6%)	17,6 ± 4	16 ± 4 ¶ § - 9 ± 16 % ¶ 41 (44%)    23 (25%) 5 (5%)
Gasto Cardíaco (litros/min) Cambio con respecto al basal %	7,04 ± 2	6,1 ± 2 § - 10 ± 21 %	6,8 ± 1,7	5,8 ± 2 § - 12 ± 20%
Índice Cardíaco (litros/min/m <sup>2</sup> ) Cambio con respecto al basal %	3,8 ± 1	3,2 ± 0,7 § - 11 ± 20 %	3,9 ± 1	3,2 ± 0,7 § - 13 ± 22 %
Presión Arterial Media (mmHg) Cambio con respecto al basal %	93 ± 13	92 ± 14 1 ± 14 %	90 ± 13	87 ± 15 ¶ ‡ 4 ± 15 % ¶
Frecuencia Cardíaca (latidos/min) Cambio con respecto al basal %	77 ± 12	63 ± 10 § - 16 ± 14 %	76 ± 12	63 ± 11 § - 16 ± 17 %
Resistencia Vascular Sistémica (dinas.s.cm <sup>-5</sup> ) Cambio con respecto al basal %	1069 ± 397	1204 ± 424 ‡ 19 ± 35 %	1059 ± 336	1172 ± 388 ‡ 11 ± 31%
Presión Arterial Pulmonar (mmHg) Cambio con respecto al basal %	18 ± 6	19 ± 6 ‡ 13 ± 37 %	18 ± 7	20 ± 8 ‡ 15 ± 36 %
Presión capilar pulmonar (mmHg) Cambio con respecto al basal %	11,4 ± 5	11,8 ± 4,4 19 ± 60 %	10,3 ± 5	12,1 ± 6,1 § 32 ± 58 %
Presión Auricular Derecha (mmHg) Cambio con respecto al basal %	7,5 ± 4	7,8 ± 3 ‡ 36 ± 84 %	6,3 ± 4	7,3 ± 4 ‡ 45 ± 79%

**LEYENDA TABLA 4:** Los resultados se presentan como media ± desviación estándar

\* En pacientes con cirrosis compensada, que permanecieron compensados en el seguimiento el estudio hemodinámico crónico no se realizó en 19 pacientes debido a descompensación previa (n = 4), a la pérdida de seguimiento (n = 5), o a la negativa de los pacientes o a la decisión de médico (n = 10). † En pacientes con cirrosis compensada, que desarrollan descompensación al seguimiento el estudio hemodinámico crónico no se realizó en 20 pacientes debido a descompensación previa (n = 4), pérdida durante el seguimiento (n = 4), debido a rechazo o decisión de médico (n = 12). ‡ P < 0.05 para la comparación con respecto al valor basal. § P < 0.001 para la comparación con respecto al valor basal. ¶ P ≤ 0.05 para la comparación entre los dos grupos. || P ≤ 0.001 para la comparación entre los dos grupos.

En resumen el mayor efecto hemodinámico de los BBNS sobre el GPVH fue significativamente mayor en los pacientes que se mantuvieron compensados durante el seguimiento; por lo que como era de esperarse, aquellos pacientes con buena respuesta hemodinámica, presentaron menor incidencia de descompensaciones (40% vs 72 %  $P \leq 0,001$ ), ascitis (37 vs 61%  $P = 0,004$ ) y menos incidencia de hemorragia varicosa (11 % vs 26%  $P = 0,01$ ) (**Figura 3**), así como menor mortalidad durante el seguimiento (22 % vs 46%)  $P = 0,002$ .

**Figura 3.** Probabilidad actuarial de hemorragia varicosa en pacientes compensados, comparando aquellos **Respondedores vs No-respondedores hemodinámicos**.



### Factores clínicos y hemodinámicos predictivos de descompensación.

Considerando que los principales factores predictivos de descompensación, pierden precisión diagnóstica a medida que aumenta el tiempo de seguimiento, evaluamos la capacidad predictiva de descompensación en los primeros 2 años de los principales factores clínicos y hemodinámicos a través de la regresión de cox.

El análisis univariado identificó como factores predictivos de descompensación en los primeros 2 años: la edad (HR=1,03; IC del 95%=1,00-1,05;  $P = 0,03$ ); el grado de insuficiencia hepática (Child-Pugh score basal (HR =2,18; IC del 95% = 1,78 a 2,67;  $P \leq 0,001$ ), el MELD score (HR =1,21; IC del 95% = 1,10 a 1,34;  $P \leq 0,001$ ), los valores de Bilirrubina (HR =1,38; IC del 95% = 1,02 a 1,86;  $P$

=0,03), INR (HR =2,41; IC del 95% = 2,09-3,60; P =0,003), el valor del GPVH basal (HR =1,06; IC del 95% = 1,00-1,13; P =0,05), la ausencia de respuesta aguda a  $\beta$ -bloqueantes (HR = 2,41; IC del 95% = 1,36- 4,24; P =0,002) y el valor del GPVH crónico (HR= 1,16; IC del 95%= 1,07-1,25; P  $\leq$ 0,001 (**Tabla 5**).

El análisis **multivariado** solo identificó como factores predictivos independientes de descompensación en los primeros 2 años: el grado de insuficiencia hepática (Child-Pugh score basal (HR =1,001; IC del 95% = 1,000 a 1,001; P  $\leq$ 0,001) y la ausencia de respuesta aguda a  $\beta$ -bloqueantes (HR = 2,051; IC del 95% = 1,438 a 2,926; P  $\leq$ 0,001).

**TABLA 5.** Factores asociados con el riesgo de descompensación a los 2 años de seguimiento. Análisis univariado\*

	Permanecen compensados (n= 156)	Desarrollan descompensación (n= 57)	Análisis Univariado Hazard Ratio (95% CI)	P VALOR
Sexo H / M (%)	91(58) / 65(42)	32(56) / 25(44)	0,96 (0,57-1,62)	0,87
Edad (años)	63 ±11	67 ± 11	1,03 (1,00-1,05)	<b>0,03</b>
Causa de la cirrosis (%)				
Alcohol	33 (21)	7 (12)		
VHC/VHB	78 (50)/7 (5)	35 (61)/ 0 (0)		
Alcohol+Virus	15 (10)	7 (12)	1,01 (0,86-1,12)	0,94
NASH	12 (8)	3 (5)		
Otros	11 (7)	5 (9)		
Ingesta activa de alcohol.				
En etiología alcohólica (%)	19/48 (39)	9/14 (64)	0,47 (0,16-1,39)	0,17
En toda la serie (%)	20/156 (13)	9/57 (16)	0,88 (0,43-1,79)	0,73
Diabetes (%)	53 (35)	15 (26)	1,07 (0,64-1,78)	0,79
Hipertensión Arterial (%)	61 (40)	20 (37)	1,00 (0,57-1,77)	0,99
Albumina (g/L)	31,5 ± 5	31,7 ± 6	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Bilirrubina (mg/L)	2,26 ± 1,31	2,35 ± 1,60	1,38 (1,02-1,86)	<b>0,03</b>
Tiempo de Protrombina, INR	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,3	2,41 (2,09-3,60)	<b>0,003</b>
Creatinina, (mg/dL)	1,12 ± 0,3	1,07 ± 0,2	2,37 (0,68-8,20)	<b>0,17</b>
Urea, (µmol/L)	7,08 ± 11	6,15 ± 4,39	1,03 (0,89-1,18)	0,72
Hemoglobina, (g/L)	117,45 ± 17,8	118,41 ± 21,2	0,99 (0,98-1,01)	0,26
Plaquetas, (x10 <sup>-3</sup> )	92,70 ± 32,19	93,44 ± 33,96	0,99 (0,99-1,01)	0,32
Child-Pugh clase, A/B/C (%)	142(91) / 14(9)/0	44(77) / 13(23)/0	1,34 (0,94-1,93)	0,11
Child-Pugh Score	7,7 ± 1,5	7,2 ± 1,64	2,18 (1,78-2,67)	<b>&lt;0,001</b>
MELD Score	12,9 ± 3,22	12,79 ± 3,99	1,21 (1,10-1,34)	<b>&lt;0,001</b>
Varices esofágicas pequeñas/grandes, (%)†	15 (10) / 141(90)	4 (7) / 53 (93)	1,54 (0,56-4,26)	0,40
Signos rojos en varices, (%)‡	23 (32)	31 (27)	1,13 (0,60-2,14)	0,70
Varices Gástricas (%)§	12 (8)	13 (23)	2,75 (1,48-5,11)	0,001
Colaterales portosistémicas ecografía, (%) ¶	60 (46)	20 (48)	1,13 (0,62-2,07)	0,69
Velocidad Portal, (m/s)	15,78 ± 6,02	16,64 ± 4,60	1,01 (0,98-1,04)	0,40
Tamaño Bazo, (mm) **	149,61 ± 29,46	136,96 ± 28,67	0,99 (0,98-1,00)	0,31
Rigidez Hepática, (KPa) ††	37,48 ± 18,17	43,79 ± 22,99	1,01 (0,99-1,03)	0,31
IMC, (Kg/m <sup>2</sup> )	26,16 ± 3,47	26,29 ± 3,68	1,02 (0,96-1,09)	0,54
Nadolol/Propranolol, mg/día	61,89 ± 49	63 ± 41	0,99 (0,98-1,00)	0,85
Carvedilol, mg/día	14,50 ± 8	15 ± 8,5	0,98 (0,92-1,05)	0,69

	<b>Permanecen compensados (n= 156)</b>	<b>Desarrollan descompensación (n= 57)</b>	<b>Análisis Univariado Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>P VALOR</b>
<i>GPVH</i> Valor Basal (mmHg) Respuesta aguda >10%	20,2 ± 4 102/136 (75%)	18,9 ± 5 25/48 (52%)	1,06 (1,00-1,13) 2,41 (1,36-4,24)	<b>0,05</b> <b>0,002</b>
Al 1-3 mes con BB Valor (mmHg) % Cambio vs basal	18,3 ± 4 -6 ± 17	16,7 ± 4 - 10 ± 19	1,16 (1,07-1,25)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Gasto Cardíaco</i> Valor Basal (litros/min)	7,5 ± 1,9	7,7 ± 2,4	1,04 (0,91-1,18)	0,59
Al 1-3 mes con BB Valor (mmHg) % Cambio vs basal	5,6 ± 1,6 - 22 ± 14	6,5 ± 1,6 - 15 ± 16	0,89 (0,73-1,09)	0,27
<i>Índice Cardíaco</i> Valor Basal (mmHg) Al 1-3 mes con BB Valor (mmHg) % Cambio vs basal	4,1 ± 1 2,9 ± 0,8 - 23 ± 17	4,2 ± 1,3 3,4 ± 0,9 - 17 ± 16	1,24(0,94-1,63) 0,81 (0,51-1,29)	0,12 0,38
<i>PAM</i> Valor Basal (mmHg) Al 1-3 mes con BB Valor (mmHg) % Cambio vs basal	85 ± 12 78 ± 11 -6 ± 13	88 ± 11 84 ± 15 -4 ± 13	0,99 (0,97-1,01) 1,00 (0,98-1,02)	0,41 0,98
<i>Frecuencia Cardíaca</i> Valor Basal (latidos/min) Al 1-3 mes con BB Valor (mmHg) % Cambio vs basal	76 ± 12 63 ± 13 -22 ± 15	80 ± 12 63 ± 10 - 21 ± 14	1,00 (0,98-1,03) 0,99 (0,97-1,02)	0,50 0,81
<i>Resistencia Vasculat Sistema</i> Valor Basal (mmHg) Al 1-3 mes con BB Valor (mmHg) % Cambios vs basal	884 ± 276 1092 ± 396 21 ± 39	915 ± 323 985 ± 353 15 ± 33	1,00 (0,99-1,00) 1,00 (1,00-1,01)	0,23 0,37

**LEYENDA TABLA 5:**

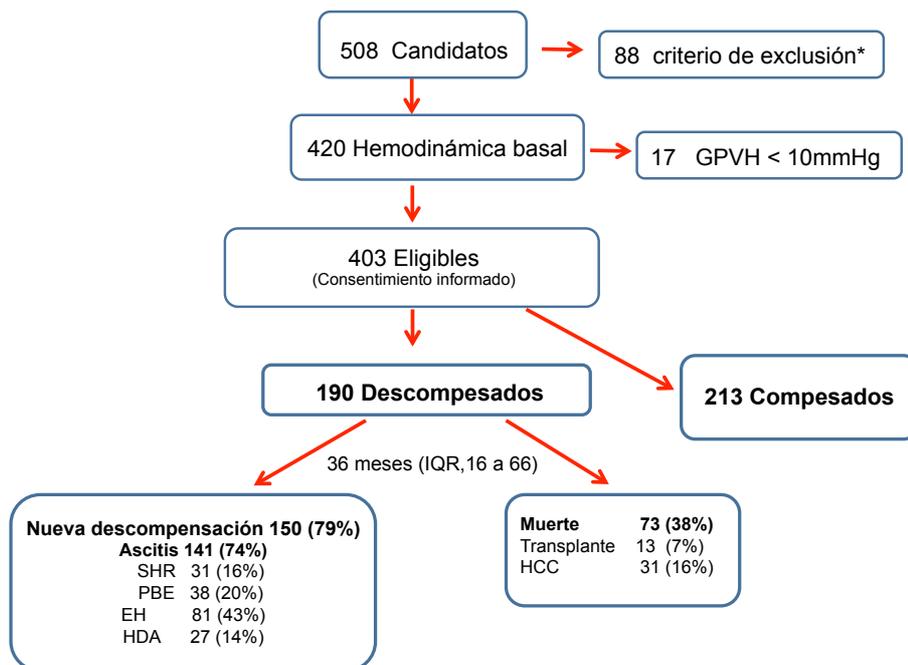
\* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o frecuencias (%). IMC, índice de masa corporal (Peso/Talla<sup>2</sup>); VHB, virus de hepatitis B; VHC, virus de hepatitis C; NASH, esteatohepatitis no alcohólica; GPVH, gradiente de presión venosa hepática; PAM, presión arterial media † Varices esofágicas pequeñas grado I (<5 mm), varices esofágicas grandes grado II/III (>5mm). ‡ Signos rojos sobre la pared de la variz esofágica. § Varices gástricas y varices fúndicas (varices gastro-esofágicas tipo 2 según la clasificación de Sarin). ¶ Presencia de colaterales portosistémicas en ecografía doppler. || Velocidad del flujo portal, obtenido por ecografía doppler. \*\* Tamaño obtenido por ecografía doppler. †† Rigidez hepática mediante elastografía de transición.



**ESTUDIO 2. Perfil hemodinámico y repercusión cardíaca del tratamiento con BBNS en pacientes con cirrosis descompensada.**

Durante el período de estudio, 508 pacientes fueron derivados a la unidad de hemodinámica hepática para el inicio de profilaxis primaria de hemorragia varicosa, de los cuales 88 tenían uno o más criterios de exclusión. Se realizó un estudio hemodinámico en el resto, de los cuales se excluyeron 17 por tener GPVH <10mmHg y finalmente se incluyeron 403. De ellos, 213 fueron compensados y no tuvieron descompensación previa y 190 tenían cirrosis descompensada (**Figura 4**).

**Figura 4.** Diagrama de flujo, Estudio 2.



GPVH, gradiente de presión venosa hepática; SHR, síndrome hepatorenal, PBE, peritonitis bacteriana espontánea, EH, encefalopatía hepática; HDA, hemorragia digestiva alta, HCC, hepatocarcinoma

### **Incidencia de otras descompensaciones durante el seguimiento**

Los pacientes descompensados incluidos, todos tenían ascitis y 35 habían presentado algún episodio previo de encefalopatía hepática. 137 fueron tratados con nadolol y 53 fueron tratados con carvedilol. La mediana de seguimiento fue de 36 meses (IQR, 16 a 66). Durante este tiempo, presentaron ascitis de difícil control 141 pacientes (74%), 90 pacientes (47%) requirieron paracentesis de gran volumen, 54 (28%) desarrollaron ascitis refractaria, 31 (16%) desarrollaron síndrome hepatorenal y 38 (20%) PBE, 27 (14%) presentaron hemorragia varicosa durante el seguimiento, 81 (43%) presentaron encefalopatía, 31 (16%) desarrollaron HCC, 13 (7%) requirieron trasplante hepático y 73 (38%) fallecieron (**Figura 4**).

### **Características basales clínicas y hemodinámicas de los pacientes descompensados Vs pacientes sin descompensación previa.**

Como era de previsible, los pacientes con cirrosis descompensada presentaron peor función hepática que los pacientes con cirrosis compensada. Por otro lado, los pacientes con cirrosis descompensada eran más jóvenes y la etiología más frecuente fue el alcohol con significativo consumo de alcohol activo con respecto a los pacientes con cirrosis compensada. Ciertos parámetros relacionados con la hipertensión portal, como el recuento de plaquetas o la velocidad del flujo portal por ecografía fueron significativamente menores en los pacientes con cirrosis descompensada. La rigidez hepática también fue significativamente mayor en pacientes descompensados (**Tabla 6**).

**TABLA 6.** Características basales de pacientes con cirrosis Compensada Vs pacientes con cirrosis Descompensada.

	<b>COMPENSADOS (n =213)</b>	<b>DESCOMPENSADOS (n =190)</b>	<b>P VALOR</b>
Sexo H/M (%)	123 (58) / 90 (42)	142 (75) / 48 (25)	<b>&lt;0,001</b>
Edad (años)	64 ± 11	61 ± 10	<b>&lt;0,001</b>
Causa de la cirrosis (%)			<b>&lt;0,001</b>
Alcohol	40 (19)	103 (54)	
VHC/VHB	113 (53)/7 (3)	51 (27)/ 4 (2)	
Alcohol+Virus	22 (10)	19 (10)	
NASH	15 (7)	4 (2)	
Otros	16 (7)	9 (5)	
Ingesta activa de alcohol.			
En etiología alcohólica (%)	28/62 (45)	86/122 (71)	<b>&lt;0,001</b>
En todas la serie (%)	29/213(14)	88/190 (46)	<b>&lt;0,001</b>
Ascitis previa, (%)	0 (0)	190 (100)	<b>&lt;0,001</b>
Encefalopatía previa, (%)	0 (0)	35 (18)	<b>&lt;0,001</b>
Hepatocarcinoma previo, (%)	5 (2)	2 (1)	0,45
Diabetes Mellitus, (%)	68 (32)	54 (29)	0,51
Hipertensión Arterial, (%)	81 (39)	47 (27)	<b>0,01</b>
Dislipemia, (%)	35 (17)	21 (11)	0,15
Albúmina, (g/L)	37,2 ± 5	31,7 ± 6	<b>&lt;0,001</b>
Bilirrubina, (mg/L)	1,4 ± 1	2,3 ± 2	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo de Protrombina, INR	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,3	<b>&lt;0,001</b>
Creatinina, (mg/dL)	1,03 ± 0,1	1,1 ± 0,2	<b>0,001</b>
Urea, (µmol/L)	5,56 ± 1,94	6,51 ± 7,66	0,10
Hemoglobina, (g/L)	127,93 ± 18,9	118,04 ± 19,90	<b>&lt;0,001</b>
Plaquetas, (x10 <sup>-3</sup> )	102,27 ± 45,41	93,15 ± 33,21	<b>0,02</b>
Child-Pugh clase A/B/C, (%)	186 (87) /27(13) /0	43(23) /109(57) /38(20)	<b>&lt;0,001</b>
Child-Pugh Score	5,46 ± 0,81	7,83 ± 1,61	<b>&lt;0,001</b>
MELD Score	9,39 ± 2,10	12,83 ± 3,72	<b>&lt;0,001</b>
Varices esofágicas pequeñas/grandes (%)†	19 (9) /194 (91)	10 (5) / 180 (95)	0,18
Signos rojos en varices, (%) ‡	44 (21)	54 (28)	0,08
Varices Gástricas, (%)§	25 (12)	18 (9)	0,52
Colaterales portosistémicas ecografía, (%)¶	80 (46)	54 (51)	0,46
Velocidad de la Porta, (m/s)	17,91 ± 7,34	16,37 ± 5,09	<b>0,04</b>
Tamaño Bazo, (mm) **	145,73 ± 28,65	140,4 ± 29,29	0,14
Elastografía hepática, (Kpa) ††	31,63 ± 17,53	42,79 ± 22,24	<b>0,008</b>
IMC, (Kg/m <sup>2</sup> )	27,10 ± 4,35	26,25 ± 3,59	0,03

	COMPENSADOS (n =213)	DESCOMPENSADOS (n =190)	P VALOR
<b>Características de los procedimientos</b>			
Duración del seguimiento			
Media	57.2 ± 41	44 ± 37	<b>0.001</b>
Mediana	50	36	
Rango	2 - 242	1 - 196	
Pérdida del seguimiento ‡‡	19 (8.9%)	39 (39 %)	<b>0.001</b>
Abstinencia de alcohol §§	48/62 (77.4%)	82/122 (67.2%)	0.17
Administración de BBNS clásicos			
Nº reciben nadolol/propranolol	144 (67.6 %)	136 (71.6 %)	0.12
Dosis de BBNS (mg/day) ¶¶	77 ± 46	78 ± 42	0.83
Suspensión de BBNS	20 /144 (14 %)	21/136 (15 %)	0.74
Administración de carvedilol			
Nº reciben carvedilol	63 (29.5%)	53 (27.9 %)	0.50
Dosis (mg/day) ***	18 ± 7	17 ± 8	0.68
Suspensión de carvedilol †††	4/63 (6 %)	5/53 (9 %)	0.73

**LEYENDA TABLA 6:**

\* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o frecuencias (%). IMC, índice de masa corporal (Peso/Talla<sup>2</sup>); VHB, virus de hepatitis B; VHC, virus de hepatitis C; NASH, esteatohepatitis no alcohólica. † Varices esofágicas pequeñas grado I (<5 mm), varices esofágicas grandes grado II/III (>5mm). ‡ Signos rojos sobre la pared de la variz esofágica. § Varices gástricas y varices fúndicas (varices gastro-esofágicas tipo 2 según la clasificación de Sarin). ¶ Presencia de colaterales portosistémicas en ecografía doppler. || Velocidad del flujo portal, obtenido por ecografía doppler. \*\* Tamaño obtenido por ecografía doppler. †† Rigidez hepática mediante elastografía de transición. ‡‡ 19 pacientes del grupo compensados y 39 pacientes descompensados perdieron el seguimiento. §§ En el grupo de pacientes compensados 48 (77,4%) de los 62 pacientes con cirrosis alcohólica (40 con cirrosis alcohólica y 22 alcohol con VHC) estuvieron abstinentes, en comparación con los pacientes descompensados en el que 82 (67,2%) de los 122 pacientes con cirrosis de etiología alcohólica (103 con cirrosis alcohólica y 19 alcohol con VHC) estuvieron abstinentes durante el seguimiento. ¶¶ En el grupo de pacientes compensados la mediana de dosis de BBNS clásicos fue 80 mg/día (IQR 40 a 100), en el grupo de pacientes descompensados la mediana de dosis de BBNS clásico fue 80 mg/día (IQR 40 a 115). ||| La suspensión del tratamiento con BBNS clásicos (debido a efectos adversos o falta de adherencia) ocurrió en 20 (14%) de los pacientes compensados y en 21 (15%) de los pacientes descompensados.\*\*\* En el grupo de pacientes compensados la mediana de dosis de carvedilol fue 18,8 mg/día (IQR 12.5 a 25). En el grupo de pacientes descompensados la dosis mediana fue 12,5 mg/día (IQR 6.25 a 25). ††† La suspensión del carvedilol (debido a efectos adversos o falta de adherencia) ocurrió en 4 (6%) pacientes en el grupo de compensados y en 5 (9%) pacientes descompensados.

Desde un punto de vista de parámetros hemodinámicos, los pacientes con cirrosis descompensada presentaron un estado circulatorio más hiperdinámico que aquellos con cirrosis compensada; lo cual se pudo evidenciar por el GC e IC significativamente mayores, así como una PAM y RVS significativamente menores con respecto a los pacientes con cirrosis compensada.

Los pacientes descompensados presentaron mayor grado de hipertensión portal con un GPVH significativamente mayor que los pacientes compensados. Las presiones cardiopulmonares fueron similares entre ambos grupos de pacientes (**Tabla 7**).

**TABLA 7.** Características hemodinámicas basales de pacientes con cirrosis compensada Vs pacientes con cirrosis descompensada.

