



DOCUMENTO DE CONSENSO

Hipertensión portal: recomendaciones de diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y el Centro para la Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)☆



Agustín Albillos^{a,*}, Rafael Bañares^{b,**} y Virginia Hernández-Gea^{c,***}, en representación del grupo español de Consenso en Hipertensión Portal◇

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^b Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^c Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Hipertensión portal;
Elastografía de
transición;
Rigidez hepática;
Varices
gastroesofágicas;
Ascitis;
TIPS;
Trombosis venosa
portal;
Budd-Chiari

Resumen La hipertensión portal es una anomalía hemodinámica que complica el curso de la cirrosis, así como de otras enfermedades que afectan a la circulación venosa portal. El desarrollo de hipertensión portal grave negativamente el pronóstico, especialmente cuando asciende por encima de una determinada cuantía conocida como hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). En la conferencia de consenso en hipertensión portal promovida por la Asociación Española para el Estudio del Hígado y el área de enfermedades hepáticas y digestivas del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERehd) se han discutido diferentes aspectos del diagnóstico y del tratamiento de la hipertensión portal causada por la cirrosis o por enfermedades diferentes a esta. El resultado de esta discusión fue la redacción de un conjunto de recomendaciones que alcanzaron diferentes grados de consenso entre los panelistas y que se han plasmado en el presente documento de consenso. Las 6 áreas objeto de la discusión han sido: la relevancia de la HPCS y los métodos no invasivos utilizados para su diagnóstico y el de la cirrosis,

☆ Este artículo ha sido copublicado con permiso en *Gastroenterología y Hepatología* y *Revista Española de Enfermedades Digestivas*.

* Autor para correspondencia.

** Autor para correspondencia.

*** Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: agustin.albillos@uah.es (A. Albillos), rbanares@ucm.es (R. Bañares), VIHERNANDEZ@clinic.cat (V. Hernández-Gea).

◇ Consulte la lista de los miembros del grupo español de Consenso en Hipertensión Portal en el [anexo A](#).

la prevención del primer episodio de descompensación y de su recurrencia, el tratamiento de la hemorragia aguda por varices y de otras complicaciones de la hipertensión portal, las indicaciones del uso del TIPS y, por último, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades vasculares del hígado.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España S.L.U. y ARÁN EDICIONES, S.L. en nombre de Sociedad Española de Patología Digestiva. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Portal hypertension;
Cirrhosis;
Transient
elastography;
Liver stiffness;
Gastroesophageal
varices;
Ascites;
TIPS;
portal vein
thrombosis;
Budd-Chiari

Portal hypertension: recommendations for diagnosis and treatment. Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Centre for Liver and Digestive Diseases (CIBERhd)

Abstract Portal hypertension is a hemodynamic abnormality that complicates the course of cirrhosis, as well as other diseases that affect the portal venous circulation. The development of portal hypertension compromises prognosis, especially when it rises above a certain threshold known as clinically significant portal hypertension (CSPH). In the consensus conference on Portal Hypertension promoted by the Spanish Association for the Study of the Liver and the Hepatic and Digestive diseases area of the Biomedical Research Networking Center (CIBERhd), different aspects of the diagnosis and treatment of portal hypertension caused by cirrhosis or other diseases were discussed. The outcome of this discussion was a set of recommendations that achieved varying degrees of consensus among panelists and are reflected in this consensus document. The six areas under discussion were: the relevance of CSPH and the non-invasive methods used for its diagnosis and that of cirrhosis, the prevention of the first episode of decompensation and its recurrence, the treatment of acute variceal bleeding and other complications of portal hypertension, the indications for the use of TIPS, and finally, the diagnosis and treatment of liver vascular diseases.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España S.L.U. and ARÁN EDICIONES, S.L. on behalf of Sociedad Española de Patología Digestiva. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

SESIÓN 1. Diagnóstico de cirrosis e hipertensión portal (tabla 1)

1. Gradiente de presión venosa hepática

La medición del gradiente de presión venosa hepática es el patrón de referencia para la valoración de la hipertensión portal, especialmente en los pacientes con cirrosis

La hipertensión portal es la complicación más frecuente y grave de los pacientes con cirrosis que aparece cuando el gradiente de presión portal (GPP, diferencia de presión entre la vena porta y la vena cava inferior) es mayor de 5 mmHg. El gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es un excelente marcador subrogado del GPP que puede estimarse en la práctica clínica realizando un cateterismo de las venas suprahepáticas. El GPVH se calcula como la diferencia entre la presión suprahepática enclavada (PSHE) y la presión suprahepática libre (PSHL). En la cirrosis, especialmente en la de origen alcohólico o viral, la PSHE refleja de forma fiel la presión portal¹. La medición del GPVH es un procedimiento sencillo, seguro, bien tolerado por el paciente y poco invasivo, ya que no es necesario puncionar la vena porta. Además, la medición del GPVH puede ser útil en otros tipos de hipertensión portal diferentes a la sinusoidal, ya que permite diferenciar la hipertensión portal prehe-

pática/presinusoidal de la hepática y de la poshepática, y puede complementarse con una biopsia hepática transyugular o un cateterismo cardiaco derecho².

La medición del GPVH debe cumplir una serie de requisitos técnicos para asegurar la validez y la precisión de las medidas

Para asegurar que la medición del GPVH es correcta es importante estandarizar la técnica con el objetivo de que los resultados sean válidos, precisos y reproducibles³. Para ello deben emplearse equipos digitales que permitan realizar trazados continuos a baja velocidad (máximo: 7,5 mm/s) para calcular la presión media de un segmento representativo. Para la medición de la PSHE debe usarse un catéter/balón que permita ocluir un territorio sinusoidal representativo y debe inyectarse una pequeña cantidad de contraste radiológico para confirmar la correcta oclusión de la vena y valorar la presencia de comunicaciones hepáticas veno-venosas dado que su presencia, si no permiten la correcta oclusión de la vena suprahepática, puede infraestimar el valor del GPVH⁴. Para medir correctamente la PSHE es necesario un periodo de estabilización del trazado, por lo que se recomienda registrar al menos 1 min con un mínimo de 20-30 s de trazado estable. Además, para asegurar que la medida de la PSHE es correcta y reproducible esta debe ser determinada por triplicado. La PSHL debe medirse en la

Tabla 1 Recomendaciones sobre el diagnóstico de la cirrosis e hipertensión portal (sesión 1)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
<i>Gradiente de presión venosa hepática</i>			
¿Cuál es la técnica de referencia para valorar la hipertensión portal en la cirrosis?	La medición del GPVH es el patrón de referencia para la valoración de la hipertensión portal, especialmente en los pacientes con cirrosis.	94%	A, 1
¿Cuáles son los requisitos técnicos de la medida del GPVH para asegurar su validez?	La medición del GPVH debe cumplir una serie de requisitos técnicos para asegurar la validez y la precisión de las medidas.	100%	A, 1
¿Condiciona la etiología de la enfermedad hepática la correlación entre el GPVH y el GPP?	La etiología de la enfermedad hepática puede condicionar la correlación entre el GPVH y el GPP.	89%	B, 2
<i>Técnicas no invasivas</i>			
¿Cuál es el significado del término enfermedad hepática crónica avanzada compensada y cómo se define?	El término cACLD pretende estratificar de forma precoz, mediante el uso de la medida de la rigidez hepática, el riesgo de HPCS y de descompensación.	88%	B, 1
¿Existen valores de rigidez hepática medida con elastografía de transición que permitan descartar o sugerir la presencia de cACLD?	Un valor de rigidez hepática < 10 kPa prácticamente descarta la cACLD, mientras que un valor > 15 kPa es altamente sugestivo de su presencia.	87%	B, 1
<i>Diagnóstico y relevancia de la hipertensión portal clínicamente significativa</i>			
¿Cuál es el valor del GPVH que sugiere la presencia de HPCS?	En los pacientes con cirrosis la presencia de un GPVH ≥ 10 mmHg indica la presencia de HPCS.	96%	A, 1
¿Existen situaciones en las que pueden existir signos de HPCS con valores del GPVH inferiores a 10 mmHg?	En los pacientes con cirrosis asociada a esteatosis hepática de origen metabólico, pueden aparecer signos de HPCS con valores de GPVH < 10 mmHg.	85%	C, 2
¿Un valor de rigidez hepática medida por elastografía de transición ≥ 25 kPa indica HPCS en la cirrosis de cualquier etiología?	En los pacientes con cirrosis alcohólica y viral, y en aquellos no obesos con esteatosis hepática de origen metabólico, un valor de rigidez hepática ≥ 25 kPa diagnostica la presencia de HPCS con una precisión razonable.	93%	B, 1
¿Existe algún valor de rigidez hepática medida por elastografía de transición que descarte la presencia de HPCS?	La presencia de un valor de rigidez hepática < 15 kPa junto con un valor de plaquetas > 150.000 mm ³ descarta la presencia de HPCS con una precisión diagnóstica razonable.	90%	B, 1
¿Se asocia la presencia de HPCS con un aumento del riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis a los que se va a realizar la resección quirúrgica de un carcinoma hepatocelular?	La presencia de HPCS incrementa el riesgo de descompensación y muerte en los pacientes con hepatocarcinoma que reciben una resección quirúrgica.	94%	B, 1
<i>Cribado de varices esofagogástricas al diagnóstico de la cirrosis y tras la curación de la infección por VHC</i>			
¿Hay que realizar una endoscopia de cribado a los pacientes con cirrosis candidatos a recibir tratamiento con beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos (BBNS)?	Se recomienda realizar una endoscopia de cribado en los pacientes con cirrosis compensada no candidatos a recibir tratamiento con BBNS cuando presenten valores de rigidez hepática > 20 kPa o plaquetas < 150.000 mm ³ .	81%	A, 1

Tabla 1 (continuación)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
<i>Seguimiento a largo plazo del paciente con cirrosis por VHC</i>			
En los pacientes con cirrosis por VHC, ¿la RVS modifica la hipertensión portal y el riesgo de descompensación?	Alcanzar RVS tras tratamiento antiviral de la hepatitis C se asocia a un descenso significativo del GPVH y reduce el riesgo de descompensación.	89%	A, 1
¿Influye la presencia de cofactores en la progresión de la enfermedad hepática en los pacientes con cirrosis por VHC que alcanzan la RVS?	La presencia de cofactores como sobrepeso, diabetes o consumo de alcohol, aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad hepática a pesar de alcanzar RVS.	99%	A,1
¿Es posible prescindir del cribado de varices en los pacientes con cirrosis por VHC que alcanzan RVS?	Los pacientes con hepatitis C que alcanzan RVS y mantienen consistentemente valores de rigidez hepática < 12 kPa y plaquetas > 150.000 mm ³ pueden salir de los programas de cribado de varices, en ausencia de otros cofactores de riesgo.	89%	B, 1
<i>Cuestiones planteadas al panel que no alcanzaron consenso (< 80%)</i>			
¿Pueden retirarse los BBNS en un paciente con cirrosis por VHC que ha alcanzado la RVS?	Se recomienda realizar una endoscopia en los siguientes 1-2 años en los pacientes con cirrosis por VHC tratados previamente con BBNS en los cuales la rigidez hepática medida por elastografía de transición sea < 25 kPa tras la RVS. En ausencia de varices, se pueden retirar los BBNS.	65%	

BBNS: beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos; cACLD: acrónimo del término en inglés, *compensated advanced chronic liver disease*, enfermedad hepática crónica avanzada compensada; GPP: gradiente de presión portal; GPVH: gradiente de presión venosa hepática; HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa; kPa: kilopascales; RVS: respuesta viral sostenida; VHC: virus de la hepatitis C.

vena suprahepática a 2-3 cm de la confluencia con la vena cava inferior. El cálculo del GPVH utilizando el valor de la presión de la aurícula derecha o con la vena cava inferior en lugar de la PSHL es menos preciso y debe evitarse^{5,6}. El valor del GPVH puede verse infraestimado si la medición se realiza bajo sedación profunda tanto por el posible efecto hipotensor de los fármacos como por su efecto sobre la dinámica respiratoria que modifica la presión intraabdominal, por lo que debe evitarse⁷. Otros factores como la inestabilidad hemodinámica, el tratamiento con fármacos vasoactivos, la ventilación mecánica, la politransfusión o la realización de paracentesis evacuadora con reposición de albúmina en las horas anteriores al procedimiento también pueden alterar la medida del GPVH. Es importante destacar que, si la técnica y el registro del cateterismo se realizan correctamente, el grado de concordancia es excelente, tanto entre intérpretes como test-retest^{8,9}.

La etiología de la enfermedad hepática puede condicionar la correlación entre el GPVH y GPP

La PSHE refleja de forma precisa la presión portal en la cirrosis de etiología viral y alcohólica por lo que la concordancia entre el GPP y el GPVH es excelente en estas etiologías^{10,11}. En los pacientes con cirrosis por esteatosis hepática de origen metabólico es probable que la concordancia entre ambos gradientes sea menor. Un estudio reciente que ana-

lizó la concordancia de la PSHE y la presión portal medida de forma directa en los pacientes con cirrosis descompensada por enfermedad hepática grasa de origen metabólico (MASLD) mostró que la PSHE infraestima la presión portal hasta en un tercio de los pacientes analizados¹². Se desconoce si en la fase compensada de la enfermedad existe esta discordancia. En los pacientes con hipertensión presinusoidal o prehepática, la medición de la PSHE no es un reflejo fiel de la presión portal ya que mide la presión en el territorio sinusoidal, pero no es capaz de capturar alteraciones más allá del sinusoides. Finalmente, en los pacientes con cirrosis secundaria a colangitis biliar primaria existe un componente de hipertensión portal presinusoidal sin que necesariamente exista cirrosis y que no es capturado de forma fiable por el GPVH^{13,14}.

2. Técnicas no invasivas

El término enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD) pretende estratificar de forma precoz, mediante el uso de la medida de la rigidez hepática, el riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) y de descompensación

El amplio uso en la práctica clínica de la elastografía de transición para medir la rigidez hepática y estimar la gravedad de la fibrosis hepática permite estadificar la enfermedad

hepática crónica sin necesidad de biopsia hepática, lo que dificulta determinar si el paciente tiene cambios de fibrosis avanzada o cirrosis. Por este motivo, se introdujo en la conferencia de consenso de Baveno VI el concepto de cACLD utilizando 2 puntos de corte que seleccionaban sendos grupos de pacientes con un riesgo distinto de desarrollar HPCS y, por tanto, de descompensación hepática. En 2 metaanálisis^{15,16} se ha observado que el riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática aumenta de forma sustancial en los pacientes con una rigidez hepática > 10 kPa.

Un valor de rigidez hepática inferior a 10 kPa prácticamente descarta cACLD, mientras que un valor superior a 15 kPa es altamente sugestivo de su presencia

La prevalencia de fibrosis avanzada/cirrosis en los pacientes con una rigidez hepática inferior a 10 kPa es muy baja, cercana al 10% en la mayoría de los estudios que comparan la elastografía con la biopsia, aunque dependiendo de la etiología, la prevalencia puede variar entre el 4 y el 20%¹⁷⁻²¹. En cuanto a la incidencia de eventos, el riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática en los pacientes con una rigidez hepática < 10 kPa (o puntos de corte cercanos a este valor) es inferior o igual al 1% a los 3 años en la mayoría de las series^{19,22-30}. Así, un valor de rigidez hepática inferior a 10 kPa prácticamente descarta cACLD.

Por otra parte, un punto de corte superior a 15 kPa selecciona a una población de pacientes con una prevalencia de fibrosis avanzada/cirrosis por encima del 80% en la mayoría de las etiologías^{17,18,20,21,31,32}. En una serie reciente³³ se pudo observar que la prevalencia de hipertensión portal (GPVH > 5 mmHg) en los pacientes con un grado de rigidez hepática > 15 kPa era superior al 90% en la mayoría de las etiologías, excepto en los pacientes con MASLD que eran obesos, en los cuales la prevalencia era del 64%. No hay muchos estudios que hayan estudiado la incidencia de eventos en los pacientes con rigidez hepática > 15 kPa, aunque varios de ellos han demostrado que a medida que aumenta la rigidez también lo hace el riesgo de presentar eventos. En una cohorte prospectiva de pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol¹⁹, el riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática (incluyendo la hepatitis alcohólica) a los 4 años en los pacientes con rigidez hepática > 15 kPa fue del 54% comparado con un 3% en aquellos pacientes con valores de rigidez hepática < 10 kPa.

3. Diagnóstico y relevancia de la hipertensión portal clínicamente significativa

En los pacientes con cirrosis la presencia de un GPVH igual o superior a 10 mmHg indica la presencia de HPCS

La historia natural de la cirrosis puede dividirse en 2 fases: una larga fase compensada y una fase descompensada de más corta duración³⁴. Dentro de la fase compensada, uno de los hitos más importantes desde el punto de vista pronóstico, es el desarrollo de HPCS definida como un GPVH $\geq$ 10 mmHg ya que su presencia determina el riesgo de descompensación clínica. La definición de HPCS procede de estudios

longitudinales que incluyeron pacientes con cirrosis de etiología viral y alcohólica en los que se comprobó que aquellos pacientes con un GPVH $\leq$ 10 mmHg no desarrollaban varices esofágicas ni complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa o encefalopatía hepática), mientras que el riesgo de descompensación a los 5 años de los pacientes con HPCS fue aproximadamente del 40%³⁵. Recientemente se ha demostrado que, en los pacientes con cirrosis asociada a MASLD, el concepto de HPCS mantiene su capacidad pronóstica³⁶.

En los pacientes con cirrosis asociada a MASLD pueden aparecer signos de HPCS con valores de GPVH inferiores a 10 mmHg

En pacientes con cirrosis de etiología viral y alcohólica, la presencia de varices esofagogástricas, colaterales portosistémicas o descompensación clínica es anecdótica si el GPVH es < 10 mmHg. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis por MASLD es posible observar signos de HPCS o descompensación clínica con valores de GPVH < 10 mmHg. Un estudio transversal multicéntrico mostró que la prevalencia de descompensación hepática con un valor de GPVH < 10 mmHg era del 9% en los pacientes con cirrosis por MASLD frente a ningún caso de descompensación entre los pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis C, siendo la ascitis la complicación descrita con mayor frecuencia³⁷. Adicionalmente, un análisis *post hoc* de los 475 pacientes con MASLD con enfermedad avanzada (fibrosis F3 y F4) incluidos en los ensayos de simtuzumab identificó 7 casos (14%) de descompensación en los pacientes con un GPVH basal < 10 mmHg³⁶.

En los pacientes con cirrosis alcohólica y viral y en aquellos no obesos con esteatosis hepática de origen metabólico, un valor de rigidez hepática igual o superior a 25 kPa diagnostica la presencia de HPCS con una precisión razonable

La presencia de un valor de rigidez hepática inferior a 15 kPa junto con un valor de plaquetas superior a 150.000/mm³ descarta la presencia de HPCS con una precisión diagnóstica razonable.

Después de la conferencia de consenso de Baveno VI, 2 publicaciones han contribuido a refinar y mejorar la evaluación y estratificación de los pacientes con cACLD en función de su riesgo de HPCS. El estudio ANTICIPATE³⁸ proporcionó modelos de predicción de riesgo para HPCS usando el grado de rigidez hepática medido por elastografía de transición más el recuento de plaquetas en una población de pacientes cACLD compuesta principalmente por enfermos con etiología viral y alcohólica. Estos modelos se validaron posteriormente en una cohorte diferente con una composición similar³³. En este estudio multicéntrico con más de 800 pacientes con cACLD, la prevalencia de HPCS fue del 83,5, 91 y 93,7% para valores de rigidez hepática de 20, 25 y 30 kPa, respectivamente. Se eligió el valor de rigidez hepática $\geq$ 25 kPa como punto de corte óptimo para diagnosticar HPCS con un valor predictivo positivo y una especificidad superiores al 90%. Este límite de rigidez hepática fue adecuado para el diagnóstico de HPCS en cACLD viral y relacionada con alcohol, pero no para

los pacientes con cACLD por MASLD y pacientes con obesidad.

La exclusión de HPCS en pacientes con cACLD ha sido una tarea difícil. El uso de la combinación de rigidez hepática y el recuento de plaquetas parece tener un mejor rendimiento para descartarla, y los datos del estudio multicéntrico ya mencionado³³ apuntaron en la misma dirección. Agregando un recuento de plaquetas $\geq 150\,000/\text{mm}^3$ a un punto de corte de rigidez hepática $\leq 15\text{ kPa}$ se podía excluir HPCS con un valor predictivo negativo y una sensibilidad superior al 90% en la mayoría de las etiologías (viral, relacionada con alcohol y MASLD).

Estos criterios para diagnosticar y descartar HPCS han sido posteriormente validados en numerosas publicaciones³⁹⁻⁴¹, incluyendo más de 500 pacientes, con un valor predictivo positivo y negativo del 91,5 y 100%, respectivamente. Las recomendaciones de los diferentes puntos de corte de rigidez hepática mediante elastografía se han establecido en los pacientes con cACLD de etiología viral y en menor medida por alcohol o MASLD por lo que los valores podrían variar cACLD de otras etiologías.

La presencia de HPCS incrementa el riesgo de descompensación y muerte en los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que reciben una resección quirúrgica

La observación inicial de Bruix et al.⁴² en una serie pequeña de pacientes cirróticos con CHC resecado quirúrgicamente que presentaban hipertensión portal mostró que estos tenían más riesgo de descompensación durante el postoperatorio. En un estudio posterior con un número mayor de pacientes, se demostró que la presencia de HPCS y de bilirrubina elevada eran los mejores predictores de mortalidad en el postoperatorio de la resección⁴³. Finalmente, en una revisión sistemática de 11 estudios, Berzigotti, et al.⁴⁴ demostraron que, en los pacientes con cirrosis compensada y CHC tratados con cirugía, la presencia de HPCS prácticamente duplicó el riesgo de mortalidad a 3 y 5 años y triplicó el riesgo de descompensación clínica posoperatoria⁴⁴.

4. Cribado de varices esofagogástricas al diagnóstico de cirrosis y tras la curación de la infección por virus de la hepatitis C

Se recomienda realizar una endoscopia de cribado en los pacientes con cirrosis compensada no candidatos a recibir tratamiento con betabloqueantes adrenérgicos no cardiosselectivos (BBNS) cuando presenten valores de rigidez hepática superiores a 20 kPa o plaquetas inferiores a 150.000/mm³

Un aspecto controvertido en el momento actual es cuándo efectuar cribado endoscópico de varices esofágicas en los pacientes con HPCS que no pueden tomar BBNS. Por un lado, el estudio PREDESCI⁴⁵ demuestra el beneficio, en términos de supervivencia y descompensación, del tratamiento con BBNS en los pacientes compensados con HPCS, lo que incluiría ya una adecuada profilaxis primaria en aquellos pacientes con varices de riesgo. Por otra parte, el estudio ANTICIPATE³⁸ estimaba que la probabilidad de tener varices con riesgo de sangrado que precisen tratamiento es claramente menor

en los pacientes con un valor de rigidez hepática $< 20\text{ kPa}$ y un recuento de plaquetas $> 150.000/\text{mm}^3$. Finalmente, los pacientes con contraindicación o intolerancia a BBNS se pueden beneficiar del tratamiento con ligadura endoscópica con bandas (LEB) como profilaxis primaria. Por tanto, en cualquier paciente con cACLD con riesgo de tener varices (especialmente aquellos con rigidez hepática $> 20\text{ kPa}$ o plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$) y contraindicación o intolerancia a BBNS debe realizarse una endoscopia de cribado y LEB si procede. Esta recomendación se ha recogido en la conferencia de consenso de Baveno VII⁴⁶ y en el consenso sobre diagnóstico y manejo del sangrado por varices esófago-gástricas de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)⁴⁷.

5. Seguimiento a largo plazo del paciente con cirrosis por virus de la hepatitis C

Alcanzar respuesta viral sostenida (RVS) tras tratamiento antiviral de la hepatitis C se asocia a un descenso significativo del GPVH y reduce el riesgo de descompensación

La introducción de los antivirales de acción directa (AAD), con una mayor eficacia y un mejor perfil de seguridad que los antivirales de generaciones anteriores, ha permitido tratar y curar a la mayor parte de los pacientes con enfermedad hepática avanzada por virus de la hepatitis C (VHC). El primer estudio que mostró el impacto de la RVS obtenida por AAD en la presión portal incluyó 60 pacientes con medición del GPVH antes y después del tratamiento antiviral que fueron estratificados según el valor basal (6-9; 10-15; $\geq 16\text{ mmHg}$)⁴⁸. La RVS mejoró la hipertensión portal en todos los estratos de GPVH, si bien la reducción del GPVH fue menos probable en los pacientes con GPVH $\geq 16\text{ mmHg}$ y, por lo tanto, con enfermedad hepática más avanzada. Un estudio prospectivo multicéntrico español incluyó 226 pacientes con HPCS en los que se midió el GPVH basalmente y a los 6 meses de finalizar el tratamiento y de alcanzar la RVS⁴⁹. En este estudio se objetivó un descenso medio significativo de $2,1 \pm 3,2\text{ mmHg}$ en este corto periodo de tiempo, a pesar de lo cual, el 78% de los pacientes continuaban con HPCS y, por tanto, con riesgo de descompensación. A los 2 años, estos pacientes se realizaron un nuevo estudio hemodinámico y el 53% continuaba con HPCS. El seguimiento a largo plazo de la cohorte austriaca⁵⁰ y de la española⁵¹, objetivó que la incidencia de descompensación *de novo* o de re-descompensación tras la RVS era baja. La presencia de un valor elevado de GPVH basalmente y/o postratamiento, así como el antecedente de descompensación previa se asociaron con un mayor riesgo de descompensación tras la RVS. Es relevante remarcar que, en estos estudios, ningún paciente cuyo GPVH bajó de 10 mmHg tras la RVS presentó descompensación después de un seguimiento entre 3 y 4 años.

La presencia de cofactores como sobrepeso, diabetes o consumo de alcohol, aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad hepática a pesar de obtener RVS

Tras la RVS, hasta un 10% de los pacientes puede presentar progresión de la fibrosis⁵². La presencia de sobrepeso u obesidad, la diabetes y el consumo de alcohol son

contribuyentes importantes a la progresión de la enfermedad hepática incluso después de la eliminación/supresión del factor etiológico primario y deben ser evaluados cuidadosamente^{53,54}.

Los pacientes con hepatitis C que alcanzan RVS y mantienen consistentemente valores de rigidez hepática < 12 kPa y plaquetas > 150.000/mm³ pueden salir de los programas de cribado de varices, en ausencia de otros cofactores de riesgo.

La utilidad de las técnicas no invasivas para detectar la presencia de HPCS se ha estudiado predominantemente en los pacientes con infección activa por el VHC. En un estudio multicéntrico se evaluaron 324 pacientes con hipertensión portal asociada al VHC que alcanzaron RVS y se sometieron a una medición de GPVH tras el tratamiento⁵⁵. La prevalencia de HPCS antes y después del tratamiento fue del 80 y del 54%, respectivamente. La combinación del valor de rigidez hepática y del recuento de plaquetas tras la RVS obtuvo una alta precisión diagnóstica para estimar la presencia de HPCS. Tras la obtención de RVS, un valor de rigidez hepática < 12 kPa asociado con un recuento de plaquetas > 150.000/mm³ excluía la presencia de HPCS con una sensibilidad del 99,2%. Por otro lado, un valor de rigidez hepática ≥ 25 kPa era altamente sugestivo de HPCS a pesar de haber obtenido RVS (93,6%). Ningún paciente con rigidez hepática < 12 kPa y un recuento de plaquetas > 150.000/mm³ presentó descompensación durante un seguimiento medio de 36 meses. Estos criterios, sin embargo, no excluyen continuar el cribado de CHC en los pacientes con fibrosis avanzada ya que el riesgo persiste a pesar de alcanzar RVS.

6. Cuestiones planteadas al panel que no alcanzaron consenso

Se recomienda realizar una endoscopia en los siguientes 1-2 años en los pacientes con cirrosis por VHC tratados previamente con BBNS en los cuales la rigidez hepática medida por elastografía de transición es inferior a 25 kPa tras la RVS. En ausencia de varices, se pueden retirar los BBNS.

Existen datos robustos que indican que la curación de la infección por VHC en los pacientes con HPCS, se acompaña de una disminución significativa de la presión portal⁵¹. Sin embargo, a pesar de esta reducción, hasta un 77% de los pacientes continúan con un GPVH superior a 10 mmHg, y por tanto con riesgo de descompensación. En un reciente trabajo, Pons et al.³³ demostraron que, en una serie de 572 pacientes con cACLD y RVS después de tratamiento antiviral, seguidos durante una media de 2,8 años, la incidencia de descompensación era inferior al 1%. Todos los pacientes descompensados presentaron una rigidez hepática al inicio del seguimiento > 20 kPa, y en el 80% de ellos no se modificó después de la curación de la infección.

En este mismo sentido, Semmler et al.⁵⁵, en un análisis retrospectivo de 418 pacientes con mediciones pareadas de elastografía de transición y GPVH, observaron que el riesgo de descompensación a 3 años en los pacientes con rigidez hepática < 12 kPa y > 150.000 plaquetas era del 0%. Además, en este mismo estudio se confirmó la utilidad de la elastografía de transición en la valoración de HPCS en los pacientes

con RVS tras tratamiento antiviral, incluso con una eficacia superior a la observada en pacientes con infección activa.

Así, parece razonable comprobar la ausencia de varices en todos los pacientes curados virológicamente de la hepatitis C y cuya rigidez hepática sea < 25 kPa, especialmente en aquellos con valores < 12-15 kPa, antes de plantear la retirada de los BBNS. Para tomar esa decisión, y ante la ausencia de una información prospectiva definitiva, se debe tener en cuenta la tolerancia a los BBNS, la ausencia de cofactores de daño hepático (obesidad, consumo de alcohol, etc.) y la opinión del paciente.

SESIÓN 2. Prevención de la primera descompensación y de la recurrencia (tabla 2)

1. Definición de descompensación

La presencia de ascitis mínima, identificada únicamente mediante ecografía, no se considera como una descompensación de la cirrosis

El pronóstico del impacto de la ascitis mínima, detectada exclusivamente a través de pruebas de imagen, ha sido evaluado en un número limitado de estudios⁵⁶⁻⁶¹ que difieren en términos de diseño, siendo el 50% de ellos retrospectivos, así como en los criterios de inclusión. Además, 2 de los estudios no incluyeron un grupo de control sin ascitis^{57,59}. Existen otras limitaciones significativas, como el reducido número de pacientes con ascitis detectada por ecografía. Además, en al menos la mitad de los estudios, el grupo de pacientes con ascitis detectada por ecografía incluía individuos que habían experimentado otras descompensaciones de la cirrosis. Finalmente, no todos los estudios pudieron confirmar de manera concluyente el impacto pronóstico de la ascitis mínima^{58,61}, por lo que el valor pronóstico de la ascitis ecográfica continúa siendo desconocido. Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no es posible considerar a la ascitis mínima como una descompensación de la cirrosis.

No existe información suficientemente sólida que permita considerar la ictericia aislada como una descompensación de la cirrosis

El desarrollo de ictericia en los pacientes con cirrosis compensada se ha considerado clásicamente como un evento de descompensación, que rara vez se presenta de manera aislada como el primer evento, si exceptuamos las enfermedades colestásicas crónicas⁶². En la revisión sistemática de la última conferencia de consenso de Baveno VII, de los 116 estudios evaluados en este sentido, 32 incluyeron la ictericia como evento de descompensación⁴⁶. En 18 de ellos se comunicó su incidencia⁶²⁻⁷⁹, aportando en 11 de ellos una definición heterogénea (de > 2 a ≥ 5 mg/dl). En los escasos estudios (N=9) en los que se diferenció si la ictericia constituía o no un primer evento aislado de descompensación, se pudo confirmar la rareza de esta forma de presentación (0,7-3%), mientras que en aquellos que no se hizo dicha diferenciación la frecuencia del desarrollo de ictericia fue muy superior (2,9-73,9%). Ninguno de los estudios especificó la duración de la ictericia o si se descartó una causa de daño hepático sobreañadido (e. g., infección

Tabla 2 Recomendaciones sobre la prevención de la primera descompensación y de la recurrencia (sesión 2)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
<i>Definición de descompensación</i>			
¿Se considera la ascitis ecográfica como una descompensación de la cirrosis?	La presencia de ascitis mínima, identificada únicamente mediante ecografía, no se considera como una descompensación de la cirrosis.	80%	B, 1
¿Se considera la ictericia aislada como una descompensación de la cirrosis?	No existe información suficientemente sólida que permita considerar la ictericia aislada como una descompensación de la cirrosis.	80%	D, 1
¿Empeora al pronóstico la aparición de una segunda descompensación?	La aparición de una segunda descompensación empeora el pronóstico.	89%	B, 1
<i>Prevención de la primera descompensación</i>			
¿Cuál es el principal factor de riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada?	La presencia de HPCS es el principal factor de riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada.	96%	A, 1
¿Cuál es el tratamiento de elección para prevenir la primera descompensación en los pacientes con cirrosis?	El carvedilol es el fármaco de elección para la prevención de la primera descompensación.	89%	A, 1
¿Se deben administrar BBNS a los pacientes con cirrosis e HPCS?	En los pacientes con HPCS se debe considerar administrar BBNS como prevención de la primera descompensación.	87%	B, 1
¿Está indicada la ligadura con bandas en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices en los pacientes intolerantes o con contraindicación a BBNS?	La ligadura endoscópica con bandas está indicada en la profilaxis de la primera hemorragia en los pacientes con varices de alto riesgo intolerantes o con contraindicación absoluta a BBNS, ya que reduce el riesgo de hemorragia, pero no el de otras complicaciones de la hipertensión portal.	94%	A, 1
<i>Uso de BBNS</i>			
¿Puede usarse carvedilol para prevenir la recurrencia de la hemorragia variceal?	La información disponible sustenta el uso de carvedilol en la prevención de la recidiva hemorrágica.	80%	B, 1
¿Puede usarse carvedilol en los pacientes con ascitis?	El carvedilol puede utilizarse en los pacientes con ascitis, si se realiza una adecuada monitorización de sus posibles efectos adversos.	82%	B, 2
¿Cuáles son los límites para reducir la dosis o suspender el tratamiento con BBNS en los pacientes con cirrosis?	En caso de hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o insuficiencia renal aguda, los BBNS deben suspenderse o reducir su dosis de forma individualizada.	96%	B, 1
¿Pueden usarse los BBNS en el paciente con cirrosis y ascitis refractaria?	En los pacientes con ascitis refractaria la utilización de BBNS debe valorarse de forma individualizada.	92%	B, 1
<i>Recompensación e hipertensión portal</i>			
¿Qué significa el concepto de «recompensación» en la cirrosis?	El concepto de recompensación requiere que no exista recurrencia de hemorragia, encefalopatía (sin lactulosa o rifaximina) o ascitis (sin diuréticos), junto con la normalización de los parámetros de función hepática durante al menos 12 meses.	86%	C, 2
¿Implica la recompensación la resolución de la HPCS?	La recompensación clínica no implica necesariamente la resolución de la HPCS.	92%	B, 1

Tabla 2 (continuación)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
<i>Cuestiones planteadas al panel que no alcanzaron consenso (< 80%)</i>			
¿Se considera la encefalopatía hepática mínima como una descompensación de la cirrosis?	No existe información suficientemente sólida que permita considerar la encefalopatía mínima como una descompensación de la cirrosis.	70%	
¿Se considera la infección bacteriana diferente de la PBE como una descompensación de la cirrosis?	La infección bacteriana diferente de la PBE no se considera como una descompensación de la cirrosis.	62%	
BBNS: beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos; HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa; PBE: peritonitis bacteriana espontánea.			

nes bacterianas/víricas, hepatotoxicidad o hepatitis aguda alcohólica). Finalmente, no se puede descartar que su desarrollo reflejara un fracaso hepático agudo sobre crónico (acute-on-chronic liver failure [ACLF]), ya que el concepto y definición actual de este síndrome fue posterior a la publicación de la mayoría de los estudios anteriores. Por lo tanto, es necesario llevar a cabo nuevos estudios prospectivos con el fin de determinar si la ictericia representa una primera descompensación o, en su lugar, refleja un daño hepático adicional o un episodio de fallo hepático agudo sobre un trasfondo crónico.

La aparición de una segunda descompensación empeora mucho el pronóstico

El desarrollo de un segundo evento de descompensación ya sea por recurrencia de la descompensación inicial (*i. e.*, segundo episodio de encefalopatía o de sangrado varicoso) o por complicaciones relacionadas con la ascitis (*i. e.*, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y/o síndrome hepatorenal), se asocia a un empeoramiento significativo de la supervivencia^{62,80–85}.

2. Prevención de la primera descompensación

La presencia de HPCS es el principal factor de riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada

La constatación de un GPVH ≥ 10 mmHg define la presencia de HPCS⁴⁶. Esto se debe a que estudios observacionales han establecido que el GPVH identifica, mejor que cualquier otro parámetro, a los pacientes con cirrosis compensada con un riesgo elevado de desarrollar descompensación³⁵. Además, el GPVH identifica también a los pacientes con riesgo de desarrollar varices esofagogástricas y CHC.

El carvedilol es el fármaco de elección para la prevención de la primera descompensación

El tratamiento con BBNS está indicado en los pacientes compensados con HPCS para prevenir la descompensación de la cirrosis. Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que en estos pacientes los BBNS disminuyen significativamente el riesgo de desarrollar una primera descompensación,

principalmente mediante una disminución del riesgo de desarrollar ascitis, que es la complicación más frecuente en los pacientes compensados⁴⁵. En los pacientes con cirrosis compensada el carvedilol es el BBNS de elección. El carvedilol tiene un efecto vasodilatador debido a su actividad anti- α -adrenérgica y, por tanto, puede atenuar el aumento de resistencia intrahepática que es un mecanismo predominante para el desarrollo de hipertensión portal en la cirrosis compensada⁸⁶. El carvedilol ocasiona un mayor descenso del GPVH que los BBNS tradicionales y tiende a tolerarse mejor⁸⁷. En estudios clínicos se ha constatado una tendencia a una mayor efectividad para prevenir la descompensación con respecto a los BBNS tradicionales. Además, en un metaanálisis con datos de los pacientes individuales de estudios aleatorizados frente a placebo o LEB de varices en los pacientes con varices de riesgo, se ha constatado una mejoría significativa en la supervivencia en los pacientes con cirrosis compensada favoreciendo el uso de carvedilol⁸⁸, especialmente en los pacientes con varices esofágicas.

En los pacientes con HPCS se debe considerar administrar BBNS como prevención de la primera descompensación

La prevención de la descompensación en los pacientes con cirrosis compensada está indicada en todos aquellos enfermos con HPCS, tengan o no varices⁴⁵. Sin embargo, en los pacientes con HPCS el riesgo de desarrollar descompensación se concentra particularmente en aquellos con varices, por lo que el beneficio obtenido también es mayor en estos pacientes⁴⁵.

La LEB está indicada en la profilaxis de la primera hemorragia en los pacientes con varices de alto riesgo intolerantes o con contraindicación absoluta BBNS, ya que reduce el riesgo de hemorragia, pero no el de otras complicaciones de la hipertensión portal.

Tanto los BBNS como la LEB han demostrado, en estudios aleatorizados, disminuir el riesgo de una primera hemorragia en los pacientes con varices esofágicas de riesgo (varices grandes o varices pequeñas con signos rojos o en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada). Un metaanálisis de estudios comparativos entre BBNS y LEB demostró una supervivencia similar con ambos tratamientos, en el conjunto de pacientes con varices de riesgo⁸⁹. El riesgo de primera hemorragia en estos pacientes también es simi-

lar entre ambos tratamientos⁹⁰. Un metaanálisis reciente de estudios comparativos entre BBNS y LEB, estratificando los resultados según la presencia o no de descompensación, demuestra que los BBNS consiguen una mejoría significativa en la supervivencia respecto a la LEB, en los pacientes con cirrosis compensada, principalmente mediante la disminución del riesgo de desarrollar ascitis. Esto sugiere que en los pacientes compensados con varices de riesgo es preferible emplear BBNS. Sin embargo, cuando estos fármacos están contraindicados, o cuando ocurren complicaciones con el tratamiento que obligan a retirarlos, la LEB es el tratamiento indicado tanto en pacientes compensados como en descompensados, ya que disminuye significativamente el riesgo de hemorragia.

3. Uso de betabloqueantes no cardiosselectivos

La información disponible sustenta el uso de carvedilol en la prevención de la recidiva hemorrágica

La LEB asociada al tratamiento con BBNS como el propranolol y el carvedilol representan el tratamiento de elección en la profilaxis secundaria de la hemorragia varicosa. En relación con la prevención del resangrado y la mortalidad, el uso de BBNS es el elemento fundamental de la profilaxis secundaria^{91,92}. Estudios aleatorizados en torno a la profilaxis de la recidiva hemorrágica han demostrado que el carvedilol en monoterapia tiene una eficacia similar a la de la LEB⁹³ y al tratamiento combinado con nadolol y mononitrato de isosorbide⁹⁴. Sin embargo, la probabilidad de recidiva hemorrágica es mayor en los pacientes tratados con una sola modalidad de tratamiento frente al tratamiento combinado. Así, tanto la combinación de carvedilol y LEB o de propranolol/nadolol y LEB ha demostrado mayor eficacia en la prevención de recidiva hemorrágica en la prevención de otras descompensaciones no hemorrágicas⁹⁵, así como un mayor descenso del GPHV a corto plazo (primer mes poshemorragia)⁹⁶ con una mayor proporción de respuesta hemodinámica (53 vs. 29%) y una mayor supervivencia a largo plazo⁹⁷.

El carvedilol puede utilizarse en los pacientes con ascitis si se realiza una adecuada monitorización de sus posibles efectos adversos

La ascitis es la complicación más frecuente en la historia natural de la cirrosis; además, su aparición supone la progresión del estadio compensado al descompensado. Un metaanálisis de 15 ensayos clínicos, incluyendo 452 pacientes con ascitis tratados con BBNS, demostró que aquellos pacientes con respuesta hemodinámica (reducción del GPHV < 12 mmHg o > 20% del valor basal), tenían una menor probabilidad de descompensación de la cirrosis con respecto a los pacientes no respondedores⁹⁸. Así mismo hay que tener en cuenta que el tratamiento con BBNS puede generar un impacto significativo en el estado cardiocirculatorio, lo que puede afectar a la supervivencia de los pacientes. En relación con ello, un estudio unicéntrico en los pacientes con ascitis en profilaxis primaria con BBNS demostró un mayor riesgo de ascitis refractaria y una menor supervivencia a corto plazo en aquellos con un gasto o un índice cardíacos inferiores a 5 y 3 l/min⁹⁹. Sin embargo, la información

disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con carvedilol en los pacientes con ascitis es escasa, pues se basa en 2 estudios retrospectivos. Un primer estudio unicéntrico, realizado en 264 pacientes con ascitis tratados con carvedilol a la dosis de 12,5 mg, observó una mayor supervivencia a largo plazo en los tratados con este fármaco¹⁰⁰. En la misma línea, el análisis retrospectivo de un ensayo clínico multicéntrico que comparaba el efecto a largo plazo del tratamiento con carvedilol (dosis: 6,25-12,5 mg; 49% con ascitis) frente a LEB (53% con ascitis) mostró una mayor supervivencia en los pacientes tratados con carvedilol (7,8 vs. 4,2 años)¹⁰¹.