	<b>COMPENSADOS (n = 213)</b>	<b>DESCOMPENSADOS (n = 190)</b>	<b>P VALOR</b>
Presión venosa hepática enclavada (mmHg)	27,9 ± 6	31,2 ± 6	<b>&lt;0,001</b>
Presión venosa hepática libre (mmHg)	10,5 ± 4	11,8 ± 5	<b>0,003</b>
GPVH (mmHg)	17,4 ± 4	19,4 ± 5	<b>&lt;0,001</b>
Gasto cardíaco (litros/min)	6,9 ± 1,9	7,6 ± 2,3	<b>0,001</b>
Índice cardíaco (litros/min/m <sup>2</sup> )	3,8 ± 0,9	4,2 ± 1,2	<b>0,003</b>
Presión Arterial Media (mmHg)	92 ± 13	86 ± 12	<b>&lt;0,001</b>
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	76 ± 12	80 ± 12	<b>0,002</b>
Resistencia Vascular Sistémica (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )	1064 ± 365	903 ± 305	<b>&lt;0,001</b>
Presión Arterial Pulmonar (mmHg)	18 ± 6	18 ± 6	0,95
Presión capilar pulmonar (mmHg)	10,8 ± 5	11,3 ± 5	0,37
Presión Auricular Derecha (mmHg)	6,9 ± 4	7,4 ± 4	0,16
Resistencia Vascular Pulmonar (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )	89,5 ± 50	76,5 ± 39	<b>0,005</b>
Hipertensión Pulmonar (%)	2 (1)	1 (0,5)	1,00

**LEYENDA TABLA 7:** Los datos se presentan como media ± desviación estándar o frecuencias (%).

### Respuesta a $\beta$ -bloqueantes, pacientes descompensados vs compensados.

La respuesta hemodinámica aguda a  $\beta$ -bloqueantes se evaluó en 168 pacientes con cirrosis descompensada y no se realizó en el restante debido a problemas de programación. La respuesta hemodinámica crónica a  $\beta$ -bloqueantes se evaluó en 148 pacientes con cirrosis descompensada. El estudio hemodinámico crónico no se realizó debido a: descompensación previa de 3 pacientes, pérdida de seguimiento en 5, rechazo de los pacientes o decisión del médico tratante en los 34 restantes (**Tabla 8 y 9**).

El efecto  $\beta$ -bloqueante fue significativamente mayor en los pacientes con cirrosis descompensada que en aquellos compensados, como lo indica un mayor porcentaje de disminución en FC y GC (**Tabla 9**) (aunque el grado de  $\beta$ -bloqueo alcanzado con la administración aguda de propranolol fue similar en ambos grupos) (**Tabla 8**), el hecho de que el efecto  $\beta$ -bloqueante haya sido significativamente mayor en los pacientes con cirrosis descompensada podría estar relacionado con las dosis crónica ligeramente más altas de BBNS en pacientes descompensados, aunque esta no fue estadísticamente significativa (**Tabla 6**). Esto, a su vez, fue probablemente consecuencia de la mayor FC basal de los pacientes descompensados, dado que la dosis crónica de BBNS se tituló de acuerdo con este parámetro.

Igualmente se observó una disminución significativa de la PAM en ambos grupos tanto con la administración aguda como crónica de BBNS. Sin embargo, dicha disminución fue significativamente mayor en pacientes descompensados. Las presiones cardiopulmonares aumentaron de manera similar en ambos grupos (**Tabla 8 y 9**).

Tanto la administración aguda como crónica de BBNS indujeron una disminución significativa del GPVH en pacientes con cirrosis compensada y en pacientes descompensados, sin embargo la disminución aguda y crónica del GPVH fue significativamente mayor en los pacientes con cirrosis compensada que en aquellos con cirrosis descompensada (**Tabla 8 y 9**).

Con la administración aguda de propranolol, se observó una disminución del GPVH  $\geq 10\%$  con respecto al valor basal, en 127/184 pacientes (68%) con

cirrosis compensada en comparación con 82/168 (49%) con cirrosis descompensada ( $P < 0,001$ ). Bajo el tratamiento crónico con BBNS la disminución del GPVH  $\geq 10\%$  se observó en 104/176 (59%) vs 70/147 (48%) ( $P=0,044$ ). Con la administración aguda de propranolol, se observó la disminución del GPVH  $< 10$  mmHg en 10/184 (5%) de pacientes con cirrosis compensada vs 2/168 (1%) de pacientes con cirrosis descompensada ( $P=0,038$ ) y bajo tratamiento crónico con BBNS en 11/176 (6%) vs 3/148 (2%) ( $P=0,097$ ) (Tabla 8 y 9).

**TABLA 8.** Cambios en las variables hemodinámicas y respuesta aguda a  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, pacientes con cirrosis compensada vs pacientes con cirrosis descompensada.

	COMPENSADOS		DESCOMPENSADOS	
	Basal	$\beta$ -Bloqueante*	Basal	$\beta$ -Bloqueante†
Presión venosa Hepática enclavada (mmHg)	27,9 $\pm$ 6	27,2 $\pm$ 6 §	31,2 $\pm$ 6	30,3 $\pm$ 6 §
Cambios del basal %		-4 $\pm$ 6		- 5 $\pm$ 6
Presión venosa Hepática libre (mmHg)	10,5 $\pm$ 4	12,4 $\pm$ 5 §	11,8 $\pm$ 5 ¶	12,9 $\pm$ 5 §
Cambios del basal %		21 $\pm$ 95		6 $\pm$ 16
GPVH (mmHg)	17,4 $\pm$ 4	15,1 $\pm$ 4 §	19,4 $\pm$ 5	17,4 $\pm$ 4 §
Cambios del basal %		- 15 $\pm$ 12		- 10 $\pm$ 1
Nº con una reducción $\geq 10\%$ del basal		126 (68%)		83 (49%)
Nº con una reducción $\geq 20\%$ del basal		56 (30%)		33 (20%)
Nº con una reducción $< 10$ mmHg		10 (5%)		2 (1%)
Gasto Cardíaco (litros/min)	6,9 $\pm$ 1.9	5,5 $\pm$ 1.6 §	7,6 $\pm$ 2.3 ¶	6,2 $\pm$ 1.7 §
Cambios del basal %		- 19 $\pm$ 16		- 18 $\pm$ 14
Índice Cardíaco (litros/min/m <sup>2</sup> )	3,8 $\pm$ 0.9	2,9 $\pm$ 0.7 §	4,2 $\pm$ 1.2 ¶	3,3 $\pm$ 0.8 §
Cambios del basal %		- 20 $\pm$ 16		- 18 $\pm$ 13
Presión Arterial Media (mmHg)	92 $\pm$ 13	92 $\pm$ 12	86 $\pm$ 12	85 $\pm$ 13 ‡
Cambios del basal %		1 $\pm$ 8		-2 $\pm$ 10 ¶
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	76 $\pm$ 12	63 $\pm$ 9 §	80 $\pm$ 12 ¶	66 $\pm$ 9 § ¶
Cambios del basal %		- 17 $\pm$ 7		17 $\pm$ 8
Resistencia Vascular Sistémica (dyne.s.cm <sup>-5</sup> )	1064 $\pm$ 365	1294 $\pm$ 479 §	903 $\pm$ 305	1027 $\pm$ 342 §
Cambios del basal. %		24 $\pm$ 23		18 $\pm$ 27 ¶
Presión Arterial Pulmonar (mmHg)	18 $\pm$ 6	22,5 $\pm$ 7 §	18 $\pm$ 6	21,6 $\pm$ 7 §
Cambios del basal %		25 $\pm$ 20		19 $\pm$ 26 ¶
Presión capilar pulmonar (mmHg)	10,8 $\pm$ 5	15,7 $\pm$ 5 §	11,3 $\pm$ 5	15,5 $\pm$ 6 §
Cambios del basal %		49 $\pm$ 38		41 $\pm$ 41

	COMPENSADOS		DESCOMPENSADOS	
	Basal	$\beta$ -Bloqueante*	Basal	$\beta$ -Bloqueante†
Presión Auricular Derecha (mmHg)	6,9 ± 4	10,8 ± 4 §	7,4 ± 4	10,5 ± 5 §
Cambios del basal %		65 ± 63		58 ± 112

**LEYENDA TABLA 8:** Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar.

\*En pacientes con cirrosis compensada, se evaluó la respuesta aguda al  $\beta$ -bloqueante en 184 casos de los 213 incluidos en el grupo. Los pacientes recibieron 11.82  $\pm$  2 mg de propranolol ev.

† En pacientes con cirrosis descompensada, se evaluó la respuesta aguda al  $\beta$ -bloqueante en 168 casos de los 190 incluidos en el grupo. Los pacientes recibieron 11.9  $\pm$  2 mg de propranolol ev.

‡ P <0.05 para la comparación con respecto al valor basal.

§ P <0.001 para la comparación con respecto al valor basal.

¶ P  $\leq$  0.05 para la comparación entre los dos grupos.

|| P  $\leq$  0.001 para la comparación entre los dos grupos.

**TABLA 9.** Cambios crónicos de las variables hemodinámicas en pacientes con cirrosis compensada Vs pacientes con cirrosis descompensada.

	COMPENSADOS		DESCOMPENSADOS	
	Basal	Control *	Basal	Control †
Presión venosa Hepática enclavada (mmHg)	27,8 ± 6	26,4 ± 6	31,2 ± 7	28,6 ± 6 § ¶
Cambios del basal %		-3 ± 19		-6 ± 19
Presión venosa Hepática libre (mmHg)	10,5 ± 4	10,9 ± 4	11,8 ± 5 ¶	11,4 ± 5
Cambios del basal %		14 ± 64		2 ± 63
GPVH (mmHg)	17,4 ± 4	15,3 ± 4 ‡	19,4 ± 5	17,4 ± 4 §
Cambios del basal. %		-14 ± 13		-10 ± 15 ¶
Nº con una reducción ≥10% del basal		104 (59%)		70 (48%)
Nº con una reducción ≥20% del basal		54 (51%)		53 (36%)
Nº con una reducción < 10 mmHg		11 (6%)		3 (2%)
Gasto Cardíaco (litros/min)	6,9 ± 1,9	5,9 ± 1,6 §	7,6 ± 2,3 ¶	6,3 ± 1,8 § ¶
Cambios del basal %		-11 ± 20		-15 ± 18
Índice Cardíaco (litros/min/m <sup>2</sup> )	3,8 ± 0,9	3,2 ± 0,7 §	4,2 ± 1,2 ¶	3,3 ± 0,9 §
Cambios del basal %		-12 ± 21		-17 ± 18 ¶
Presión Arterial Media (mmHg)	92 ± 13	89 ± 14 ‡	86 ± 12	83 ± 14 §
Cambios del basal %		-2 ± 14		-5 ± 12
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	76 ± 12	63 ± 10 ‡	80 ± 12 ¶	63 ± 11 §
Cambios del basal %		-16 ± 15		-21 ± 15 ¶
Resistencia Vascular Sistémica (dyne.s.cm <sup>-5</sup> )	1064 ± 365	1186 ± 404 ‡	903 ± 305	1019 ± 389 §
Cambios del basal. %		15 ± 33		17 ± 38
Presión Arterial Pulmonar (mmHg)	18 ± 6	19,4 ± 7	18 ± 6	19,7 ± 7 ‡
Cambios del basal %		14 ± 36		13 ± 38
Presión Pulmonar enclavada (mmHg)	10,8 ± 5	12 ± 5 ‡	11,3 ± 5	13,3 ± 6 § ¶
Cambios del basal %		26 ± 59		35 ± 73
Presión Auricular Derecha (mmHg)	6,9 ± 4	7,5 ± 4 ‡	7,4 ± 4	8,3 ± 4 ‡ ¶
Cambios del basal %		44 ± 107		61 ± 176

**LEYENDA TABLA 9:** Los resultados se presentan como media ± desviación estándar

\* En pacientes con cirrosis compensada, el estudio hemodinámico crónico no se realizó en 37 pacientes debido descompensación previa (n = 4), a la pérdida de seguimiento (n = 6), o a la negativa de los pacientes o a la decisión del médico (n = 27).

† En pacientes con cirrosis descompensada, el estudio hemodinámico crónico no se realizó en 47 pacientes debido a muerte = 2), trasplante de hígado (n = 1), pérdida durante el seguimiento (n = 6) o debido a rechazo o decisión del médico (n = 38).

‡ P <0.05 para la comparación con respecto al valor basal.

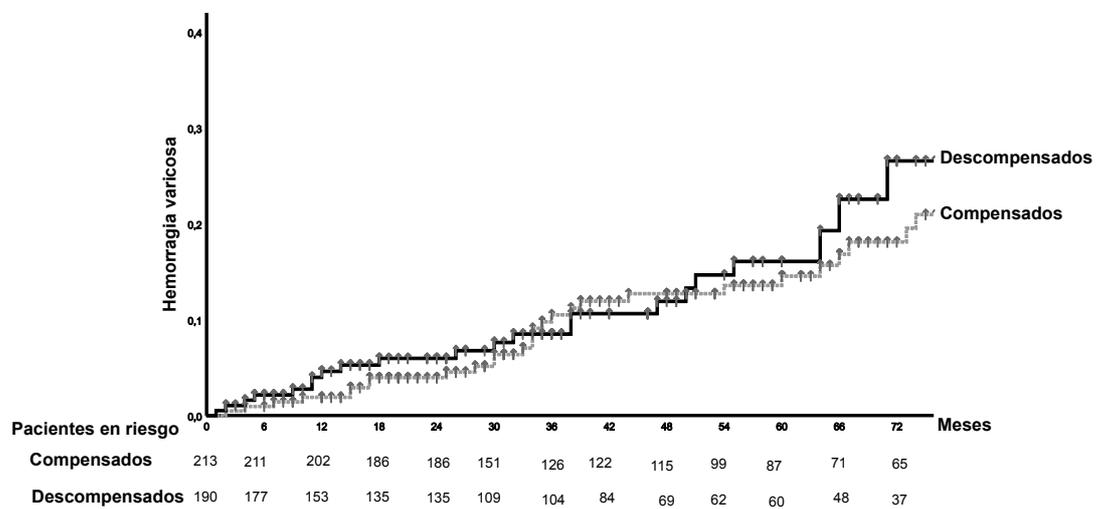
§ P <0.001 para la comparación con respecto al valor basal.

¶ P ≤0.05 para la comparación entre los dos grupos.

|| P ≤0.001 para la comparación entre los dos grupos.

A pesar del menor efecto de los BBNS sobre la presión portal en descompensados, el riesgo de hemorragia fue similar entre pacientes con cirrosis compensada y pacientes con cirrosis descompensada. Durante el seguimiento, la hemorragia varicosa se presentó en 27 (14%) vs 35 (16%) pacientes, respectivamente (HR = 0,82; IC del 95% = 0,46 a 1,47; P = 0,82) (**Figura 5**).

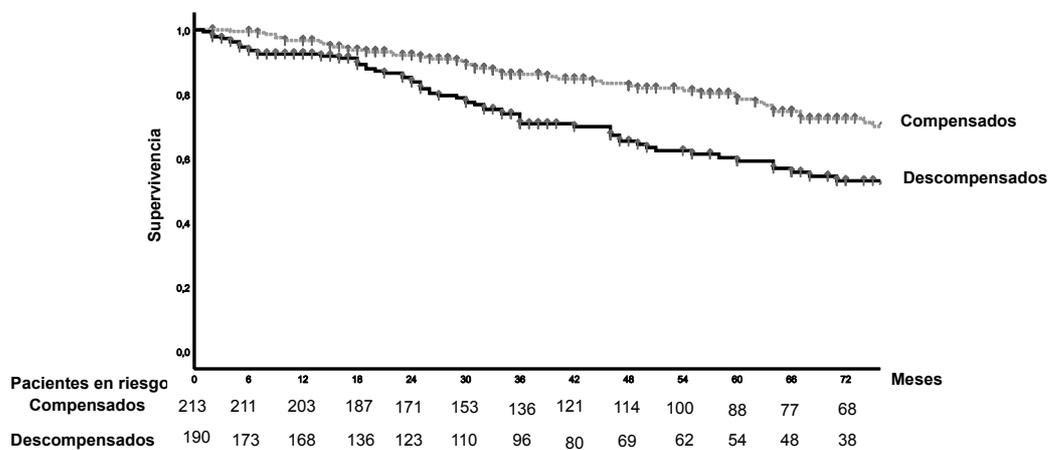
**Figura 5.** Probabilidad actuarial de hemorragia varicosa durante el seguimiento al comparar pacientes. **Compensados Vs Descompensados**



**Factores predictivos clínicos y hemodinámicos relacionados con la muerte en pacientes con cirrosis descompensada**

Como era previsible, la probabilidad de muerte fue significativamente mayor en pacientes con cirrosis descompensada que compensada (30% vs 14% a los 3 años, 41% vs 22% a los 5 años,  $P < 0,001$  por log-rank) (**Figura 6**).

**Figura 6.** Probabilidad actuarial de supervivencia durante el seguimiento, al comparar pacientes. **Compensados Vs Descompensados**



Entre los pacientes con cirrosis descompensada, los parámetros basales clínicos y hemodinámicos, tales como: edad, función hepática (Child-Pugh score y MELD score) así como el GPVH basal se relacionaron con el riesgo de muerte en estos pacientes, mientras que los parámetros hemodinámicos sistémicos basales no presentaron ninguna relación (**Tabla 10 y 11**).

**TABLA 10.** Factores asociados con el riesgo de mortalidad en los pacientes descompensados. Análisis univariado \*

	<b>MUERTE (n= 73)</b>	<b>SUPERVIVENCIA (n= 117)</b>	<b>Análisis Univariado Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>P VALOR</b>
Sexo H / M (%)	51(70) /22(30)	91(78) /26(22)	1,09 (0,66-1,81)	0,73
Edad (años)	64 ±10	59 ± 10	1,06 (1,03-1,08)	<b>&lt;0,001</b>
Causa de la cirrosis (%)				
Alcohol	34 (47)	69 (59)	1,08 (0,93-1,226)	0,33
VHC/VHB	24 (33)/1 (1,4)	27 (23)/ 3 (2,6)		
Alcohol+ Virus	9 (12,3)	10 (8,5)		
NASH	1 (1,4)	3 (2,6)		
Otros	4 (5,5)	5 (4,3)		
Ingesta activa de alcohol, En etiología de alcohol (%)	30/43 (70)	56/79 (71)	1,28 (0,65-2,51)	0,47
Toda la serie (%)	30/73 (41)	58/117 (49,6)	1,18 (0,74-1,89)	0,49
Diabetes, (%)	21 (29)	33 (29)	1,07 (0,64-1,78)	0,79
Hipertensión Arterial, (%)	16 (24)	31 (28)	1,00 (0,57-1,77)	0,99
Albumina, (g/L)	31,5 ± 5	31,7 ± 6	0,96 (0,93-1,00)	0,64
Bilirrubina, (mg/L)	2,26 ± 1,31	2,35 ± 1,60	1,07 (0,91-1,26)	0,42
Tiempo de Protrombina,INR	1,3 ± 0,2	1,4 ±0,3	0,75 (0,31-1,78)	0,51
Creatinina, (mg/dL)	1,12 ± 0,3	1,07 ±0,2	1,73 (0,80-3,75)	<b>0,16</b>
Urea, (µmol/L)	7,08 ± 11	6,15 ± 4,39	1,01 (0,99-1,03)	0,36
Hemoglobina, (g/L)	117,45 ± 17,8	118,41 ± 21,2	0,99 (0,98-1,01)	0,26
Plaquetas, (x10 <sup>-3</sup> )	92,70 ± 32,19	93,44 ± 33,96	1,00 (0,99-1,01)	0,63
Child-Pugh clase A/B/C, (%)	10(14) /54(74) /90(12)	33(28) /55(47) /29(25)	1,34 (0,94-1,93)	0,11
Child-Pugh Score	7,7 ± 1,5	7,2 ± 1,64	1,45 (1,27-1,66)	<b>&lt;0,001</b>
MELD Score	12,9 ± 3,22	12,79 ± 3,99	1,03 (0,97-1,10)	0,30
Varices esofágicas pequeñas/grandes, (%)†	3 (4) / 70(96)	7 (6) / 110 (94)	1,16 (0,36-3,71)	0,79
Signos rojos en varices, (%)‡	23 (32)	31 (27)	1,06 (0,64-1,77)	0,81
Varices Gástricas,(%)§	4 (5,5)	14 (12)	1,13 (0,41-3,11)	0,82
Colaterales portosistémicas ecografía (%) ¶	16 (51,6)	38 (51)	1,31 (0,63-2,71)	0,48
Velocidad Portal, (m/s)	15,78 ± 6,02	16,64 ± 4,60	0,99 (0,92-1,06)	0,67
Tamaño Bazo, (mm) **	149,61 ± 29,46	136,96 ± 28,67	1,02 (1,01-1,03)	<b>0,008</b>
Rigidez Hepática, (Kpa) ††	37,48 ± 18,17	43,79 ±22,99	0,99 (0,95-1,03)	0,62
IMC, (Kg/m <sup>2</sup> )	26,16 ±3,47	26,29 ±3,68	1,02 (0,96-1,09)	0,54
Nadolol (mg/día)	61,89 ± 49	63 ± 41	0,99 (0,98-1,00)	0,85
Carvedilol (mg/día)	14,50 ± 8	15 ± 8,5	0,98 (0,92-1,05)	0,69

	<b>MUERTE</b> (n= 73)	<b>SUPERVIVENCIA</b> (n= 117)	<b>Análisis Univariado</b> Hazard Ratio (95% CI)	<b>P</b> <b>VALOR</b>
<b>Procedural Characteristics</b>				
Abstinencia de alcohol	55/73 (75%)	93/117 (80%)		0,59
Administración de nadolol/propranolol				
Nº reciben BBNS	58 (81 %)	78 (67 %)		0,05
Dosis BBNS (mg/día)	61,89 ± 49	63 ± 41		0,86
Suspensión de BBNS ¶	11/73 (19 %)	10/117 (13 %)		0,35
Administración de carvedilol				
Nº reciben carvedilol	14 (19%)	39 (33 %)		0,05
Dosis (mg/day)	14,50 ± 8	15 ± 8,5		0,80
Suspensión de carvedilol	0/73 (0 %)	5/117 (13 %)		0,31
<i>GPVH</i>				
Valor Basal (mmHg)	20,2 ± 4	18,9 ± 5	1,08 (1,02-1,13)	<b>0,006</b>
Respuesta aguda BBNS	18,2 ± 4	17 ± 4		
% Cambio vs basal	-9 ± 10	-11 ± 10		
Al 1-3 meses con BBNS				
Valor (mmHg)	18,3 ± 4	16,7 ± 4	1,13 (1,05-1,21)	<b>0,001</b>
% Cambio vs basal	-6 ± 17	-10 ± 19		
<i>Gasto Cardíaco</i>				
Valor Basal (litros/min)	7,5± 1,9	7,7± 2,4	0,95 (0,94-1,08)	0,43
Al 1-3 mes con BB				
Valor (mmHg)	5,6 ± 1,6	6,5 ± 1,6	0,80 (0,66-0,97)	<b>0,02</b>
% Cambio vs basal	- 22 ± 14	- 15 ± 16		
<i>Índice Cardíaco</i>				
Valor Basal (mmHg)	4,1 ± 1	4,2 ± 1,3	0,93(0,74-1,16)	0,50
Al 1-3 mes con BB				
Valor (mmHg)	2,9 ± 0,8	3,4 ± 0,9	0,68 (0,44-1,04)	0,08
% Cambio vs basal	- 23 ± 17	- 17 ± 16		
<i>PAM</i>				
Valor Basal (mmHg)	85 ± 12	88 ± 11	0,99 (0,97-1,01)	0,53
Al 1-3 mes con BB				
Valor (mmHg)	78 ± 11	84 ± 15	0,97 (0,95-0,99)	<b>0,03</b>
% Cambio vs basal	-6 ± 13	-4 ± 13		
<i>Frecuencia Cardíaca</i>				
Valor Basal (latidos/min)	76 ± 12	80 ± 12	1,00 (0,98-1,02)	0,89
Al 1-3 mes con BB				
Valor (mmHg)	63 ± 13	63 ± 10	1,01 (0,99-1,03)	0,43
% Cambio vs basal	-22 ± 15	- 21 ± 14		
<i>Resistencia Vascolar Sistémica</i>				
Valor Basal (mmHg)	884 ± 276	915 ± 323	1,00 (0,99-1,00)	0,98
Al 1-3 mes con BB				
Valor (mmHg)	1092 ± 396	985 ± 353	1,00 (1,00-1,00)	0,22
% Cambios vs basal	21 ± 39	15 ± 33		

**LEYENDA TABLA 10:**

\* Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o frecuencias (%). IMC, índice de masa corporal (Peso/Talla<sup>2</sup>); VHB, virus de hepatitis B; VHC, virus de hepatitis C; NASH, esteatohepatitis no alcohólica; GPVH, gradiente de presión venosa hepática; PAM, presión arterial media

† Varices esofágicas pequeñas grado I (<5 mm), varices esofágicas grandes grado II/III (>5mm).

‡ Signos rojos sobre la pared de la variz esofágica.

§ Varices gástricas y varices fúndicas (varices gastro-esofágicas tipo 2 según la clasificación de Sarin).

¶ Presencia de colaterales portosistémicas en ecografía doppler.

|| Velocidad del flujo portal, obtenido por ecografía doppler.

\*\* Tamaño obtenido por ecografía doppler.

†† Rigidez hepática mediante elastografía de transición.

**TABLA 11.** Características hemodinámicas basales de los pacientes con cirrosis descompensada comparando los que mueren Vs los que sobreviven.