En caso de hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o insuficiencia renal aguda, los BBNS deben suspenderse o reducir su dosis

A medida que la cirrosis avanza, los mecanismos cardíacos compensatorios ayudan a mantener la perfusión renal en los pacientes con ascitis sensible a diuréticos. Sin embargo, cuando la ascitis es refractaria, estos mecanismos cardíacos ya no pueden compensar el empeoramiento de la vasodilatación arterial, lo que conduce a una reducción en la perfusión de los órganos¹⁰². Los BBNS debido a su efecto inotrópico negativo pueden perturbar el frágil equilibrio cardiodinámico y perjudicar la perfusión renal, por lo que se aconseja una revisión cuidadosa de la dosis en estos pacientes. De acuerdo con los resultados de un estudio realizado en pacientes con ascitis respondedora y refractaria a diuréticos tratados con BBNS¹⁰³, la conferencia de consenso de Baveno VII recomendó que en pacientes con hipotensión arterial persistente (presión arterial media < 65 mmHg o presión arterial sistólica < 90 mmHg) o con síndrome hepatorenal, se deben suspender los BBNS y reintroducirlos a dosis más bajas con un control cuidadoso. Así mismo, en situaciones de infección grave, como la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), también se ha sugerido que mantener el tratamiento con BBNS puede aumentar el riesgo de síndrome hepatorenal y de muerte¹⁰⁴. Además, en los pacientes descompensados en lista de trasplante, el tratamiento con BBNS se ha asociado con un mayor riesgo de daño renal agudo¹⁰⁵, principalmente en aquellos pacientes con ascitis e insuficiencia renal previa¹⁰⁶, o con peor función hepática (Child-Pugh C)¹⁰⁷. Sin embargo, en los pacientes en lista de trasplante, el uso de BBNS se ha asociado con una mejor supervivencia a corto plazo. Por tanto, se puede sugerir que la utilización de BBNS en esta población (con infección, hipotensión o daño renal agudo) debe adaptarse individualmente a las cambiantes circunstancias observadas en estos pacientes y debe reservarse para aquellos que presenten mejor reserva cardíaca y hemodinámica¹⁰⁸.

En los pacientes con ascitis refractaria la utilización de BBNS debe valorarse de forma individualizada

La ascitis refractaria es una descompensación frecuente en los estadios más avanzados de la cirrosis descompensada³⁴. En los pacientes con ascitis refractaria los BBNS bloquean los mecanismos cardíacos compensatorios y favorecen el empeoramiento de la vasodilatación periférica, reduciendo la presión de perfusión renal, lo cual favorece el desarrollo de insuficiencia renal y reduce la supervivencia¹⁰³. Sin embargo, el efecto nocivo se produce cuando los BBNS se

utilizan a dosis altas. Así, en un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico, y en otro de diseño cruzado realizados en los pacientes con ascitis refractaria, se observó que el uso de propranolol a dosis altas (160 mg/día), incrementaba en 2,6 veces el riesgo de mortalidad, con respecto a los pacientes no tratados con BBNS, principalmente por la mayor disfunción circulatoria posparacentesis de gran volumen^{109,110}. En la misma línea, 4 estudios retrospectivos mostraron el posible efecto nocivo del uso de BBNS en diferentes escenarios clínicos como son los pacientes Child-Pugh C¹¹¹, y aquellos con ascitis refractaria¹¹², debido principalmente al riesgo de insuficiencia renal aguda¹⁰⁵. Por tanto, en estos grupos se recomienda suspender los BBNS o reducir su dosis adaptándola a las condiciones individuales de cada paciente.

En contraste, el tratamiento con BBNS a dosis bajas ha demostrado reducir la mortalidad¹¹³ en los pacientes en lista de trasplante hepático. En los pacientes con infecciones como la PBE, los BBNS disminuyen la mortalidad¹¹⁴ o no la aumentan, sobre todo si se mantiene una presión arterial media por encima de 65 mmHg. Así pues, es posible que exista una ventana hemodinámica para mantener los BBNS en estos contextos¹¹⁵. Finalmente, el estudio prospectivo CANONIC demostró que mantener el tratamiento con BBNS en los pacientes con ACLF modifica la respuesta inflamatoria y se asocia a una menor mortalidad¹¹⁶. Por todo ello, en los pacientes con ascitis refractaria, y por tanto con un frágil equilibrio cardiodinámico, se recomienda individualizar el tratamiento.

4. Recompensación e hipertensión portal

El concepto de recompensación requiere que no exista recurrencia de hemorragia, encefalopatía (sin lactulosa/rifaximina) o ascitis (sin diuréticos), junto con la normalización de los parámetros de función hepática durante al menos 12 meses

Existe información cada vez más abundante que respalda el hecho de que un adecuado control de la causa de la enfermedad hepática ejerce un impacto significativo en la evolución natural de la cirrosis. El tratamiento etiológico tiene la capacidad de detener la progresión de la enfermedad y reducir de manera drástica la probabilidad de experimentar futuros episodios de descompensación.

En este sentido, la recompensación hepática se ha definido como la ausencia de episodios de descompensación hepática como hemorragia por varices, encefalopatía hepática (sin lactulosa/rifaximina) o ascitis (sin diuréticos) combinado con la normalización de la función hepática durante un plazo de al menos 12 meses. La posibilidad de recompensación se ha descrito en los pacientes con una abstinencia prolongada del consumo de alcohol o en aquellos con hepatitis vírica en los que se ha conseguido controlar o eliminar el agente etiológico (supresión de la replicación del virus de la hepatitis B en ausencia de coinfección por virus delta; eliminación del VHC con RVS). Esta definición se ha basado en la información disponible de numerosos estudios que han demostrado que parte de los pacientes con cirrosis enólica en lista de espera para trasplante hepático pueden ser retirados de esta por la mejoría de la función hepática^{117,118}. De forma similar, tras la eli-

minación del virus C o la supresión de la replicación del virus B se observa una mejoría relevante de la función hepática con una marcada reducción de la probabilidad de descompensación¹¹⁹⁻¹²³. Aunque el concepto de recompensación se ha definido en el contexto de la enfermedad hepática por consumo de alcohol y en las hepatitis virales, existe información reciente que sugiere que también se puede extender a enfermedades como la esteatosis hepática de origen metabólico¹²⁴. La mejoría de la función hepática, así como la disminución de la probabilidad de descompensación no es universal tras la eliminación del factor etiológico, por lo que se ha establecido un tiempo mínimo de 12 meses antes de poder establecer el diagnóstico de recompensación.

La recompensación clínica no implica necesariamente la resolución de la HPCCS

Estudios hemodinámicos realizados en los pacientes con cirrosis por VHC^{50,51} han demostrado la persistencia de HPCCS tras la RVS en el 50% de los pacientes con un GPVH elevado (≥ 16 mmHg) al inicio del tratamiento. Así, no se debe asumir que tras la eliminación del agente etiológico desaparece de forma universal el riesgo de descompensación a pesar de una mejoría en la función hepática. Sin embargo, en los pacientes en los cuales tras la RVS se consigue obtener un GPVH < 10 mmHg, la probabilidad de descompensación durante el seguimiento es prácticamente nula, siempre y cuando se controlen adecuadamente otros factores que pueden influir en la historia natural de la cirrosis (consumo de tóxicos, síndrome metabólico, etc.).

5. Cuestiones planteadas al panel que no alcanzaron consenso

No existe información suficientemente sólida que permita considerar la encefalopatía mínima como una descompensación de la cirrosis

Los estudios que han evaluado el impacto pronóstico de la encefalopatía hepática mínima presentan una serie de limitaciones^{78,125-136}. En primer lugar, la población incluida en los estudios fue heterogénea con respecto a la edad, etiología, comorbilidades, o el estadio de la cirrosis. Así, en 3 estudios se incluyeron pacientes con encefalopatía hepática oculta (*i. e.*, mínima y grado 1 de la clasificación de West-Haven)^{128,132,133} y la mayoría incluyeron pacientes tanto compensados como descompensados (incluida encefalopatía hepática manifiesta previa). En el único estudio que los analizó por separado, el número de pacientes compensados fue relativamente reducido y un tercio de los pacientes con cirrosis compensada y encefalopatía hepática mínima que progresaron a estadios más avanzados fue por el desarrollo de varices esofágicas y no por eventos de descompensación⁷⁸. En segundo lugar, las pruebas diagnósticas variaron entre los estudios y la metodología estadística para valorar el impacto pronóstico fue heterogénea y mayoritariamente subóptima, realizándose análisis de riesgos competitivos en tan solo 2 estudios^{78,136}. Finalmente, el seguimiento fue generalmente corto (< 14 meses en el 67% de los estudios) para valorar descompensación y/o mortalidad en los pacientes con cirrosis compensada y no todos los

estudios pudieron confirmar su impacto pronóstico^{126,127,132}. Por todo ello, se requiere de nuevos estudios prospectivos para esclarecer el impacto pronóstico de la encefalopatía mínima y determinar si puede considerarse una descompensación de la cirrosis.

La infección bacteriana diferente de la PBE no se considera como una descompensación de la cirrosis

En una cohorte de 1.672 pacientes con cirrosis compensada de origen viral seguidos prospectivamente, se puso de manifiesto que las infecciones bacterianas eran un evento frecuente y que se asociaban a un mayor riesgo de descompensación y de muerte. Sin embargo, no se discernió si este mayor riesgo de mortalidad ocurría una vez el paciente presentaba un evento de descompensación¹³⁷. Dos trabajos recientes han aportado información al respecto. En un análisis anidado del estudio PREDESCI⁴⁵ se confirmó la alta prevalencia de las infecciones bacterianas en la cirrosis compensada y su impacto pronóstico, si bien la mortalidad acontecía una vez desarrollada la fase descompensada¹³⁸. Resultados similares se observaron en un análisis secundario de un estudio bicéntrico prospectivo en el que el desarrollo de infección aislada (i.e. sin descompensación asociada) no se asoció con un incremento en la mortalidad⁷⁹. Estos estudios apoyan que las infecciones bacterianas son un factor desencadenante de descompensación, pero en ausencia de esta no existe información precisa acerca de su impacto sobre la mortalidad y, en consecuencia, no pueden considerarse una forma de descompensación. Existen aún menos datos sobre la prevalencia e impacto de las infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis compensada sin HPCS.

SESIÓN 3. Hemorragia aguda por varices esofagagástricas (tabla 3)

1. Manejo general

Es recomendable que los pacientes con hemorragia aguda por varices (HAV) sean tratados en unidades de cuidados intensivos o en unidades intermedias específicas

Considerando la aún elevada mortalidad de la HAV¹³⁹, diferentes opiniones de expertos indican que el tratamiento de estos pacientes debe llevarse a cabo en unidades dotadas con personal especializado y capacidad para el tratamiento de pacientes críticos^{140,141}.

El objetivo inicial en la HAV es mantener la estabilidad hemodinámica y la permeabilidad de la vía aérea con la finalidad de asegurar la perfusión tisular

El tratamiento inicial de la HAV debe estar encaminado a la estabilización hemodinámica y general del paciente, prestando atención a una cuidadosa monitorización de la presión arterial, de la diuresis y de la saturación de oxígeno^{140,141}. La reposición de volumen debe iniciarse de forma precoz con el objetivo de mantener una presión arterial media > 65 mmHg. Los cristaloides son las soluciones de elección por presentar menos alteraciones de la hemostasia y menos

reacciones anafilácticas. Es esencial proteger la vía aérea, especialmente en pacientes con alteraciones del nivel de consciencia¹⁴².

El objetivo de la transfusión, en ausencia de comorbilidades cardiovasculares, debe ser mantener un valor de hemoglobina entre 7 y 8 g/dl

Diferentes estudios en ratas con hipertensión portal pre-hepática sugirieron, hace casi 40 años, que la transfusión no restrictiva en un modelo de hemorragia experimental aumentaba la presión portal¹⁴³. Posteriormente, un estudio aleatorizado¹⁴⁴ demostró que una política de transfusión restrictiva (umbral de transfusión con hemoglobina de 7 g/dl) mejoraba la supervivencia de los pacientes con hemorragia varicosa. Por otra parte, el GPVH aumentó en los pacientes aleatorizados a recibir una transfusión no restrictiva. Por tanto, en ausencia de comorbilidades cardiovasculares, el umbral de hemoglobina a alcanzar en la HAV debe estar entre 7 y 8 g/dl.

El tratamiento antibiótico forma parte de la terapia de la HAV y hay que adaptarlo al contacto previo del paciente con el medio hospitalario y al patrón de resistencias de cada hospital

Diferentes estudios y metaanálisis han sugerido que la administración precoz de antibióticos en la HAV se asocia a una disminución de la incidencia de infecciones bacterianas durante el episodio y a una menor mortalidad global e inducida por la infección, así como a una menor estancia hospitalaria y a una menor probabilidad de resangrado^{145,146}. Sin embargo, no existe una recomendación universal para determinar el tipo de antibiótico. Un estudio controlado¹⁴⁷ identificó que la administración de ceftriaxona iv (1 g/cada 24h) fue superior a la de norfloxacin en términos de desarrollo de cualquier tipo de infección, infección grave, PBE o bacteriemia. Por otra parte, un reciente estudio observacional retrospectivo¹⁴⁸, sugirió que el impacto beneficioso de la profilaxis antibiótica era nulo en pacientes Child-Pugh A, aunque estos datos requieren validación. Finalmente, la frecuente aparición de infecciones por organismos multirresistentes en pacientes con cirrosis y la importancia de su tratamiento precoz aconsejan adaptar el régimen antibiótico a la prevalencia local de microorganismos resistentes y a las políticas de administración de antibióticos de cada centro⁴⁶.

No existe indicación actual para el uso de factores de coagulación, plasma fresco congelado o plaquetas para el tratamiento de la HAV

La hemostasia en la cirrosis está re-balanceada por la existencia de numerosos cambios pro-hemorrágicos y pro-trombóticos en sus diferentes fases. Por otra parte, los parámetros clásicos de evaluación de la coagulación (INR, especialmente) no reflejan de forma precisa el balance hemostático en el paciente con cirrosis. Además, la causa de la HAV es el aumento de la presión portal y de la tensión de la pared de la variz y no la alteración de la hemostasia.

Un reciente estudio observacional reflejó que la administración de plasma fresco congelado (ajustada por edad,

Tabla 3 Recomendaciones sobre la hemorragia aguda por varices esofagogástricas (sesión 3)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
<i>Manejo general</i>			
¿Los pacientes con HAV deben tratarse en unidades especiales?	Es recomendable que los pacientes con HAV sean tratados en unidades de cuidados intensivos o intermedios.	92%	B, 1
¿Cuál es el objetivo inicial del tratamiento de la HAV?	El objetivo inicial en la HAV es mantener la estabilidad hemodinámica y la permeabilidad de la vía aérea con la finalidad de asegurar la perfusión tisular.	99%	B, 1
¿Cuál es el objetivo de hemoglobina que deben alcanzar los pacientes con HAV?	El objetivo de la transfusión, en ausencia de comorbilidades cardiovasculares, debe ser mantener un valor de hemoglobina entre 7 y 8 g/dl.	96%	A, 1
¿Deben los pacientes con HAV recibir tratamiento antibiótico y cuál es el de elección?	El tratamiento antibiótico forma parte del tratamiento de la HAV y debe ser adaptado al contacto previo del paciente con el medio hospitalario y al patrón de resistencias de cada hospital.	94%	A, 1
¿Está indicado administrar plaquetas o productos hemostáticos de forma sistemática a los pacientes con HAV?	No existe indicación actual para el uso de factores de coagulación, plasma fresco congelado o plaquetas para el tratamiento de la HAV.	82%	A, 1
¿Por qué se recomienda suspender los IBP tras constatar que la hemorragia es por varices?	Considerando su impacto negativo en el riesgo de infección y de encefalopatía, se recomienda suspender los IBP lo antes posible tras el diagnóstico y tratamiento de la HAV, a no ser que haya indicación específica.	90%	A, 1
<i>Tratamiento específico</i>			
¿Es necesario disponer de una prueba de imagen en todos los pacientes con HAV?	En todos los pacientes con HAV se debe disponer precozmente de una técnica de imagen para valorar la anatomía vascular, la presencia de trombosis venosa portal o la existencia de CHC.	100%	D, 1
¿Es recomendable usar sonda nasogástrica de forma sistemática en los pacientes con HAV?	No se recomienda el uso sistemático de sonda nasogástrica en la HAV considerando su impacto en el riesgo de infección respiratoria.	95%	D, 2
¿Cuál es el intervalo de tiempo recomendado para realizar la endoscopia en los pacientes con sospecha de HAV?	La endoscopia diagnóstica y terapéutica debe realizarse preferiblemente por personal experto, capaz de realizar tratamiento endoscópico, dentro de las primeras 12 h del ingreso.	99%	B, 1
¿Es recomendable realizar intubación orotraqueal de forma sistemática en todos los pacientes con HAV?	La intubación antes de la endoscopia está recomendada en pacientes con vómitos o alteración del nivel de consciencia.	96%	D, 1
Una vez intubado el paciente, ¿cuándo hay que proceder a la extubación?	La extubación debe realizarse lo antes posible tras la endoscopia diagnóstica.	95%	D, 2
¿Cuándo debe iniciarse y hasta cuando debe mantenerse el tratamiento farmacológico en la HAV?	Los pacientes con HAV deben recibir tratamiento farmacológico lo antes posible tras la sospecha de HAV, que debe mantenerse hasta el 2-5º día.	94%	A, 1
¿Cuál es el tratamiento endoscópico de elección de los pacientes con HAV?	El tratamiento endoscópico de elección en la HAV es la ligadura endoscópica con bandas.	100%	A, 1

Tabla 3 (continuación)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
¿Cuándo está indicado implantar una prótesis esofágica o realizar un taponamiento esofágico en los pacientes con HAV?	En casos de HAV refractaria se debe implantar una prótesis esofágica o realizar taponamiento esofágico con balón como puente a la realización de TIPS de rescate.	97%	B, 1
<i>Varices fúndicas</i>			
¿Cuál es el tratamiento endoscópico de elección en los pacientes con hemorragia aguda por varices gástricas (cardiofúndicas)?	El tratamiento con cianoacrilato es de elección en los pacientes con varices gástricas aisladas y puede ser útil en varices esofagogástricas que se extienden más allá del cardias.	92%	B, 2
¿Es la embolización de varices gástricas mediante BRTO una alternativa terapéutica en los pacientes con varices gástricas aisladas?	En los pacientes con varices gástricas aisladas o con varices ectópicas, la utilización de BRTO es una alternativa apropiada si existe experiencia en el centro.	85,9%	C, 2
¿Está indicado el tratamiento endoscópico en los pacientes con gastropatía hipertensiva o ectasia antral?	En los pacientes con hemorragia por gastropatía hipertensiva o ectasia antral, el tratamiento endoscópico con argón plasma o ligadura con bandas es una alternativa razonable.	89%	D, 2
¿Es recomendable embolizar las colaterales en los pacientes con varices gástricas o ectópicas que reciben tratamiento con TIPS?	En los pacientes con hemorragia aguda por varices gástricas o ectópicas que reciben tratamiento con TIPS, la embolización de las colaterales es una estrategia razonable.	87%	D, 2
<i>Hemorragia aguda por varices en pacientes con fracaso hepático agudo sobre crónico (ACLF)</i>			
¿La HAV por varices en los pacientes con ACLF tiene peor pronóstico?	La HAV en los pacientes con ACLF comporta un peor pronóstico.	97%	B, 1
¿Está contraindicado el TIPS en los pacientes con HAV y ACLF?	La presencia de ACLF no es una contraindicación para la colocación de TIPS, aunque es precisa una valoración cuidadosa de su posible futilidad.	92%	B, 2
¿Contraindica la existencia de encefalopatía previa la realización de un TIPS en los pacientes con HAV?	La existencia de encefalopatía clínica en los pacientes con HAV no es una contraindicación para la colocación de TIPS, especialmente si no hay historia de episodios previos de encefalopatía.	93%	B, 2
¿Contraindica la sospecha de hepatitis alcohólica grave la realización de un TIPS en pacientes con HAV?	La sospecha de hepatitis alcohólica grave no es una contraindicación formal para la realización de TIPS, aunque es precisa una valoración cuidadosa de su posible futilidad.	87%	B, 2

ACLF: acrónimo del término en inglés, *acute-on-chronic liver failure*, fracaso hepático agudo sobre crónico; BRTO: acrónimo del término en inglés, *balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*, embolización mediante obliteración transvenosa retrógrada con balón de oclusión; CHC: carcinoma hepatocelular; HAV: hemorragia aguda por varices; IBP: inhibidores de la bomba de protones; TIPS: acrónimo del término en inglés, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, derivación portosistémica percutánea intrahepática.

MELD y presencia de CHC) en la HAV se asociaba a un incremento del riesgo de recidiva hemorrágica y a una mayor mortalidad y estancia hospitalaria¹⁴⁹. Además, un reciente metaanálisis indica que la administración de Factor VIIa recombinante, a pesar de mejorar la probabilidad de un evento combinado (definido como control de hemorragia, prevención de la recidiva al 5.º día y mortalidad al 5.º día) en pacientes con HAV en la endoscopia inicial, se asoció a un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales¹⁵⁰. El elevado coste del fármaco también

se ha considerado como un inconveniente relevante para su uso¹⁵¹. Finalmente, un reciente estudio encaminado a evaluar la eficacia del ácido tranexámico en pacientes con hemorragia gastrointestinal no demostró beneficio alguno, ni globalmente ni en el subgrupo de pacientes con HAV. Además, el uso de este fármaco aumentó el riesgo de eventos trombóticos y de crisis convulsivas¹⁵². Por tanto, no existe actualmente indicación para la corrección sistemática de las alteraciones de la coagulación en la HAV.

Considerando su impacto negativo en el riesgo de infección y de encefalopatía, se recomienda suspender los inhibidores de la bomba de protones (IBP) lo antes posible tras el diagnóstico y tratamiento de la HAV, a no ser que haya indicación específica

Los IBP son muy utilizados en numerosos contextos diferentes y, en no pocas ocasiones, sin una indicación precisa. Diferentes estudios han identificado que el uso de IBP aumenta el riesgo de infección bacteriana en pacientes con ascitis¹⁵³, así como el riesgo de encefalopatía hepática y de mortalidad^{154,155}. Además, el uso de IBP impacta negativamente en la historia natural de la PBE, con un mayor riesgo de fracaso renal, encefalopatía grave y mortalidad¹⁵⁶. También el uso crónico de IBP se ha asociado a una mayor incidencia de fracturas en pacientes con cirrosis¹⁵⁷ y a un mayor riesgo de encefalopatía después de la inserción de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS)¹⁵⁸. Por último, un gran estudio observacional retrospectivo¹⁵⁹ indicó que la administración de IBP se asoció de forma dosis/dependiente con un mayor riesgo de infección, descompensación y posiblemente de muerte relacionada con la enfermedad hepática. Sin embargo, en pacientes hospitalizados por hemorragia aguda el uso de IBP tuvo un efecto protector. En definitiva, el uso de IBP en la HAV está justificado en la fase aguda de la hemorragia y solo debe mantenerse a largo plazo en presencia de una indicación admitida para su utilización.

2. Tratamiento específico

En todos los pacientes con HAV se debe disponer precozmente de una técnica de imagen para valorar la anatomía vascular, la presencia de trombosis portal o la existencia de CHC

En los pacientes con HAV no es infrecuente la presencia de cofactores que condicionan la aparición de la hemorragia, su gravedad y su apropiado tratamiento. Entre estos cabe destacar la presencia de trombosis portal o de CHC^{160,161} (con o sin trombosis portal maligna). Además, la posible necesidad de un TIPS en el contexto de la HAV hace necesario disponer de un apropiado mapa vascular que identifique la posibilidad o las posibles dificultades técnicas para la realización del procedimiento. Finalmente, una prueba de imagen axial, tomografía computarizada (TC) preferentemente, puede ser de utilidad en el diagnóstico de otros posibles cofactores que pueden influir en la toma de decisiones⁴⁶ (neoplasias extrahepáticas, patología torácica, etc.).

No se recomienda el uso sistemático de sonda nasogástrica en la HAV considerando su impacto en el riesgo de infección respiratoria

La colocación de una sonda nasogástrica con lavado no predice la presencia de lesiones de alto riesgo que requieran tratamiento endoscópico y además no está exenta de efectos adversos como dolor y epistaxis, a lo que se suma el fallo en la colocación de la sonda hasta en el 34% de los casos⁴⁷ y el incremento en el riesgo de infecciones respiratorias. Además, en un estudio aleatorizado no se observaron dife-

rencias en la probabilidad de resangrado o en la mortalidad por lo que no se recomienda su uso¹⁶².

La endoscopia diagnóstica y terapéutica debe realizarse preferiblemente por personal experto, capaz de realizar tratamiento endoscópico, dentro de las primeras 12 h del ingreso

Dada la alta mortalidad de la HAV es fundamental la disponibilidad de un endoscopista experto en técnicas hemostáticas en todo momento. En un estudio de cohortes se puso de manifiesto que en los pacientes que presentan hematemesis en el momento del ingreso, la realización de la endoscopia a partir de las 12 h del ingreso en el hospital aumentó la probabilidad de resangrado y la mortalidad a las 6 semanas¹⁶³. Otro estudio incluyendo 516 pacientes con hemorragia digestiva (solo 10% con HAV) demostró que la realización de una endoscopia muy precoz (antes de las 6 h) no ofrece beneficio en términos de supervivencia, enfatizando la importancia de una adecuada resucitación y de un manejo médico apropiado antes de la endoscopia. Sin embargo, hay una gran heterogeneidad en la literatura respecto a la definición de los tiempos apropiados para la realización de la endoscopia, lo que dificulta su análisis. Un metaanálisis reciente¹⁶⁴, que incluyó 2.824 pacientes con hemorragia, sugiere que la endoscopia precoz (antes de las 12 h) puede reducir casi a la mitad la mortalidad global de los pacientes cirróticos con HAV. Por tanto, en aquellos casos de HAV con inestabilidad hemodinámica o hematemesis, la endoscopia debe realizarse lo más precozmente posible una vez estabilizado el paciente⁴⁶.

La intubación antes de la endoscopia está recomendada en pacientes con vómitos o alteración del nivel de consciencia

La intubación rutinaria antes de la endoscopia diagnóstica no se recomienda en pacientes con hemorragia digestiva. Distintos metaanálisis muestran que la intubación profiláctica antes de la endoscopia, en todos los pacientes con hemorragia digestiva alta, podría asociarse con mayor riesgo de aspiración y neumonía, mayor estancia hospitalaria y potencialmente, mayor mortalidad^{165,166}, con similares resultados en pacientes con HAV¹⁶⁷. Sin embargo, los pacientes con hematemesis, agitación o encefalopatía hepática tienen un riesgo elevado de broncoaspiración, por lo que se debe considerar la intubación profiláctica en estos casos, antes de realizar la endoscopia, para asegurar la protección de la vía aérea^{46,47}.

La extubación debe realizarse lo antes posible tras la endoscopia diagnóstica

La manipulación de la vía aérea es un factor de riesgo de infección respiratoria, en el contexto de la HAV¹⁶⁸, por lo que es aconsejable la extubación precoz, si la situación clínica del paciente lo permite^{46,47}.

Los pacientes con HAV deben recibir tratamiento farmacológico lo antes posible tras la sospecha de HAV, que debe mantenerse hasta el 2-5.º día

El inicio de fármacos vasoconstrictores antes de la endoscopia disminuye la incidencia de sangrado activo durante

esta y facilita el tratamiento endoscópico^{169,170}. En un metaanálisis, que incluyó 30 estudios y 3.111 pacientes con HAV, se demuestra que los pacientes que recibieron tratamiento vasoconstrictor precozmente tuvieron menor mortalidad (de todas las causas), menos necesidades transfusionales, mejoría en el control del sangrado y menor estancia hospitalaria¹⁷¹. Los fármacos de elección en la HAV son somatostatina, terlipresina y octreótido, sin diferencias en términos de mortalidad, seguridad o tasa de resangrado^{172,173}, si bien la somatostatina y el octreótido tienen menos efectos adversos. Algunos estudios indican que una duración más breve del tratamiento (2-3 días) podría no influir en la tasa de recidiva^{174,175}; sin embargo, la limitación en el tamaño de la muestra y la no utilización de factores predictivos de mal pronóstico para orientar la decisión dificulta la extrapolación de una recomendación. En situaciones específicas, como en pacientes con una función hepática óptima y sin factores de riesgo de recidiva, podría considerarse la posibilidad de emplear regímenes más cortos, a la espera de datos definitivos^{176,177}.

El tratamiento endoscópico de elección en la HAV es la LEB

La LEB ha demostrado ser superior a la escleroterapia en el control inicial de la HAV (90%), disminuyendo además a la mitad la probabilidad de resangrado con menos efectos adversos y menor mortalidad^{178,179}. No se ha encontrado beneficio de la terapia endoscópica combinada de LEB con esclerosis¹⁸⁰. La asociación de fármacos vasoconstrictores y LEB ha demostrado superioridad en cuanto a eficacia, seguridad y mortalidad en el tratamiento de la HAV (control del episodio agudo 90%, prevención de recidiva precoz 80%) y es por tanto el tratamiento de elección en pacientes con HAV.

En los casos de HAV refractaria se debe implantar una prótesis esofágica o realizar taponamiento esofágico con balón como puente a la realización de TIPS de rescate

A pesar de un adecuado tratamiento de la HAV, hasta un 15% de los pacientes presentan recidiva precoz de la hemorragia, siendo preciso en muchas ocasiones realizar un tratamiento hemostático puente hasta la realización de un TIPS de rescate. Lo mismo ocurre en casos de hemorragia masiva. En estas circunstancias, tanto la colocación de una prótesis esofágica como el taponamiento esofágico con balón son opciones adecuadas. Solo existe un estudio aleatorizado y controlado que compare ambas alternativas¹⁸¹; en este estudio, las prótesis esofágicas demostraron ser superiores en el control de la hemorragia con menor necesidad transfusional y menos efectos adversos. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la supervivencia a las 6 semanas y, además, en un 25% de las prótesis migraron. Además, existe un beneficio en lo que respecta al tiempo de inserción ya que los balones de taponamiento deben deshincharse a las 24 h de su inserción mientras que la prótesis puede mantenerse in situ sin disminuir su eficacia hasta 7-14 días, hecho que puede ser importante en pacientes con contraindicación temporal para la colocación de TIPS (*i. e.*, infección activa). En una reciente revisión sistemática y metaanálisis que compara

ambas alternativas se corroboran estos resultados, proponiéndose las prótesis esofágicas como una opción igualmente eficaz que el taponamiento, pero más segura¹⁸².

3. Varices fúndicas

El tratamiento con cianoacrilato es de elección en pacientes con varices gástricas aisladas y puede ser útil en varices esofagogástricas que se extienden más allá del cardias

Las varices gástricas se clasifican de acuerdo con la clasificación de Sarin et al., la cual las divide en varices localizadas en la unión esofagogástrica y varices gástricas aisladas o cardiofúndicas¹⁸³. El tratamiento endoscópico de la HAV gástricas aisladas se realiza con inyección de cianoacrilato. Diferentes revisiones sistemáticas con metaanálisis han evaluado la eficacia de la inyección de cianoacrilato demostrando que esta técnica es superior en términos de eficacia y seguridad y, por tanto, es de primera elección¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

La embolización mediante obliteración transvenosa retrógrada (*balloonoccluded retrograde transvenous obliteration* [BRTO]) es una alternativa al tratamiento endoscópico o al TIPS en pacientes con varices gástricas o ectópicas. La experiencia en nuestro medio es limitada, sin embargo, es una alternativa apropiada en centros con experiencia^{187,188}. Con esta técnica se realiza la oclusión del flujo sanguíneo mediante un catéter con balón que permite la instilación de un esclerosante proximalmente al punto de oclusión. Las tasas de éxito de BRTO y TIPS para el control de sangrado son similares. Sin embargo, con la BRTO hay una menor probabilidad de desarrollar de encefalopatía hepática¹⁸⁹, aunque puede empeorar la hipertensión portal y agravar las varices esofágicas y/o la ascitis estos datos requieren ser confirmados en estudios adicionales.

En los pacientes con hemorragia por gastropatía hipertensiva o ectasia antral, el tratamiento endoscópico con argón plasma, ligadura u otros métodos es una alternativa razonable

El tratamiento inicial de la gastropatía por hipertensión portal son los BBNS. En los pacientes que sangran por gastropatía a pesar del tratamiento médico, se puede considerar el tratamiento endoscópico, aunque los datos son limitados. Algunos estudios indican que en este subgrupo de pacientes el tratamiento endoscópico con argón plasma puede reducir los requerimientos transfusionales^{190,191}. El tratamiento de elección de los pacientes con ectasia vascular antral y sangrado o anemia crónica es el endoscópico. El abordaje inicial se realiza con argón plasma, aunque las tasas de recurrencia son altas por lo que los pacientes requieren varias sesiones¹⁹². Para aquellos pacientes sin una buena respuesta al argón se recomienda la LEB del antro. Una revisión sistemática con metaanálisis demostró que los pacientes tratados con ligadura tuvieron requisitos de transfusión posprocedimiento significativamente menores que aquellos tratados con argón plasma; además la LEB se asoció a un menor número de sesiones endoscópicas y menos transfusiones a largo plazo¹⁹³.

En los pacientes con HAV gástricas o ectópicas que reciben tratamiento con TIPS, la embolización de las colaterales es una estrategia razonable

Los pacientes que reciben un TIPS para el tratamiento de la hemorragia por varices gástricas tienen una probabilidad de re-sangrado de hasta un 15%¹⁹⁴. El TIPS se puede combinar con la embolización del lecho colateral para controlar el sangrado o reducir el riesgo de sangrado varicoso recurrente por varices gástricas o ectópicas (principalmente varices aisladas grandes), particularmente en los casos en los que, a pesar de una disminución en el GPP, el flujo portal permanece desviado hacia las colaterales¹⁹⁵. Hay estudios con pocos pacientes que sugieren que el tratamiento combinado mejora la erradicación de las varices gástricas con una menor probabilidad de resangrado, aunque sin beneficio en la supervivencia^{195,196}.

4. Hemorragia digestiva en los pacientes con fracaso hepático agudo sobre crónico

La HAV en los pacientes con ACLF comporta un peor pronóstico

A pesar de los grandes avances logrados en la prevención y el tratamiento de la hemorragia digestiva por hipertensión portal, esta continúa siendo una de las complicaciones con mayor mortalidad en los pacientes con cirrosis¹⁹⁷. La presencia de ACLF aumenta el riesgo de resangrado y disminuye la supervivencia¹⁹⁸.

La presencia de ACLF no es una contraindicación para la colocación de TIPS, aunque es precisa una valoración cuidadosa de su posible futilidad

En el contexto de la HAV y ACLF, la colocación de un TIPS, tanto de rescate como preventivo, se asocia a un mejor control de la hemorragia y a una disminución de la mortalidad^{199,200}. No obstante, la información publicada a este respecto en los pacientes que presentan 3 o más fallos de órgano (ACLF 3) es limitada. Los estudios publicados hasta la fecha no han conseguido establecer unos criterios de futilidad específicos en esta situación y, por tanto, el conocimiento sobre el beneficio del TIPS en este subgrupo de pacientes más graves es insuficiente^{201,202}. En estos casos se debe sopesar de forma individualizada el riesgo/beneficio de la colocación del TIPS.

La existencia de EH clínica en los pacientes con HAV no es una contraindicación para la colocación de TIPS, especialmente si no hay historia de episodios previos de EH

La presencia de EH es frecuente en el contexto de la HAV. En particular, los pacientes con un alto riesgo de resangrado (Child-Pugh C 10-13 o Child-Pugh B con sangrado activo en el momento de la endoscopia) presentan una mayor prevalencia de EH al ingreso en comparación con los pacientes de bajo riesgo (39,2 vs. 10,6%)²⁰³. Por otra parte, la aparición de EH clínica o el empeoramiento de la EH mínima tras la colocación de un TIPS es también un evento frecuente, pudiendo aparecer hasta en el 35% de los pacientes que reciben un TIPS preventivo^{204,205}. Por este motivo, el riesgo-beneficio de

esta intervención en los pacientes con hemorragia digestiva y antecedentes de EH, o con EH en el momento del ingreso ha sido objeto de debate. Estudios recientes, han demostrado que la colocación de un TIPS precoz aumenta la supervivencia al año sin aumentar el riesgo de EH²⁰³⁻²⁰⁵. Además, actualmente se dispone de diversas medidas de prevención y tratamiento de la EH en este contexto que han demostrado eficacia, como la utilización de TIPS cubiertos²⁰⁶ o de diámetro reducido (8 vs. 10 mm)²⁰⁷ y la administración de lactulosa y/o rifaximina profiláctica^{208,209}.

La sospecha de hepatitis alcohólica grave no es una contraindicación formal para la realización de TIPS, aunque es precisa una valoración cuidadosa de su posible futilidad

Hasta la fecha no se ha analizado específicamente el impacto de la hepatitis alcohólica grave en los pacientes que reciben un TIPS por HAV. No obstante, sí se ha demostrado que otras variables como la puntuación MELD, el Child-Pugh, la edad, o el lactato sérico entre otros factores, son útiles para predecir la supervivencia tras la colocación de un TIPS^{202,210-212}. En ninguno de estos estudios, el consumo de alcohol resultó ser un factor determinante del riesgo de resangrado o la mortalidad. Por tanto, la hepatitis aguda alcohólica no debe considerarse a priori una contraindicación para la colocación de un TIPS, cuya pertinencia debe establecerse por los criterios vigentes en las guías de práctica clínica al margen de la etiología de la cirrosis o del origen de la descompensación.

SESIÓN 4. Otras complicaciones de la hipertensión portal (tabla 4)

1. Encefalopatía hepática

La rifaximina está indicada en la profilaxis secundaria de la EH después de un segundo episodio de EH clínica que ocurre dentro de los primeros 6 meses del episodio inicial

La rifaximina disminuyó el riesgo de recurrencia de EH en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con cirrosis que habían tenido un episodio previo en los últimos 6 meses. En comparación con el grupo placebo, el grupo tratado con rifaximina presentó menos episodios de EH (22 vs. 45%) y de hospitalización (13,6 vs. 22,6%)²¹³. En este estudio, el 90% de los pacientes incluidos estaban en tratamiento concomitante con lactulosa, lo que hace que en práctica clínica sea conveniente asociar ambos fármacos. Este efecto beneficioso del tratamiento combinado se confirmó en un metaanálisis²¹⁴.

Los disacáridos no absorbibles son el tratamiento de elección de la EH aguda

Los disacáridos no absorbibles, como la lactulosa, suponen un tratamiento de primera línea para la EH. Su eficacia se basa en su capacidad para reducir la producción intestinal y absorción del amonio, gracias a sus efectos como laxante, inhibidor de la actividad de la glutaminasa intestinal y modulador de la microbiota intestinal²¹⁵. Son múltiples los estudios, incluyendo ensayos clínicos, que han mostrado

Tabla 4 Recomendaciones sobre otras complicaciones de la hipertensión portal (sesión 4)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
<i>Encefalopatía hepática</i>			
¿Cuál es la terapia de elección de la profilaxis secundaria de la EH?	La rifaximina está indicada en la profilaxis secundaria de la EH después de un segundo episodio de EH clínica que ocurre dentro de los primeros 6 meses del episodio inicial.	93%	A, 1
¿Cuál es el tratamiento de elección del episodio agudo de EH?	Los disacáridos no absorbibles son el tratamiento de elección de la EH aguda.	97%	A, 1
¿Es recomendable usar rifaximina para prevenir la EH en los pacientes a los que se va a implantar un TIPS?	La rifaximina está indicada en la profilaxis de la EH asociada al TIPS en los pacientes con antecedentes de EH clínica.	93%	B, 1
<i>Profilaxis de las infecciones bacterianas</i>			
¿Es la rifaximina una opción en la profilaxis de la PBE?	No se recomienda utilizar la rifaximina como alternativa al norfloxacino en la profilaxis de la PBE.	83%	B, 1
¿Cuál es la terapia de elección para prevenir la recurrencia de la PBE?	La profilaxis secundaria con norfloxacino está indicada en todos los pacientes con PBE previa, independientemente de estar colonizados o con antecedentes de infección por bacterias multirresistentes.	80%	B, 2
¿En qué situaciones está indicada la profilaxis primaria de la PBE?	La profilaxis primaria de la PBE está indicada en los pacientes con cirrosis y alto riesgo de PBE, hemorragia digestiva; proteínas en líquido ascítico < 1,5 g/dl con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh $\geq$ B9, bilirrubina $\geq$ 3 mg/dl) o insuficiencia renal (creatinina $\geq$ 1,2 mg/dl o BUN $\geq$ 25 mg/dl o hiponatremia $\leq$ 130 mEq/l).	92%	A, 1
¿Cuándo está indicado interrumpir la profilaxis de la PBE?	Se puede interrumpir la profilaxis de la PBE si desaparece la ascitis sin necesidad de diuréticos.	82%	B, 1
<i>Ascitis recurrente y refractaria</i>			
¿Existen diferencias entre la ascitis refractaria y la recurrente?	La ascitis recurrente constituye una entidad diferenciada de la ascitis respondedora a tratamiento diurético o ascitis no complicada y también de la ascitis refractaria, siendo su pronóstico a medio y largo plazo diferente de ambas.	89%	C, 1
¿Está indicado el tratamiento a corto plazo con albúmina en infecciones bacterianas diferentes a la PBE?	No se recomienda el tratamiento con albúmina en los pacientes con cirrosis y con infecciones bacterianas distintas a la PBE.	82%	B, 1
<i>Trombosis venosa portal en la cirrosis</i>			
¿Cuándo está indicado anticoagular a un paciente con cirrosis y TVP?	La anticoagulación está indicada en todo paciente con cirrosis y TVP reciente (< 6 meses) completa o parcialmente oclusiva (> 50%), especialmente en los candidatos o en lista de espera de trasplante hepático o en aquellos con trombosis sintomática.	97%	B, 1
¿Durante cuánto tiempo debe mantenerse la anticoagulación en un paciente con cirrosis y TVP?	La anticoagulación debe mantenerse durante al menos 6 meses para lograr la recanalización. Una vez recanalizada la vena porta se recomienda mantener la anticoagulación en los pacientes candidatos o en lista de espera de trasplante o en aquellos que tuvieron síntomas de isquemia intestinal durante el episodio agudo.	98%	B, 1

Tabla 4 (continuación)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
¿Está indicado implantar un TIPS en los pacientes con cirrosis y TVP?	El TIPS es una opción para recanalizar la vena porta en los pacientes con TVP, especialmente en aquellos que presentan complicaciones de la hipertensión portal.	83,3%	B, 1
¿Está indicado anticoagular a los pacientes con cirrosis y TVP que sean candidatos a trasplante hepático?	La anticoagulación está indicada en todos los pacientes candidatos o en lista de espera de trasplante independientemente de la gravedad o extensión de la trombosis.	80%	B, 1
Hidrotórax hepático refractario			
¿Está indicado implantar un TIPS en los pacientes con cirrosis e hidrotórax refractario?	En los pacientes con hidrotórax hepático refractario se puede considerar realizar TIPS de forma individualizada.	90%	C,1
¿Son los pacientes con hidrotórax hepático refractario candidatos a trasplante hepático?	El pronóstico de los pacientes con hidrotórax hepático es peor de lo que indica el MELD y deben evaluarse para trasplante hepático.	89%	C,2
Cuestiones planteadas al panel no alcanzaron consenso (< 80%)			
¿Es la combinación de lactulosa y rifaximina más eficaz que la monoterapia para tratar el episodio agudo de EH?	La combinación de lactulosa y rifaximina es más eficaz que la monoterapia para revertir el episodio agudo de EH.	56%	
¿Cuál es el tratamiento de elección de la EH mínima?	El tratamiento de la EH mínima debe basarse en la lactulosa, mientras que la rifaximina hay que añadirla valorando individualmente cada caso.	73%	
¿Está indicada la administración a largo plazo de albúmina en el tratamiento de la ascitis recurrente?	La administración a largo plazo de albúmina constituye una opción prometedora para el tratamiento crónico de la ascitis recurrente, pero son necesarios más estudios antes de establecer esta indicación.	52%	
¿Está indicado utilizar anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) en los pacientes con cirrosis y TVP?	Los DOAC tienen una eficacia similar, o incluso superior, a la heparina de bajo peso molecular y a los antagonistas de vitamina K para recanalizar la TVP en la cirrosis. Además, los DOAC poseen mejor perfil de seguridad que los antagonistas de vitamina K. No se recomienda el uso de DOAC en pacientes Child-Pugh C o con deterioro de la función renal.	75%	

DOAC: acrónimo del término en inglés, *direct oral anticoagulants*, anticoagulantes orales de acción directa; EH: encefalopatía hepática; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; TVP: trombosis venosa portal; TIPS: acrónimo del término en inglés, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, derivación portosistémica percutánea intrahepática.

la efectividad de la lactulosa en el tratamiento de un episodio agudo de EH. Se ha demostrado una mejoría del episodio agudo en el 75% de los pacientes que recibieron enemas de lactulosa frente a un 20% de aquellos tratados con enemas no acidificantes²¹⁶. Además, un metaanálisis mostró que el tratamiento con lactulosa reduce la mortalidad asociada al episodio agudo²¹⁷. La vía de administración, oral o rectal en enemas, debe individualizarse en función del estado del paciente.