	<b>MUERTE (n = 73)</b>	<b>SUPERVIVENCIA (n = 117)</b>	<b>P VALOR</b>
Presión venosa hepática enclavada (mmHg)	31 $\pm$ 5	31 $\pm$ 7	0,81
Presión venosa hepática libre (mmHg)	10,9 $\pm$ 5	12,3 $\pm$ 5	0,05
GPVH (mmHg)	20,2 $\pm$ 4	19 $\pm$ 5	0,08
Gasto cardíaco (litros/min)	7,5 $\pm$ 1,9	7,7 $\pm$ 2,5	0,47
Índice cardíaco (litros/min/m <sup>2</sup> )	3,1 $\pm$ 0,9	4,2 $\pm$ 1,3	0,56
Presión Arterial Media (mmHg)	85 $\pm$ 12	88 $\pm$ 11	0,10
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	81 $\pm$ 11	80 $\pm$ 13	0,54
Resistencia Vasculat Sistémica (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )	884 $\pm$ 276	915 $\pm$ 323	0,51
Presión Arterial Pulmonar (mmHg)	17,7 $\pm$ 6	18 $\pm$ 6,5	0,63
Presión capilar pulmonar (mmHg)	11 $\pm$ 6	11,5 $\pm$ 5	0,59
Presión Auricular Derecha (mmHg)	7,1 $\pm$ 4	7,7 $\pm$ 4	0,33
Resistencia Vasculat (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )	76,2 $\pm$ 35	76,7 $\pm$ 42	0,94
Hipertensión Pulmonar (%)	2 (1)	1 (0,5)	1,00

**LEYENDA TABLA 11:** Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o frecuencias (%).

Sin embargo, en el estudio hemodinámico crónico (1-3 meses bajo tratamiento con BBNS) el GC y la PAM fueron significativamente más bajos en los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, con respecto a los que sobrevivieron (**Tabla 12**). Al ajustar en función de predictores de muerte ya conocidos, tales como Child-Pugh score, edad, GPVH crónica y desarrollo de insuficiencia renal durante el seguimiento, el GC crónico mantuvo un valor predictivo independiente de mortalidad (HR = 0,84, IC 95% = 0,71 a 0,99), pero no lo mantuvo la PAM (HR= 0,99 , IC del 95% = 0,97 a 1,03).

**TABLA 12.** Cambios crónicos en las variables hemodinámicas en pacientes con cirrosis descompensada, comparando los que mueren Vs los que sobreviven durante el seguimiento.

	MUERTE		SUPERVIVENCIA	
	BASAL	CRÓNICO *	BASAL	CRÓNICO †
Presión venosa Hepática enclavada (mmHg)	31 ± 5	29 ± 6	31 ± 7	28 ± 7 §
Cambios del basal %		-4 ± 18		- 8 ± 20
Presión venosa Hepática libre (mmHg)	10,9 ± 5	11 ± 5	12,3 ± 5 ¶	12 ± 5
Cambios del basal %		3 ± 82		5 ± 48
GPVH (mmHg)	20,2 ± 4	18,3 ± 4 ‡	18.9 ± 5	16.7 ± 4 § ¶
Cambios del basal. %		-6 ± 17		- 10 ± 19
Nº con una reducción ≥10% del basal		20 (33%)		46 (54%)
Nº con una reducción ≥20% del basal		13 (21%)		23 (26%)
Nº con una reducción < 10 mmHg		2		3
Gasto Cardíaco (litros/min)	7,5± 1,9	5,6 ± 1,6 §	7,7± 2.4	6,5 ± 1,6 § ¶
Cambios del basal %		- 22 ± 14		- 15 ± 16 ¶
Índice Cardíaco (litros/min/m <sup>2</sup> )	4,1 ± 1	2,9 ± 0,8 §	4,2 ± 1,3	3,4 ± 0,9 § ¶
Cambios del basal %		- 23 ± 17		- 17 ± 16 ¶
Presión Arterial Media (mmHg)	85 ± 12	78 ± 11 §	88 ± 11	84 ± 15 ‡ ¶
Cambios del basal %		-6 ± 13		-4 ± 13
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	76 ± 12	63 ± 13 §	80 ± 12 ¶	63 ± 10 §
Cambios del basal %		-22 ± 15		- 21 ± 14
Resistencia Vascular Sistémica (dyne.s.cm <sup>-5</sup> )	884 ± 276	1092 ± 396 §	915 ± 323	985 ± 353 ‡
Cambios del basal. %		21 ± 39		15 ± 33
Presión Arterial Pulmonar (mmHg)	17,7 ± 6	19,2 ± 7 ‡	18 ± 6,5	20 ± 7 ‡
Cambios del basal %		13 ± 33		14 ± 41
Presión capilar pulmonar (mmHg)	11 ± 6	13 ± 6 ‡	11,5 ± 5	14 ± 6 ‡
Cambios del basal %		31 ± 58		38 ± 82
Presión Auricular Derecha (mmHg)	7,1 ± 4	7,8 ± 4	7,7 ± 4	8,6 ± 4
Cambios del basal %		44 ± 107		72 ± 209

**Leyenda tabla 12:** Los resultados se presentan como media ± desviación estándar

\* En pacientes con cirrosis compensada, el estudio hemodinámico crónico no se realizó en 37 pacientes debido a descompensación previa (n = 4), a la pérdida de seguimiento (n = 6), o a la negativa de los pacientes o a la decisión del médico (n = 27).

† En pacientes con cirrosis descompensada, el estudio hemodinámico crónico no se realizó en 47 pacientes debido a muerte (n = 2), trasplante de hígado (n = 1), pérdida durante el seguimiento (n = 6) o debido a rechazo o decisión del médico (n = 38).

‡ P <0.05 para la comparación con respecto al valor basal.

§ P <0.001 para la comparación con respecto al valor basal.

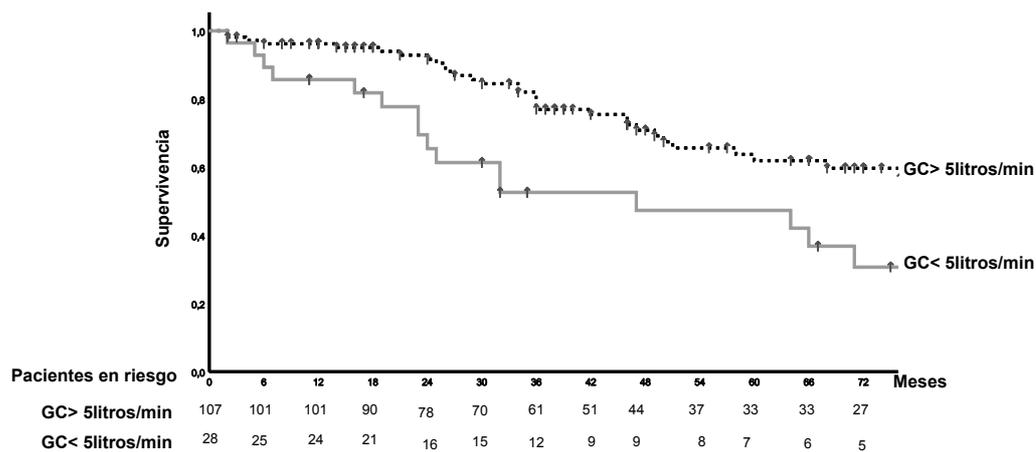
¶ P £0.05 para la comparación entre los dos grupos.

|| P £0.001 para la comparación entre los dos grupos.

**Influencia del gasto cardiaco y la presión arterial media bajo tratamiento con BBNS, en la supervivencia de pacientes con cirrosis descompensada.**

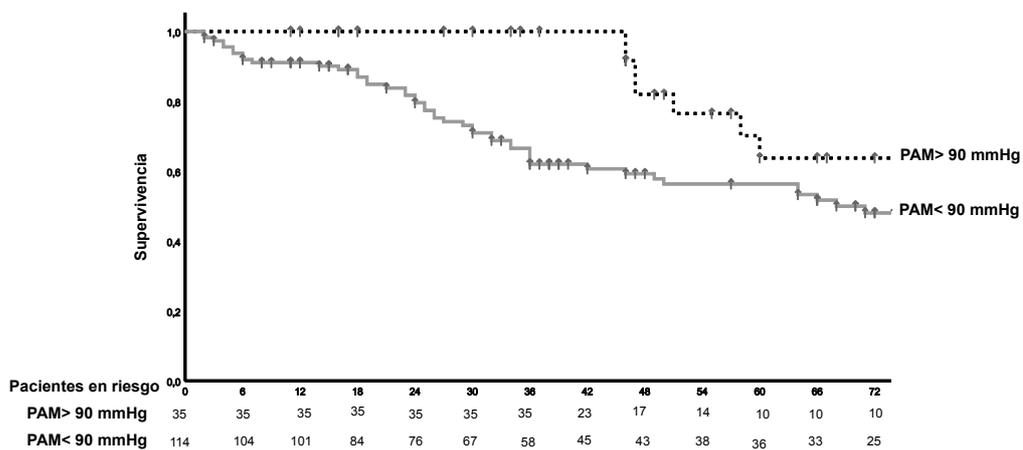
Para evaluar la precisión diagnóstica del GC crónico (1-3 meses bajo tratamiento con BBNS) se hizo el análisis a través de Curva ROC, observando una capacidad predictiva discreta con un AUROC, 0,72; IC del 95%: 0,61- 0,79. El valor de GC 5lt/min fue el punto de corte con mejor relación, sensibilidad 81% pero solo una especificidad del 60% capaz de identificar pacientes con mayor riesgo de fallecimiento durante el seguimiento. Entre los pacientes con cirrosis descompensada, la probabilidad de supervivencia fue significativamente menor en aquellos con GC <5L/min crónico (1-3 meses de tratamiento con BBNS) que en aquellos con GC ≥5L/min crónico (HR= 0,44, 95% IC = 0,25 a 0,77, P= 0,004) (**Figura 7**). La disminución porcentual del GC crónico (1 a 3 meses bajo tratamiento con BBNS) obtuvo una precisión diagnóstica muy baja con un AUROC, 0,57; IC del 95%: 0,48-0,67.

**Figura 7.** Probabilidad actuarial de supervivencia de los pacientes descompensados, de acuerdo al GC (1-3 meses con BBNS)



Entre los pacientes con cirrosis descompensada, aquellos que fallecieron durante el seguimiento presentaban una PAM crónica (1-3 meses bajo tratamiento con BBNS) significativamente menor con respecto aquellos que sobrevivieron (**Tabla 12**). Sin embargo, la precisión diagnóstica de la PAM crónica (1 a 3 meses bajo tratamiento con BBNS) observada fue baja con un AUROC, 0,55, IC 95%: 0,46-0,65). La probabilidad de supervivencia fue levemente menor en los pacientes con PAM crónica <90mmHg (1-3 meses de tratamiento con BBNS) con respecto aquellos pacientes con PAM crónica ≥90 mmHg (HR= 0,61, IC 95% = 0,29 a 1,01; P= 0,09) (**Figura 8**).

**Figura 8.** Probabilidad actuarial de supervivencia de los pacientes descompensados, de acuerdo a PAM (1-3 meses con BBNS).





## **VIII. DISCUSIÓN**



Los dos estudios incluidos en esta tesis, pretenden explorar en una amplia serie de pacientes remitidos de manera consecutiva al laboratorio de Hemodinámica Hepática, para el inicio de la profilaxis primaria de hemorragia varicosa durante 15 años, los perfiles hemodinámicos hepáticos y sistémicos en los estadios compensado y descompensado (con ascitis) de la cirrosis, así como la influencia del tratamiento farmacológico con BBNS en el pronóstico de estos pacientes, para poder diseñar estrategias que nos permitan optimizar el manejo y mejorar su pronóstico.

El primer estudio muestra como los pacientes con cirrosis compensada, presentan un perfil hemodinámico menos hiperdinámico que los pacientes con cirrosis descompensada, sin embargo a pesar de tener menor circulación hiperdinámica, siguen tendiendo alto riesgo de descompensación por la presencia de HPCS, siendo en nuestra serie de un 26% durante el primer año, 64% al 3º año y 80% al 5º año de seguimiento. La primera descompensación más frecuente fue la ascitis, lo cual está en consonancia con estudios previos donde se observó como la ascitis representa la descompensación más frecuente de la cirrosis directamente relacionado con el grado de HTP (161), por lo que probablemente dentro del grupo de pacientes con cirrosis compensada e HPCS exista un subgrupo de pacientes con circulación hiperdinámica más desarrollada en el contexto del agente etiológico de la hepatopatía, lo cual favorezca el riesgo de descompensación (40).

Dentro de los pacientes compensados, al comparar los que permanecieron compensados vs los que descompensaron en el seguimiento, pudimos observar que al comparar las características basales, aquellos que se descompensaron en el seguimiento tenían basalmente mayor grado de insuficiencia hepática (mayor Child Pugh score y MELD score), mayor tasa de alcoholismo activo ( en los pacientes con cirrosis alcohólica), menor respuesta hemodinámica al tratamiento con BBNS (menor descenso del GPVH) aunque mayor efecto de los BBNS a nivel sistémico con PAM mucho más bajas; a diferencia de los pacientes que permanecieron compensados los cuales basalmente tenían mejor función hepática y buena respuesta hemodinámica al tratamiento con BBNS (mayor descenso del GPVH) y menor efecto sistémico. Estos resultados sugieren que la respuesta hemodinámica al

tratamiento con BBNS, así como el efecto sistémico, dependen del grado de evolución de la enfermedad hepática lo cual influye probablemente aparición de las descompensaciones (38,40,194,195). Por otro lado los resultados muestran como a través de la regresión de Cox se pudieron identificar los predictores independientes de descompensación en los 2 primeros años de seguimiento (ausencia de respuesta aguda hemodinámica BBNS, Child Pugh score), lo cual se correlaciona con lo publicado previamente (35) y a su vez demostramos como la precisión diagnóstica de los mismos disminuye de manera significativa al prolongar el tiempo de seguimiento a partir del 2º año, por lo que se podría sugerir que la reevaluación clínica y analítica de los pacientes cirróticos compensados puede mejorar la capacidad pronóstica de los factores con valor pronóstico.

El segundo estudio, muestra que los pacientes con cirrosis descompensada presentan un perfil hemodinámico más desarrollado (hiperdinámico) con respecto a los pacientes con cirrosis compensada, no solo por un GPVH basal más alto sino también por un GC e IC significativamente más altos y menor RVS. Igualmente muestra, como la respuesta hemodinámica a los BBNS es diferente en los pacientes con cirrosis descompensada que en aquellos con cirrosis compensada, ya que los pacientes con cirrosis descompensada alcanzaron un mayor grado de  $\beta$ -bloqueo cardíaco (mayor reducción de la FC y del GC) que los compensados, así como una mayor disminución de la PAM. Por lo que nuestros resultados sugieren que en pacientes con cirrosis descompensada, el efecto de los BBNS sobre el GC puede tener influencia sobre la supervivencia. Sin embargo a pesar del mayor efecto cronotrópico negativo en los pacientes con cirrosis descompensada, el efecto hemodinámico hepático de los BBNS sobre el GPVH fue significativamente menor en los pacientes con cirrosis descompensada que en aquellos compensados.

A partir de los resultados de ambos estudios, podemos observar cómo la hipertensión portal y la circulación hiperdinámica están mucho más desarrolladas en los pacientes con cirrosis descompensada, con respecto a los pacientes compensados (con varices de alto riesgo y alto riesgo de desarrollar descompensación); este hecho es evidente al observarse como los pacientes con cirrosis descompensada tienen valores significativamente más altos de FC

y GC, así como una RVS y PAM significativamente más bajas con respecto a los pacientes con cirrosis compensada. Nuestros resultados están en consonancia con estudios experimentales y clínicos que han demostrado que el desarrollo de la circulación hiperdinámica es progresivo a lo largo de las diferentes etapas del síndrome de hipertensión portal (40,194–197). En etapas tempranas de la cirrosis, la HTP se debe principalmente a una mayor resistencia al flujo sanguíneo (componente estático fibrótico), (21,195) en ésta etapa incluso los aumentos muy leves de la presión portal pueden ser suficientes para activar las señales vasodilatadoras y angiogénicas, lo que conlleva a la aparición de colaterales porto-sistémicas y al desarrollo de la circulación hiperdinámica (196). Con la progresión de la enfermedad, el incremento en el flujo venoso portal como consecuencia de la circulación hiperdinámica mantiene y agrava aún más la HTP (40,194,195,198). El primer estudio muestra como en fases tempranas de la cirrosis compensada, la instauración de la circulación hiperdinámica es progresiva (197), lo cual está en consonancia con estudios previos, donde la circulación hiperdinámica está mucho más desarrollada cuando el GPVH alcanza la nivel de 10mmHg (indicativo de HPCS) con respecto a aquellos pacientes que mantienen un GPVH por debajo de este dintel. Estudios previos, también han demostrado que una vez alcanzado este umbral (GPVH >10mmHg), se desarrolla progresivamente el síndrome hiperdinámico, siendo significativamente mayor una vez se forman las varices, lo cual empeora notablemente la HTP (40). De manera similar a estudios previos, tanto el estudio 1 como el estudio 2, muestran como la circulación hiperdinámica, empeora aún más una vez que se desarrolla la descompensación de la hepatopatía, lo cual se asocia a un grado más grave de HTP.

En el primer estudio, los pacientes con cirrosis compensada bajo tratamiento agudo/crónico con BBNS, presentaron un grado similar de beta-bloqueo cardíaco (FC y GC) al comparar los que permanecieron compensados vs los que se descompensaron durante el seguimiento. Aunque a pesar de que la PAM disminuyó significativamente en ambos grupos, dicha disminución fue significativamente mayor en los pacientes que se descompensaron durante el seguimiento. Con respecto a la respuesta hemodinámica aguda y crónica al

tratamiento con BBNS, se observó que tanto la respuesta aguda a BBNS (82% vs 56%  $P \leq 0,001$ ), como la respuesta crónica a BBNS (73 % vs 44 %  $P \leq 0,001$ ) fue significativamente mayor en los pacientes que se mantuvieron compensados durante el seguimiento frente a los que se descompensaron.

Estos resultados están en concordancia con estudios previos (38,194,195) que sugieren que en fases tempranas de la cirrosis compensada, la instauración de la circulación hiperdinámica es progresiva, y que probablemente un mayor grado de hiperdinamia basal asociado a mayor vasodilatación periférica y menor respuesta hemodinámica (aguda/crónica) a BBNS, sea traducción de un mayor grado de HTP con un mayor riesgo de descompensación durante el seguimiento.

En el segundo estudio, observamos que los BBNS indujeron un mayor grado de  $\beta$  bloqueo crónico (disminución de FC y GC) en los pacientes con cirrosis descompensada vs los pacientes con cirrosis compensada. Teniendo en cuenta que la FC basal fue mayor en los pacientes descompensados, esto pudiese estar relacionado con la titulación de la dosis de BBNS que usamos de acuerdo con el efecto sobre la FC y PAM, sin embargo, las dosis de BBNS utilizada en pacientes descompensados, aunque ligeramente superior, no fue significativamente diferente a la utilizada en pacientes compensados. Por otro lado no se puede descartar la posibilidad, de una mayor susceptibilidad al efecto de los BBNS sobre la función cardíaca en los pacientes descompensados. De acuerdo con esto, un estudio reciente sugiere que, además de la modulación de la activación del sistema nervioso simpático (SNS), los BBNS pueden tener efectos adicionales sobre la función cardíaca. (199). Los datos experimentales sugieren que en la cirrosis avanzada, aumenta la translocación bacteriana, lo cual conduce a una exposición sostenida a las PAMPs, las cuales pueden tener un efecto perjudicial sobre las funciones cronotrópicas e inotrópicas cardíaca. (71,72). Sin embargo los BBNS podrían influir sobre estos mecanismos, ya que a través de su efecto simpaticolítico, aumentan la motilidad intestinal disminuyendo así la traslocación bacteriana confiriendo un efecto antiinflamatorios adicional en la cirrosis. (151,166,188). Nuestros resultados sugieren la posibilidad de que un mecanismo de este tipo pueda mejorar la respuesta cardíaca a los BBNS en los pacientes con cirrosis

descompensada. La administración crónica de BBNS indujo una disminución significativa de la PAM en los pacientes descompensados, lo cual que podría estar relacionado con una mayor vasodilatación en estos pacientes con respecto a los compensados.

Los estudios 1 y 2 muestran que los BBNS tienen un efecto significativamente menor sobre el GPVH en los pacientes con cirrosis descompensada, con una reducción media de un 11% vs 16% en los pacientes compensados, lo cual es similar a los datos publicados en pacientes tratados para profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia varicosa (34). La tasa de pacientes con una disminución del GPVH  $\geq 10\%$  y  $\geq 20\%$  con respecto al valor basal, los cuales son umbrales que se han asociado con eventos clínicos como la descompensación de la cirrosis y supervivencia (34,130) también fueron significativamente menores en los pacientes descompensados. El menor efecto hemodinámico de los BBNS sobre el GPVH en los pacientes descompensados, ocurrió a pesar del estado circulatorio hiperdinámico más desarrollado, a pesar del mayor efecto sobre la función cardíaca y sobre la PAM observado en pacientes descompensados con respecto a los compensados. Una situación similar observamos en el estudio 1 dentro del grupo de pacientes con cirrosis compensada, el menor efecto hemodinámico de los BBNS sobre el GPVH en los pacientes que se descompensan en el seguimiento con respecto aquellos que se mantuvieron compensados, a pesar del mayor efecto sobre la PAM observado en los pacientes que desarrollaron descompensación. Es por tanto, que el efecto de los BBNS sobre el GPVH observado en los pacientes compensados, varía incluso en función del grado de circulación hiperdinámica, ya que a pesar de estar compensados, una vez desarrollan varices presentan un estado más hiperdinámicos que aquellos pacientes compensados con HPCS pero sin varices.

Por todo lo dicho previamente podríamos resumir que el efecto de los BBNS sobre el GPVH es significativamente más bajo en aquellos pacientes compensados con varices (HPCS) (estudio 1, sobre todo en aquellos que desarrollan descompensación en el seguimiento) y en los pacientes descompensados, porque ambos grupos tienen mayor grado de circulación hiperdinámica y por tanto HTP más grave. Se ha sugerido que esto puede que

esté relacionado con el efecto de las colaterales porto-sistémicas, las cuales están más desarrolladas en los pacientes compensados con varices y aún más en los pacientes descompensados que en aquellos compensados. Estudios muestran que cuando las colaterales porto-sistémicas se han desarrollado, el uso de los BBNS además de reducir el flujo venoso portal, también inducen un aumento en la resistencia portal-colateral que contrarresta parcialmente el efecto sobre la presión portal (200).

A pesar del menor efecto de los BBNS sobre la presión portal en los pacientes descompensados con respecto a los compensados, a través del análisis por riesgos competitivos considerando a la muerte como un evento competitivo, pudimos observar un riesgo similar de hemorragia varicosa entre ambos grupos de pacientes. Este resultado respalda la posibilidad de que, en la cirrosis descompensada, los BBNS puedan prevenir la hemorragia varicosa a través de otros mecanismos. Se ha sugerido que además del efecto en la disminución de la presión portal, los BBNS poseen efectos hemodinámicos y no hemodinámicos adicionales que pueden ser beneficiosos en la evolución clínica de los pacientes. Ensayos clínicos y experimentales sugieren que los BBNS pueden disminuir la translocación bacteriana, la cual está mucho más desarrollada en el estadio descompensado de la enfermedad (162,188). El efecto simpaticolítico de los BBNS, aumenta la motilidad intestinal, reduce la permeabilidad de la barrera intestinal y la inflamación, evitando así la translocación bacteriana. (162,164,188), por lo que se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar PBE (165).

En la cirrosis descompensada, la inflamación sistémica (la cual puede ser potencialmente desencadenada por la translocación bacteriana), desempeña un papel clave en la aparición de otras descompensaciones de la cirrosis, así como en el desarrollo de fallo orgánico (72). Por todo lo comentado previamente, los BBNS pueden tener un efecto anti-inflamatorio adicional en los pacientes con cirrosis descompensada, el cual puede ser debido a la reducción en la translocación bacteriana, o al efecto beneficioso que tienen estos sobre la disfunción endotelial de los pacientes descompensados (166,167,201). Un estudio reciente ha propuesto que el propranolol es capaz

de prevenir la disfunción endotelial (desencadenada por inflamación) en los pacientes con cirrosis (169).

La evolución de la cirrosis de un estadio compensado a uno descompensado se relaciona con el progresivo desarrollo de la vasodilatación esplácnica y sistémica, que conducen a un incremento en la circulación hiperdinámica y de los mecanismos compensatorios cardíacos (aumento de FC y GC). Este mecanismo de adaptación compensatorio está mediado por la activación de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS).

En fases precoces de la cirrosis, cuando no hay HPCS el flujo sanguíneo esplácnico es prácticamente normal, por lo que el SNS no se activa de manera sustancial. Sin embargo, en la cirrosis descompensada avanzada, hay mayores cambios circulatorios por la mayor activación del SNS, con aumento compensatorio del GC, para poder mantener la presión arterial media y la perfusión a órganos vitales. Con la progresión de la cirrosis descompensada, existe una reducción gradual de la reserva cardíaca compensatoria, lo cual se hace aún más evidente en situaciones de estrés (199). Si bien el mantenimiento del GC elevado puede mejorar la supervivencia en fases terminales de la cirrosis (76,124), la reducción significativa del GC podría estar asociado con el desarrollo de SHR y con un impacto negativo en la supervivencia de estos pacientes (75,76). Datos clínicos y experimentales indican que probablemente la miocardiopatía de los pacientes con cirrosis, se componga no solo de cambios estructurales, sino también de alteración funcional (73,202). Esta miocardiopatía a menudo está latente, pero puede desenmascarse bajo condiciones de stress físico o farmacológico (particularmente la disfunción sistólica), (202) y puede contribuir al desarrollo de complicaciones, tales como la ascitis refractaria, AKI u otros fallos orgánicos (73,124).