La rifaximina está indicada en la profilaxis de la EH asociada al TIPS en pacientes con antecedentes de EH clínica

El TIPS conlleva un aumento del riesgo de EH (entre un 35 y un 50%)²¹⁸ especialmente en los pacientes con episodios previos y con reducción del GPP por debajo de 5 mmHg tras

el procedimiento^{207,219}. Un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 197 pacientes a los que se implantó electivamente un TIPS recubierto demostró que la rifaximina (600 mg/12 h) desde 14 días antes y hasta 6 meses después de la colocación del TIPS reducía la probabilidad de EH posprocedimiento con respecto al placebo (34 vs. 53%)²⁰⁹. Un análisis *post-hoc* de este estudio mostró que el mayor beneficio se obtenía en pacientes con un episodio previo de EH (n = 24, rifaximina 33,3 vs. placebo 83%) frente a aquellos sin este antecedente (n = 162, rifaximina 35,5 vs. placebo 51%). Por el momento, carecemos de datos sólidos que justifiquen el beneficio de la rifaximina más allá de 6 meses tras el TIPS. Previamente, en 2005, se había evaluado el papel de la rifaximina en este escenario con resultados negativos, probablemente por el bajo tamaño muestral (n = 75), la utilización de TIPS no cubiertos y el corto seguimiento de los pacientes (un mes)²¹⁹.

2. Profilaxis de las infecciones bacterianas

No se recomienda utilizar la rifaximina como alternativa al norfloxacin en la profilaxis de la PBE

Estudios retrospectivos han sugerido que la rifaximina pudiera asociarse con una menor incidencia de PBE y otras complicaciones de la cirrosis^{220,221}. Sin embargo, estos hallazgos no se han confirmado en un estudio observacional prospectivo²²⁰. Por otra parte, existen pocos ensayos aleatorizados que hayan comparado la eficacia de la rifaximina frente al norfloxacin y estos, a pesar de tener resultados positivos, tienen limitaciones metodológicas^{222,223}. Por último, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis tampoco aportan información de calidad que sustente el uso de la rifaximina como alternativa en la profilaxis secundaria de la PBE^{224,225}.

La profilaxis secundaria con norfloxacin está indicada en todos los pacientes con PBE previa, independientemente de estar colonizados o con antecedentes de infección por bacterias multirresistentes

En los últimos años ha aumentado la prevalencia de PBE por bacterias grampositivas, resistentes a quinolonas y a múltiples fármacos^{30,226}. Sin embargo, en un estudio reciente el uso de norfloxacin no se asoció con una mayor prevalencia de bacterias multirresistentes²²⁷ y tampoco cuando se evaluó su uso en diferentes áreas geográficas²²⁶. La recurrencia de la PBE tras un primer episodio alcanza el 70%²²⁸, que se reduce al 20% con norfloxacin (400 mg/día)²²⁹. No existe información suficiente que identifique grupos de riesgo de recurrencia por lo que se recomienda la profilaxis universal.

La profilaxis primaria de la PBE está indicada en los pacientes con cirrosis y alto riesgo de PBE: hemorragia digestiva, proteínas en líquido ascítico < 1,5 g/dl con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh ≥ B9, bilirrubina ≥ 3 mg/dl) o insuficiencia renal (creatinina ≥ 1,2 mg/dl o BUN ≥ 25 mg/dl o hiponatremia ≤ 130 mEq/l)

En los pacientes con cirrosis hepática descompensada las infecciones bacterianas se relacionan de forma significativa con mayor proporción de fallo renal agudo, EH y mortalidad²³⁰⁻²³³, lo que hace recomendable emplear estrategias dirigidas a su prevención. Sin embargo, el uso generalizado de antibióticos puede condicionar un aumento de las infecciones por bacterias multirresistentes por lo que es preciso seleccionar a los individuos con mayor riesgo que se beneficiarán más de la profilaxis primaria. El beneficio de la profilaxis antibiótica en la hemorragia digestiva en la cirrosis está bien establecido, pues reduce las infecciones bacterianas, el resangrado y la mortalidad¹⁴⁶. Se recomienda el uso de norfloxacin (400 mg/12 h vía oral) o ceftriaxona (1 g/24 h vía iv), este último en pacientes con cirrosis avanzada (ascitis, malnutrición grave, EH o bilirrubina > 3 g/dl)¹⁴⁷. La profilaxis está también indicada en los pacientes con cirrosis Child-Pugh A pues, aunque el riesgo de infección en este grupo es bajo, la evidencia disponible es todavía escasa para prescindir de la profilaxis¹⁴⁸. La concentración baja (< 1,5 g/dl) de proteínas totales en el líquido ascítico es un factor de riesgo de PBE^{234,235}. Sin embargo,

la información reciente cuestiona recomendar la profilaxis primaria a todos los pacientes con cirrosis y bajo contenido proteico en líquido ascítico^{236,237}, limitándola solo a aquellos con mayor insuficiencia hepática (Child-Pugh ≥ B9, bilirrubina ≥ 3 mg/dl) o insuficiencia renal (creatinina ≥ 1,2 mg/dl o BUN ≥ 25 mg/dl o hiponatremia ≤ 130 mEq/l) en los que el norfloxacin reduce el riesgo de PBE y de síndrome hepatorenal y aumenta la supervivencia²³⁸. En todo caso, teniendo en cuenta los cambios epidemiológicos de los últimos años la profilaxis siempre debe ajustarse al patrón de resistencias local²³⁹.

Se puede interrumpir la profilaxis de la PBE si desaparece la ascitis sin necesidad de diuréticos

Considerando las discrepancias en los efectos del norfloxacin en pacientes con cirrosis y aunque no se ha evaluado específicamente, se recomienda interrumpir su administración si se resuelve la ascitis en los pacientes en los que se indicó como profilaxis de la PBE.

3. Ascitis recurrente y refractaria

La ascitis recurrente constituye una entidad diferenciada de la ascitis respondedora a tratamiento diurético o ascitis no complicada y también de la ascitis refractaria, siendo su pronóstico a medio y largo plazo diferente de ambas

La ascitis recurrente es aquella que responde parcialmente al tratamiento diurético y requiere de paracentesis de gran volumen ocasionales, en concreto al menos 3 en un año²⁴⁰. La ascitis recurrente tiene al año un pronóstico semejante al de la respondedora a diuréticos, pero mejor que la refractaria⁶⁰.

No se recomienda el tratamiento con albúmina en pacientes con cirrosis y con infecciones bacterianas distintas a la PBE

El posible beneficio de la albúmina en pacientes con cirrosis hepática e infecciones bacterianas diferentes de la PBE ha sido estudiado en 3 ensayos clínicos, que incluyeron enfermos con diferente gravedad de la cirrosis y de la infección²⁴¹⁻²⁴³. El uso de albúmina no se asoció en ninguno de ellos a un beneficio en la supervivencia, en uno mejoró significativamente la función renal y en todos causó un mayor número de episodios de edema agudo de pulmón. En la actualidad no se recomienda el uso a corto plazo de albúmina asociado a la antibioterapia para el tratamiento de infecciones bacterianas diferentes de la PBE²⁴⁴.

4. Trombosis venosa portal en la cirrosis

La anticoagulación está indicada en todo paciente con cirrosis y trombosis venosa portal (TVP) reciente (< 6 meses) completa o parcialmente oclusiva (> 50%), especialmente en los candidatos o en lista de espera de trasplante hepático o en aquellos con trombosis sintomática

La finalidad de la anticoagulación en pacientes con cirrosis y TVP es recanalizar el eje venoso portal y evitar la

progresión del trombo. La información disponible sobre la eficacia de la anticoagulación en este contexto es débil, pues se basa en metaanálisis de datos agregados, el último incluyendo 33 estudios y 1.696 pacientes, y uno de datos individuales de cohortes de pacientes con cirrosis y TVP tratados con anticoagulantes tradicionales^{245,246}. Basándonos en esta información, la anticoagulación multiplica por 2,6 la tasa de recanalización de la vena porta, desde el 21,3% en el grupo de no anticoagulados al 56,5%, y la de recanalización completa del 18,3 al 48,8%. La anticoagulación para tratar la TVP está indicada en todo paciente con cirrosis y trombosis reciente (<6 m), completa o parcialmente oclusiva (>50%), especialmente en candidatos o en lista de espera de trasplante o en aquellos con trombosis sintomática, en los que además suele estar afectada la vena mesentérica superior. Una vez tomada la decisión, hay que iniciar cuanto antes el tratamiento anticoagulante, pues su eficacia disminuye si se demora más de 6 meses desde el diagnóstico. Otros factores que restan eficacia a la anticoagulación son la trombosis completa, la que afecta a la vena mesentérica superior o la que ocurre en el paciente con cirrosis descompensada (Child-Pugh B/C)^{245,247-249}. La decisión de anticoagular a pacientes con TVP mínimamente oclusiva (<50%) debe ser valorada individualmente, siendo más razonable iniciar la anticoagulación en pacientes con TVP y que sean candidatos o estén en lista de espera de trasplante o bien en aquellos con una trombosis mínimamente oclusiva y de la que se documenta progresión.

La anticoagulación debe mantenerse durante al menos 6 meses para lograr la recanalización. Una vez recanalizada la vena porta se recomienda mantener la anticoagulación en pacientes candidatos o en lista de espera de trasplante o en aquellos que tuvieron síntomas de isquemia intestinal durante el episodio agudo

En la mayoría de los pacientes la recanalización portal se produce durante los primeros 5 meses tras el inicio del tratamiento anticoagulante, por lo que se considera que este ha de tener una duración mínima de 6 meses²⁴⁹⁻²⁵¹. Alcanzada la recanalización es conveniente mantener la anticoagulación durante al menos 6 meses más. La decisión de continuarla posteriormente depende del balance entre las consecuencias de una posible retrombosis y el riesgo mayor de sangrado que entraña toda anticoagulación. La retrombosis ocurre en el 46,7% de los pacientes al suspender la anticoagulación²⁴⁵, y en muchos casos lo hace tan precozmente como en los primeros 5 meses^{248,249}. Considerando el riesgo potencial de una retrombosis, se recomienda continuar la anticoagulación más allá de la recanalización en pacientes candidatos o en lista de espera de trasplante o en aquellos en los que la TVP fue sintomática. Por otra parte, hay que monitorizar estrechamente la permeabilidad portal en los pacientes a los que se suspende la anticoagulación, teniendo en cuenta la alta probabilidad de que acontezca una retrombosis.

El TIPS es una opción para recanalizar la vena porta en pacientes con TVP, especialmente en aquellos que presentan complicaciones de la hipertensión portal

El TIPS realizado en centros especializados permite recanalizar la TVP en un 85 al 100% de los casos²⁵²⁻²⁵⁴. Es importante destacar que en todos los estudios que han evaluado la eficacia y factibilidad del TIPS en los pacientes con TVP, la indicación de implantar TIPS se hizo porque los pacientes presentaban complicaciones de la hipertensión portal refractarias al tratamiento estándar en los que la presencia concomitante de una TVP podría agravar. El TIPS por tanto se considera como tratamiento de elección en pacientes con TVP con complicaciones refractarias de la hipertensión portal. También puede considerarse, individualizando cuidadosamente cada caso, cuando la trombosis progresa a pesar de anticoagulación o cuando esta está contraindicada.

La anticoagulación está indicada en todos los pacientes candidatos o en lista de espera de trasplante independientemente de la gravedad o extensión de la TVP

La TVP, sobre todo cuando es completa, puede ser particularmente nociva ante un trasplante hepático, pues entraña mayores dificultades técnicas y tiempos de isquemia, mermando la supervivencia^{255,256} especialmente en los casos en los que no se logra realizar una anastomosis fisiológica²⁵⁷. Por tanto, se recomienda anticoagular a todos los pacientes con TVP que se están evaluando para trasplante o están ya en lista de espera, independientemente de la gravedad o extensión de la trombosis.

5. Hidrotórax hepático refractario

En pacientes con hidrotórax hepático refractario se puede considerar realizar TIPS de forma individualizada

El desarrollo de hidrotórax hepático se asocia a un peor pronóstico de la cirrosis. Los pacientes con hidrotórax hepático que, pese al tratamiento médico optimizado requieren toracocentesis frecuentes o presentan sintomatología relevante, pueden beneficiarse de la colocación de un TIPS, que logra algún grado de mejoría en aproximadamente el 70% de estos pacientes^{258,259}. Los predictores de una peor respuesta al TIPS son similares a los descritos en la ascitis refractaria, e incluyen la mayor edad, la gravedad de la cirrosis y la insuficiencia renal²⁵⁸. Estos parámetros pueden ayudar a seleccionar a los pacientes con hidrotórax hepático refractario, que más pueden beneficiarse de un TIPS.

El pronóstico de los pacientes con hidrotórax hepático es peor de lo que indica el MELD y deben evaluarse para trasplante hepático

El hidrotórax hepático asocia en estudios retrospectivos y unicéntricos con un peor pronóstico comparado con los pacientes con cirrosis descompensada o con ascitis refractaria, identificándose como un factor independiente de mortalidad^{260,261}. También se ha sugerido que el MELD es un

mal predictor de mortalidad en estos pacientes^{262,263}. Dado que el desarrollo de hidrotórax hepático es una complicación de la cirrosis avanzada, estos pacientes deben valorarse para trasplante hepático.

6. Cuestiones planteadas al panel que alcanzaron bajo consenso

La combinación de lactulosa y rifaximina es más eficaz que la monoterapia para revertir el episodio agudo de EH

En un ensayo clínico aleatorizado comparando rifaximina (1.200 mg/24 h) y lactulosa (n=63) frente a monoterapia con lactulosa (n=57), la combinación de ambos aumentó la reversibilidad del episodio agudo de EH (76 vs. 50%) y redujo la estancia hospitalaria (5,8 vs. 8,2 días) y la mortalidad (24 vs. 49%)²⁶⁴. Como punto relevante, hay que destacar la gravedad de los pacientes incluidos en este estudio, que presentaban un MELD medio de 24 y EH grado IV en la mitad de los casos. Este resultado ha sido refrendado en un metaanálisis que incluyó 7 estudios, en el que se observó que la combinación de rifaximina y lactulosa era superior a la monoterapia con lactulosa tanto para la reversibilidad del episodio agudo como para disminuir la mortalidad asociada²⁶⁵.

El tratamiento de la EH mínima debe basarse en la lactulosa, mientras que la rifaximina hay que añadirla valorando individualmente cada caso

A pesar de que la EH mínima se asocia a un deterioro de la calidad de vida, mayor incidencia de EH clínica e impacta negativamente en la supervivencia¹³¹, los estudios encaminados a responder esta cuestión presentan algunas carencias, como son la heterogeneidad en el diagnóstico de la EH mínima, el insuficiente tamaño muestral, la escasa duración del tratamiento y la ausencia de objetivos clínicamente relevantes, que dificultan la extracción de conclusiones robustas. Considerando estas limitaciones, se ha demostrado que la rifaximina revierte la EH mínima y mejora la calidad de vida, siendo más controvertida su eficacia disminuyendo la EH clínica en pacientes con EH mínima basal²⁶⁶. En cambio, sí se ha demostrado que la lactulosa disminuye el riesgo de EH clínica en pacientes con EH mínima basal, además de revertir la EH mínima²⁶⁶. Además, se ha demostrado que la lactulosa es más coste-efectiva que la rifaximina, mejorando la calidad de vida²⁶⁷.

La administración a largo plazo de albúmina constituye una opción prometedora para el tratamiento crónico de la ascitis recurrente, pero son necesarios más estudios antes de establecer esta indicación

El tratamiento con albúmina se ha evaluado en pacientes con cirrosis en escenarios clínicos, como la PBE o el síndrome hepatorenal²⁴⁴. Por sus propiedades oncolíticas, inmunomoduladoras y de expansión plasmática, la albúmina también se ha evaluado como tratamiento crónico en pacientes con ascitis. Existen 2 ensayos clínicos que han probado su eficacia: el primero de ellos realizado en su mayoría en pacientes con ascitis refractaria

e insuficiencia renal, no identificó efectos beneficiosos de la albúmina²⁶⁸. En el segundo ensayo, con diseño abierto, administración de dosis más elevadas de albúmina e inclusión de pacientes con ascitis recurrente y no refractaria, los resultados fueron positivos en cuanto a control de ascitis, desarrollo de complicaciones como ascitis refractaria o hiponatremia y supervivencia²⁶⁹. Aunque parece tratarse de una opción de tratamiento asociada a beneficios clínicos relevantes, son necesarios estudios confirmatorios antes de establecer esta nueva indicación del uso de albúmina a largo plazo en pacientes con ascitis recurrente.

Los anticoagulantes orales de acción directa (direct oral anticoagulants [DOAC]) tienen una eficacia similar, o incluso superior, a la heparina de bajo peso molecular y a los antagonistas de vitamina K para recanalizar la TVP en la cirrosis. Además, los DOAC poseen mejor perfil de seguridad que los antagonistas de vitamina K. No se recomienda el uso de DOAC en pacientes Child-Pugh C.

Un metaanálisis en red ha mostrado que la eficacia de los DOAC es similar o incluso superior a la de la anticoagulación tradicional para recanalizar la vena porta en los pacientes con TVP y cirrosis²⁷⁰. Por otra parte, un metaanálisis de datos agregados y el análisis de una extensa cohorte de pacientes con cirrosis y fibrilación auricular en profilaxis con anticoagulantes muestra un menor riesgo de hemorragia, generalmente gastrointestinal, en los pacientes tratados con DOAC con respecto a los que recibieron antagonistas de vitamina K^{271,272}. En estos estudios el uso de DOAC estaba restringido a pacientes Child-Pugh A y a algunos B, pues estos fármacos no deben utilizarse en pacientes Child-Pugh C. Los DOAC tampoco se recomiendan en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Por tanto, los DOAC son una opción tan eficaz y probablemente más segura que los antagonistas de la vitamina K para el tratamiento a largo plazo de la TVP en pacientes con cirrosis Child-Pugh A y B.

SESIÓN 5. Derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) (tabla 5)

1. Consideraciones generales

Los centros sin posibilidad de colocar TIPS preventivo, de rescate o electivo deberían establecer circuitos que permitan derivar al paciente de forma ágil a un centro con experiencia en la inserción de TIPS

La inserción de un TIPS es una medida capaz de mejorar el pronóstico y aumentar la supervivencia en numerosos escenarios clínicos^{200,273,274}. No existen estudios que evalúen directamente la necesidad de trasladar a pacientes desde centros sin posibilidad de inserción de TIPS a centros con experiencia. Sin embargo, dada la evidencia de su beneficio^{46,244}, el sistema sanitario debería poder garantizar que los pacientes con indicación de TIPS puedan ser tratados en centros con acceso al mismo^{275,276}. Además, de acuerdo con los datos que correlacionan la experiencia en la implantación del TIPS, definida como la colocación de más de 20 TIPS por año, con la supervivencia²⁷⁷, el traslado de los pacientes a centros de experiencia debería estar claramente establecido.