Los BBNS inhiben la unión de las catecolaminas a los receptores adrenérgicos  $\beta$ -1 y  $\beta$ -2. El bloqueo  $\beta$ -1 reduce la FC, el GC y la reserva cardíaca compensatoria. El efecto cronotrópico negativo de los BBNS sobre la reserva cardíaca compensatoria, puede ser perjudicial en la etapa final de la cirrosis donde la función cardíaca puede verse críticamente comprometida (126,181). De hecho, es actualmente un tema de debate el hecho de que los BBNS

puedan ser perjudiciales en los pacientes con cirrosis descompensada avanzada (164). En este sentido, los resultados del estudio 2 muestran, que en los pacientes con cirrosis descompensada bajo tratamiento con BBNS la excesiva reducción del GC puede tener un efecto perjudicial sobre la supervivencia; en este sentido en el estudio 2 observamos, que de los pacientes descompensados, aquellos que fallecieron durante el seguimiento la mayoría presentaban una reducción significativa del GC y PAM bajo tratamiento con BBNS con respecto aquellos que sobrevivieron, igualmente el valor absoluto final de ambos parámetros GC y PAM (1-3 meses del tratamiento con BBNS) fue significativamente menor en aquellos que fallecieron. El estudio 2 sugiere además que cuando el GC (1-3 meses del tratamiento con BBNS) desciende por debajo de 5L/min, el riesgo de mortalidad al seguimiento aumenta significativamente. Esto debe interpretarse con cautela en el contexto de que se trata de un estudio exploratorio inicial, sin un grupo control. Aunque, los resultados del estudio 2, sugieren que monitorizar el efecto de los BBNS sobre el GC podría ser útil durante la titulación de los BBNS en los pacientes con cirrosis descompensada. Esta información adicional podría ser muy valiosa, para así mejorar la eficacia y seguridad de los BBNS particularmente en los pacientes con cirrosis descompensada, sobre todo considerando que en la actualidad el GC puede evaluarse a través de métodos no invasivos.

Entre los métodos no invasivos que nos permitirían monitorizar el efecto de los tratamientos farmacológicos, sobre la función cardíaca, se encuentran la ecocardiografía doppler (Doppler tisular 2D (TDI) y el Imagen strain) ya que pueden permitir la re-evaluación no invasiva frecuente de la función cardíaca sistólica. Recientemente, se ha sugerido un nuevo método ecocardiográfico obtenido a partir de un software, EIVPD (ejection intraventricular pressure difference) el cual puede que sea más apropiado en el estudio de disfunción sistólica, que la determinación de GC o FEVI (los cuales se ven afectados por la pre-carga y post-carga) o incluso más apropiado que la medida del strain rate (203). Estudios futuros deberán aclarar, cual es el método no invasivo más útil para evaluar la función cardíaca en estos pacientes, y qué parámetros objetivos pueden proporcionar la información más útil bajo tratamiento con

BBNS, para así mejorar la supervivencia de los pacientes con cirrosis descompensada.

Un estudio observacional reciente sugiere que la dosis de BBNS puede ser determinante de la evolución de los pacientes con cirrosis descompensada e infección, ya que mostraron que pacientes con PBE tratados con bajas dosis de BBNS presentaron mejor supervivencia, con respecto aquellos tratados con altas dosis de BBNS (204). De acuerdo con esto, nuestros resultados (estudio 1 y 2) sugieren que en pacientes con cirrosis descompensada avanzada, lo más adecuado sea, que reciban dosis bajas de BBNS. Las bajas dosis de BBNS pueden atenuar el impacto negativo en la hemodinámica sistémica y función cardíaca, que como se muestra en nuestros resultados puede afectar la supervivencia de los pacientes con cirrosis descompensada. Por el contrario, bajas dosis de BBNS pueden generar un menor efecto sobre la presión portal. Sin embargo, nuestros resultados (estudio 1 y 2) sugieren que a pesar del menor efecto sobre el GPVH, puede que no se traduzca en menor eficacia en los pacientes descompensados, posiblemente debido a los efectos adicionales no hemodinámicos inducidos por los BBNS principalmente en pacientes descompensados. Es posible que estos efectos beneficiosos no hemodinámicos de los BBNS en pacientes descompensados se puedan mantener a pesar de usar una dosis más baja. Todos estos aspectos, sugieren la necesidad a futuro de realizar más estudios idealmente controlados, para aclarar si la las dosis bajas de BBNS, puede ser la más conveniente en pacientes con cirrosis descompensada.

Ambos estudios tienen varias limitaciones. Los resultados no pueden generalizarse a todos los pacientes con HTP, ya que los pacientes con HTP no cirrótica y aquellos con HTP pre-sinusoidal (ej. con colangitis biliar primaria) no fueron incluidos. Sin embargo, la cirrosis es la causa más frecuente de HTP clínica y la relevancia de no incluir otras formas de HTP es limitada. Además, los estudios experimentales han demostrado que la vasodilatación sistémica y el desarrollo progresivo de la circulación hiperdinámica se observan de manera similar en todas las formas de HTP (21). El efecto de los BBNS en los pacientes con HTP no cirrótica o HTP pre-sinusoidal debería ser investigado específicamente. El estudio no fue ciego, lo cual constituye otra limitación

potencial que puede haber introducido un sesgo, en particular la evaluación de la respuesta a los  $\beta$ -bloqueantes. Sin embargo, para optimizar la precisión, en estos 2 estudios, las mediciones hemodinámicas se realizaron estrictamente siguiendo los estándares recomendados actualmente (205) y todos los pacientes derivados para el inicio de la profilaxis primaria de hemorragia varicosa fueron incluidos consecutivamente y se siguieron de manera prospectiva. Por otra parte el número de pacientes incluidos en nuestra serie, es mucho mayor que estudios previos publicados, por lo que este hecho le confiere mayor robustez estadística a nuestros resultados. En nuestros estudios, los pacientes tratados con BBNS no fueron comparados con placebo, aunque estudios previos que evaluaron el efecto hemodinámico crónico de los BBNS, han mostrado cambios en el GPVH con el tratamiento con placebo (41) que pueden deberse a factores como: abstinencia o uso de medicamentos concomitantes. Sin embargo, todos los pacientes incluidos en ambos estudios tenían varices de alto riesgo que requerían tratamiento con BBNS como profilaxis primaria de hemorragia varicosa.

En estudios futuros, prospectivos, controlados, se deberá confirmar lo sugerido por nuestros estudios sobre el tratamiento de la HTP, específicamente sobre la utilidad de dosis bajas de BBNS en los pacientes con cirrosis descompensada.

En conclusión, los resultados de esta tesis, muestran que los pacientes con cirrosis descompensada tienen una circulación hiperdinámica mucho más desarrollada y peor respuesta hemodinámica a BBNS con respecto a los pacientes con cirrosis compensada. En los pacientes con cirrosis compensada, aquellos que se descompensaron durante el seguimiento presentaban basalmente peor respuesta hemodinámica a BBNS y peor función hepática basal, los cuales son factores predictivos independientes de descompensación.

Los pacientes con cirrosis descompensada presentaron un mayor grado de  $\beta$ -bloqueo cardíaco bajo tratamiento con BBNS, pudiendo influir negativamente la reducción significativa del GC en la supervivencia de estos pacientes. Estos resultados sugieren que una dosis baja de BBNS, asociado a una titulación cuidadosa, podría evitar un excesivo efecto sobre el GC, lo cual puede ser muy útil en el pronóstico y supervivencia de los pacientes con cirrosis descompensada.



## **IX. CONCLUSIONES**



- ✓ En los pacientes con cirrosis compensada, aquellos que se descompensaron durante el seguimiento presentaban basalmente peor respuesta hemodinámica a BBNS y peor función hepática basal, los cuales son factores predictivos independientes de descompensación.
- ✓ La capacidad predictiva de descompensación, de factores como: MELD score, albúmina y respuesta aguda hemodinámica BBNS, es significativamente peor a partir del 2º año desde la evaluación inicial. La reevaluación puede ser útil.
- ✓ Los pacientes con cirrosis descompensada, presentan una circulación hiperdinámica más desarrollada, por lo que el efecto hemodinámico de los BBNS sobre el GPVH fue significativamente menor, pero con mayor grado de  $\beta$ -bloqueo cardíaco con respecto a los pacientes sin descompensación previa.
- ✓ La reducción significativa del GC en los pacientes con cirrosis descompensada podría influir en la supervivencia de estos pacientes, por lo que dosis bajas de BBNS, asociado a una titulación cuidadosa, podría evitar un excesivo efecto sobre el GC, siendo esto más útil y adecuado en pacientes con cirrosis descompensada.



## **X. LINEAS DE FUTURO**



- ✓ En los pacientes con cirrosis compensada, evaluar de manera prospectiva si los tratamientos etiológicos y el mejor ajuste del tratamiento de la HTP, podrían reducir la incidencia de descompensación de la hepatopatía o retardar la aparición de la misma.
  
- ✓ Confirmar prospectivamente, a través de estudios controlados si en pacientes con cirrosis descompensada, el tratamiento con dosis bajas de BBNS, es lo suficientemente útil como para prevenir no solo la hemorragia varicosa, si no la progresión de la enfermedad a estadios de mayor descompensación.
  
- ✓ Diseñar estudios prospectivos que permitan evaluar si la monitorización no invasiva de parámetros de disfunción cardíaca sistólica durante la titulación del BBNS, puede ser útil en la titulación de los BBNS en los pacientes con cirrosis descompensada.



## **XI. BIBLIOGRAFÍA**



1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). 2014;
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):59–608.
4. García-Álvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Castell C, Foz M, Uauy R, et al. Obesity and overweight trends in Catalonia, Spain (1992–2003): gender and socio-economic determinants. *Public Health Nutr*. 2007 Nov 7;10(11A):1368–78.
5. Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):184–91.
6. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):458–61.
7. Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2214–8.
8. Harrison DG. Cellular and Molecular Mechanisms of Endothelial Cell Dysfunction Perspective Series: Nitric Oxide and Nitric Oxide Synthases Cellular and Molecular Mechanisms of Endothelial Cell Dysfunction. *J Clin Invest*. 1997;100(9):2153–7.
9. DeLeve LD. Hepatic microvasculature in liver injury. *Semin Liver Dis*. 2007 Nov;27(4):390–400.
10. Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H,

- Fernández M, Bosch J, et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2007 Dec 10;47(4):1248–56.
11. Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, op den Winkel M, Härtl J, Roggel F, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A2. *J Hepatol*. 2007;47(2):228–38.
  12. Smedsrød B, Le Couteur D, Ikejima K, Jaeschke H, Kawada N, Naito M, et al. Hepatic sinusoidal cells in health and disease: update from the 14th International Symposium. *Liver Int*. 2009 Mar 10;29(4):490–501.
  13. DeLeve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):920–30.
  14. Pinzani M, Gentilini P. Biology of Hepatic Stellate Cells and Their Possible Relevance in the Pathogenesis of Portal Hypertension in Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1999 Mar 17;19(04):397–410.
  15. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol*. American Physiological Society Bethesda, MD ; 1994 Sep;267(3 Pt 1):G416-22.
  16. Graupera M, García-Pagán J-C, Parés M, Abrales JG, Roselló J, Bosch J, et al. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol*. 2003 Oct 1;39(4):515–21.
  17. Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Enhanced vasoconstrictor prostanoid production by sinusoidal endothelial cells increases portal perfusion pressure in cirrhotic rat livers. *J Hepatol*. 2007;47(2):220–7.
  18. Steib CJ, Bilzer M, op den Winkel M, Pfeiler S, Hartmann AC, Hennenberg M, et al. Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2086–96.

19. Nieto N. Oxidative-stress and IL-6 mediate the fibrogenic effects of [corrected] Kupffer cells on stellate cells. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1487–501.
20. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999 Nov;117(5):1222–8.
21. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121-31.
22. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. 1994 Nov 1;20(5):1359–63.
23. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genescà J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol*. 2010 Jun 27;2(6):208–20.
24. Huang H-C, Wang S-S, Hsin I-F, Chang C-C, Lee F-Y, Lin H-C, et al. Cannabinoid receptor 2 agonist ameliorates mesenteric angiogenesis and portosystemic collaterals in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2012 Jul;56(1):248–58.
25. Coll M, Genescà J, Raurell I, Rodríguez-Vilarrupla A, Mejías M, Otero T, et al. Down-regulation of genes related to the adrenergic system may contribute to splanchnic vasodilation in rat portal hypertension. *J Hepatol*. 2008 Jul 1;49(1):43–51.
26. Ezkurdia N, Raurell I, Rodríguez S, González A, Esteban R, Genescà J, et al. Inhibition of Neuronal Apoptosis and Axonal Regression Ameliorates Sympathetic Atrophy and Hemodynamic Alterations in Portal Hypertensive Rats. Alisi A, editor. *PLoS One*. 2014 Jan 6;9(1):e84374.
27. Hennenberg M, Biecker E, Trebicka J, Jochem K, Zhou Q, Schmidt M, et al. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology*.

- 2006;130(3):838–54.
28. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 2005;43:98–103.
  29. Fernandez M. Molecular pathophysiology of portal hypertension. *Hepatology.* 2015 Apr 1;61(4):1406–15.
  30. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology.* 2004 Mar 1;126(3):886–94.
  31. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Nature Publishing Group; 2009 Oct 1;6(10):573–82.
  32. Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, Storer E, Conn HO. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology.* 1979 Feb;76(2):253–8.
  33. Novak D, Bützow GH, Becker K. Hepatic Occlusion Venography with a Balloon Catheter in Portal Hypertension. *Radiology.* The Radiological Society of North America ; 1977 Mar 1;122(3):623–8.
  34. D’Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2006 Nov 1;131(5):1611–24.
  35. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007 Aug 1;133(2):481–8.
  36. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015 Feb

- 1;61(2):526–36.
37. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009 May;50(5):923–8.
  38. Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut*; 2011 Sep 1;60(9):1254–9.
  39. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology.* 1992 Feb;15(2):323–8.
  40. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to  $\beta$ -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology.* 2016 Jan 1;63(1):197–206.
  41. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society ; 2005 Nov 24;353(21):2254–61.
  42. Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of  $\beta$ -adrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. *Hepatology.* 1985 Jan;5(1):97–101.
  43. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding-Unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology.* 2008 May;47(5):1764–72.
  44. Feu F, García-Pagán J., Bosch J, Luca A, Escorsell A, Rodés J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet.* 1995

- Oct 21;346(8982):1056–9.
45. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic Ligation Compared with Combined Treatment with Nadolol and Isosorbide Mononitrate to Prevent Recurrent Variceal Bleeding. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):647–55.
  46. Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, Soriano G, Sáinz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med*. 1996 Jun 20;334(25):1624–9.
  47. Abrales J, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):902–8.
  48. Hicken BL, Sharara AI, Abrams GA, Eloubeidi M, Fallon MB, Arguedas MR. Hepatic venous pressure gradient measurements to assess response to primary prophylaxis in patients with cirrhosis: a decision analytical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jan;17(1):145–53.
  49. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández–Gea V, López–Balaguer JM, Alvarez–Urturi C, et al. Acute Hemodynamic Response to  $\beta$ -Blockers and Prediction of Long-term Outcome in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):119–28.
  50. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Lopez-Balaguer JM, Piqueras M, Gonzalez B, et al. Clinical trial: a randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Feb 15;29(4):397–408.
  51. Groszmann RJ. The hepatic venous pressure gradient: Has the time arrived for its application in clinical practice? *Hepatology*. 1996 Sep;24(3):739–41.
  52. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: An old test as a new prognostic marker in cirrhosis?

- Hepatology. 1997 Jan;25(1):245–8.
53. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, Alvarado E, Miñana J, Puente Á, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology*. 2017 May;65(5):1693–707.
  54. De BK, Sen S, Biswas PK, Sengupta D, Biswas J, Santra A, et al. Propranolol in primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding among cirrhotics in India: a hemodynamic evaluation. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):2023–8.
  55. La Mura V, Abrales JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC, et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):279–87.
  56. Garcia-Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ, Conn HO, Bermann MM, Patrick MJ, et al. Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology*. 1986;6(1):101–6.
  57. Escorsell À, Bordas JM, Castañeda B, Llach J, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2000 May;31(5):1061–7.
  58. Bosch J, Masti R, Kravetz D, Bruix J, Gaya J, Rigau J, et al. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology*. 1984;4(6):1200–5.
  59. Bosch J, Groszmann RJ. Measurement of Azygos Venous Blood Flow by a Continuous Thermal Dilution Technique: An Index of Blood Flow Through Gastroesophageal Collaterals in Cirrhosis. *Hepatology*. 1984;4(3):424–9.
  60. Turnes J, Hernández-Guerra M, Abrales JG, Bellot P, Oliva R, García-Pagán JC, et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):34–41.

61. Everhart JE, Lok AS, Kim H, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-Related Effects on Disease Progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):549–57.
62. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):555–61.
63. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet (London, England)*. 2013 Feb 9;381(9865):468–75.
64. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Agustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1293–305.
65. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):826–34.
66. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;3(11):1150–9.
67. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Determinants of the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with special emphasis on the central blood volume. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Jan 26;41(4):451–8.
68. Jiménez W, Rodés J. Impaired responsiveness to endogenous vasoconstrictors and endothelium-derived vasoactive factors in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994 Oct 1;107(4):1201–3.
69. Krag A, Bendtsen F, Burroughs AK, Møller S. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med Hypotheses*. 2012;79(1):53–5.
70. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxì A.

- Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med.* 2014 Nov;25(9):795–802.
71. Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol.* 2012 Sep 1;57(3):642–54.
72. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272–84.
73. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013 Sep 21;34(36):2804–11.
74. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010 Jul 1;53(1):179–90.
75. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *GuT.* 2010 Jan 1;59(1):105–10.
76. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):439–47.
77. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The Use of E/A Ratio as a Predictor of Outcome in Cirrhotic Patients Treated With Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Am J Gastroenterol.* 2009 Oct 16;104(10):2458–66.
78. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987;7(1):122–8.
79. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology.* 2010 Apr;51(4):1445–9.
80. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J*

- Hepatol. 2006 Jan 1;44(1):217–31.
81. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol.* 2003 Jan 1;38:54–68.
  82. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan 1;44(1):217–31.
  83. D’Amico G, Pasta L, Morabito A, D’Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1180–93.
  84. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, Gonzalez AT, Perez YM, Soler EA, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: A prospective long-term study. *J Hepatol.* 2013 Mar 1;58(3):434–44.
  85. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García–Pagán JC, et al. Elastography, Spleen Size, and Platelet Count Identify Portal Hypertension in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013 Jan 1;144(1):102–111.e1.
  86. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The “Anticipate” study. *Hepatology.* 2016 Dec;64(6):2173–84.
  87. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol.* 2017 Aug 1;67(2):399–411.
  88. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol.* 2016 Oct 1;65(4):692–9.
  89. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743–52.
  90. Thomsen BL, Møller S, Sørensen TIA, The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project. Optimized analysis of recurrent bleeding

- and death in patients with cirrhosis and esophageal varices. *J Hepatol.* 1994 Jan 1;21(3):367–75.
91. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010 May;51(5):1675–82.
  92. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012 Oct;32(9):1407–14.
  93. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Dec;32(11–12):1343–50.
  94. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura P-J, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol.* 2001 Jan 1;34(1):46–52.
  95. Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, Vandelli C, De Luca M, Felder M, et al. Mortality Risk According to Different Clinical Characteristics of First Episode of Liver Decompensation in Cirrhotic Patients: A Nationwide, Prospective, 3-Year Follow-Up Study in Italy. *Am J Gastroenterol.* 2013 Jul 4;108(7):1112–22.
  96. Møller S, Bendtsen F. Complications of cirrhosis. A 50 years flashback. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Apr 16;1–18.
  97. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986 May;31(5):468–75.
  98. Hu K-Q, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the united states. *Hepatology.* 1999 Apr;29(4):1311–6.
  99. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to

- nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006 Apr;43(4):682–9.
100. Romanelli R-G, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol*; 2006 Mar 7;12(9):1403–7.
101. Planas R, Ballesté B, Antonio Álvarez M, Rivera M, Montoliu S, Anton Galeras J, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004 May 1;40(5):823–30.
102. Solà R, Álvarez MA, Ballesté B, Montoliu S, Rivera M, Miquel M, et al. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver Int*. 2006 Feb;26(1):62–72.
103. Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology*. 2010 Oct 1;139(4):1246–1256.e5.
104. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1279–90.
105. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov 1;63(5):1272–84.
106. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013 Sep 1;59(3):482–9.
107. Fede G, D’Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*. 2012 Apr 1;56(4):810–8.

108. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1551–61.
109. Bajaj JS, O’Leary JG, Wong F, Reddy KR, Kamath PS. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions. *Gut*. 2012 Aug;61(8):1219–25.
110. Piano S, Morando F, Carretta G, Tonon M, Vettore E, Rosi S, et al. Predictors of Early Readmission in Patients With Cirrhosis After the Resolution of Bacterial Infections. *Am J Gastroenterol*. 2017 Oct 29;112(10):1575–83.
111. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014 Nov 1;61(5):1038–47.
112. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):184–90.
113. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999 Mar 17;19(03):329–38.
114. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426–1437.e9.
115. Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):250–6.
116. Hernández-Gea V, Berzigotti A. Clinical Evaluation and Prognosis. *Dig Dis*. 2015;33(4):515–23.

117. Ripoll C, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum Albumin Can Identify Patients With Compensated Cirrhosis With a Good Prognosis. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Aug;49(7):613–9.
118. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1310–8.
119. Kamath P, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464–70.
120. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004 Apr 15;350(16):1646–54.
121. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007 May 1;46(5):935–46.
122. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151–7.
123. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):935–46.
124. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003 Nov;38(5):1210–8.
125. Liang K V, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med*. 2008;36(1 Suppl):S75-88.
126. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of  $\beta$ -blockers improve

- survival of patients with cirrhosis during a window in the disease: Figure 1. *Gut*. 2012 Jul;61(7):967–9.
127. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O’Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):78–85.
  128. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):558–67.
  129. D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological Treatment of Portal Hypertension: An Evidence-Based Approach. *Semin Liver Dis*. 1999 Mar 17;19(04):475–505.
  130. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández–Gea V, López–Balaguer JM, Alvarez–Urturi C, et al. Acute Hemodynamic Response to  $\beta$ -Blockers and Prediction of Long-term Outcome in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):119–28.
  131. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990 Nov;99(5):1401–7.
  132. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):310–35.
  133. Poynard T, Calès P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1991 May 30;324(22):1532–8.
  134. Longacre A V, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project

- examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2008 Jan 12;47(1):169–76.
135. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev*; 2012 Aug 15;
136. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol*. 2011 Mar;25(3):147–55.
137. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1680–704.
138. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 May;35(10):1155–65.
139. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int*. 2014 Jul;34(6):823–33.
140. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, et al. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(3):660–8.
141. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagán J-C, de Diego A, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti- $\alpha_1$ -adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999 Jul;30(1):79–83.
142. Fierbinteanu-Braticevici C, Udeanu M, Dragomir P, Andronescu D. The effects of carvedilol a nonselective beta-blocker on portal hemodynamics in cirrhosis. *Rom J Intern Med*. 2003;41(3):247–54.

143. Bañares R, Moitinho E, Matilla A, García-Pagán JC, Lampreave JL, Piera C, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1367–73.
144. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, Mcavoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):825–33.
145. Shah HA, Azam Z, Rauf J, Abid S, Hamid S, Jafri W, et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2014 Apr 1;60(4):757–64.
146. Lo G-H, Chen W-C, Wang H-M, Yu H-C. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;27(11):1681–7.
147. Stanley AJ, Dickson S, Hayes PC, Forrest EH, Mills PR, Tripathi D, et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. *J Hepatol*. 2014;1:1014–9.
148. Tripathi D, Therapondos G, Lui HF, Stanley AJ, Hayes PC. Haemodynamic effects of acute and chronic administration of low-dose carvedilol, a vasodilating beta-blocker, in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar;16(3):373–80.
149. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(6):557–68.
150. Bosch J. Carvedilol: the  $\beta$ -blocker of choice for portal hypertension? *Gut*. 2013 Nov;62(11):1529–30.
151. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients

- with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1634–41.
152. Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Bhadoria AS, Jindal A, Kumar G, et al. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial. *Gut*. 2017 Oct 1;66(10):1838–43.
153. Kim SG, Kim TY, Sohn JH, Um SH, Seo YS, Baik SK, et al. A Randomized, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Carvedilol vs. Propranolol to Reduce Portal Pressure in Patients With Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2016 Nov 30;111(11):1582–90.
154. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int*. 2014 Jul;34(6):823–33.
155. Chojkier M, Groszmann RJ. Measurement of portal-systemic shunting in the rat by using gamma-labeled microspheres. *Am J Physiol*. 1981 May;240(5):G371-5.
156. Noda T. Angioarchitectural study of esophageal varices. With special reference to variceal rupture. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404(4):381–92.
157. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1989 Mar;96(3):873–80.
158. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis*. 1986 Nov 17;6(4):318–31.
159. Feu F, Bordas JM, Garcia-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Double-blind investigation of the effects of propranolol and placebo on the pressure of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology*. 1991 May;13(5):917–22.

160. Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with  $\beta$ -blockers. *Am J Gastroenterol*. 2012 Mar 14;107(3):418–27.
161. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. Preventing the decompensation of cirrhosis with beta-blockers in patients with clinically significant portal hypertension. A multicenter double-blind placebo. *J Hepatol*. 2017;66(1):S97–8.
162. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):911–21.
163. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):43–8.
164. Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2017 Apr 1;66(4):849–59.
165. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al.  $\beta$ -Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int*. 2009 Sep;29(8):1189–93.
166. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2016 Mar 1;64(3):574–82.
167. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):43–8.
168. Brito-Azevedo A, Perez R de M, Coelho HSM, Fernandes E de SM, Castiglione RC, Villela-Nogueira CA, et al. Propranolol improves endothelial dysfunction in advanced cirrhosis: the “endothelial exhaustion”

- hypothesis. *Gut*. 2016 Aug 1;65(8):1391–2.
169. Brito-Azevedo A, Perez R de M, Coelho HSM, Fernandes E de SM, Castiglione RC, Villela-Nogueira CA, et al. The anti-inflammatory role of propranolol in cirrhosis: Preventing the inflammatory exhaustion? *J Hepatol*. 2017 Jan 1;66(1):240–1.
170. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen J-EB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int*. 2016 Sep;36(9):1304–12.
171. Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int*. ; 2015 Aug;35(8):2009–16.
172. Thiele M, Wiest R, Gluud LL, Albillos A, Krag A. Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis? *Med Hypotheses*. 2013 Nov 1;81(5):871–4.
173. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):1017–22.
174. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: A cross-over study. *J Hepatol*. 2011 Oct;55(4):794–9.
175. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut*. 2015 Jul;64(7):1111–9.
176. Njei B, McCarty TR, Garcia-Tsao G. Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: type of beta-blocker matters. *Gut*. 2016 Aug 1;65(8):1393–4.
177. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective  $\beta$ -

- blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology*. 2016 Jun;63(6):1968–76.
178. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective  $\beta$  Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients With Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1680–1690.e1.
179. Bucsics T, Mandorfer M, Schwabl P, Bota S, Sieghart W, Ferlitsch A, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: A retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;30(11):1657–65.
180. Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Bota S, Sieghart W, Ferlitsch A, et al. The trigger matters - outcome of hepatorenal syndrome vs. specifically triggered acute kidney injury in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int*. 2016 Nov;36(11):1649–56.
181. Krag A, Møller S, Burroughs AK, Bendtsen F. Betablockers induce cardiac chronotropic incompetence. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):298–9.
182. Bendtsen F, Henriksen JH, Sørensen TIA. Propranolol and haemodynamic response in cirrhosis. *J Hepatol*. 1991 Sep 1;13(2):144–8.
183. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Apr 10;
184. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, García E, Michelena J, Cárdenas A, et al. Acute Kidney Injury Is an Early Predictor of Mortality for Patients With Alcoholic Hepatitis. *YJCGH*. 2012;10:65–71.e3.
185. Sersté T, Njimi H, Degré D, Deltenre P, Schreiber J, Lepida A, et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int*. 2015 Aug;35(8):1974–82.
186. Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic Liver Failure. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(12):61.

187. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):478–91.
188. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):43–8.
189. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology*. 1995 Jun;108(6):1835–41.
190. Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut*. 2006 Nov 1;55(11):1640–9.
191. Nair H, Berzigotti A, Bosch J. Emerging therapies for portal hypertension in cirrhosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016 Jun 2;21(2):167–81.
192. Baiges A, Hernández-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatol Int*. 2018 Feb 5;12(S1):68–80.
193. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397–417.
194. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology*. 1992 Feb 1;15(2):323–8.
195. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 May;290(5):G980-7.
196. Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in

- maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol.* American Physiological Society Bethesda, MD ; 1986 Feb;250(2 Pt 1):G205-12.
197. Alvarado E, Garcia-Guix M, Mirabet S, Villanueva C. The relationship of hyperdynamic circulation and cardiodynamic states in cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 May 18;
198. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2010 Jan 1;59(01):105–10.
199. Yotti R, Ripoll C, Benito Y, Catalina MV, Elízaga J, Rincón D, et al. Left ventricular systolic function is associated with sympathetic nervous activity and markers of inflammation in cirrhosis. *Hepatology.* 2017 Jun;65(6):2019–30.
200. Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of  $\beta$ -adrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. *Hepatology.* 1985 Jan 1;5(1):97–101.
201. Brito-Azevedo A, Perez R de M, Coelho HSM, Fernandes E de SM, Castiglione RC, Villela-Nogueira CA, et al. Propranolol improves endothelial dysfunction in advanced cirrhosis: the 'endothelial exhaustion' hypothesis. *Gut.* 2016 Aug;65(8):1391–2.
202. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar 12;11(3):177–86.
203. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Rojo-Alvarez JL, Allue C, Silva J, et al. Noninvasive assessment of ejection intraventricular pressure gradients. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1654–62.
204. Madsen BS, Nielsen KF, Fiolla AD, Krag A. Keep the sick from harm in spontaneous bacterial peritonitis: Dose of beta blockers matters. *J Hepatol* 2016 Jun 1;64(6):1455–6.

205. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: Anything worth doing should be done right. *Hepatology*. 2004 Feb;39(2):280–3.



## **XII. ANEXOS**



**Publicaciones:**

- ✓ Càndid Villanueva; Isabel Graupera; Carles Aracil; Edilmar Alvarado; et al. A Randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.). Vol.65. No5. 18/01/2017.

**HEPATOLOGY**  
HEPATOLOGY, VOL. 65, NO. 5, 2017

**AASLD**  
AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

### A Randomized Trial to Assess Whether Portal Pressure Guided Therapy to Prevent Variceal Rebleeding Improves Survival in Cirrhosis

Càndid Villanueva,<sup>1,2</sup> Isabel Graupera,<sup>1,2</sup> Carles Aracil,<sup>1,2</sup> Edilmar Alvarado,<sup>1</sup> Josep Matesa,<sup>1</sup> Àngels Ponsa,<sup>1</sup> Virginia Hernandez-Gra,<sup>1</sup> Alba Arceol,<sup>1</sup> Clara Paré,<sup>1,2</sup> Alex Calmes,<sup>1,2</sup> Ma Concepció,<sup>1</sup> Marc Posa,<sup>1</sup> Xavier Tarras,<sup>1</sup> Josep M. Roca,<sup>1</sup> and Carles Guzmà<sup>1,2</sup>

**Monitoring the hemodynamic response of portal pressure (PP) to drug therapy accurately stratifies the risk of variceal rebleeding (VRB). We assessed whether guiding therapy with hepatic venous pressure gradient (HVPG) monitoring may improve survival by preventing VRB. Patients with cirrhosis with controlled variceal bleeding were randomized to an HVPG-guided therapy group (N = 84) or to a control group (N = 86). In both groups, HVPG and acute  $\beta$ -blocker response were evaluated at baseline and HVPG measurements were repeated at 2-4 weeks to determine clinical response. In the HVPG-guided group, acute responders were treated with nadolol and acute nonresponders with nadolol + nitrate. Chronic nonresponders received nadolol + nitrate and had a third HVPG study. Ligations were done until response was achieved. The control group was treated with nadolol + nitrate + ligation. Between-group baseline characteristics were similar. During long-term follow-up (median of 24 months), mortality was lower in the HVPG-guided therapy group than in the control group (29% vs. 43%, hazard ratio [HR] = 0.39; 95% confidence interval [CI] = 0.13-0.99). Rebleeding occurred in 19% versus 18% of patients, respectively (HR = 0.63; 95% CI = 0.29-0.93), and further decomposition of cirrhosis occurred in 12% versus 7% (HR = 0.68; 95% CI = 0.46-0.99). The survival probability was higher with HVPG-guided therapy than in controls, both in acute (HR = 0.59; 95% CI = 0.12-1.09) and chronic nonresponders (HR = 0.48; 95% CI = 0.23-0.99). HVPG-guided patients had a greater reduction of HVPG and a lower final value than controls (P < 0.05). **Conclusion:** HVPG monitoring, by stratifying risk and targeting therapy, improves the survival achieved with currently recommended treatment to prevent VRB using  $\beta$ -blockers and ligations. HVPG-guided therapy achieved a greater reduction in PP, which may have contributed to reduce the risk of rebleeding and of further decomposition of cirrhosis, thus contributing to a better survival. (HEPATOLOGY 2017;65:1363-1370).**

**D**espite improvements in therapy, recurrent variceal bleeding (VRB) remains a leading cause of death in cirrhosis.<sup>1,2</sup> The combination of endoscopic variceal ligation (EVL) and  $\beta$ -blockers is currently the recommended first-line treatment to prevent rebleeding,<sup>3,4</sup> given that it is more effective than either treatment alone.<sup>5,6</sup> However, the effect of this combined therapy on survival is unclear.<sup>3,4,6</sup> Uncontrolled studies have shown that a decrease in portal pressure (PP), assessed by the

*Abbreviations:* BEI, beta-blocker; CI, confidence interval; EVL, endoscopic variceal ligation; GPR, gastrointestinal bleeding; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; HVPG, hepatic venous pressure gradient; IQR, interquartile range; JMN, jaundice; L, liver transplantation; MIP, mean arterial pressure; MSLD, Model for End-Stage Liver Disease; NLR, normalized liver ratio; NPE, portal hypertension; PP, portal pressure; PVE, portal vein thrombosis; RCT, randomized controlled trial; RR, relative risk; T2P, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; TB, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Received March 11, 2016; accepted January 12, 2017.  
Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29357>.

Support: in part by grants from the Institut de Salut Carles III (PIV01/12) and the Institut d'Investigació Sanitària Pere Marquès (IISPV), the CIBERehd, and by the Institut de Salut Carles III (PIV01/12). Edilmar Alvarado is a recipient of a "Res Hospita" Research grant from the Institut de Salut Carles III.

\*This authors have nothing to disclose.

© 2017 by Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

- ✓ Càndid Villanueva; Isabel Graupera; Edilmar Alvarado. Reply. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 66 - 4, pp. 1363 - 1364. 10/2017.

(Reply letter to correspondence entitled: "Continuation of non-selective beta-blockers for patients with liver cirrhosis and hemodynamic non-response?")

**Differentiating stages to stratify risk: This is the question**

**Authors names:**  
Càndid Villanueva, M.D (1,2) (cvillanueva@santpau.cat)  
Isabel Graupera, M.D (1,2) (IGRAUPE@clinic.ub.es)  
Edilmar Alvarado, M.D (1) (ealvaradot@santpau.cat)

1. Gastrointestinal Bleeding Unit, Department of Gastroenterology, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Autonomous University, Barcelona, Spain.  
2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

**Contact information:**  
Dr. Càndid Villanueva  
Servei de Patologia Digestiva  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Mas Casanovas, 90. 08025 Barcelona, Spain  
Tel.: (34) 93 556 59 20 / 620 955 006  
Fax: (34) 93 556 56 08  
E-mail: cvillanueva@santpau.cat

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/hep.29357

This article is protected by copyright. All rights reserved.

- ✓ Edilmar Alvarado; Marta Garcia Guix; Sonia Mirabet; Cándid Villanueva. The relationship of hyperdynamic circulation and cardiodynamic states in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, MD). 18/05/2018.

Letter to the Editor

JOURNAL OF HEPATOLOGY

The relationship of hyperdynamic circulation and cardiodynamic states in cirrhosis

In a recent issue of the journal *Turco* et al report a cohort study assessing systemic and cardiac hemodynamics across stages of cirrhosis from compensated patients with mild portal hypertension (PH) to patients with refractory ascites.<sup>1</sup> The authors defined three cardiodynamic states according to the cardiac index (CI): a hypodynamic state defined by a CI above the upper normal limit (>4.2 L/min/m<sup>2</sup>), a "relatively" hypodynamic state with a CI below the average for the general population (<3.2 L/min/m<sup>2</sup>) and a normodynamic state between both situations. However, these cardiodynamic states may be misleading.

According to current knowledge, patients with cirrhosis have a hyperdynamic circulation characterized by an increase in CI and a decrease in peripheral vascular resistance, which may conceivably be driven by a progressive splanchnic (and systemic) vasodilatation.<sup>2</sup> This hyperdynamic circulation develops progressively. In compensated patients, it is more developed in those with clinically significant PH (CSPH) than in those without CSPH and, among patients with CSPH it is less developed in those without varices than in those with varices (Table 1).<sup>3</sup> It is even more developed in patients with decompensated cirrhosis than in those compensated.<sup>4</sup> The results reported by *Turco* et al are in concordance with previous studies, showing a progressive development of hyperdynamic circulation from early stages of compensated cirrhosis to decompensated stages. Mean arterial pressure progressively decreased from P51 to P55 and CI progressively increased from P51 to P54, but not in those with advanced decompensation (P55) compared with early decompensation (P54). This is also in keeping with previous studies

suggesting that cardiac dysfunction, with a reduction of CI, may be associated with the development of hepatorenal syndrome and has a negative impact on survival.<sup>5-7</sup>

Considering this background, what seems misleading in the present study is the proposed cardiodynamic classification. Since the "baseline" CI of patients is unknown, i.e. the CI when healthy or in an earlier state of the disease, it may cause confusion to define the observed value of CI as hypo or normodynamic when actually it can be much greater than a previous (unmeasured) value at an earlier stage and thus may actually reflect a relatively hyperdynamic state. Patients classified as hypodynamic behave, as expected, with overt hyperdynamic circulation. However, it seems likely that a great proportion of those classified as normodynamics may be relatively hyperdynamic compared with their own earlier stages. Confusion grows when considering patients classified as "relatively" hypodynamic, since being below the average CI for normal patients may not mean being hypodynamic. More than 50% of patients with early compensated disease, still without CSPH (P51) and more than 30% of those compensated with CSPH (P52 and P53) were relatively hypodynamic according to the classification proposed. It seems likely, however, that a large proportion of these patients are actually close to their baseline state, and thus may actually be normodynamic (P53), or even may be relatively more hyperdynamic than earlier (P52 and P53). Furthermore, patients who are "relatively" hypodynamic at early stages (P51/P52) may not be the same as those hypodynamic at later, decompensated, stages (P54/P55). Some of those hypodynamic when decompensated may have been (more) hypodynamic at an earlier stage, but some may have been previously

Table 1. Progression of hypodynamic circulation and portal hypertension across each evolutionary stage of cirrhosis, from patients compensated with mild PH to CSPH (with or without varices) and decompensation.

Patients with compensated cirrhosis <sup>a</sup>	Mild PH (MCPH <10)		
	CSPH & no varices	CSPH & varices	CSPH & varices
Cardiac output (L/min)	5.5 ± 1.1	5.4 ± 1.6	5.3 ± 1.7
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	2.8 ± 0.4	3.1 ± 0.8	3.4 ± 0.9
Mean arterial pressure (mmHg)	93 ± 12	97 ± 12	96 ± 12
Heart rate (beats/min)	90 ± 9	72 ± 9	72 ± 11
Systemic vascular resistance (dynes/cm <sup>5</sup> )	1,809 ± 335	1,408 ± 454	1,229 ± 378
Hepatic venous pressure gradient (mmHg)	7.3 ± 1.2	13.8 ± 4.1	15.4 ± 3.9

Patients with compensated cirrhosis vs. patients decompensated <sup>b</sup>	Compensated & large varices		Decompensated & varices	
	CSPH & no varices	CSPH & varices	CSPH & no varices	CSPH & varices
Cardiac output (L/min)	4.0 ± 1.0	7.0 ± 2.7	4.5 ± 1.3	4.5 ± 1.3
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	4.1 ± 1.3	4.5 ± 1.3	4.5 ± 1.3	4.5 ± 1.3
Mean arterial pressure (mmHg)	92 ± 15	86 ± 12	86 ± 12	86 ± 12
Heart rate (beats/min)	76 ± 12	80 ± 12	80 ± 12	80 ± 12
Systemic vascular resistance (dynes/cm <sup>5</sup> )	1,042 ± 307	858 ± 282	858 ± 282	858 ± 282
Hepatic venous pressure gradient (mmHg)	17.3 ± 4	17.3 ± 4	17.3 ± 4	17.3 ± 4

Results expressed as mean ± SD. CSPH (defined by an MPPC >10 mmHg). CI, cardiac index; PH, portal hypertension. \* p < 0.05 for the comparison with the group in the left column.

ARTICLE IN PRESS

Letter to the Editor

hyperdynamic and their final outcome may be different from that of those previously hypodynamic. In addition, some hypodynamic patients have pulmonary hypertension (as well as in the other cardiodynamic states) and these patients may be different from those without. Other issues in the study, such as the introduction of β-blockers after hemodynamic measurements in some patients (Table S1) or the performance of large volume paracentesis with albumin infusion hours before the hemodynamic measurements, introduce further confusion as they may bias the parameters measured.

Stroke volume index decreased progressively from early to late stages in hypodynamic patients, but not in those normo or hyperdynamic in whom there was a trend towards an increase, which is in keeping with previous studies suggesting that left ventricular stroke function is enhanced in cirrhosis.<sup>8</sup> This suggests that a proportion of hypodynamic patients may have cardiac dysfunction. This is a relevant issue considering that the results of this study indicate that hypodynamic patients are at risk of poor outcomes, as previously reported.<sup>9-11</sup> Nevertheless, no data is provided on how a potential cardiac dysfunction was evaluated and treated. The systematic assessment of cardiac function in these patients with pulse-wave tissue Doppler imaging to assess strain, or with new techniques such as ejection intraventricular pressure difference, and the assessment of cardiac biomarkers may help to adequately define different types of cardiac dysfunction.<sup>12,13</sup> Some relatively hypodynamic patients may have an associated cardiac disease, some may have cirrhotic cardiomyopathy (likely a greater proportion) with systolic and/or diastolic dysfunction and some may even have transient cardiac dysfunction due to concurrent circumstances. Future studies should properly define cardiac dysfunction in patients with cirrhosis, its different potential causes and the prognostic implications derived.

Financial support

The authors received no financial support to produce this manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest that pertain to this work. Please refer to the accompanying ICME disclosure forms for further details.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.026>.

References

- Turco I et al. Cardiohemodynamic hemodynamics and C reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;68:949-958.
- Isakson Y, Gressmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver disease: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2008;47:512-511.
- Villanueva C, Albaladejo A, Gomez J, Alvarez JC, Gallego B, Arala C, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to β-blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology* 2014;62:187-206.
- Alvarado E, Ezzel C, Androul A, Guegaza I, Huelin P, Colomo A, et al. Influence of previous decompensation of cirrhosis on hyperdynamic circulation and response to β-blockers in primary prophylaxis of variceal bleeding. *J Hepatol* 2015;62:2261-2264.
- Ruiz-del-Arbol L, Moncrieff A, Anstee A, Valler P, Giani P, Manes R, et al. Cerebral function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:420-427.
- Eng A, Bruchan F, Havelich JM, Miller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:100-102.
- Ruiz-del-Arbol L, Alvarez L, Sorvall B, Rodriguez-Gandía MA, Rivas M, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension and a normal creatinine. *Hepatology* 2015;61:1732-1741.
- Vitti R, Ripoli C, Bruno V, Catalina MV, Hozaja J, Rivas D, et al. Left ventricular systolic function is associated with sympathetic nervous activity and markers of inflammation in cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:2019-2026.
- Hirata S, Hase J, Yoshida F, Matsu S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;10:177-186.
- Mattar S, Hase J. Assessment of systolic function in the evaluation of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1799-1802.

Edilmar Alvarado<sup>1</sup>  
Marta Garcia Guix<sup>2</sup>  
Sonia Mirabet<sup>3</sup>  
Cándid Villanueva<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehp), Spain

<sup>4</sup>Corresponding author. Address: Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mar Casanoves, 90, 08025 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 556 59 20/620 955 006; Fax: +34 93 556 56 08.

E-mail address: cvillanueva@santpau.cat

Comunicaciones a congresos:

**Año 2015**

- ✓ Influence of previous decompensation of cirrhosis on hyperdynamic circulation and response to  $\beta$ -blockers in primary prophylaxis of variceal bleeding . **Edilmar Alvarado Tapias**; O.Pavel; A.Ardevol; I. Graupera, P. Huelin; A. Colomo; M. Martinez; N.C Escajadillo; M.A Rios; C. Guarner Aguilar; C. Villanueva. Viena, 22 de Abril de 2015. 50Th International Liver Congress, European Association for the study of liver disease. **Presentación tipo Poster. Journal of Hepatology** . Vol. 62, Suplemento:2, S-387, Abril 2015.

POSTERS

**P0216** The aim of this work was to analyze the effect of metformin on glutamine (GS) gene expression and Kruppel-like factor 15 (KLF15) gene expression in a rat model of HE.

**Methods:** HE, PCS and glutamine activity assays were performed in different tissues from 16 male Wistar rats that underwent portal-caval shunt (PCS). Eight animals were treated with 200mg/kg of metformin for two weeks. PCR was performed using SYBR Green I-ROX One-Step kit (BioLabs, EUSA) in presence of Cap63 and Gapdh primers (Qiagen, Germany) in an iQ5 Real Time PCR System (BioRad, EUSA). Glutamine activity was assayed following the substrate generated described by Hori. Plasma ammonia was measured following the glutamate-oxaloacetate transaminase assay in a Hitachi 708 (ROCHE, Switzerland).

**Results:** No changes in GS gene expression levels in gut, kidney and muscle were found associated with metformin use in PCS rats. However, metformin was associated with a significant inhibition of glutamine activity levels in small intestine (0.277 ± 0.11 mt/mg vs 0.142 ± 0.01 mt/mg);  $p=0.005$ , but not in muscle (0.075 ± 0.024 mt/mg vs 0.054 ± 0.006 mt/mg);  $p=ns$ , neither kidneys (0.271 ± 0.22 mt/mg vs 0.286 ± 0.22 mt/mg);  $p=ns$ . In non-treated PCS rats, plasma ammonia level reached 238.8 ± 106.1  $\mu$ g/dL and in PCS rats treated with metformin ammonia levels decreased significantly to 193.0 ± 63.4  $\mu$ g/dL (Figure 1).

**Conclusions:** Metformin treatment reduces hyperammonemia in PCS rats modulating glutamine activity in small intestine but with and inconsistent effect in muscle and kidney. No change in gene expression suggests a posttranscriptional effect.

**Figure 1:** (A) GS mRNA expression, (B) Glutamine activity, (C) Plasma ammonia. The figure consists of three bar charts. Chart A shows GS mRNA expression (fold change) in Intestine, Muscle, and Kidney. Chart B shows Glutamine activity (mt/mg) in Intestine, Muscle, and Kidney. Chart C shows Plasma ammonia ( $\mu$ g/dL) in PCS and PCS+metformin groups. In all cases, metformin treatment shows a significant reduction in values compared to the PCS group.

**P0217** **USE OF BETA BLOCKER AT THE ONSET OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS MAY BE BENEFICIAL DUE TO MODULATION OF HUMANE RESPONSE**  
 E. Latorre<sup>1</sup>, H.G. Nuchelmans<sup>2</sup>, B. Eickmann<sup>3</sup>, B. Luehmann<sup>1</sup>, S. Schmidt<sup>1</sup>, J. Nattermann<sup>1</sup>, A. Harnack<sup>1</sup>, C.P. Heuschang<sup>1</sup>, H. Springer<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, University of Bonn, <sup>2</sup>IGB, <sup>3</sup>Institute for Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, University of Bonn, Bonn, Germany  
 E-mail: zhu@med.uni-bonn.de

**Background and Aims:** After spontaneous bacterial peritonitis (SBP) use of beta-blockers is associated with poor long-term survival. However, animal models suggest a beneficial effect on blocking sympathetic nerve signals during peritonitis. To clarify this issue in humans, we studied the effect of beta-blockers in patients with SBP.

**Methods:** We determined transplasma-free 30-day survival in cirrhotic patients who developed SBP between March 2012 and October 2014 in our department and stratified them by use of beta-blockers. Asterix ratio were stratified with benzylpiperazine (BPP) for 5 hours after peritocentesis with propofol. Interleukin 6 (IL-6) was measured with ELISA.

**Results:** The study population comprised 60 patients with SBP [35 (58%) male, median age 59 years]. Cirrhosis was due to alcohol in 38 (63%) patients, to viral hepatitis in 11 (18%) patients. Seven (12%) patients had hepatocellular carcinoma (HCC). Median MELD score was 23.5, and 46 (77%) patients were classified as Child-Pugh stage C, 27 (45%) and 23 (38%) patients were without decompensated than in compensated cirrhosis, but it is unknown whether it influences the response to  $\beta$ -blockers. The aim of this study was to evaluate whether decompensation of cirrhosis influence the hemodynamic response to  $\beta$ -blockers in primary prophylaxis.

**Methods:** Patients with cirrhosis and high-risk esophageal varices without previous bleeding, who were considered for primary prophylaxis, were consecutively included in the study. A hepatic and systemic hemodynamic assessment was performed and portal pressure gradient (PPG) was measured before and after low administration of propranolol (0.5 mg / kg). Development on hyperdynamic circulation and response to  $\beta$ -blockers was compared in patients with and in those without previous decompensation of cirrhosis.