Tabla 5 Recomendaciones sobre derivación portosistémica percutánea intrahepática, TIPS (sesión 5)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
<i>Consideraciones generales</i>			
¿Es recomendable disponer de circuitos de derivación de los pacientes desde los hospitales que carezcan de disponibilidad para implantar TIPS a otros con acceso al mismo?	Los centros sin posibilidad de colocar TIPS preventivo, de rescate o electivo deberían establecer circuitos que permitan derivar al paciente de forma ágil a un centro con experiencia en la inserción de TIPS.	100%	A, 1
¿Cuáles son los parámetros de función cardíaca que es recomendable medir en un paciente candidato a TIPS?	Se recomienda realizar una evaluación cardíaca mediante ecocardiograma, electrocardiograma y medida de BNP, en todos los pacientes candidatos a TIPS.	92%	B, 1
¿Cómo deben seguirse los pacientes a los que se ha implantado un TIPS?	El seguimiento de los pacientes tras la colocación de TIPS debe hacerse de forma periódica con ecografías específicamente dirigidas a evaluar la posible disfunción de la derivación mediante la valoración de la permeabilidad y el análisis de la velocidad de los flujos.	96%	D, 2
<i>TIPS en la hemorragia aguda por varices</i>			
¿Cuáles son los parámetros utilizados para estratificar el riesgo de muerte en el momento del ingreso en los pacientes con HAV?	En todos los pacientes con HAV se debe realizar una estratificación del riesgo de recidiva y muerte en el momento del ingreso, teniendo en cuenta la clasificación de Child-Pugh y la presencia de sangrado activo en la endoscopia diagnóstica.	97%	A, 1
En los pacientes con HAV, ¿cuándo está indicado colocar un TIPS de rescate?	El tratamiento de elección para el fracaso en el control inicial de la HAV es la colocación de un TIPS de rescate.	94%	A, 1
En los pacientes con HAV, ¿qué parámetros pueden ayudar a definir la futilidad de la colocación de un TIPS?	La puntuación de Child-Pugh, el MELD y los niveles de lactato pueden ser útiles para considerar la futilidad de la colocación de un TIPS.	87%	B, 1
<i>TIPS en la prevención de la recurrencia de la descompensación</i>			
¿Cuál es el tratamiento de elección de la ascitis recurrente?	El tratamiento de elección de la ascitis recurrente es el TIPS, dado que ha demostrado un beneficio en la supervivencia y en la prevención de otras complicaciones de la hipertensión portal.	80%	A, 1
¿Cuáles son los factores de riesgo de mala evolución en los pacientes con ascitis refractaria a los que se va a implantar un TIPS?	La edad, la función renal, las plaquetas, el sodio y la bilirrubina pueden ayudar a predecir el pronóstico tras la colocación de TIPS en los pacientes con ascitis recurrente.	92%	B, 1
¿Está indicado el TIPS como primera opción terapéutica para prevenir la recidiva hemorrágica en los pacientes con contraindicación o intolerancia a los BBNS?	El TIPS debe considerarse para prevenir la recidiva hemorrágica en los pacientes con contraindicación o intolerancia a BBNS, especialmente si presentan ascitis recurrente.	85%	B, 1
<i>Otras indicaciones del TIPS</i>			
¿Cuáles son las opciones de tratamiento para prevenir la recidiva hemorrágica por varices gástricas?	El TIPS, la obliteración endoscópica con cianoacrilato más BBNS y el BRTO son las opciones de primera línea en la prevención de la recidiva hemorrágica en los pacientes con varices gástricas.	88%	C, 2

Tabla 5 (continuación)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
¿Es necesario embolizar las colaterales portosistémicas cuando se implanta un TIPS para tratar o prevenir la HAV?	La embolización de colaterales portosistémicas debe considerarse de forma individualizada en el momento de la colocación de TIPS, ya que puede ayudar a aumentar la eficacia y a reducir el riesgo de encefalopatía si tras la implantación de la prótesis persiste el llenado de las colaterales.	90%	B, 1
¿Está indicado implantar un TIPS en los pacientes con hemorragia recurrente por gastropatía hipertensiva?	En los pacientes con sangrado recurrente por gastropatía hipertensiva se recomienda evaluar la colocación de TIPS.	82%	C, 2
¿Está indicado implantar un TIPS en los pacientes con hemorragia recurrente por varices ectópicas?	El TIPS es una opción a considerar en todo paciente con sangrado recurrente por varices ectópicas.	88%	C, 2
<i>TIPS preventivo en pacientes quirúrgicos</i>			
¿Existe algún valor de GPVH a partir del cual aumente el riesgo de mortalidad precoz de una cirugía abdominal no hepática?	Un valor del GPVH > 16 mmHg incrementa el riesgo de mortalidad precoz en los pacientes receptores de cirugía abdominal no hepática.	92%	C, 2
¿Está indicado implantar un TIPS en los pacientes con cirrosis candidatos a cirugía mayor extrahepática con mayor riesgo de muerte?	La colocación de TIPS antes de cirugía mayor debe evaluarse de forma individualizada y podría estar recomendada en aquellos pacientes de alto riesgo, identificados por un GPVH > 16 mmHg.	80%	C, 2
<i>Cuestiones planteadas al panel que no alcanzaron consenso (< 80%)</i>			
¿Es recomendable la profilaxis antibiótica antes de implantar un TIPS?	Se recomienda considerar la profilaxis antibiótica antes de la realización de un TIPS.	55%	
¿Está indicado el TIPS como primera opción terapéutica para prevenir la recidiva hemorrágica en pacientes que han presentado una hemorragia por varices estando en profilaxis con BBNS?	El TIPS podría considerarse en la prevención de la recidiva hemorrágica en los pacientes que han presentado un episodio de hemorragia por varices estando en profilaxis primaria con BBNS o ligadura endoscópica.	72%	
¿Está indicado implantar un TIPS en los pacientes con hemorragia recurrente por enteropatía o colopatía hipertensiva?	En los pacientes con sangrado recurrente por enteropatía o colopatía hipertensiva se recomienda evaluar la colocación de TIPS.	77%	
BBNS: beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos; BNP: acrónimo del término en inglés, <i>brain natriuretic peptide</i> , péptido natriurético; BRTO: acrónimo del término en inglés, <i>balloon-occluded retrograde transvenous obliteration</i> , embolización mediante obliteración transvenosa retrógrada con balón de oclusión; GPVH: gradiente de presión venosa hepática; HAV: hemorragia aguda por varices; TIPS: acrónimo del término en inglés, <i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i> , derivación portosistémica percutánea intrahepática.			

Se recomienda realizar una evaluación cardiaca mediante ecocardiograma, electrocardiograma y medida de péptido natriurético cerebral (brain natriuretic peptide [BNP]) en todos los pacientes candidatos a TIPS

La inserción de un TIPS provoca cambios hemodinámicos que en un número limitado de casos podrían llevar a la

descompensación cardiaca, especialmente en los pacientes con cardiopatía previa²⁷⁸. Este es un hecho poco estudiado, pero que puede afectar hasta al 20% de los pacientes. Los factores de riesgo identificados hasta la fecha son la existencia de una cardiopatía previa (especialmente estenosis aórtica), la presencia de BNP elevado y un intervalo QTc alargado²⁷⁹. Por todo ello es recomendable una evalua-

ción cardíaca previa a la implantación de un TIPS mediante pruebas accesibles como son el ecocardiograma, BNP y electrocardiograma.

El seguimiento de los pacientes tras la colocación de TIPS debe hacerse de forma periódica con ecografías específicamente dirigidas a evaluar la posible disfunción de la derivación mediante la valoración de la permeabilidad y el análisis de la velocidad de los flujos

Desde el uso de prótesis recubiertas la disfunción del TIPS ha descendido notablemente^{206,275,280} especialmente a corto plazo. Sin embargo, puede existir disfunción a largo plazo por lo que el control ecográfico es recomendable. No existen unos plazos definidos, pero numerosos centros realizan un control al mes de la implantación, a los 2-3 meses y posteriormente cada 6 meses coincidiendo con el cribado de CHC^{278,281}, ya que existen datos ecográficos relativos a la permeabilidad, la velocidad y los flujos sanguíneos predictores de disfunción²⁸¹.

2. TIPS en la hemorragia aguda por varices

En todos los pacientes con HAV se debe realizar una estratificación del riesgo en el momento del ingreso, teniendo en cuenta la clasificación de Child-Pugh y la presencia de sangrado activo en la endoscopia diagnóstica

La mortalidad de la HAV continúa siendo elevada, entre el 15-20%¹³⁹ siendo la función hepática (Child-Pugh, MELD) el mejor predictor de mal pronóstico²⁸², además de otros factores como la presencia de ACLF²⁰⁰, un GPHV igual o superior a 20 mmHg²⁸³, sangrado activo en la endoscopia inicial a pesar de tratamiento con fármacos vasoactivos²⁸⁴, la infección bacteriana al ingreso²⁸⁵ o la presencia de otras comorbilidades. La intensificación del tratamiento en pacientes de alto riesgo mediante la colocación de TIPS para reducir la presión portal de forma más agresiva ha demostrado mejorar la supervivencia. Sin embargo, aunque estos factores dan una idea del riesgo de mortalidad del paciente, no todos ellos se han estudiado o han demostrado ser de utilidad para guiar el tratamiento. En concreto, solo la utilización del GPHV, la clasificación de Child-Pugh y la presencia de sangrado activo en la endoscopia inicial han demostrado su utilidad para guiar el tratamiento para seleccionar a un subgrupo de pacientes que se beneficia en términos de supervivencia del tratamiento con TIPS preventivo^{274,286-292}. El objetivo principal del TIPS preventivo es evitar el fracaso en el control inicial de la hemorragia por lo que debe colocarse durante el periodo de mayor riesgo, el cual se concentra en los primeros 3 días, especialmente en las primeras 24 h^{205,293}.

El tratamiento de elección para el fracaso en el control inicial de la HAV es la colocación de un TIPS de rescate

La mortalidad durante el ingreso en los pacientes con fracaso del tratamiento con fármacos vasoactivos y LEB es muy alta por lo que la colocación de TIPS con prótesis recubierta es la opción más eficaz para controlar el sangrado y mejorar la supervivencia^{200,202}.

La puntuación de Child-Pugh, el MELD y los niveles de lactato pueden ser útiles para considerar la futilidad de la colocación de un TIPS

A pesar de que el TIPS es un tratamiento muy efectivo para controlar el sangrado en pacientes con fracaso al tratamiento inicial, la mortalidad en este escenario clínico es muy elevada por lo que es esencial identificar a aquellos pacientes en los que la mortalidad sea tan alta a corto plazo que el TIPS sea una opción fútil. Una puntuación de Child-Pugh superior a 13 puntos si no se dispone de un trasplante de forma inmediata, unos niveles de lactato arterial > 11 mmol/l y un MELD > 29 son los factores que identifican a esta población^{202,294}.

3. TIPS en la prevención de la recurrencia de la descompensación

El tratamiento de elección de la ascitis recurrente es el TIPS, dado que ha demostrado un beneficio en la supervivencia y en otras complicaciones de la hipertensión portal

La ascitis es la forma más frecuente de primera descompensación de la cirrosis. Cuando se torna recurrente o refractaria, debe considerarse la indicación de trasplante hepático. Los 7 estudios controlados que han comparado el TIPS con el tratamiento convencional (paracentesis de gran volumen con administración de albúmina) en pacientes con ascitis refractaria y/o recurrente han demostrado un mejor control de la ascitis tras la inserción de la prótesis²⁹⁵⁻³⁰¹ y 4 de ellos además un beneficio en la supervivencia favorable al TIPS^{296,299-301}. Es destacable el hecho de que 3 de los 4 estudios en que el TIPS mejoró la supervivencia, incluyeron enfermos con ascitis recurrente de modo exclusivo²⁹⁶ o en una proporción del 30-40%^{299,301}. Por el contrario, los 2 estudios en los que la supervivencia fue similar entre ambos grupos incluyeron exclusivamente enfermos con ascitis refractaria^{297,298}, existiendo un único estudio con beneficio del TIPS en la supervivencia que solo incluyera pacientes con ascitis refractaria³⁰⁰. El único trabajo (primero de los existentes) que sugirió mayor mortalidad en el grupo de TIPS tiene dificultades metodológicas evidentes que limitan, si no invalidan, la aplicabilidad de sus resultados²⁹⁵. El único estudio realizado utilizando prótesis cubiertas (estándar de tratamiento actualmente) solo incluyó pacientes con ascitis recurrente³⁰¹ y demostró un beneficio notorio en la supervivencia libre de trasplante y en el control de la ascitis en los pacientes tratados con TIPS. Por esta razón, la recomendación actual es adelantar la indicación de TIPS al momento en el que la ascitis se hace recurrente⁴⁶.

La edad, la función renal, las plaquetas, el sodio y la bilirrubina pueden ayudar a predecir el pronóstico tras la colocación de TIPS en los pacientes con ascitis recurrente

La estimación del riesgo de mala evolución tras la inserción de un TIPS en los pacientes con ascitis recurrente o refractaria es un elemento central de la decisión, ya que se trata de un procedimiento de carácter electivo, a diferencia de

la indicación por HAV. En este sentido, se han descrito diferentes factores pronósticos. El grado de trombocitopenia y la concentración de bilirrubina han mostrado un marcado valor pronóstico en pacientes con ascitis refractaria sometidos a TIPS³⁰². Así, los enfermos con plaquetas $> 75.000/\mu\text{l}$ y bilirrubina $< 3 \text{ mg/dl}$ tuvieron una supervivencia al año del 73%, frente al 31% de los pacientes que no cumplían alguna de estas 2 condiciones³⁰³. La edad, la natremia y la puntuación MELD ofrecen una adecuada capacidad predictiva del riesgo de muerte a 6, 12 y 24 meses, tanto en pacientes con ascitis recurrente como refractaria³⁰⁴. Un estudio español ha sugerido igualmente que un modelo basado en la edad, la creatinina y el sodio es capaz de predecir el desarrollo de EH recurrente o muerte al año del TIPS en pacientes con ascitis refractaria, mediante un nomograma de fácil uso³⁰⁵.

El TIPS debe considerarse para prevenir la recidiva hemorrágica en los pacientes con contraindicación o intolerancia a BBNS, especialmente si presentan ascitis recurrente

El tratamiento de elección para prevenir la recidiva hemorrágica es la combinación de BBNS (propranolol o carvedilol) y LEB⁴⁶. Sin embargo, en pacientes con ascitis, especialmente cuando es recurrente o refractaria, la tolerancia y la seguridad a dichos fármacos, podría estar comprometida^{99,102-104,306}. Además, datos derivados de un análisis conjunto de 3 ensayos clínicos incluyendo un total de 1.198 enfermos descompensados describieron un incremento notable de la mortalidad asociado a HAV, infección bacteriana o síndrome hepatorenal³⁰⁷ en los pacientes en los que se retiró el fármaco BBNS (29%). Debido a que el TIPS es una alternativa muy eficaz en la prevención de las complicaciones de la hipertensión portal, parece razonable su indicación en la prevención de la recidiva hemorrágica en pacientes con ascitis e intolerancia o contraindicación al tratamiento con BBNS.

4. Otras indicaciones de TIPS

El TIPS, la obliteración endoscópica con cianoacrilato más BBNS y la embolización mediante BRTO son opciones de primera línea en la prevención de la recidiva hemorrágica en pacientes con varices gástricas

La baja incidencia de hemorragia digestiva por varices gástricas y la ausencia de estudios metodológicamente sólidos, limita la fortaleza de las recomendaciones. La mayoría de los centros de referencia optan por un tratamiento personalizado en función de la historia de hemorragias previas, de la función hepática, de la presencia de colaterales y de la facilidad para realizar el TIPS. La combinación de cianoacrilato más BBNS se ha comparado con la monoterapia con cianoacrilato en 2 estudios^{308,309}, sin observar un beneficio claro en la supervivencia, aunque con una mayor eficacia del tratamiento combinado en la prevención de la hemorragia en uno de ellos³⁰⁸. Los datos derivados de un ensayo clínico³¹⁰ y 2 estudios observacionales^{311,312} comparando TIPS (prótesis no cubiertas) con la inyección de cianoacrilato muestran una menor recidiva hemorrágica en los pacientes tratados con TIPS, pero sin diferencias en la supervivencia y con una tasa más elevada de EH. Cuatro estudios no aleatorizados³¹³⁻³¹⁶ y uno aleatorizado³¹⁷ han

demostrado la mayor efectividad de la BRTO en comparación con el cianoacrilato en cuanto a la prevención de la hemorragia, pero sin beneficio en la supervivencia. No disponemos de estudios aleatorizados comparando BRTO y TIPS, pero en un metaanálisis de estudios no aleatorizados³¹⁸ tanto el TIPS como la BRTO demostraron eficacia similar en términos de hemostasia, aunque sin beneficio en la supervivencia. De acuerdo con los datos disponibles, la elección de estas técnicas debe realizarse de forma individualizada y teniendo en cuenta la experiencia del centro.

La embolización de colaterales debe considerarse de forma individualizada en el momento de la colocación de TIPS, ya que puede ayudar a aumentar la eficacia y reducir el riesgo de EH si tras la implantación de la prótesis persiste el llenado de las colaterales

Existen varios estudios retrospectivos^{195,196,319} y 3 estudios aleatorizados³²⁰⁻³²², que evalúan la combinación de TIPS más embolización de las colaterales con respecto a TIPS aislado sin observar un claro beneficio del tratamiento combinado ni en la prevención del resangrado ni en la mortalidad. Los estudios evalúan poblaciones muy heterogéneas y distintos tipos de embolización de colaterales (anterógrada y retrógrada) e incluso la inclusión de varices esofágicas, por lo que la validez de los resultados es limitada. Es interesante que uno de los estudios aleatorizados comunicó un efecto beneficioso en la incidencia de EH³²¹, aunque sin efecto en la prevención de la recidiva hemorrágica.

En los pacientes con sangrado recurrente por gastropatía hipertensiva se recomienda evaluar la colocación de TIPS

Existen pocos datos, la mayoría procedentes de comunicaciones de series de casos, que sugieren que la colocación de un TIPS podría reducir la gravedad de la hemorragia y mejorar las lesiones mucosas en pacientes con gastropatía hipertensiva que requieran transfusiones de repetición y en los que el tratamiento médico con BBNS y endoscópico (termocoagulación con argón plasma/LEB) haya fracasado^{278,323}.

El TIPS es una opción para considerar en todo paciente con sangrado recurrente por varices ectópicas

La información disponible en ese escenario clínico es muy limitada, pero en los estudios publicados, el TIPS ha demostrado eficacia en cuanto al control del episodio hemorrágico y a la prevención de la recidiva hemorrágica por varices ectópicas³²⁴⁻³²⁶. El TIPS parece ser útil en el control del sangrado por varices duodenales³²⁴ y asociado a la obliteración en las varices rectales³²⁵⁻³²⁷ y las varices peri-ostomía³²⁸. Estos pacientes requieren una evaluación multidisciplinar y la planificación de la técnica en función de la experiencia del centro tratante³²⁹.

5. TIPS preventivo en pacientes quirúrgicos

Un valor del GPVH superior a 16 mmHg incrementa el riesgo de mortalidad precoz en pacientes receptores de cirugía abdominal no hepática

El riesgo quirúrgico en pacientes con cirrosis viene determinado por varios elementos principales: el grado de

disfunción hepática (MELD, Child-Pugh), las comorbilidades y el estado funcional basal (clase ASA), el tipo de cirugía, la indicación urgente y el grado de hipertensión portal^{330,331}. Clásicamente los estudios sobre riesgo quirúrgico en pacientes con cirrosis han evaluado la presencia de hipertensión portal a través de datos indirectos (plaquetopenia, esplenomegalia, presencia de varices o ascitis)³³²⁻³³⁵. Recientemente, un estudio ha establecido la asociación entre el grado de hipertensión portal y la mortalidad postoperatoria³³⁶. En este estudio prospectivo multicéntrico se midió el GPVH en 140 pacientes cirróticos que recibieron cirugía mayor electiva evidenciando que los factores pronósticos independientes de mortalidad al año fueron la cirugía de alto riesgo (definida como cirugía abdominal abierta y cardiovascular o torácica), la clase ASA y el GPVH. Se identificó que un GPVH > 16 mmHg se asociaba a una mayor mortalidad postoperatoria, siendo este efecto más marcado si el GPVH era $\geq$ 20 mmHg. Ningún paciente sin HPCS desarrolló descompensación.

La colocación de TIPS antes de cirugía mayor debe evaluarse de forma individualizada y podría estar recomendada en aquellos pacientes de alto riesgo, identificados por un GPVH > 16 mmHg

De acuerdo con el estudio anteriormente mencionado³³⁶, la colocación de un TIPS prequirúrgico en aquellos pacientes con cirrosis y alto riesgo de mortalidad (GPVH > 16 mmHg) parecería razonable, si bien no se dispone de datos sólidos al respecto. El efecto protector del TIPS no se ha demostrado, dado que todos los estudios son pequeñas series retrospectivas y solo hay 3 series de casos y controles, una de las cuales sugiere mejoría de supervivencia³³⁷⁻³³⁹. Los datos más frecuentemente encontrados con respecto al TIPS prequirúrgico son un mejor control postoperatorio de la ascitis y una mejor operabilidad^{337,338,340}. En alguno de estos estudios no se dispone de las variables hemodinámicas, por lo que no se puede correlacionar la potencial mejoría en dichas variables clínicas con una mejoría del GPP. De hecho, en algunos estudios se han realizado TIPS con valores de GPVH < 10 mmHg. Por todo ello, y a la espera de estudios más amplios y concluyentes, se puede considerar de manera individualizada la colocación de TIPS preoperatorio en pacientes que vayan a recibir cirugía de alto riesgo (abdominal abierta, cardiovascular, torácica) y que presenten un GPVH > 16 mmHg con alguna indicación clínica adicional (ascitis, hemorragia previa) o si presentan un GPVH > 20 mmHg, valor a partir del cual el riesgo postoperatorio aumenta de manera marcada. Es necesario confirmar estos datos en estudios controlados con suficiente número de pacientes y con un análisis detallado de variables hemodinámicas pre y post-TIPS.