**Results:** Among 203 patients included, 134 (66%) had previous decompensation of cirrhosis (ascites in 80%). As compared to patients with compensated cirrhosis, those with previous decompensation had worse Child-Pugh score (3.5 ± 0.5;  $P=0.001$ ) as well as each of its components. Arterial elasticity of cirrhosis was more frequent in patients with decompensation (32% vs 47%  $P=0.001$ ) while platelet count and sites of spontaneous and collateral circulation were diminished and esophageal varices as refluxing were similar in both groups. Patients with decompensation had a more developed hyperdynamic circulation, as indicated by higher cardiac index (4.1 ± 1.3 vs 4.5 ± 1.2 L/min/m<sup>2</sup>;  $P=0.03$ ) and lower systemic vascular resistance (1042 ± 307 vs 858 ± 282 dynes/cm<sup>2</sup>;  $P=0.001$ ). PPG was higher in those decompensated both at baseline (17.4 vs 10.14 mmHg;  $P=0.005$ ) and after  $\beta$ -blocker ( $P=0.01$ ). The decrease in GFR altered with propranolol was less in patients decompensated both considering absolute (-2.7 ± 1.8 vs -1.6 ± 2.3 ml/min;  $P=0.02$ ) and percentage reduction (-11.0% vs -11.4% among  $P=0.91$ ).

**Conclusions:** Patients with decompensated cirrhosis and high-risk esophageal varices without previous bleeding have, as compared with those with compensated cirrhosis, a higher development of hyperdynamic circulation, higher portal pressure gradient and worse acute hemodynamic response to  $\beta$ -blockers.

**P0218** **INFLUENCE OF PREVIOUS DECOMPENSATION OF CIRRHOSIS ON HYPERDYNAMIC CIRCULATION AND RESPONSE TO  $\beta$ -BLOCKERS IN PRIMARY PROPHYLAXIS OF VARICEAL BLEEDING.**  
 E. Alvarado<sup>1</sup>, O. Pavel<sup>2</sup>, A. Ardevol<sup>3</sup>, I. Graupera<sup>4</sup>, P. Huelin<sup>5</sup>, A. Colomo<sup>6</sup>, M. Martinez<sup>7</sup>, N.C. Escajadillo<sup>8</sup>, M.A. Rios<sup>9</sup>, C. Guarner Aguilar<sup>10</sup>, C. Villanueva<sup>11</sup>  
<sup>1</sup>Hospital de la Santa Cruz y San Pío, <sup>2</sup>Barcelona, Spain  
 E-mail: edilmar\_alvarado@uniovi.es

**Background and Aims:** In cirrhosis with portal hypertension and varices, worsening of liver function increases the risk of variceal bleeding. Hyperdynamic circulation is more developed in

- ✓ Factors influencing the first decompensation of cirrhosis with portal hypertension and varices in primary prophylaxis with  $\beta$ -blockers. **Edilmar Alvarado Tapias; Oana Pavel; Alba Ardevol; Carlos Guarner; Cándid Villanueva.** San Francisco, 13 de Noviembre de 2015. The liver Meeting AASLD 2015. Comunicación póster. **Presentación tipo Poster. HEPATOLOGY** Volumen: 62 Suplemento:1, 575A-575A.

733

**Propranolol for Prevention of Recurrence of Varices After Endoscopic Eradication**

Houssam Helmy<sup>1</sup>, Hassan E. Zoghbi<sup>1</sup>, Wael Abdelkazez<sup>1</sup>, Mohamed Abbas<sup>1</sup>, Hassan A. Elzohy<sup>1</sup>, Ashraf Y. Elferf<sup>1</sup>, Enas Koryem<sup>2</sup>, Gamal A. Badra<sup>3</sup>, Imam Waked<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Hepatology, National Liver Institute, Menoufy, Egypt; <sup>2</sup>Biochemistry, National Liver Institute, Shebeen El-Khay, Egypt; <sup>3</sup>Radiology, National Liver Institute, Shebeen El-Khay, Egypt

**Background and aim:** Acute variceal bleeding is a life-threatening complication of portal hypertension associated with mortality. Endoscopic band ligation can eradicate varices without an effect on portal pressure. Non-selective  $\beta$ -blockers are effective in reducing portal pressure and preventing primary and secondary variceal bleeding. Whether  $\beta$ -blockers can prevent recurrence of varices after eradication by band ligation is not settled. The purpose of this study was to evaluate whether propranolol can prevent the recurrence of varices after endoscopic eradication. **Methods:** Ninety patients in whom varices were eradicated by band ligation (70 to prevent variceal re-bleeding and 20 for primary prophylaxis) were randomized to receive for 24 months the maximum tolerable dose of propranolol (n=47) or follow-up (n=43). Patients were excluded if they had hepatocellular or extrahepatic malignancy, portal vein thrombosis, refractory ascites, hepatorenal syndrome, Child-Turcotte-Pugh (CTP) class C, advanced systemic disease, or contra-indication to propranolol. All enrolled patients were followed endoscopically every 3 months. The primary endpoint was the recurrence of varices, and varices that recurred were re-ligated. **Results:** Both groups were comparable regarding age [propranolol: 46.4±11.2, follow-up: 50.1±7.3, P=0.07], gender [propranolol: males: 29 (61.7%), follow-up: 27 (62.8%), P=0.915] and history of variceal bleeding [propranolol: 35 (74.5%), follow-up: 35 (81.4%), P=0.459]. The median dose of propranolol was 40 (20-125) mg/day. Median CTP and MELD scores did not differ between groups at baseline [CTP: 5 vs. 5, P=0.272; MELD: 6 vs. 6, P=0.840] or at the end of follow-up [CTP: 6 vs. 5.5, P=0.280; MELD: 6.4±3 vs. 6, P=0.264]. Number of patients with recurrence of varices [propranolol: 31 (66%), follow-up: 35 (81.4%), P=0.098] did not differ between groups. However, time to recurrence of varices was significantly longer in the propranolol group [20.9±1.2 months vs. 1.5±1.2 months, P=0.008]. No severe adverse events, rebleeding or mortality occurred during the study and no patients needed drug discontinuation. **Conclusion:** Propranolol use safely and significantly delayed, but did not reduce, the recurrence of esophageal varices.

**Disclosures:** Imam Waked, Advisory Committee or Review Panel; Janssen; Speaking and Teaching; Hoffmann-La Roche, Merck, BMC, Citelad, AbbVie. The following authors have nothing to disclose: Houssam Helmy, Hassan E. Zoghbi, Wael Abdelkazez, Mohamed Abbas, Hassan A. Elzohy, Ashraf Y. Elferf, Enas Koryem, Gamal A. Badra

734

**Factors Influencing The First Decompensation Of Cirrhosis With Portal Hypertension And Varices In Primary Prophylaxis With  $\beta$ -Blockers**

Edilmar A. Alvarado<sup>1</sup>, Oana Pavel<sup>1</sup>, Alba Ardevol<sup>1</sup>, Miguel Herriz<sup>1</sup>, Nació Escarotillo<sup>1</sup>, Miguel Rio<sup>1</sup>, Maria Poca<sup>1</sup>, Mar Concepción<sup>1</sup>, Tomas Xavier<sup>1,2</sup>, Carlos Guarner<sup>1,2</sup>, Cándid Villanueva<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, Spain

Patients with clinically significant portal hypertension (CSPH) and varices have a higher risk of decompensation. Hepatic venous pressure gradient (HVPG) response induces a reduction in risk of variceal bleeding. Factors such as HVPG non-response, obesity or alcohol have been associated with higher risk of decompensation. However, determinants of decompensation in patients with CSPH and varices have not been clarified. The aim of this study was to investigate the main determinants of decompensation in compensated cirrhosis treated with  $\beta$ -blockers for primary prophylaxis. **METHODS:** Cirrhotic patients referred for primary prophylaxis, were included. Hepatic and systemic hemodynamic assessment was performed. Portal pressure was estimated by HVPG measured before and after i.v. administration of propranolol (0.15 mg/kg). Nadolol was administered to prevent bleeding. Parameters which may influence the development of decompensation such as acute response to  $\beta$ -blockers (BB), obesity, metabolic syndrome or hepatic function, were evaluated in patients without previous decompensation of cirrhosis. **RESULTS:** 285 patients were included. Alcohol and HCV were the most common etiology (33%, 44%) and 161 (56%/103 (36%)/ 21 (7%)) were Child-Pugh class A/B/C. In acute  $\beta$ -blockers test 49% of patients had a decrease HVPG  $\geq$ 10% from baseline, 137 (48%) patients had no previous decompensation. Among compensated patients, decompensation occurred in 89 (59%) after a mean follow-up of 48±38 months: 73 (53%) had ascites, 22 (16%) SBP, 11 (8%) hepatorenal syndrome, 22 (16%) variceal bleeding, 37 (27%) encephalopathy, 24 (19%) hepatocellular carcinoma and 40 (28%) died. Acute response to BB was the parameter which better discriminate decompensation that occurred in 45% of responders vs 71% of non-responders (P=0.01) while death occurred in 19% vs 43% respectively (P<0.01). Cox regression analysis, acute hemodynamic response (HR= 2.4, 95% CI= 1.3-4.1), Child-Pugh score (HR= 1.9, 95% CI= 1.3-2.6) and active alcohol intake (HR= 2.2, 95% CI= 1.1-5.2) independently predicted the development of decompensation, while obesity, metabolic syndrome and MELD did not. Acute hemodynamic response (HR= 2.5, 95% CI= 1.2-5.2) and development of decompensation (HR= 2.4, 95% CI= 1.0-6.9) independently predicted mortality. **CONCLUSIONS:** In compensated cirrhosis on primary prophylaxis with BB, acute hemodynamic response is a strong predictor of decompensation while Child-Pugh and active alcoholism also have independent prognostic value. Acute hemodynamic response and decompensation independently predict mortality. These results suggest that etiologic therapies and treatments to improve hemodynamic response can be prevented decompensation and improve survival.

**Disclosures:** The following authors have nothing to disclose: Edilmar A. Alvarado, Oana Pavel, Alba Ardevol, Miguel Herriz, Nació Escarotillo, Miguel Rio, Maria Poca, Mar Concepción, Tomas Xavier, Carlos Guarner, Cándid Villanueva



- ✓ Factores que influyen en la aparición de la primera descompensación en pacientes con cirrosis e hipertensión portal con varices esofágicas en profilaxis primaria con  $\beta$ -bloqueantes.

**Edilmar Alvarado Tapias; María Poca; Oana Pavel; Xavier Torras C; María del Mar Concepción; Miguel Martínez Guillem; Alba Ardevol Rivalta; Carlos Guarner; Càndid Villanueva S. Madrid, 17 de Febrero de 2016. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Comunicación oral. Gastroenterología y Hepatología. Vol 39. Pag.3. Febrero 2016.**

grave tras el trasplante hepático. Los pacientes con 2 o más de estos factores deben ser sometidos a biopsia hepática, mientras que pacientes con 0 o 1 factores de riesgo pueden permanecer bajo control rutinario.

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE LA PRIMERA DESCOMPENSACIÓN EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA E HIPERTENSIÓN PORTAL CON VARICES ESOFÁGICAS EN PROFILAXIS PRIMARIA CON  $\beta$ -BLOQUEANTES**

E. Alvarado-Tapias\*, A. Ardevol Rivalta\*, O. Pavel\*, M. Martínez\*, M. Poca\*, M. Concepción, X. Torras\*, C. Guarner\* y C. Villanueva\*  
\*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.  
\*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBEReha, Barcelona.

**Introducción:** El manejo de los pacientes cirróticos compensados debe centrarse en la prevención de las descompensaciones. Aquellos con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) y varices tienen mayor riesgo de descompensación. La respuesta hemodinámica conduce a una reducción significativa en el riesgo de hemorragia por varices. Factores como la falta de respuesta hemodinámica, obesidad, consumo de alcohol se han asociado con un mayor riesgo de descompensación. No se han aclarado los factores determinantes de la descompensación en pacientes con HPCS y varices. El objetivo ha sido evaluar en pacientes cirróticos compensados con varices en profilaxis primaria con  $\beta$ -bloqueantes, los principales factores que determinaban la aparición de descompensaciones de la cirrosis.

**Métodos:** Fueron incluidos consecutivamente cirróticos con varices de riesgo remitidos para profilaxis primaria. Se efectuó estudio hemodinámico, la presión portal se estimó a través del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) antes y después de la administración EV de propranolol (0,15 mg/kg). Se instauró tratamiento profiláctico con nadolol. En los cirróticos compensados, se evaluaron los parámetros que pueden influir en el desarrollo de la primera descompensación: respuesta aguda hemodinámica, obesidad, síndrome metabólico y función hepática.

**Resultados:** 315 pacientes fueron incluidos. El alcohol y el VHC fueron las etiologías más frecuentes (32%, 43% respectivamente) y Child-Pugh clase A (57%/B(33%/C (9,5%). Cirróticos compensados: 161 (51%) y descompensados: 154 (49%). Entre los compensados, la descompensación ocurrió en 86 (53%) en un seguimiento de 52  $\pm$  39 meses: ascitis: 75 (47%), PBE 22 (14%), SHR 11 (7%), encefalopatía 37 (23%), hemorragia variceal: 26 (15%), hepatocarcinoma 29 (18%) y exitus: 40 (25%). La probabilidad de supervivencia durante el seguimiento fue mayor en los compensados frente a los descompensados (HR = 1,98 (IC95%: 1,31-3,01) p < 0,001). En los compensados con el análisis de regresión de Cox, la respuesta hemodinámica aguda (HR: 2,22 (IC95%: 1,3-3,8) y el Child Pugh (HR = 1,5 (IC95%: 1,03-2,17) fueron los parámetros que predijeron independientemente el desarrollo de descompensación, la obesidad, síndrome metabólico y MELD no lo hicieron. La respuesta hemodinámica aguda (HR = 2,45 (IC95%: 1,27-5,54) y el desarrollo de descompensaciones (HR = 2,19 (IC95%: 1,53-3,16) predijeron de manera independiente la mortalidad en el grupo de cirróticos compensados.

**Conclusiones:** En pacientes cirróticos compensados y varices de riesgo en profilaxis primaria con  $\beta$ -bloqueantes, la respuesta hemodinámica aguda y el Child-Pugh fueron predictores de descompensación. Mientras que la respuesta hemodinámica aguda y descompensación durante el seguimiento, fueron predictores independientes de mortalidad. Estos resultados sugieren que los tratamientos dirigidos a mejorar la respuesta hemodinámica, pueden emplearse para evitar descompensaciones y mejorar supervivencia en estos pacientes.

**BARRERA GENÉTICA Y PREVALENCIA DE VARIANTES ASOCIADAS A RESISTENCIAS EN VIDA REAL DE DIFERENTES COMBINACIONES DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C.**

A.B. Pérez\*, H. Chueca\*, M. Álvarez\*, J.C. Alado\*, A. Rivero\*, F. Vera\*, M. Delgado\*, A. Fernández\*, J. Salmerón\*, M. Jiménez\*, M.J. Blanco\*, J. Flores\*, M. Diego\*, M. García-Delatoral\*, M. Estévez\*, F. Téllez\* y C. García\*

\*Servicio de Microbiología, CHUG, Hospital San Cecilio, Instituto de Investigación IBS, Granada. \*Servicio de Microbiología, Hospital de Jerez de la Frontera. \*Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Reina Sofía, Córdoba. \*Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Santa Lucía, Cartagena. \*Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Regional Carlos Haya, Málaga. \*Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Comarcal de Melilla. \*UGC Digestivo, HJSC, Granada. \*UGC Digestivo, Hospital Regional Carlos Haya, Málaga. \*UGC Enfermedades Digestivas, Hospital de Jerez de la Frontera. \*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. \*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Valencia. \*Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General de Valencia. \*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería. \*Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Línea, Cádiz.

**Introducción:** Las guías de práctica clínica de la AASLD incluyen ya la determinación de variantes asociadas a resistencia (RAV), en aquellos pacientes con cirrosis o con necesidades urgentes de re-tratamiento, tras haber fracasado a un régimen con AADs. En nuestro estudio presentamos los datos de resistencias "en vida real" de los fracasos a combinaciones de AADs en España.

**Métodos:** Para la determinación de las RAVs hemos utilizado secuenciación poblacional con primers específicos de genotipo para las regiones NS5A (codones 1-99; RAVs en 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 72 y 93) y NS5B (codones 1-181; RAVs en 36, 43, 55, 56, 80, 122, 155, 156, 165 y 170). La región NS5A (codones 240-555; RAVs: 282, 289, 316, 321, 368, 395, 411, 414, 444, 445, 448 y 451) se utilizó también para re-genotipado con primers pangénotípicos. En los casos en los que fue posible, para analizar la emergencia de variantes de resistencia (TEVs) se estudió también la muestra basal antes de iniciar la combinación de AADs.

**Resultados:** Entre agosto y noviembre de 2014 se analizaron 26 pacientes con fracaso a combinaciones de AADs. El 88,5% eran varones, con una mediana de edad de 53 años (QR: 50-61), y una mediana de CV basal de VHC de 6,16 log<sub>10</sub> (QR: 5,92-6,57). 7 pacientes fueron inicialmente genotipados como VHC-1a, 12 como VHC-1b, 4 como VHC-3a y 3 VHC-4d. Catorce pacientes habían fracasado a pautas basadas en sofosbuvir y simeprevir, y 12 a diferentes combinaciones basadas en sofosbuvir y un inhibidor de NS5A (daclatasvir o ledipasvir). No se encontraron mutaciones de resistencia asociadas a sofosbuvir en ningún caso. Ocho de los 14 pacientes (57%) con fracaso a combinaciones que incluyeron SMV presentaron RAVs (S122T, n = 1; D168V, n = 4; V360H+D168V, n = 1; Q80K+R159K, n = 1; Q80K+M156L, n = 1). En el caso de los pacientes que fracasaron a combinaciones basadas en NS5A, 10 de 12 pacientes (83%) presentaron RAVs en el momento del fracaso (Q30H, n = 2; Q30K, n = 1; Q30R, n = 1; L31M+Y93H, n = 1; L31V+Y93H, n = 2; Y93H, n = 2; T28Q30R, n = 1). Dos pacientes genotipados inicialmente como VHC-1b fueron reclassificados como VHC-1a en NS5B, NS5A y NS3. En un paciente VHC-1a en NS3 y NS5A en la muestra basal, se detectó un VHC-3a en el momento de la recidiva, sospechándose una reinfección.

**Conclusiones:** Presentamos los primeros resultados en "vida real" de barrera genética y de prevalencia de variantes asociadas a resistencia en pacientes que fracasan a AADs en España. Se confirma la elevada barrera genética a la resistencia de sofosbuvir, y la

- ✓ Factores que influyen en la aparición de la primera descompensación en pacientes con cirrosis e hipertensión portal con varices esofágicas en profilaxis primaria con  $\beta$ -bloqueantes.

**Edilmar Alvarado Tapias; María Poca; Oana Pavel; Xavier Torras C; María del Mar Concepción; Miguel Martinez Guillem; Alba Ardevol Rivalta; Carlos Guarner; Càndid Villanueva S. XXV Congreso Societat Catalana de Digestivo. 28-30 Enero 2016, Reus. **Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina. Vol. 99, Suplement 1, S1-40. Enero 2016.****

Suplement dels Annals de Medicina / Vol. 99 supl. 1, gener 2016

**SESSIÓ DE COMUNICACIONS I (1-8)**

**01** **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE LA PRIMERA DESCOMPENSACIÓN EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL CON VARICES ESOFÁGICAS EN PROFILAXIS PRIMARIA CON  $\beta$ -BLOQUEANTES**  
Edilmar Alvarado Tapias, María Poca, Oana Pavel, Xavier Torras C, María del Mar Concepción, Miguel Martínez Guillem, Alba Ardevol Rivalta, Carlos Guarner, Càndid Villanueva S. XXV Congreso Societat Catalana de Digestivo. 28-30 Enero 2016, Reus. **Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina. Vol. 99, Suplement 1, S1-40. Enero 2016.**

**02** **EFECTOS DE LAS DIFERENTES LACTAMAS EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL CON VARICES ESOFÁGICAS EN PROFILAXIS PRIMARIA CON  $\beta$ -BLOQUEANTES**  
Edilmar Alvarado Tapias, María Poca, Oana Pavel, Xavier Torras C, María del Mar Concepción, Miguel Martínez Guillem, Alba Ardevol Rivalta, Carlos Guarner, Càndid Villanueva S. XXV Congreso Societat Catalana de Digestivo. 28-30 Enero 2016, Reus. **Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina. Vol. 99, Suplement 1, S1-40. Enero 2016.**

**03** **EL COMBINADO DE LA DIFERENTE LACTAMA CON LA PROPIOLACTAMA EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL CON VARICES ESOFÁGICAS EN PROFILAXIS PRIMARIA CON  $\beta$ -BLOQUEANTES**  
Edilmar Alvarado Tapias, María Poca, Oana Pavel, Xavier Torras C, María del Mar Concepción, Miguel Martínez Guillem, Alba Ardevol Rivalta, Carlos Guarner, Càndid Villanueva S. XXV Congreso Societat Catalana de Digestivo. 28-30 Enero 2016, Reus. **Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina. Vol. 99, Suplement 1, S1-40. Enero 2016.**

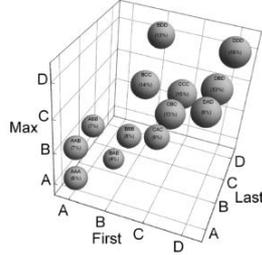
- ✓ Hemodynamic effects of carvedilol plus simvastatin in cirrhosis with portal hypertension and no-response to  $\beta$ -blockers: a double-blind randomized trial. Edilmar Alvarado Tapias; Alba Ardevol Rivalta; Oana Pavel; Rosa Montanés; Elida Oblitas; María Poca; Marianette Murzi; Xavier Torras Collet; Candid Villanueva Sánchez. Boston, 11 de Noviembre de 2016. The liver Meeting AASLD 2016. **Comunicación oral. HEPATOLOGY.** Volumen: 64 Suplemento: 1. 74A-74A. Noviembre 2016.

74A

AASLD ABSTRACTS

HEPATOLOGY, October, 2016

(date of max total diameter). HCC burden at each date was classified as: **A**:<Milan; **B**:Milan; **C**:>Milan to UCSF; **D**:>UCSF. rHCC rates with sufficient precision (95%CI  $\pm$ 15% from point estimate) were plotted in 3 dimensions [Figure]. Chi-Square tests assessed associations of **FLM** coordinates with rHCC. Confounders (age, sex, race, MELD, wait-time, pre-LT HCC Rx, AFP, DR) were assessed. **RESULTS:** Of 16356 recipients, 63% had any pre-LT HCC Rx and 1233 (7.4%) had post-LT HCC. Pre-LT HCC Rx was less common and rHCC rate higher in 11335 recipients with wait-time <6 months (54% HCC Rx, 8.4% rHCC) vs 5223 recipients waiting  $\geq$ 6 months (33% HCC Rx, 5.5% rHCC);  $p < 0.001$ . rHCC rate increased with AFP ever  $\geq 300$  or  $\geq 1000$ ;  $p < 0.001$ . HCC burden (Class A, B, C, D) was associated with rHCC at each time point **FLM**;  $p < 0.05$ . When HCC burden was plotted by **FLM**, rHCC rate (shown as bubble volume) was high ( $\geq 15%$ ) in **FLM** classes DDD and CCC. Yet, rHCC was low (<10%) when **Last** and **Max** did not exceed Class B (Milan) as in AAA, AAB, ABB, BAB, BBB, rHCC was low (<10%) with successful downstaging, that is, when **Last** was Class A (=Milan) and **Max** did not exceed **First**, as in Classes BAA, CAC and DAD. **CONCLUSIONS:** Unlike current allocation policy that only uses HCC burden at one time point (**Last**), the **FLM** is a summative measure of HCC burden that incorporates tumor behavior and treatment response. **FLM** can characterize pre-LT HCC tumor burden over time, can predict post-LT rHCC and may be a useful tool for assessing LT priority for candidates with HCC.



**Disclosures:**  
The following people have nothing to disclose: Scott W. Biggins, Eric Nordstrom, Jose Graells, Kristin Campbell, Clar Palmer, Trevor L. Nyden, Kiran Bombha, Jennifer L. Dodge

136  
**Hemodynamic Effects Of Carvedilol Plus Simvastatin In Cirrhosis With Portal Hypertension And No-Response To  $\beta$ -Blockers: A Double-Blind Randomized Trial**

**Edilmar Alvarado-Tapias<sup>1,2</sup>, Alba Ardevol<sup>1,2</sup>, Oana Pavel<sup>1,2</sup>, Rosa Montanés<sup>1,2</sup>, Marianette Murzi<sup>1,2</sup>, Elida Oblitas, Susanna Poca<sup>1,2</sup>, Xavier Torras<sup>1,2</sup>, Candid Villanueva<sup>1,2</sup>.** <sup>1</sup>Hospital de la santa creu i sant pau, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, Spain

In cirrhosis with portal hypertension, Carvedilol (Cv) is more effective than traditional non-selective  $\beta$ -blockers (NSBB) to reduce the hepatic venous pressure gradient (HVPG). Statins also improve portal hypertension by reducing the intrahepatic vascular resistance. However, whether the addition of statins may improve the hemodynamic effects of Cv in cirrhosis with clinically significant portal hypertension (CSPH) has not been clarified. The aim of this study was to evaluate whether the addition of simvastatin (Sv) to Cv can improve the hemodynamic effects of Cv alone in cirrhosis with CSPH and without response to NSBB. **METHODS:** Patients with cirrhosis, CSPH and high-risk esophageal varices without previous bleeding, referred for primary prophylaxis, were consecutively included. A hemodynamic study was performed and HVPG was measured before and after i.v. propranolol (0.15 mg / kg). Acute responders (defined by HVPG decrease  $\geq 20\%$  from baseline) were treated with nadolol (Nd) and non-responders with Cv. Once NSBB (either Nd or Cv) had been titrated, patients were randomized to receive placebo (Pb) or Sv (40 mg/d) in double-blind conditions. A second hemodynamic study was performed at 1 month to assess chronic response and once measurements had been completed a standard liquid meal was given repeating measurements 20 to 30 minutes later. **RESULTS:** 87 patients were randomized (70 treated with Cv) to receive either Pb (N=44) or Sv (N=43). Baseline clinical and hemodynamic characteristics were similar. The HVPG decrease significantly at 1 month in both groups and such a decrease was higher with NSBB+Sv than with NSBB+Pb (15.2 $\pm$ 13% vs 10.4 $\pm$ 9%,  $P = 0.05$ ) achieving a greater rate of chronic response (HVPG decrease  $\geq 20\%$ : 37% vs 18%,  $P = 0.05$ ). In acute non-responders, the HVPG decreased significantly both with Cv+Pb (from 19.2 $\pm$ 5 to 17.4 $\pm$ 5 mmHg,  $P < 0.001$ ) and with Cv+Sv (from 20.0 $\pm$ 3 mmHg to 16.8 $\pm$ 4 mmHg,  $P < 0.001$ ) and such a decrease was slightly greater with Cv+Sv than with Cv+Pb (11.4 $\pm$ 14% vs 22.9 $\pm$ 18% with Cv+Pb [ $P = 0.03$ ]). The rate of patients in who the HVPG increased by  $\geq 10\%$  after meal was 79% with Cv+Pb vs 46% with Cv+Sv ( $P = 0.03$ ). **CONCLUSIONS:** In high-risk patients with no-response to traditional NSBB, Cv achieve a significant reduction in HVPG and such a reduction is significantly increased with the addition of Sv. In these patients, combined treatment with Cv+Sv achieve a marked and significant attenuation of the postprandial HVPG increase. These results suggest that the addition of Sv may improve the clinical efficacy of Cv alone.

**Disclosures:**  
The following people have nothing to disclose: Edilmar Alvarado-Tapias, Alba Ardevol, Oana Pavel, Rosa Montanés, Marianette Murzi, Elida Oblitas, Susanna Poca, Xavier Torras, Candid Villanueva

**Año 2017**

- ✓ Efecto hemodinámico del tratamiento con carvedilol asociado a simvastatina en pacientes con cirrosis e hipertensión portal con varices de riesgo no respondedores a  $\beta$ -bloqueantes. estudio aleatorizado doble ciego. Edilmar Alvarado Tapias; A Ardevol; O Pavel; R Montañés; I Graupera; E Oblitas; M Poca; X torras; C Villanueva. Madrid, 17 de Febrero 2017. 42º Congreso anual AEEH. **Comunicación oral. Gastroenterología y Hepatología. Vol 40. Pag.1. Febrero 2017**

Gastroenterol Hepatol. 2017;40(Espec Congr 1):1-6

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia

COMUNICACIONES ORALES

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

Sesión Oral 1

Moderasores: José Luis Calleja (Madrid) y María Varela (Oviedo)

**EFFECTO HEMODINÁMICO DEL TRATAMIENTO CON CARVEDILOL ASOCIADO A SIMVASTATINA EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL CON VARICES DE RIESGO NO RESPONDIDORES A  $\beta$ -BLOQUEANTES. ESTUDIO ALAZATORIZADO, DOBLE CIEGO**

E. Alvarado-Tapias<sup>1</sup>, A. Ardevol<sup>2</sup>, O. Pavel<sup>3</sup>, A. Piantoni<sup>4</sup>, I. Graupera<sup>5</sup>, R. Montañés<sup>6</sup>, M. Poca<sup>7</sup>, M. Marzà<sup>8</sup>, E. Oblitas<sup>9</sup>, X. Torras<sup>10</sup> y C. Villanueva<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Santa Cruz y San Agustín, Barcelona; <sup>2</sup>IBERCA

**Introducción:** En cirrosis con hipertensión portal clinicamente significativa (HPCS), Carvedilol (Cv) es más eficaz que los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos (BNS) en la reducción del gradiente de presión portal (GPP). Las estatinas mejoran la hipertensión portal al reducir la resistencia vascular intrahepática y pueden amortiguar los incrementos posprandiales del GPP. Implacados en la progresión de las varices que no mejoran con BNS. No se ha evaluado si la asociación de estatinas puede mejorar los efectos hemodinámicos de Cv en pacientes con cirrosis, HPCS y varices. El objetivo fue evaluar si la asociación de simvastatina (Sv) a Cv puede mejorar los efectos hemodinámicos de Cv en la cirrosis con HPCS sin respuesta a BNS.

**Métodos:** Se incluyeron consecutivamente cirróticos, HPCS y varices esofágicas de alto riesgo sin sangrado previo. En el estudio hemodinámico basal se midió el GPP antes y después de la administración de propranolol (p.o. 10 mg/d). Los respondedores agudos (definición: GPP < 10k) recibieron Nadolol y no respondedores con Cv. Tras la titulación del BNS, fueron aleatorizados a recibir placebo (Pl) o Cv (20 mg/d) en condiciones doble ciego. Al 7º día se realizó una valoración de seguridad clínica y analítica (incluyen de CK y ALT) para aumentar la dosis a 40 mg/d. Se realizó un segundo estudio hemodinámico para evaluar la respuesta crónica a Cv-Sv vs Cv-Pl; una vez completadas las mediciones se efectuó un test renal regulando las diuresis con 20-30 minutos después de una ingesta oral de Ensure Plus® (Abbott Lab. 400 ml 2.550,4 kJ).

**Resultados:** 141 pacientes evaluados se incluyeron 91, de los cuales 71 sin respuesta aguda a BNS fueron tratados con Cv y fueron aleatorizados a recibir a Pl (N = 36) o Sv (N = 35) en condiciones de doble ciego. Los parámetros clínicos y hemodinámicos base fueron similares en ambos grupos. El 2º estudio hemodinámico efectuado (a 20 e 4 días de la aleatorización) para evaluar la respuesta crónica, el GPP disminuyó significativamente en ambos grupos: con Cv+Pl (19,2  $\pm$  3 a 17,1  $\pm$  3 mmHg, p < 0,001) y con Cv+Sv (19,7  $\pm$  2 mmHg a 16,2  $\pm$  4 mmHg, p < 0,001). Este descenso fue mayor con Cv+Sv que con Cv+Pl (17  $\pm$  13k vs 11  $\pm$  10k, p < 0,001). Ocurrió un aumento posprandial del GPP en ambos grupos: sin embargo dicho incremento se atenuó significativamente con Cv+Sv (aumento del 10 a 10k) vs Cv+Pl (aumento del 23 a 19k, p < 0,001). La tasa de pacientes con aumento posprandial del GPP fue  $\geq$  10k respecto al previo fue de 79k con Cv+Pl vs 40k con Cv+Sv (p = 0,01), y fue la tasa con aumento  $\geq$  20k fue de 40k vs 17k (p = 0,02).

**Conclusiones:** En los pacientes con cirrosis e HPCS con varices sin respuesta hemodinámica a BNS, la administración de carvedilol consigue una reducción significativa del GPP. Dicho descenso es más marcado si se añade de simvastatina. El tratamiento combinado con Cv y Sv atenua significativamente el aumento posprandial del GPP. La adición de simvastatina puede mejorar la eficacia clínica del tratamiento con Cv.

**ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA HEPATITIS C EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA. ESTUDIO PREVHEP/COMORTE E I HON**

A. Castañer, C. Revilla, S. Linares, M. Gómez, M. D. Escudé, I. Rodríguez, A. Esteban, E. Galera, V. García, I. Puchades, M. I. Arias, J. Cabrer, M. A. Serra, J. I. Gallego y J. Crespo

<sup>1</sup>Hospital Universitario Aragón de Zaragoza, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, <sup>3</sup>Servicio Hospital Universitario Puerta de Hierro, <sup>4</sup>ayudabonita, <sup>5</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>6</sup>IBV, Valencia

**Introducción:** La seroprevalencia estimada del VHC en España es, según la última encuesta serológica efectuada en Madrid del 1,7% (datos años 2004 y 2009). No existen datos actuales de prevalencia de anti-VHC ni, lo que es más importante, de infección activa por VHC (PCR-VHC positivo).

0210-5705/\$ - see front matter © 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



**Año 2018.**

- ✓ Relevancia del tiempo de observacion en la prediccion de la descompensacion de la cirrosis. **Edilmar Alvarado-Tapias 1,2, B. Cuyàs1,M. García-Guix1, A. Ardèvol1,2, R. Montañés, M. Poca 1,2, M. Murzi1, G. Iborra1, S. Bazaga1, O. Pavel1, 1, M. Concepción1, X. Torras1, 2, C Aracil3, C. Guarner1,2, C. Villanueva1, 2.** Madrid, 21-23 de Febrero 2018. 42º Congreso anual AEEH. **Presentación tipo Poster. Gastroenterología y Hepatología. Vol 41. Pag.62. Febrero 2018.**

42. 43.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

**64. LA REACCIÓN DUCTULAR PRESENTA UN PERFIL INFLAMATORIO Y FASE DE PROLIFERACIÓN MEDIANTE UN MODELO IN VITRO DE ORGANOIDES**  
 B. Cuyàs<sup>1,2</sup>, B. García-Guix<sup>1,2</sup>, A. Cusi<sup>1,2</sup>, B. Rosal<sup>1,2</sup>, L. Ferrer<sup>1,2</sup>, J. Valverde<sup>1,2</sup>, J. Guzmán<sup>1,2</sup>, E. Poca<sup>1,2</sup>, J. Caballero<sup>1,2</sup>, F. Cusi<sup>1,2</sup>, J. P. Sancho<sup>1,2</sup>  
 Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; <sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREH), Barcelona; <sup>2</sup>Unitat d'Hèpatit, Hospital Clinic, Faculty of Medicine, University of Barcelona.

**Introducción:** La hepatitis alcohólica (HA) se caracteriza por la presencia de reacción ductular (RD), lo cual está formado por una población heterogénea de células que comprende colangiocitos neoplásicos y células progenitoras hepáticas. El objetivo de este estudio es describir el perfil de expresión génica de la RD en la HA y generar un modelo in vitro de pacientes con reacción ductular.

**Métodos:** Las células de la RD (KRT7<sup>+</sup>, la fracción KRT7<sup>+</sup> y la total), fueron aisladas de hígados de pacientes con HA en vivo a través de microdissección por láser. Su transcriptoma se analizó por secuenciación. El perfil de expresión génica se analizó en hígados totales de pacientes con HA mediante qPCR a transcriptómica, y en muestras únicas mediante RNA-seq. La generación de organoides colangiocitos se realizó a partir de células hepáticas de pacientes control (n = 4) o HA transcriptoma se analizó mediante microarrays. La comparación de los perfiles de expresión de las células KRT7<sup>+</sup> y organoides se realizó mediante GSEA (Gene Set Enrichment Analysis). Se llevaron a cabo experimentos in vitro con el fin de observar la respuesta de los organoides a TGF- $\beta$ .

**Resultados:** El análisis transcriptómico de la RD reveló un perfil pro-inflamatorio caracterizado por la expresión de citoquinas de la familia CCL y CCLL. Además, la expresión hepática de KRT7 en pacientes con HA se correlacionó de manera positiva con la expresión génica de citoquinas como CCL1, CCL3, CCL4, CCL6 y CCL8. Además, los niveles séricos del marcador de células progenitoras TRIP3 correlacionaron positivamente con los niveles circulantes de CCL3 y CCL4. La expresión de CCL3 y CCL4 se confirmó por transcriptómica en muestras de hígados de pacientes con HA. Se generaron organoides hepáticos a partir de células control, en las cuales se observó la expresión de marcadores de células progenitoras como KRT7 (Fig.1a) mediante transcriptómica. Mediante un análisis de GSEA observamos que el perfil del transcriptoma de los organoides presentaba una gran similitud con el perfil de expresión de la RD, compartiendo la expresión de marcadores de células progenitoras y citoquinas pro-inflamatorias. Estos resultados se confirmaron mediante qPCR. Además, se observó que los organoides producidos CCL3 (1 y 3) y CCL4 (4) en cultivo. Por último, la neutralización de los organoides con TGF- $\beta$  indujo una mayor expresión de marcadores inflamatorios como CCL1, CCL3, CCL4, CCL6, CCL7 y CCL8.

**Conclusiones:** El transcriptoma de las células KRT7<sup>+</sup> en pacientes con HA demostró que la RD presenta un perfil de expresión de células progenitoras y pro-inflamatorias. Los organoides de células progenitoras derivados de hígados control mimetizan el perfil de expresión de la RD sugiriendo su utilidad como modelo para el estudio de la misma. Estos resultados sugieren que estas células de la RD podría representar una buena estrategia para modular la respuesta inflamatoria hepática.

**65. RELEVANCIA DEL TIEMPO DE OBSERVACIÓN EN LA PREDICCIÓN DE LA DESCOMPENSACIÓN DE LA CIRROSIS.**  
 E. Alvarado-Tapias<sup>1,2</sup>, B. Cuyàs<sup>1,2</sup>, M. García-Guix<sup>1,2</sup>, A. Ardèvol<sup>1,2</sup>, B. Montañés<sup>1,2</sup>, M. Poca<sup>1,2</sup>, M. Murzi<sup>1,2</sup>, G. Iborra<sup>1,2</sup>, S. Bazaga<sup>1,2</sup>, O. Pavel<sup>1,2</sup>, M. Concepción<sup>1,2</sup>, X. Torras<sup>1,2</sup>, C. Aracil<sup>3</sup>, C. Guarner<sup>1,2</sup>, C. Villanueva<sup>1,2</sup>  
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; <sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas (CIBEREH); <sup>2</sup>Hospital Universitari d'Anatòlia de Vilanova, Vilanova; <sup>3</sup>Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** En la cirrosis compensada, la transición a descompensación determina un descenso en la esperanza de vida y pueden observarse signos similares hasta la descompensación. La relevancia del periodo de tiempo analizado para predecir la descompensación en la HA no está definida. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de la duración del tiempo de seguimiento en la capacidad predictiva de descompensación de la cirrosis.

**Métodos:** Se incluyeron consecutivamente pacientes con cirrosis y fueron analizados de alto riesgo de próxima descompensación previa derivados para inicio de profilaxis primaria. Se realizó un estudio transcriptómico hepático y citometría basal. Al inicio del estudio fueron evaluados distintos predictores de descompensación basales (Child-Pugh, MELD, albumina y respuesta hemodinámica aguda a  $\beta$ -bloqueantes (BB)). Se analizó la capacidad predictiva de descompensación de dicho seguimiento con incremento constante al 1º año de seguimiento hasta el 5º año de la inclusión. Se administró profilaxis primaria con BB.

**Resultados:** Fueron evaluados 495 pacientes con cirrosis y 214 con riesgo de descompensación previa de la cirrosis fueron incluidos. La edad media fue 64 años (IQ: 56-72), el 51% fue la etiología más común (70%), MELD basal 9 y IQ: 7-10, y Child-Pugh (IQ: 5-6). Durante un seguimiento medio de 52 meses (IQ: 28-76), 118 pacientes (24%) presentaron alguna descompensación de la cirrosis (49% ascitis, 21% encefalopatía y 18% sangrado varicosal). De ellos, el 26% presentó alguna descompensación durante el primer año, 48% el 2º y 27% año de seguimiento respectivamente. El score MELD tuvo una buena capacidad predictiva de descompensación en el primer año de seguimiento con un área bajo la curva ROC (AUC-ROC) de 0,65 que disminuyó progresivamente cada año de seguimiento (0,60 seguimiento, 0,54 en 2º año, 0,48 en 3º año, 0,42 en 4º y 0,37 en 5º año). Se observaron cambios similares con la albumina, que tuvo un AUC-ROC de 0,79 el primer año de seguimiento que fue significativamente menor a los 2º año de seguimiento (AUC-ROC: 0,63 y 0,61 respectivamente). El valor predictivo negativo de la respuesta hemodinámica aguda a  $\beta$ -bloqueantes para predecir la descompensación, disminuyó de 0,85 en el 1º año de seguimiento a 0,74 en el 5º año de seguimiento (p < 0,001).

**Conclusiones:** En la cirrosis compensada, la precisión de los factores predictivos de descompensación como MELD, la albumina o la respuesta hemodinámica a  $\beta$ -bloqueantes disminuye al prolongar el tiempo de seguimiento y es significativamente peor después de los primeros 3 años del estudio basal. Esto sugiere que la relevancia clínica y analítica de estos pacientes puede mejorar la capacidad pronóstica.

**66. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) EN LOS PACIENTES CON CÉRVIDOS TRAS UN EPISODIO DE FALLO RENAL AGUDO (FRA). FRECUENCIA E IMPACTO EN EL PRONÓSTICO**  
 O. Baragán<sup>1,2</sup>, F. Huelmo<sup>1,2</sup>, E. Poca<sup>1,2</sup>, L. Higuera<sup>1,2</sup>, B. Montañés<sup>1,2</sup>, M. Cuyàs<sup>1,2</sup>, G. de Prada<sup>1,2</sup>, J. Fabrellas<sup>1,2</sup>, C. Guzmán<sup>1,2</sup>, J. Guzmán<sup>1,2</sup>, E. Guzmán<sup>1,2</sup>, J. Guzmán<sup>1,2</sup>  
 Hospital Clínic de Barcelona; <sup>1</sup>IDIBAPS, Barcelona; <sup>2</sup>Universidad de Barcelona; <sup>3</sup>CIBEREH; <sup>4</sup>Unidad de Nefrología del Hospital de Barcelona.

**Introducción:** El fracaso renal agudo se resuelve en los pacientes con cirrosis y se asocia a mal pronóstico. No obstante, no existe información sobre el pronóstico de los pacientes que sobreviven a

- ✓ Relevancia del tiempo de observacion en la prediccion de la descompensacion de la cirrosis. **Edilmar Alvarado-Tapias 1,2, B. Cuyàs1, M. García-Guix1, A. Ardèvol1,2, R. Montañés, M. Poca 1,2, M. Murzi1, G. Iborra1, S. Bazaga1, O. Pavel1, 1, M. Concepción1, X. Torras1, 2, C Aracil3, C. Guarner1,2, C. Villanueva1, 2.** Girona, 25-27 de Enero 2018. XXVII Congreso de la Societat Catalana de Digestologia. **Presentación tipo Poster. Suplements dels Annals de Medicina.** Vol. 101, Suplement 1, S1-38, Enero 2018.

**54 CANVIS HEMODINÀMICS A TRAVÉS DEL DRENT D'ESTADIS DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA I LA INFLUÈNCIA DE LES PROSTESIS**  
**Autors:** Anna Cuyàs-Cabé<sup>1</sup>, Sònia Alvarado-Tapias<sup>2</sup>, Alba Ardèvol<sup>1,2</sup>, Berta Cuyàs<sup>1</sup>, Maria Poca<sup>1,2</sup>, Xavier Torras<sup>1,2</sup>, Carme Guarner<sup>1,2</sup>, Celia Aracil<sup>3</sup>, Jordi Fontana<sup>1,2</sup>  
**Introducció:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Centre de Investigació Biomèdica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehp), Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.  
**Introducció:** En la cirrosi descompensada s'identifiquen diversos estats hemodinàmics sense altres descompensacions, hemodinàmica amb alteracions descompensades i altres sense hemodinàmica. No està clar fins a quin punt poden variar en absència de hemodinàmica entre estats, ni si la seva presència impacta clínicament.  
**Objectiu:** Objectiu: analitzar els canvis hemodinàmics a través dels diferents estats.  
**Mètodes:** En un estudi observacional prospectiu registrats amb hemodinàmica vint-i-dos dies de gener de 2017. Tots van rebre tractament amb beta-bloquejants. Es va realitzar una hemodinàmica basal pretractament, la del primer i del tercer dia de descompensació entre pacients amb hemodinàmica (HDC) vs. aquells que a més, presentaven altres descompensacions (AD). Es va registrar el pressió arterial mitjana (PAM), el flux cardíac (FC), la resistència vascular sistèmica (RVS) i el CVP. Es va ajustar una cohort coarctada de pacients amb actives en primària per poder comparar amb els pacients amb hemodinàmica (HDC) i els que no presentaven descompensacions hemodinàmiques.  
**Resultats:** Es van incloure 21 pacients amb hemodinàmica, 19 sense altres descompensacions. Els pacients amb HDC tenien més resistència vascular sistèmica (RVS) que aquells amb altres descompensacions (AD) (RVS: 1,9 vs. 1,4 UH, P < 0,001). El flux cardíac (FC) i el pressió arterial mitjana (PAM) van ser més baixos en pacients amb HDC (FC: 4,7 vs. 5,4 L/min, P < 0,001). Els paràmetres hemodinàmics (RVS, PAM, FC) van ser més baixos en pacients amb HDC (RVS: 1,9 vs. 1,4 UH, P < 0,001). La probabilitat de supervivència a 30 dies va ser més baixa en pacients amb HDC (RVS: 0,1 vs. 0,4, P < 0,001). La probabilitat de supervivència va ser més baixa en pacients amb HDC (RVS: 0,1 vs. 0,4, P < 0,001).  
**Conclusions:** La resistència vascular sistèmica i el flux cardíac en pacients amb hemodinàmica associada a altres descompensacions reflecteix aquells que tenen present hemodinàmica. Els pacients amb actives sense hemodinàmica presenten una situació intermèdia.

**55 ANIL·LADAM D'UNA PART DADESCENDENT BANDA DE COLESTEROL EN L'HEPATITIS B ACUTADA I CRÒNICA**  
**Autors:** Berta Cuyàs Cabé<sup>1</sup>, Maria Poca Sanja<sup>1</sup>, Edoardo Scazzari<sup>1</sup>, Eva M. Borralo Rosal<sup>1</sup>, Carme Guarner Alvarado<sup>1</sup>, Celia Aracil Fontana<sup>1</sup>  
**Introducció:** Servei de Hepatologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIBG, Barcelona; CIBERehp, Universitat d'Infermeria de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.  
**Introducció:** El tractament amb corticoides reduïx la mortalitat en els pacients amb hepatitis aguda crònica greu. Amb el tractament amb corticoides es pot aconseguir una reducció de la mortalitat de 10% a 15% en pacients amb hepatitis aguda crònica greu. Amb el tractament amb corticoides es pot aconseguir una reducció de la mortalitat de 10% a 15% en pacients amb hepatitis aguda crònica greu. Amb el tractament amb corticoides es pot aconseguir una reducció de la mortalitat de 10% a 15% en pacients amb hepatitis aguda crònica greu.  
**Objectiu:** Analitzar el tractament amb corticoides en pacients amb hepatitis aguda crònica greu tractats amb una pauta d'altament ràpida de corticoides.  
**Mètodes:** Pacients i mètodes: Pacients amb hepatitis aguda crònica greu que van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides, des de 2010 fins al setembre de 2017. Els pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. Van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. Van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. Van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75.  
**Resultats:** Es van incloure 24 pacients amb hepatitis aguda crònica greu. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75.  
**Conclusions:** El tractament amb corticoides amb una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75 és una opció viable per tractar hepatitis aguda crònica greu, però caldrà estudiar més aprofundidament que la comparació amb una pauta clàssica.

**56 INFLUÈNCIA DEL TEMPS D'OBSERVACIÓ EN LA PREDICCIÓ DE LA DESCOMPENSACIÓ DE LA CIRROSIS**  
**Autors:** Edilmar Alvarado-Tapias<sup>1</sup>, Maria García-Guix<sup>1</sup>, Berta Cuyàs<sup>1</sup>, Alba Ardèvol<sup>1,2</sup>, Sònia Alvarado-Tapias<sup>1,2</sup>, Jordi Fontana<sup>1,2</sup>, Celia Aracil<sup>3</sup>, Jordi Fontana<sup>1,2</sup>  
**Introducció:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Centre de Investigació Biomèdica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehp), Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.  
**Introducció:** En la cirrosi descompensada, la presència de la descompensació determina un desenrotllament de la malaltia, podent transicionar fins i tot a la descompensació. La influència del temps d'observació en la predicció de la descompensació no està ben establerta.  
**Objectiu:** Objectiu: analitzar l'impacte del temps d'observació en la predicció de la descompensació.  
**Mètodes:** En un estudi observacional prospectiu, pacients amb cirrosi i altres descompensacions d'alt risc van ser tractats amb beta-bloquejants. Es va registrar el pressió arterial mitjana (PAM), el flux cardíac (FC) i la resistència vascular sistèmica (RVS). Es va ajustar una cohort coarctada de pacients amb actives en primària per poder comparar amb els pacients amb hemodinàmica (HDC) i els que no presentaven descompensacions hemodinàmiques.  
**Resultats:** Es van incloure 21 pacients amb cirrosi i altres descompensacions d'alt risc. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75.  
**Conclusions:** La presència de la descompensació determina un desenrotllament de la malaltia, podent transicionar fins i tot a la descompensació. La influència del temps d'observació en la predicció de la descompensació no està ben establerta. Així i tot, suggerim que la realització d'una cirurgia per millorar la capacitat prehepàtica.