6. Cuestiones planteadas al panel que no alcanzaron consenso

Se recomienda considerar la profilaxis antibiótica antes de la realización de un TIPS

No existen datos sólidos que apoyen o contraindiquen el uso de profilaxis antibiótica antes de la realización de un TIPS^{275,341}. En un estudio aleatorizado del año 1998 realizado

en 105 pacientes utilizando una cefalosporina de segunda generación, no hubo diferencias significativas en la proporción de infecciones en el grupo de tratamiento antibiótico (20 vs 14% en los no tratados)³⁴². No hay que olvidar que el tratamiento antibiótico de forma profiláctica en el contexto de una HAV está claramente indicado^{145,146}, especialmente en pacientes Child-Pugh B y C, por lo que cuando sea esta la situación que conlleve la implantación de un TIPS lo más probable es que se realice bajo profilaxis antibiótica. La infección de un TIPS es una complicación muy grave, pero el uso indiscriminado de antibioterapia se asocia a altas tasas de resistencias microbianas. No existe, por tanto, una recomendación universal para el uso de profilaxis antibiótica previa a la implantación de un TIPS y su uso debe ser decidido caso a caso. El tipo de antibioterapia debería realizarse de acuerdo con el patrón de microorganismos multirresistentes de cada centro.

El TIPS podría considerarse en la prevención de la recidiva hemorrágica en pacientes que han presentado un episodio de HAV estando en profilaxis primaria con BBNS o LEB

El tratamiento de elección en la prevención de la recidiva hemorrágica es la combinación de BBNS y LEB⁴⁶. Sin embargo, existen diferentes estudios que sugieren que la inserción de un TIPS tiene mayor eficacia que la terapia combinada en la prevención de nuevos episodios de hemorragia^{254,343-348}, pero sin un efecto beneficioso en términos de supervivencia y con un mayor riesgo de EH. Un reciente metaanálisis de datos individuales que incluyó 11 estudios comparando TIPS frente a terapia convencional en diferentes indicaciones (ascitis, terapia preventiva en HAV de alto riesgo, profilaxis tras hemorragia) confirma que hay un menor riesgo de recurrencia hemorrágica, sin beneficio significativo en la supervivencia, cuando la indicación fue en profilaxis tras hemorragia de bajo riesgo. Sin embargo, cuando la indicación del TIPS fue por ascitis o en el seno de HAV, no solo se observó un menor riesgo de descompensación adicional en los pacientes con TIPS, sino una mejoría significativa de la supervivencia²⁷³. En consecuencia, el TIPS indicado de forma individualizada puede ser una buena opción terapéutica en pacientes que han tenido una hemorragia estando en profilaxis primaria, puesto que es capaz de prevenir la recurrencia de la hemorragia, así como otras descompensaciones.

En los pacientes con sangrado recurrente por enteropatía o colopatía hipertensiva se recomienda evaluar la colocación de TIPS

La hemorragia recurrente por enteropatía o colopatía hipertensiva se asocia a un mayor grado de hipertensión portal medida con el GPVH³⁴⁹. Así, se asume que el tratamiento fisiopatológicamente apropiado se debería basar en la reducción de la presión portal mediante tratamiento con BBNS o con medidas más agresivas, como un TIPS, en los pacientes refractarios al tratamiento médico³⁵⁰.

Tabla 6 Recomendaciones sobre enfermedades vasculares hepáticas (sesión 6)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
<i>Síndrome de Budd-Chiari</i>			
¿Es necesario realizar una biopsia hepática para establecer el diagnóstico de SBC?	El diagnóstico de SBC se fundamenta en pruebas de imagen (ecografía y TC) realizadas por personal experto, no siendo necesaria la biopsia en la gran mayoría de los casos.	88%	A, 1
¿El diagnóstico de hepatocarcinoma en pacientes con SBC se basa en los mismos criterios que en la cirrosis?	Los criterios radiológicos utilizados para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en los pacientes cirróticos no son aplicables a los nódulos hepáticos frecuentemente observados en pacientes con SBC.	82%	A, 1
En los pacientes con SBC, ¿cómo deben usarse las diferentes opciones terapéuticas para mejorar el drenaje venoso del hígado?	El tratamiento del SBC debe hacerse siguiendo una estrategia escalonada que incluya anticoagulación, angioplastia, TIPS y trasplante.	88%	A, 1
<i>Trombosis venosa portal no tumoral no cirrótica</i>			
¿Qué aspectos incluye la caracterización de una TVP?	La caracterización precisa de la TVP es siempre necesaria y ha de incluir la evaluación de su extensión, el grado de obstrucción de la luz del vaso y su carácter agudo o crónico.	99%	A, 1
¿Cuándo está indicada la recanalización de una TVP mediante técnicas invasivas?	La recanalización del territorio trombosado mediante técnicas invasivas está recomendada en los pacientes en los que la anticoagulación no logra la recanalización y desarrollan complicaciones de la hipertensión portal.	80%	B, 2
¿Cómo se realiza el seguimiento de los pacientes con TVP?	En los pacientes con TVP debe realizarse un seguimiento con pruebas de imagen (ecografía Doppler abdominal o TC).	99%	B, 1
¿Está indicado el cribado de varices en los pacientes con TVP?	En los pacientes con TVP debe realizarse cribado de varices gastroesofágicas e iniciar profilaxis en caso de presentar varices de alto riesgo.	96%	C, 1
<i>Enfermedades vasculares portosinusoidales (PSVD)</i>			
¿Es posible diagnosticar PSVD en ausencia de signos de hipertensión portal?	El diagnóstico de PSVD puede hacerse, aunque no exista hipertensión portal.	80%	A, 1
¿Es necesaria la biopsia hepática para hacer el diagnóstico de PSVD?	El diagnóstico de PSVD requiere disponer de una biopsia hepática compatible.	80%	A, 1
¿Cómo se realiza el seguimiento de los pacientes con PSVD?	En los pacientes con PSVD el riesgo de TVP es muy elevado, por lo que el cribado con pruebas de imagen es necesario.	86%	B, 1
¿El diagnóstico de PSVD requiere estudiar la presencia de posibles enfermedades asociadas?	En los pacientes con PSVD es esencial evaluar la presencia de posibles enfermedades asociadas, pues de ello depende la posibilidad de instaurar un tratamiento específico y establecer el pronóstico.	99%	B, 1
<i>Anticoagulación en los pacientes con enfermedad vascular hepática</i>			
¿Está indicada la anticoagulación en los pacientes con TVP no cirrótica?	La recanalización espontánea de la TVP ocurre raramente, por lo que se debe iniciar el tratamiento anticoagulante tras el diagnóstico, primero con heparina de bajo peso molecular y posteriormente con fármacos orales.	88%	A, 1

Tabla 6 (continuación)

Pregunta	Recomendación	Grado de consenso	Nivel de evidencia, grado de recomendación
¿Cuál es el tiempo mínimo que debe mantenerse la anticoagulación para intentar lograr la recanalización en la TVP no cirrótica?	La anticoagulación debe mantenerse al menos durante 6 meses en los pacientes con TVP no cirrótica.	94%	B, 2
¿Pueden usarse los DOAC en los pacientes con TVP no cirrótica?	Los datos disponibles sugieren el beneficio del tratamiento con DOAC siempre y cuando la función hepática esté conservada, el aclaramiento de creatinina sea correcto y no exista síndrome antifosfolípido triple positivo.	82%	B, 1
<i>Diagnóstico etiológico</i>			
¿Debe descartarse más de un factor etiológico en los pacientes con TVP no cirrótica?	Se debe considerar la presencia de más de un factor etiológico en todo paciente con el diagnóstico de TVP no cirrótica.	93%	B, 1
¿Qué estudio etiológico es imprescindible realizar en los pacientes con TVP no cirrótica?	El estudio de trombofilia y el despistaje de neoplasia mieloproliferativa debe realizarse en todos los pacientes con TVP no cirrótica.	94%	A, 1
<i>Cuestiones planteadas al panel que no alcanzaron consenso (< 80%)</i>			
¿Qué parámetros podemos utilizar para evaluar el riesgo de retrombosis de una TVP cuando se suspende la anticoagulación?	Los niveles de FVIII mayor o igual a 150 UI/dl y de D-dímero superiores a 500 ng/ml pueden ser de ayuda para identificar a los pacientes con alto riesgo de retrombosis en ausencia o tras la retirada de la anticoagulación, respectivamente.	78%	
¿Puede utilizarse la heparina no fraccionada en los pacientes con TVP no cirrótica o SBC?	La heparina no fraccionada debe evitarse en los pacientes con TVP no cirrótica o SBC por el riesgo asociado de trombopenia inducida por heparina.	73%	
¿Cuándo debe considerarse la realización de técnicas de secuenciación de nueva generación en los pacientes con TVP no cirrótica?	En pacientes con TVP no cirrótica que no tengan identificado un factor etiológico, es recomendable la valoración de técnicas de secuenciación de nueva generación.	61%	

DOAC: acrónimo del término en inglés, *direct oral anticoagulants*, anticoagulantes orales de acción directa; PSVD: acrónimo del término en inglés, *portal-systemic vascular disorders*, enfermedades vasculares portosinusoidales; SBC: síndrome de Budd-Chiari; TC: tomografía computarizada; TIPS: acrónimo del término en inglés, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, derivación portosistémica percutánea intrahepática; TVP: trombosis venosa portal.

SESIÓN 6. Enfermedades vasculares hepáticas (tabla 6)

1. Síndrome de Budd-Chiari

El diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari (SBC) se fundamenta en pruebas de imagen (ecografía y TC) realizadas por personal experto, no siendo necesaria la biopsia en la gran mayoría de los casos

La ecografía Doppler realizada por personal experto es muy sensible y específica para el diagnóstico de SBC y es la técnica diagnóstica de elección. La TC y/o la resonancia magnética apoyan el diagnóstico y evalúan la posible coexistencia de una trombosis asociada del eje esplenoportal³⁵¹. El cateterismo de venas suprahepáticas no es imprescindible

para el diagnóstico, pero en caso de poder cateterizar la vena trombosada (no siempre es posible) se puede visualizar la típica imagen en «tela de araña» al inyectar contraste yodado. La biopsia hepática solo es necesaria e imprescindible para el diagnóstico del SBC de vaso pequeño³⁵¹. Una vez diagnosticado el SBC, se requiere un estudio exhaustivo para descartar un estado protrombótico subyacente³⁵².

Los criterios radiológicos utilizados para el diagnóstico de CHC en pacientes cirróticos no son aplicables a los nódulos hepáticos frecuentemente observados en pacientes con SBC

Los criterios radiológicos utilizados para el diagnóstico de CHC en la cirrosis (hipervascularización en fase arterial con lavado rápido en fase portal) no son lo suficientemente

sensibles y específicos para diagnosticar esta neoplasia en el SBC³⁵³. La resonancia magnética con contrastes hepato-específicos podría mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica^{354,355}. Por tanto, el diagnóstico de CHC en pacientes con SBC requiere confirmación histológica³⁵¹.

El tratamiento del SBC debe hacerse siguiendo una estrategia escalonada que incluya anticoagulación, angioplastia y TIPS

El tratamiento de los pacientes con SBC debe individualizarse siguiendo una estrategia escalonada en centros de referencia³⁵⁶. Algunos pacientes solo necesitarán anticoagulación. En pacientes con estenosis corta de una vena suprahepática, la angioplastia con o sin colocación de una prótesis es la mejor opción. Cuando fracasa el tratamiento médico, el TIPS es un procedimiento seguro y muy eficaz. El trasplante de hígado debe reservarse para pacientes con insuficiencia hepática avanzada, especialmente en aquellos en los que han fracasado el TIPS, siempre que no exista contraindicación por la enfermedad responsable del SBC³⁵⁶ y/o en casos de fallo hepático precoz sin respuesta a TIPS³⁵⁶.

2. Trombosis venosa portal no tumoral no cirrótica

La caracterización precisa de la TVP es siempre necesaria y ha de incluir evaluar su extensión, el grado de obstrucción de la luz del vaso y su carácter agudo o crónico

La caracterización radiológica de la TVP (vasos afectados; grado de obstrucción del vaso: <50, 50-100 o 100%; carácter agudo o crónico) mediante angio-TC o angio-resonancia es imprescindible, ya que condiciona el tratamiento y la posibilidad de evaluar la respuesta (uso de anticoagulación, respuesta, posible progresión, etc.). Además, las técnicas de imagen permiten identificar factores etiológicos locales y ayudan a distinguir entre las trombosis reales y las obstrucciones venosas por compresión extrínseca^{46,357-359}.

La recanalización del territorio trombosado mediante técnicas invasivas está recomendada en los pacientes en los que la anticoagulación no logra la recanalización y desarrollan complicaciones de la hipertensión portal

La experiencia con el empleo de técnicas invasivas en la TVP no cirrótica se limita a series cortas de casos heterogéneos, con un porcentaje de recanalización muy variable (15-85%) y con una tasa de complicaciones potencialmente graves muy elevada (7-95%). Por todo ello, actualmente solo se recomiendan cuando hay una aceptable relación riesgo/beneficio: TVP aguda con isquemia intestinal que no responde al tratamiento anticoagulante^{46,357,359,360} y los casos seleccionados de TVP crónica que presentan complicaciones refractarias o recidivantes de la hipertensión portal³⁶¹⁻³⁶⁴. En ambas situaciones, estas intervenciones deben realizarse en centros de referencia especializados. Actualmente, no se aconsejan estas intervenciones de forma preventiva^{46,357,359}.

En los pacientes con TVP debe realizarse un seguimiento con pruebas de imagen (ecografía Doppler o TC)

En pacientes con TVP debe realizarse un seguimiento con pruebas de imagen (ecografía Doppler o TC) con el objetivo de evaluar la respuesta al tratamiento y descartar la progresión³⁵⁷⁻³⁵⁹. En la TVP aguda, se aconseja realizar un TC abdominal con contraste a los 6 meses de tratamiento anticoagulante para evaluar la posible recanalización⁴⁶. Dado el riesgo de recurrencia de las trombosis esplánicas, e independientemente de la retirada de la anticoagulación, se recomienda realizar pruebas de imagen de seguimiento^{365,366} aunque su periodicidad no está establecida.

En los pacientes con TVP debe realizarse cribado de varices gastroesofágicas e iniciar profilaxis en caso de presentar varices de alto riesgo

En la TVP aguda, en caso de no producirse la recanalización en un periodo aproximado de 6 meses, y en la TVP crónica debe realizarse cribado de varices gastroesofágicas mediante gastroscopia³⁶⁷. En ausencia de varices, se recomienda repetir el cribado en 12 meses y posteriormente cada 2 años⁴⁶. Aunque no existen estudios controlados, y extrapolando de las recomendaciones vigentes para la cirrosis, se aconseja el uso de BBNS en profilaxis primaria y combinado con LEB en profilaxis secundaria^{46,357,359}.

3. Enfermedades vasculares portosinusoidales

El diagnóstico de enfermedades vasculares portosinusoidales puede hacerse, aunque no exista hipertensión portal

Las enfermedades vasculares portosinusoidales (portosinusoidal vascular disorders [PSVD]) agrupan un concepto clínico-patológico que engloba una serie de entidades histopatológicas que comparten un mecanismo vascular de daño hepático^{46,368,369}. Hasta la reciente actualización de los criterios diagnósticos, la presencia de signos inequívocos (varices esofágicas o shunt portosistémicos) o sugerentes (ascitis, esplenomegalia o trombocitopenia) suponían una condición imprescindible para el diagnóstico y esta entidad se denominaba hipertensión portal idiopática intrahepática³⁷⁰. Este hecho impedía el diagnóstico de la enfermedad en fases presintomáticas. Estudios retrospectivos han mostrado la presencia de lesiones histológicas compatibles con PSVD, pero sin signos de hipertensión portal, en biopsias hepáticas realizadas en pacientes con diferentes alteraciones en la analítica hepática³⁷¹. Esta evidencia sugiere que existen estadios de la enfermedad previos al desarrollo de hipertensión portal, hasta ahora no contemplados como parte de esta. La descripción de signos histológicos específicos (venopatía obliterativa portal, hiperplasia nodular regenerativa y fibrosis/cirrosis septal incompleta) se consideran de por sí diagnósticos, incluso en ausencia de signos de hipertensión portal. Este cambio permitirá conocer adecuadamente la historia natural de la enfermedad y saber cuándo pacientes con lesiones hepáticas concordantes que inicialmente no presentan hipertensión portal evolucionan

hacia su desarrollo y cuáles son los factores de riesgo implicados³⁷².

El diagnóstico de PSVD requiere disponer de una biopsia hepática compatible

El diagnóstico de PSVD exige disponer de una biopsia hepática compatible. Esta biopsia debe ser superior a 20 mm de longitud y contener al menos 10 espacios porta e, idealmente, interpretada por un patólogo con amplia experiencia en histopatología hepática⁴⁶. En ocasiones, la biopsia puede ser considerada por el patólogo experto como suficiente sin cumplir estos requisitos. La biopsia debe excluir cirrosis hepática además de evidenciar una o más de las 3 lesiones histológicas consideradas específicas: 1) venopatía obliterativa portal (previamente conocida bajo diferentes nombres como esclerosis hepatoportal, fleboesclerosis u obliteración venosa portal); 2) la hiperplasia nodular regenerativa, y 3) la fibrosis/cirrosis septal incompleta³⁷³⁻³⁷⁷. En ausencia de una lesión histológica específica, el diagnóstico de PSVD requiere la presencia de datos sugerentes de hipertensión portal y de la existencia de lesiones, que sin ser patognomónicas pueden traducir un daño vascular intrahepático. Entre ellas se encuentran la herniación de las vénulas hepáticas, la dilatación sinusoidal, la fibrosis perisinusoidal o la presencia de vasos periportales aberrantes, entre otras³⁷⁵.

En los pacientes con PSVD el riesgo de TVP es muy elevado, por lo que el seguimiento con pruebas de imagen es necesario

La PSVD agrupa un conjunto de entidades vasculares hepáticas que comúnmente dañan los vasos intrahepáticos a nivel de las venas portales y/o los sinusoides y comparten un fenotipo clínico y una evolución similares, que consisten principalmente en el desarrollo de hipertensión portal en ausencia de cirrosis. La presencia de TVP era considerada como criterio de exclusión para el diagnóstico de hipertensión portal idiopática intrahepática. Por el contrario, los nuevos criterios diagnósticos de PSVD no contemplan esta exclusión, sino que el desarrollo de TVP debe interpretarse como una manifestación más de la enfermedad, pues aparece hasta en el 13-45% de los pacientes durante el seguimiento^{376,378-380}. Actualmente, no existe información suficiente que apoye el uso de anticoagulación preventiva en estos pacientes, por lo que la estrategia más adecuada es llevar a cabo un seguimiento periódico con pruebas de imagen y solo tratar aquellos pacientes que desarrollen TVP. El intervalo y método de cribado no están definidos, pero se aconseja una ecografía Doppler semestral⁴⁶.

En los pacientes con PSVD es esencial evaluar la presencia de posibles enfermedades asociadas, pues de ello depende la posibilidad de instaurar un tratamiento específico y establecer el pronóstico

Hasta en el 43-58% de los pacientes con PSVD existen una o varias enfermedades asociadas incluyendo trastornos inmunológicos, exposición a fármacos, trastornos de la coagulación y otras enfermedades hematológicas, enfermedades infecciosas o trastornos hereditarios³⁸⁰⁻³⁸⁴. Ante un paciente con PSVD es importante determinar si existe otra enfermedad sistémica asociada, ya que esta puede

requerir de tratamiento específico. Además, la evolución de la enfermedad subyacente es un elemento pronóstico muy importante³⁷⁹. De hecho, la gravedad de la enfermedad asociada es uno de los factores independientes más importantes relacionados con la mortalidad de los pacientes con PSVD y/o de la supervivencia post-TIPS o postrasplante^{369,385-390}.

4. Anticoagulación en pacientes con enfermedad vascular hepática

La recanalización espontánea de la TVP no cirrótica ocurre raramente, por lo que se debe iniciar el tratamiento anticoagulante tras el diagnóstico, primero con heparina de bajo peso molecular y posteriormente con fármacos orales

Aunque no existen ensayos clínicos, diversos estudios retrospectivos respaldan el uso de anticoagulación. Esto se basa en 2 estudios retrospectivos, que muestran recanalizaciones nulas sin anticoagulación^{391,392}. La repermeabilización es relevante porque su ausencia, con o sin anticoagulación de mantenimiento, se asocia con el desarrollo de complicaciones, siendo las más comunes la formación de varices en un 25% de los pacientes a los 5 años. Además, en el 30% de los casos con varices, hay eventos hemorrágicos, así como otras complicaciones, como la retrombosis recurrente y los problemas biliares³⁶⁷. En un estudio prospectivo multicéntrico europeo con más de 100 pacientes con trombosis agudas del eje esplenoportal tratadas de forma precoz (antes de 10 días) con anticoagulantes tradicionales, se evidenció un 38% de recanalizaciones del tronco portal al año. La presencia de ascitis y de afectación de la vena esplénica se asociaron a una menor probabilidad de recanalización³⁹³. Un metaanálisis reciente, incluyendo 7.969 pacientes (54% de ellos no cirróticos) mostró una mayor tasa de recanalización en los pacientes anticoagulados con respecto a los no anticoagulados (57,1 vs. 22,3%), un menor riesgo de progresión de la trombosis (3,5 vs. 14,4%) y una menor mortalidad (12,2 vs. 22,6%). No hubo diferencias en el riesgo de recurrencia de eventos tromboticos ni en el riesgo de sangrado grave³⁹⁴. La iniciación con una dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular, seguida de antagonistas de la vitamina K (con un INR objetivo de 2,0-3,0), es la estrategia más recomendada.