**57 PREVALÈNCIA D'OTITIS MÈDIES I FRACCTURES EN PACIENTS AMB CIRROSIS I HEMORRÀGIA DE LES FIBRES ASSOCIATS. POT AJUDAR-NOS L'ENFAM<sup>®</sup> AL CRIBRATGE DIAGNÒSTIC?**  
**Autors:** Jaume Prat<sup>1</sup>, Alba Sanja<sup>1</sup>, Maria Alvarado-Tapias<sup>1</sup>, Maria Alvarado-Tapias<sup>1</sup>, Jordi Fontana<sup>1,2</sup>, Celia Aracil<sup>3</sup>, Jordi Fontana<sup>1,2</sup>  
**Introducció:** Servei de Hepatologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIBG, Barcelona; CIBERehp, Universitat d'Infermeria de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.  
**Introducció:** El tractament amb corticoides pot reduir la mortalitat en els pacients amb hepatitis aguda crònica greu. Amb el tractament amb corticoides es pot aconseguir una reducció de la mortalitat de 10% a 15% en pacients amb hepatitis aguda crònica greu. Amb el tractament amb corticoides es pot aconseguir una reducció de la mortalitat de 10% a 15% en pacients amb hepatitis aguda crònica greu.  
**Objectiu:** Analitzar la prevalença d'otitis mèdies i fractures en pacients amb cirrosi i hemoràgies de les fibres associades.  
**Mètodes:** Es van incloure 21 pacients amb cirrosi i altres descompensacions d'alt risc. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75.  
**Resultats:** Es van incloure 21 pacients amb cirrosi i altres descompensacions d'alt risc. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75. El 50% dels pacients van rebre una pauta d'altament ràpida de corticoides amb un índex de 100 < 0,5 a 0,75.  
**Conclusions:** La prevalença d'otitis mèdies i fractures en pacients amb cirrosi i altres descompensacions d'alt risc és més alta, sobretot en els pacients amb cirrosi i altres descompensacions d'alt risc. Així i tot, suggerim que la realització d'una cirurgia per millorar la capacitat prehepàtica.

- ✓ Efecto de los β-bloqueantes sobre la hemodinamia sistémica en la cirrosis descompensada y supervivencia . **Edilmar Alvarado-Tapias, M. García-Guix, B. Cuyàs, A. Ardèvol, R. Montañés, M. Murzi, S. Bazaga, G. Iborra, O. Pavel, M. Concepción, M. Poca, X. Torras, C. Guarner, C. Aracil, C. Villanueva.** Madrid, 21-23 de Febrero 2018. 42º Congreso anual AEEH. **Comunicación oral. Gastroenterología y Hepatología. Vol.41. Pag.28. Febrero 2018.**

28

43.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

**EFFECTO DE LOS β-BLOQUEANTES SOBRE LA HEMODINAMIA SISTÉMICA EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA Y SUPERVIVENCIA**

E. Alvarado-Tapias<sup>1,2</sup>, M. García-Guix<sup>3</sup>, B. Cuyàs<sup>4</sup>, A. Ardèvol<sup>5</sup>, R. Montañés<sup>6</sup>, M. Murzi<sup>7</sup>, S. Bazaga<sup>8</sup>, G. Iborra<sup>9</sup>, O. Pavel<sup>10</sup>, M. Concepción<sup>11</sup>, M. Poca<sup>12</sup>, X. Torras<sup>13</sup>, C. Guarner<sup>14</sup>, C. Aracil<sup>15</sup> y C. Villanueva<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas (CIBEREHD). <sup>3</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

**Introducción:** Se ha planteado la posibilidad de que los β-bloqueantes no cardioselectivos (BBIS) puedan ser nocivos en la cirrosis descompensada. En esta fase evolutiva resulta esencial mantener la presión arterial media y el gasto cardíaco, ya que el descenso de estos parámetros puede empeorar la supervivencia. Se ha sugerido que el efecto de los BBIS sobre estos parámetros hemodinámicos podría ser perjudicial en la cirrosis descompensada. El objetivo de este estudio fue evaluar si el efecto de los BBIS sobre la hemodinamia sistémica de la cirrosis avanzada puede influir en la supervivencia.

**Métodos:** Se incluyeron consecutivamente pacientes con cirrosis y varices de alto riesgo sin hemorragia previa, derivados para el inicio de profilaxis primaria desde enero 2005 hasta 2016. Se realizó una hemodinámica hepática y sistémica basal y un 2º estudio hemodinámico de 1 a 3 meses después de iniciar tratamiento con BBIS (propranolol o carvedilol).

**Resultados:** De los 403 pacientes evaluados, se incluyeron 190 con cirrosis descompensada, con Child-Pugh basal de 8 (IQR, 7-9) y una edad de 61 años (IQR, 53-68). Durante un seguimiento medio 36 meses (IQR, 16-62), 27 pacientes (14%) presentaron hemorragia varicosa, 31 (16%) síndrome hepatorenal, 38 (20%) PBE, 31 (15%) desarrollaron HCC, 18 (9%) fueron trasplantados y 73 (38%) murieron. Respecto a los pacientes supervivientes, aquellos que fallecieron eran mayores (64 ± 10 vs 59 ± 9 años, p = 0,001), con menor albúmina (30 ± 4 vs 32 ± 5 g/L, p = 0,007) y mayor Child-Pugh (8,1 ± 1,5 vs 7,1 ± 1,5, p = 0,01). Los parámetros hemodinámicos basales fueron similares en ambos grupos, excepto HVPg fue mayor en los que murieron (20,6 ± 4 vs 18,9 ± 4, p = 0,03). En el control hemodinámico, 1-3 meses de tratamiento con BBIS, los pacientes que murieron presentaron un gasto cardíaco más bajo (GC 5,7 ± 1,5 vs 6,6 ± 1,5 L/min, p = 0,01) con mayor disminución respecto al basal (19 ± 13 vs 14 ± 17%, p = 0,05) y presión arterial media más baja (76 ± 9 vs 85 ± 15 mmHg, p = 0,01). Mediante el análisis de regresión de Cox, la edad, Child-Pugh, el HVPg basales y el GC a 1-3 meses fueron predictores independientes de mortalidad. La probabilidad de fallecer fue mayor en pacientes con GC < 5 L/min a 1-3 meses que en aquellos con GC ≥ 5 (19% vs 5% 1º año y 42% vs 15% 3º año, p < 0,001).

**Conclusiones:** Entre los pacientes con cirrosis descompensada tratados con BBIS, aquellos que fallecen presentan, además de peor función hepática y presión portal basal; menor gasto cardíaco bajo el tratamiento con BBIS y menor presión arterial que aquellos que sobreviven. Nuestros resultados sugieren que la monitorización del GC bajo tratamiento con BBIS puede ser útil para ajustar el fármaco.

**MEJORA DE MARCADORES HEMODINÁMICOS Y DE FUNCIÓN HEPÁTICA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE B. PSEUDOCATENULATUM CECT7765 EN EL MODELO DE LIGADURA BILIAR EN RATAS**

I. Gómez-Hurtado<sup>1</sup>, F. Zapater<sup>2,3,4</sup>, K. Portuñe<sup>5</sup>, P. Piñero<sup>6</sup>, O. Juanola<sup>7</sup>, A. Fernández-Iglesias<sup>8</sup>, J.M. González-Navajas<sup>9</sup>, J. Gracia-Sancho<sup>10</sup>, Y. Sanz<sup>11</sup> y R. Francés<sup>12,13</sup>

<sup>1</sup>CIBEREhd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>2</sup>Instituto ISABIAL-FISABIO, Hospital General Universitario de Alicante. <sup>3</sup>Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. <sup>4</sup>Grupo de Ecofisiología Bacteriana, IATA-CSIC, Valencia. <sup>5</sup>Laboratorio de Hemodinámica Hepática, IDIBAPS-CIBEREhd, Barcelona.

**Introducción:** Los cambios en la composición de la microbiota intestinal tienen un papel importante en la progresión de las complicaciones de la cirrosis. B. pseudocatenulatum CECT7765 contribuye a reducir la traslocación de antígenos bacterianos en la cirrosis experimental.

**Objetivos:** Evaluar los efectos en la función vascular inducidos por los cambios en la microbiota tras la administración de una cepa de bifidobacteria en la cirrosis experimental.

**Métodos:** Se realizó la ligadura del conducto biliar (BDL) en ratas, y un subgrupo de animales recibieron B. pseudocatenulatum CECT7765 (10<sup>9</sup> UFC/día/fig) la semana previa a la laparotomía. Se evaluaron parámetros hemodinámicos por tecnología Doppler, marcadores bioquímicos y la composición microbiana del ileon en todos los animales mediante Illumina.

**Resultados:** Se incluyeron ratas control (n = 6), BDL (n = 8) y BDL (n = 6) tratadas con bifidobacteria. El área de la vena porta, el flujo portal y el índice de congestión, así como los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina, disminuyeron significativamente en ratas BDL tratadas vs no tratadas con bifidobacteria (tabla).

	SHAM operated rats (n = 6)	BDL rats (n = 8)	BDL + CECT7765 rats (n = 6)	Kruskal-Wallis
	Median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	Median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	Median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	
Velocity (mm/sec)	38,0 (37,0-42,0)	25,0 (25,0-30,0) <sup>1</sup>	34,0 (32,0-35,0)	0,005
Portal vein area (mm <sup>2</sup> )	0,95 (0,87-0,99)	2,06 (1,79-2,30) <sup>1</sup>	1,49 (1,33-1,55) <sup>1,2</sup>	0,003
Diameter (mm)	1,1 (1,05-1,12)	1,62 (1,51-1,71) <sup>1</sup>	1,38 (1,3-1,41) <sup>1,2</sup>	0,003
Portal flow (ml/sec)	37,11 (36,11-38,97)	61,84 (44,77-62,63)	47,59 (43,66-52,73) <sup>1</sup>	0,045
Congestion Index	0,02 (0,02-0,03)	0,07 (0,07-0,08) <sup>1</sup>	0,05 (0,04-0,05) <sup>1,2</sup>	0,003
ALP (U/l)	49,0 (30,0-64,0)	198,5 (283,5)	68,0 (63,0-75,0) <sup>1</sup>	0,010
ALT (U/l)	45,0 (45,0-52,0)	26,0 (25,0-32,0) <sup>1</sup>	25,0 (18,0-32,0) <sup>1</sup>	0,017
Urea /mg/dl)	14,0 (12,0-15,0)	7,65 (3,30-11,50)	14,0 (13,0-15,0)	0,044
Albumin (g/dl)	4,35 (4,05-4,75)	1,0 (0,90-2,40)	3,50 (2,40-4,30)	0,021
Total protein (g/dl)	6,0 (5,90-6,70)	4,3 (3,50-5,70) <sup>1</sup>	5,80 (5,70-6,20)	0,023
Total bilirubin (mg/dl)	0,40 (0,30-0,50)	12,0 (11,0-12,0) <sup>1</sup>	3,40 (2,50-5,60) <sup>1</sup>	0,002

<sup>1</sup>p < 0,016 compared with Sham operated rats; <sup>2</sup>p < 0,016 compared with BDL rats; BDL: bile duct ligation; CECT7765: Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanin-aminotransferase.

- ✓ Efecto de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la hemodinamia sistémica en la cirrosis descompensada y supervivencia. **Edilmar Alvarado-Tapias**, M. García-Guix, B. Cuyàs, A. Ardèvol, R. Montañés, M. Murzi, S. Bazaga, G. Iborra, O. Pavel, M. Concepción, M. Poca, X. Torras, C. Guarner, C. Aracil, C. Villanueva. Girona, 25-27 de Enero 2018. XXVII Congreso de la Societat Catalana de Digestologia. **Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina**. Vol. 101, Suplement 1, S1-27, Enero 2018.

Suplement dels Annals de Medicina / Vol. 101, supl. 1, gener 2018		COMUNICACIÓ	
<p><b>22</b> <b>EFECTOS DE LOS BLOQUEANTES BETA EN LA HEMODINAMIA SISTÉMICA EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA Y SUPERVIVENCIA</b></p> <p><b>Autores:</b> Edilmar Alvarado-Tapias, M. García-Guix, B. Cuyàs, A. Ardèvol, R. Montañés, M. Murzi, S. Bazaga, G. Iborra, O. Pavel, M. Concepción, M. Poca, X. Torras, C. Guarner, C. Aracil, C. Villanueva. Girona, 25-27 de Enero 2018. XXVII Congreso de la Societat Catalana de Digestologia. <b>Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina</b>. Vol. 101, Suplement 1, S1-27, Enero 2018.</p> <p><b>RESUMEN:</b> El efecto de los bloqueantes beta en la hemodinamia sistémica en la cirrosis descompensada y supervivencia es un tema que ha sido objeto de debate en los últimos años. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de los bloqueantes beta en la hemodinamia sistémica y la supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada. Se realizó un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en el que se comparó el efecto de los bloqueantes beta con el de placebo en pacientes con cirrosis descompensada. Los resultados mostraron que el uso de bloqueantes beta se asoció con una mejora en la hemodinamia sistémica y una mayor supervivencia en comparación con placebo. Estos hallazgos sugieren que el uso de bloqueantes beta podría ser beneficioso en pacientes con cirrosis descompensada.</p> <p><b>CONCLUSIÓN:</b> El uso de bloqueantes beta se asoció con una mejora en la hemodinamia sistémica y una mayor supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada.</p>	<p><b>23</b> <b>EFECTOS DE LOS BLOQUEANTES BETA EN LA HEMODINAMIA SISTÉMICA EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA Y SUPERVIVENCIA</b></p> <p><b>Autores:</b> Edilmar Alvarado-Tapias, M. García-Guix, B. Cuyàs, A. Ardèvol, R. Montañés, M. Murzi, S. Bazaga, G. Iborra, O. Pavel, M. Concepción, M. Poca, X. Torras, C. Guarner, C. Aracil, C. Villanueva. Girona, 25-27 de Enero 2018. XXVII Congreso de la Societat Catalana de Digestologia. <b>Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina</b>. Vol. 101, Suplement 1, S1-27, Enero 2018.</p> <p><b>RESUMEN:</b> El efecto de los bloqueantes beta en la hemodinamia sistémica en la cirrosis descompensada y supervivencia es un tema que ha sido objeto de debate en los últimos años. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de los bloqueantes beta en la hemodinamia sistémica y la supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada. Se realizó un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en el que se comparó el efecto de los bloqueantes beta con el de placebo en pacientes con cirrosis descompensada. Los resultados mostraron que el uso de bloqueantes beta se asoció con una mejora en la hemodinamia sistémica y una mayor supervivencia en comparación con placebo. Estos hallazgos sugieren que el uso de bloqueantes beta podría ser beneficioso en pacientes con cirrosis descompensada.</p> <p><b>CONCLUSIÓN:</b> El uso de bloqueantes beta se asoció con una mejora en la hemodinamia sistémica y una mayor supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada.</p>		
<p><b>24</b> <b>EFECTOS DE LOS BLOQUEANTES BETA EN LA HEMODINAMIA SISTÉMICA EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA Y SUPERVIVENCIA</b></p> <p><b>Autores:</b> Edilmar Alvarado-Tapias, M. García-Guix, B. Cuyàs, A. Ardèvol, R. Montañés, M. Murzi, S. Bazaga, G. Iborra, O. Pavel, M. Concepción, M. Poca, X. Torras, C. Guarner, C. Aracil, C. Villanueva. Girona, 25-27 de Enero 2018. XXVII Congreso de la Societat Catalana de Digestologia. <b>Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina</b>. Vol. 101, Suplement 1, S1-27, Enero 2018.</p> <p><b>RESUMEN:</b> El efecto de los bloqueantes beta en la hemodinamia sistémica en la cirrosis descompensada y supervivencia es un tema que ha sido objeto de debate en los últimos años. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de los bloqueantes beta en la hemodinamia sistémica y la supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada. Se realizó un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en el que se comparó el efecto de los bloqueantes beta con el de placebo en pacientes con cirrosis descompensada. Los resultados mostraron que el uso de bloqueantes beta se asoció con una mejora en la hemodinamia sistémica y una mayor supervivencia en comparación con placebo. Estos hallazgos sugieren que el uso de bloqueantes beta podría ser beneficioso en pacientes con cirrosis descompensada.</p> <p><b>CONCLUSIÓN:</b> El uso de bloqueantes beta se asoció con una mejora en la hemodinamia sistémica y una mayor supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada.</p>	<p><b>25</b> <b>EFECTOS DE LOS BLOQUEANTES BETA EN LA HEMODINAMIA SISTÉMICA EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA Y SUPERVIVENCIA</b></p> <p><b>Autores:</b> Edilmar Alvarado-Tapias, M. García-Guix, B. Cuyàs, A. Ardèvol, R. Montañés, M. Murzi, S. Bazaga, G. Iborra, O. Pavel, M. Concepción, M. Poca, X. Torras, C. Guarner, C. Aracil, C. Villanueva. Girona, 25-27 de Enero 2018. XXVII Congreso de la Societat Catalana de Digestologia. <b>Comunicación oral. Suplements dels Annals de Medicina</b>. Vol. 101, Suplement 1, S1-27, Enero 2018.</p> <p><b>RESUMEN:</b> El efecto de los bloqueantes beta en la hemodinamia sistémica en la cirrosis descompensada y supervivencia es un tema que ha sido objeto de debate en los últimos años. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de los bloqueantes beta en la hemodinamia sistémica y la supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada. Se realizó un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en el que se comparó el efecto de los bloqueantes beta con el de placebo en pacientes con cirrosis descompensada. Los resultados mostraron que el uso de bloqueantes beta se asoció con una mejora en la hemodinamia sistémica y una mayor supervivencia en comparación con placebo. Estos hallazgos sugieren que el uso de bloqueantes beta podría ser beneficioso en pacientes con cirrosis descompensada.</p> <p><b>CONCLUSIÓN:</b> El uso de bloqueantes beta se asoció con una mejora en la hemodinamia sistémica y una mayor supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada.</p>		

- ✓ Effect of  $\beta$ -blockers on the systemic hemodynamics of decompensated cirrhosis and survival. Edilmar Alvarado Tapias; Marta Garcia Guix; Berta Cuyàs; Alba Ardèvol; Rosa Montañés; Marianne Murzi; Sergio Bazaga; Guillem Iborra; Oana Pavel; Mar Concepción; Maria Poca; Xavier Torras; Carlos Guarner; Carles Aracil; Càndid Villanueva. París, 11 de Abril de 2018 . The international Liver Congress, EASLD 2018. **Comunicación oral. Journal of Hepatology** . Vol. 68, S-77.Abril 2018.

## ORAL PRESENTATIONS

**Conclusion:** We developed and validated the DCE-US based CLEVER software which allows an accurate non-invasive estimation of portal pressure in patients with CLD. Multiple acquisitions during the same contrast infusion are required to increase the applicability of the method.

PS-177

**Effect of  $\beta$ -blockers on the systemic hemodynamics of decompensated cirrhosis and survival**

E. Alvarado<sup>1,2</sup>, B. Cuyàs<sup>1</sup>, M. Garcia Guix<sup>1</sup>, A. Ardèvol<sup>1</sup>, R. Montañés<sup>1</sup>, M. Poca<sup>1</sup>, M. Concepción<sup>1</sup>, S. Bazaga<sup>1</sup>, G. Iborra<sup>1</sup>, C. Aracil<sup>1</sup>, X. Torras<sup>1,3</sup>, C. Guarner<sup>1,3</sup>, C. Villanueva<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Gastroenterology and Hepatology department, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área Temática de Enfermedades Hepáticas, Spain; <sup>3</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Gastroenterology and Hepatology department, Spain. Email: ealvarado@santpau.cat

**Background and Aims:** Whether  $\beta$ -blockers can be harmful in cirrhosis is currently debatable. Different circulatory changes occur in advanced cirrhosis, including an intensification of hyperdynamic circulation. Because maintenance of blood pressure and cardiac output is essential in advanced cirrhosis, the effect of  $\beta$ -blockers on such hemodynamic parameters can be detrimental. The aim of this study was to evaluate whether the effect of  $\beta$ -blockers on the systemic hemodynamic of advanced cirrhosis may influence survival.

**Method:** From January 2005 to January 2016 patients with cirrhosis and ascites who had high-risk esophageal varices without previous bleeding, referred for primary prophylaxis, were consecutively included in the study. A hepatic and systemic hemodynamic assessment was performed at baseline and again 1-3 months later, under treatment with non-selective  $\beta$ -blockers (NSBB), either propranolol or carvedilol.

**Results:** Among 403 patients with varices referred, 190 with ascites were included. The mean Child-Pugh score was 8 (IQR, 7-9), mean MELD was 13 (IQR, 10-15) and age was 61 years (IQR, 53-68). During a follow-up of 36 months (IQR, 16-62), 27 patients (14%) had variceal bleeding, 31 (16%) hepatorenal syndrome, 38 (20%) SBR, 31 (15) developed a HCC, 18 (9%) had OLT and 73 (38%) died. As compared with patients surviving, those who died were older (64  $\pm$  10 vs. 59  $\pm$  9 y, p=0.001), had lower baseline albumin (30  $\pm$  4 vs. 32  $\pm$  5 g/L, p=0.007) and worse Child-Pugh (8.1  $\pm$  1.5 vs. 7.1  $\pm$  1.5, p=0.01). Baseline hemodynamic parameters were similar between both groups, except for a higher HVPG in those who died (20.6  $\pm$  4 vs. 18.9  $\pm$  4, p=0.03). However, at the control 1-3 months of treatment with NSBB patients who died had a higher decrease of cardiac output (CO) from baseline (19  $\pm$  13 vs. 14  $\pm$  17%, p=0.05) with a lower final value (5.7  $\pm$  1.5 vs. 6.6  $\pm$  1.5 L/min, p=0.01) and had lower mean arterial pressure (MAP: 76  $\pm$  9 vs. 85  $\pm$  15 mmHg, p=0.01) than survivors. By Cox regression analysis, age, baseline Child-Pugh and HVPG and CO at 1-3 months were independent predictors of death. The probability of death was higher in patients with a CO  $\leq$  5 L/min at 1-3 months of treatment with NSBB than in those with CO  $\geq$  5 L/min (death risk of 19% vs. 5% at 1 year and 42% vs. 15% at 3 years, p<0.001 by log-rank).

**Conclusion:** Among patients with decompensated cirrhotic treated with NSBB, those who died have lower CO and MAP under treatment with NSBB than those surviving (in addition to worse liver function and higher HVPG at baseline). CO had an independent prognostic value and the risk of death was higher in patients with CO  $\leq$  5 L/min. Our results suggest that monitoring CO under treatment with NSBB can be helpful to improve outcomes.

PS-138

**The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data**

S. Brackley<sup>1</sup>, J. Gao<sup>1</sup>, J. Mann<sup>2</sup>. <sup>1</sup>University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Cambridge, United Kingdom; <sup>2</sup>University of Cambridge, Department of Paediatrics, Cambridge, United Kingdom. Email: smb202@cam.ac.uk

**Background and Aims:** Wilson Disease (WD) is an autosomal recessive disorder of copper metabolism, caused by mutations in the *ATP7B* gene. Its prevalence is widely quoted as 1 in 30,000, but this figure predates the discovery of the gene responsible and recent estimates have been much higher. We aimed to: (1) meta-analyse previous prevalence estimates for WD, and (2) estimate the prevalence of WD across ethnicities from population sequencing data, using a validated method.

**Method:** MEDLINE and EMBASE were systematically searched for articles related to Wilson disease. Previous prevalence estimates were meta-analysed using an inverse-variance model with a double arcsin transformation. ClinVar and the University of Alberta WD database were used to identify disease-causing mutations in *ATP7B*. Coding sequence nucleotide changes for each variant were identified and converted to human genome coordinates (hg38) using the Mutalyzer program (<https://mutalyzer.nl/>). Variants were then filtered for those previously defined as "disease variants" and, for missense mutations, "deleterious" or "damaging" on SIFT and PolyPhen-2 respectively. The Ensembl Variant Effect Predictor (<https://ensembl.org/Tools/VEP>) was used to annotate variants with allele frequencies from gnomAD and 1000G data sets. A pooled global prevalence estimate was generated using the Hardy-Weinberg equation. In addition, we estimated the prevalence for 8 separate ethnicities.

**Results:** 1,003 abstracts were screened and 12 studies were included, reporting population prevalences ranging from 0.4 to 135 per 100,000. Meta-analysis of previous data gave an estimate of 5.54 per 100,000 (95% CI 5.45-5.63).

787 unique variants in *ATP7B* were identified. 569 were classified as disease-causing variants, of which 539 were categorised as pathogenic after excluding missense mutations likely to be tolerated by SIFT/PolyPhen-2 analysis. 155 mutations had been identified in gnomAD. Based on these allele frequencies, the overall prevalence of WD was 13.90 per 100,000 (95% CI 12.63-15.31). East Asian ethnicity had the highest estimated prevalence (37.56 per 100,000 (95% CI 28.23-50.09)) compared to only 1.75 per 100,000 (95% CI 1.00-3.00) in the African-American population.

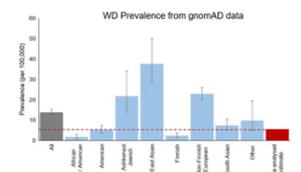


Figure: Estimated prevalence of WD by ethnicity as calculated from gnomAD allele frequency data (blue, error bars indicate 95% CI) compared to meta-analysis of current literature (red).

**Conclusion:** These data provide the first global prevalence estimate of Wilson disease in addition to an unbiased description of the multi-ethnic risk. This has implications for genetic counseling and clinical suspicion of the disorder across ethnicities.

**Becas:**

- ✓ Contrato predoctoral Río Hortega, nº expediente CM16/00133. Fecha de inicio: 01/01/2017.
- ✓ Beca de LA EASL para jóvenes investigadores en el ámbito del 53º Encuentro anual de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, Paris - abril 2018.