La anticoagulación debe mantenerse al menos durante 6 meses en los pacientes con TVP no cirrótica

La indicación de anticoagular durante al menos 6 meses se basa en la evidencia de que la repermeabilización del vaso es posible en este periodo de tiempo, aunque puede haber casos de repermeabilización que ocurren a los 9-12 meses, especialmente cuando la vena mesentérica superior y la vena esplénica están afectadas³⁹³. La anticoagulación permanente se asocia con un menor riesgo de progresión o de recurrencia de la trombosis³⁹⁵. Esto es frecuente si hay un factor protrombótico conocido, especialmente si existe una neoplasia mieloproliferativa crónica de base, antecedentes de isquemia intestinal o trombosis previas³⁵⁷. La retrombosis también puede ocurrir en ausencia de estos factores, aunque es menos frecuente³⁹⁶. Por todo ello, la anticoagula-

ción debería mantenerse indefinidamente en caso de existir una enfermedad subyacente con alto riesgo trombótico y considerarse caso a caso cuando esta no exista^{46,397}.

Los datos disponibles sugieren el beneficio del tratamiento con DOAC siempre y cuando la función hepática esté conservada, el aclaramiento de creatinina sea correcto y no exista síndrome antifosfolípido triple positivo

Los DOAC tienen la ventaja de administrarse por vía oral, requerir muchos de ellos una sola toma al día y que no precisan monitorización³⁹⁷. Estudios retrospectivos observacionales sugieren que los DOAC logran una mayor tasa de recanalización (80% a los 2 años) que la enoxaparina (43%), los dicumarínicos (28%) o que los pacientes no tratados (8%) con menos de un 2% de pacientes con eventos hemorrágicos graves³⁹⁸. Similares resultados se obtuvieron en series de pacientes con antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal³⁹⁹ o cirugía abdominal⁴⁰⁰. Un reciente estudio en 100 pacientes con TVP aguda mostró una tasa de recanalización completa del 47% y parcial del 36% a los 3 meses, con la administración precoz de rivaroxaban, asociando a un número reducido de eventos hemorrágicos y de retrombosis (2,1%)⁴⁰¹. Se desaconseja el uso de DOAC en pacientes con síndrome antifosfolípido, pues en ellos esta medicación aumenta el riesgo de trombosis arterial.

5. Diagnóstico etiológico

Se debe considerar la presencia de más de un factor etiológico en todo paciente con el diagnóstico de TVP no cirrótica

Se ha demostrado en diferentes estudios que hasta en un tercio de los pacientes con TVP no cirrótica pueden confluir factores locales (pancreatitis, infecciones intraabdominales, cirugía) y/o trastornos inmunológicos, hematológicos o protrombóticos siendo la TVP la primera manifestación de la enfermedad. La combinación de varios factores de riesgo es más frecuente en estos pacientes que en aquellos que desarrollan trombosis venosas en otras localizaciones⁴⁰²⁻⁴⁰⁴.

El estudio de trombofilia y el despistaje de neoplasia mieloproliferativa debe realizarse en todos los pacientes con TVP no cirrótica

Los pacientes con TVP no cirrótica tienen de forma frecuente asociadas enfermedades abdominales infecciosas o inflamatorias (20-30%), neoplasias sólidas abdominales (30%) y neoplasias mieloproliferativas (40%), así como otras enfermedades trombofílicas (síndrome antifosfolípido) y sistémicas (enfermedad Behçet, hemoglobinuria paroxística nocturna). Un estudio multicéntrico europeo en pacientes con TV no cirrótica identificó que el 42% de los pacientes presentaban un factor protrombótico al diagnóstico. Este estudio debe realizarse en el momento del diagnóstico, ya que el manejo adecuado de estas entidades influye en el pronóstico^{393,405,406}.

6. Cuestiones planteadas al panel que alcanzaron bajo consenso

Los niveles de FVIII mayor o igual a 150 UI/dl y de D-dímero superiores a 500 ng/ml pueden ser de ayuda para identificar a los pacientes con alto riesgo de retrombosis en ausencia o tras la retirada de la anticoagulación, respectivamente

En la TVP no cirrótica, un factor VIII ≥ 150 UI/dl en pacientes no anticoagulados actúa como predictor independiente de retrombosis³⁹⁶. En estos mismos pacientes, un D-dímero ≥ 500 ng/ml al mes de haber interrumpido el tratamiento anticoagulante se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de la trombosis⁴⁶, por lo que en estos pacientes podría considerarse la anticoagulación a largo plazo.

La heparina no fraccionada debe evitarse en los pacientes con TVP no cirrótica o SBC por el riesgo asociado de trombopenia

La trombopenia inducida por heparina es una afección poco frecuente con una incidencia del 5%, pero que puede tener graves consecuencias, incluyendo trombosis (30-50% de los casos) y muerte. Ocurre cuando el factor 4 plaquetario, que se libera de los gránulos alfa de las plaquetas, se combina con la heparina y produce complejos que activan los anticuerpos, lo que a su vez activa las plaquetas y promueve la formación de trombina⁴⁰⁷. Esta afección se ha observado en sujetos con neoplasias mieloproliferativas y se ha descrito con todas las formas de heparinas. Un metaanálisis de estudios sobre la prevención de eventos trombóticos en traumatología indica que el riesgo de trombopenia es 10 veces mayor con heparina no fraccionada que con heparina de bajo peso molecular (2,6 vs. 0,2%)⁴⁰⁸.

En una serie de pacientes con SBC que incluyó 51 pacientes⁴⁰⁹, se encontró que la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina fue del 14%. En estudios retrospectivos más recientes, se ha observado una incidencia aún mayor, especialmente en pacientes con SBC, pero también en pacientes con TVP y neoplasias mieloproliferativas⁴¹⁰. Es importante tener una sospecha elevada de trombosis en pacientes que reciben tratamiento con heparina y presentan síntomas de trombopenia. En tales casos, se puede usar argatroban para tratar la afección.

En pacientes con TVP no cirrótica que no tengan identificado un factor etiológico, es recomendable la valoración de técnicas de secuenciación de nueva generación

La secuenciación de nueva generación realiza una secuenciación masiva de ADN permitiendo la evaluación simultánea de múltiples genes incluso a niveles mutacionales muy bajos. En un estudio realizado en 80 pacientes con TVP no cirrótica sin factor protrombótico identificado por las técnicas convencionales (negativos para JAK2 [V617F y exón 12], gen de la calreticulina y gen trombopoyetina), al aplicar la secuenciación de nueva generación se logró identificar una mutación en el exón 12 de JAK2 en el 40% de los casos. Por otro lado, el 37,8% de los pacientes con un factor etiológico local presentaban al menos una variante de alto riesgo

molecular, cuya presencia se asociaba a un mayor riesgo de recurrencia trombótica al retirar la anticoagulación. Por lo tanto, la aplicación de estas técnicas permite, por un lado, identificar con mayor precisión aquellos pacientes con un trastorno mieloproliferativo y por otro a aquellos con mayor riesgo de recurrencia ante la suspensión del tratamiento anticoagulante³⁵².

Anexo. Grupo Español de Consenso en Hipertensión Portal

Edilmar Alvarado-Tapias^d, Javier Ampuero^e, Anna Baiges^c, Pablo Bellot^f, José Luis Calleja^g, Andrés Cárdena^c, María-Vega Catalina^b, Àngels Escorsell^d, José Ignacio Fortea^h, Juan Carlos García-Pagan^c, Juan Genescàⁱ, Manuel Hernández-Guerra^j, Luis Ibáñez-Samaniego^b, Sabela Lens^c, Elba Llop^g, Macarena Simon-Taleroⁱ, Rosa Martín-Mateos^a, Mónica Ponsⁱ, Elisa Pose^c, Angela Puente^h, Enric Reverter^c, Diego Rincón^b, Miguel Ángel Rodríguez-Gandía^a, Luis Téllez^a, Fanny Turón^c, Cándido Villanueva^d

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^b Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^c Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^d Servicio de Patología Digestiva, Hospital Santa Cruz y San Pablo, Institut de Recerca Sant Pau (IIB Sant Pau), Universidad Autónoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Universidad de Sevilla, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Sevilla, España

^f Servicio de Gastroenterología, Unidad de Hepatología, Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis, Alicante, España

^g Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA), Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^h Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Cantabria, España

ⁱ Servicio Hepatología, Área de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Valle de Hebrón, Instituto de investigación Valle de Hebrón (VHIR), Universidad Autónoma de

Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^j Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Canarias, Instituto Universitario de Tecnologías Biomédicas (ITB) & Centro de Investigación Biomédica de Canarias (CIBI-CAN), Universidad de La Laguna, Tenerife, Santa Cruz de Tenerife, España

Bibliografía

1. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol.* 2015;62 Suppl 1:S121–30.
2. Veldhuijzen van Zanten D, Buganza E, Abalades JG. The Role of Hepatic Venous Pressure Gradient in the Management of Cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2021;25:327–43.
3. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: Anything worth doing should be done right. *Hepatology.* 2004;39:280–2.
4. Zipprich A, Winkler M, Seufferlein T, Dollinger MM. Comparison of balloon vs. straight catheter for the measurement of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1351–6.
5. Bosch J, García-Pagan JC. Calculating Hepatic Venous Pressure Gradient: Feel Free to Stay Free. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27:1138–9.
6. Silva-Junior G, Baiges A, Turon F, Torres F, Hernandez-Gea V, Bosch J, et al. The prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis is highly dependent on the accuracy of the technique. *Hepatology.* 2015;62:1584–92.
7. Reverter E, Blasi A, Abalades JG, Martínez-Palli G, Seijo S, Turon F, et al. Impact of deep sedation on the accuracy of hepatic and portal venous pressure measurements in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2014;34:16–25.
8. Tandon P, Ripoll C, Assis D, Wongcharatrawee S, Groszmann RJ, García-Tsao G. The interpretation of hepatic venous pressure gradient tracings - excellent interobserver agreement unrelated to experience. *Liver Int.* 2016;36:1160–6.
9. Bai W, Al-Karaghoul M, Stach J, Sung S, Matheson GJ, Abalades JG. Test-Retest Reliability and Consistency of HVPG and Impact on Trial Design: A Study in 289 Patients from 20 Randomized Controlled Trials. *Hepatology.* 2021;74:3301–15.
10. Pomier-Layrargues G, Kusielewicz D, Willems B, Villeneuve JP, Marleau D, Cote J, et al. Presinusoidal portal hypertension in non-alcoholic cirrhosis. *Hepatology.* 1985;5:415–8.
11. Perello A, Escorsell A, Bru C, Gilabert R, Moitinho E, García-Pagan JC, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology.* 1999;30:1393–7.
12. Ferrusquia-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, Reverter E, Pellone M, Bianchini M, et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74:811–8.
13. Huet PM, Vincent C, Deslaurier J, Cote J, Matsutani S, Boileau R, et al. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: Effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology.* 2008;135:1552–60.
14. Navasa M, Pares A, Bruguera M, Caballeria J, Bosch J, Rodes J. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis Relationship with histological features. *J Hepatol.* 1987;5:292–8.
15. Wang J, Li J, Zhou Q, Zhang D, Bi Q, Wu Y, et al. Liver stiffness measurement predicted liver-related events and all-cause mortality: A systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis. *Hepatol Commun.* 2018;2:467–76.

16. Shen Y, Wu SD, Wu L, Wang SQ, Chen Y, Liu LL, et al. The prognostic role of liver stiffness in patients with chronic liver disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Hepatol Int.* 2019;13:560–72.
17. Wong VW, Irls M, Wong GL, Shili S, Chan AW, Merrouche W, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2019;68:2057–64.
18. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021;74:1109–16.
19. Rasmussen DN, Thiele M, Johansen S, Kjaergaard M, Lindvig KP, Israelsen M, et al. Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2021;75:1017–25.
20. Ji Y, Li J, He Q, Zhou L, Chen J. Baveno VI elastography criteria for ruling in cACLD works well in patients with MAFLD. *J Hepatol.* 2021;75:1243–5.
21. Calleja JL, Rivera-Esteban J, Aller R, Hernandez-Conde M, Abad J, Pericas JM, et al. Prevalence estimation of significant fibrosis because of NASH in Spain combining transient elastography and histology. *Liver Int.* 2022;42:1783–92.
22. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology.* 2009;49:1954–61.
23. Fung J, Lai CL, Seto WK, Wong DK, Yuen MF. Prognostic significance of liver stiffness for hepatocellular carcinoma and mortality in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2011;18:738–44.
24. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology.* 2011;53:885–94.
25. Vergniol J, Foucher J, Terreboune E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140:1970–9, 9 e1-3.
26. Klibansky DA, Mehta SH, Curry M, Nasser I, Challies T, Afdhal NH. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat.* 2012;19:e184–93.
27. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2012;56:198–208.
28. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2014;146:970–9, quiz e15-6.
29. Pang JX, Zimmer S, Niu S, Crotty P, Tracey J, Pradhan F, et al. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS One.* 2014;9:e95776.
30. Marciano S, Diaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: Incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med.* 2019;11:13–22.
31. Piccinni R, Rodrigues SG, Montani M, Murgia G, Delgado MG, Casu S, et al. Controlled attenuation parameter reflects steatosis in compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int.* 2020;40:1151–8.
32. Zhou YJ, Gao F, Liu WY, Wong GL, Mahadeva S, Raihan Nik Mustapha N, et al. Screening for compensated advanced chronic liver disease using refined Baveno VI elastography cutoffs in Asian patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:470–80.
33. Pons M, Augustin S, Scheiner B, Guillaume M, Rosselli M, Rodrigues SG, et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:723–32.
34. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217–31.
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;133:481–8.
36. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology.* 2019;70:1913–27.
37. Bassegoda O, Olivas P, Turco L, Mandorfer M, Serra-Burriel M, Tellez L, et al. Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:2276.e6–86.
38. Abrales 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;64:2173–84.
39. Podrug K, Trkulja V, Zelenika M, Bokun T, Madir A, Kanizaj TF, et al. Validation of the New Diagnostic Criteria for Clinically Significant Portal Hypertension by Platelets and Elastography. *Dig Dis Sci.* 2022;67:3327–32.
40. Dajti E, Ravaioli F, Marasco G, Alemanni LV, Colecchia L, Ferrarese A, et al. A Combined Baveno VII and Spleen Stiffness Algorithm to Improve the Noninvasive Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:1825–33.
41. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Bauer D, Paternostro R, Scheiner B, et al. The Sequential Application of Baveno VII Criteria and VITRO Score Improves Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:1854.e10–63.
42. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996;111:1018–22.
43. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999;30:1434–40.
44. Berzigotti A, Reig M, Abrales 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;61:526–36.
45. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2019;393:1597–608.
46. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VII. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76:959–74.
47. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karsentzen JG, Hucl T, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2022;54:1094–120.
48. 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;65:692–9.
49. Lens S, Alvarado-Tapias E, Marino Z, Londono MCE, Martinez LLJ, et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVP and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017;153:1273.e1–83.
 50. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Chromy D, Semmler G, Stattermayer AF, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Predict Hepatic Decompensation in Patients Who Achieved Sustained Virologic Response to Interferon-Free Therapy. *Hepatology*. 2020;71:1023–36.
 51. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias EE, Martinez LL, Fortea JJI, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2020;73:1415–24.
 52. Lee YA, Friedman SL. Reversal, maintenance or progression: What happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral Res*. 2014;107:23–30.
 53. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36 Suppl 1:S47–56.
 54. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006;130:1636–42.
 55. Semmler G, Lens S, Meyer EL, Baiges A, Alvarado-Tapias E, Llop E, et al. Non-invasive tests for clinically significant portal hypertension after HCV cure. *J Hepatol*. 2022;77:1573–85.
 56. 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;32:1407–14.
 57. 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;108:1112–22.
 58. Yim SY, Lee JH, Ahn H, Kim SU, Kim SG, Kim YS, et al. Sub-clinical Ascites Does Not Affect the Long-term Prognosis in Hepatitis B Virus-related Cirrhosis Patients Receiving Antivirals. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:676–85.
 59. Shah AS, Amarapurkar DN. Natural History of Cirrhosis of Liver after First Decompensation: A Prospective Study in India. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8:50–7.
 60. Tonon M, Piano S, Gambino CG, Romano A, Pilutti C, Incicco S, et al. Outcomes and Mortality of Grade 1 Ascites and Recurrent Ascites in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:358.e8–66.
 61. Theodorakopoulos T, Kalafateli M, Kalambokis GN, Samonakis DN, Aggeletopoulou I, Tsolias C, et al. Natural history of grade 1 ascites in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34:93–103.
 62. 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;39:1180–93.
 63. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Gheorghe C, Iacob R, et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14:329–35.
 64. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303–10.
 65. Fartoux L, Degos F, Trepo C, Gorla O, Cales P, Tran A, et al. Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: A randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:502–7.
 66. Giron-Gonzalez JA, Brun F, Terron A, Vergara A, Arizcorreta A. Natural history of compensated and decompensated HCV-related cirrhosis in HIV-infected patients: A prospective multicentre study. *Antivir Ther*. 2007;12:899–907.
 67. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Maiocchi L, Patruno S, Carosi G, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis in a cohort of patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:297–303.
 68. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Ruiz-Morales J, Merino D, et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1274–82.
 69. Das K, Das K, Datta S, Pal S, Hembram JR, Dhali GK, et al. Course of disease and survival after onset of decompensation in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30:1033–42.
 70. Chon YE, Jung ES, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. The accuracy of noninvasive methods in predicting the development of hepatocellular carcinoma and hepatic decompensation in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:518–25.
 71. 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;58:434–44.
 72. Macias J, Camacho A, Von Wichmann MA, Lopez-Cortes LF, Ortega E, Tural C, et al. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C. virus-coinfected patients. *AIDS*. 2013;27:2541–9.
 73. Macias J, Marquez M, Tellez F, Merino D, Jimenez-Aguilar P, Lopez-Cortes LF, et al. Risk of liver decompensation among HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals with advanced fibrosis: Implications for the timing of therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1401–8.
 74. Radu C, Stefanescu H, Procopet B, Lupsor Platon M, Tantau M, Grigorescu M. Is spleen stiffness a predictor of clinical decompensation in cirrhotic patients? *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23:223–4.
 75. Procopet B, Farcau O, Balagel M, Crisan D, Stefanescu H, Pop A, et al. The metabolic syndrome is not correlated with the short-term risk of decompensation in patients with cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23:397–403.
 76. Karagozian R, Grace ND, Qamar AA. Hematologic indices improve with eradication of HCV in patients with cirrhosis and predict decompensation. *Acta Gastroenterol Belg*. 2014;77:425–32.
 77. Kondo T, Maruyama H, Sekimoto T, Shimada T, Takahashi M, Okugawa H, et al. Impact of portal hemodynamics on Doppler ultrasonography for predicting decompensation and long-term outcomes in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:236–44.
 78. Ampuero J, Montoliu C, Simon-Talero M, Aguilera V, Millan R, Marquez C, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:718–25.
 79. Reichert MC, Schneider C, Greinert R, Casper M, Grunhage F, Wienke A, et al. Isolated bacterial infection without decompensation has no impact on survival of compensated patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2021;41:1370–8.
 80. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galaras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40:823–30.
 81. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for

- management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1385–94.
82. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51:1675–82.
 83. 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;56:810–8.
 84. Balcar L, Tonon M, Semmler G, Calvino V, Hartl L, Incicco S, et al. Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. *JHEP Rep*. 2022;4:100513.
 85. Gupta A, Rana R, Agarwal S, Sharma S, Gopi S, Mohta S, et al. Assessing the Risk of Further Decompensation and Survival in Patients With Cirrhosis With Variceal Bleeding as Their First Decompensation Event. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:833–9.
 86. Villanueva C, Tripathi D. Carvedilol, probably the beta-blocker of choice for everyone with cirrhosis and portal hypertension: But not so fast! *Liver Int*. 2023;43:1154–6.
 87. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gluud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD011510.
 88. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77:1014–25.
 89. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004544.
 90. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: A meta-analysis. *Can J Gastroenterol*. 2011;25:147–55.
 91. Puente A, Hernandez-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;34:823–33.
 92. Albillos A, Zamora J, Martinez J, Arroyo D, Ahmad I, De-la-Pena J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: Results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1219–31.
 93. 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;61:1014–9.
 94. Lo GH, Chen WC, Wang HM, Yu HC. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1681–7.
 95. Dunne PDJ, Young D, Chuah CS, Hayes PC, Tripathi D, Leithead J, et al. Carvedilol versus endoscopic band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding-long-term follow-up of a randomised control trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:1581–7.
 96. Gupta V, Rawat R, Shalimar, Saraya A. Carvedilol versus propranolol effect on hepatic venous pressure gradient at 1 month in patients with index variceal bleed: RCT. *Hepatol Int*. 2017;11:181–7.
 97. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Bauer D, Paternostro R, Balcar L, et al. Carvedilol Achieves Higher Hemodynamic Response and Lower Rebleeding Rates Than Propranolol in Secondary Prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:2318.e7–26.
 98. Turco L, Villanueva C, La Mura V, Garcia-Pagan JC, Reiberger T, Genesca J, et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:313.e6–27.
 99. Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M, Montanes R, Pavel O, Cuyas B, et al. Short-term hemodynamic effects of beta-blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2020;73:829–41.
 100. Sinha R, Lockman KA, Mallawaarachchi N, Robertson M, Plevris JN, Hayes PC. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2017;67:40–6.
 101. McDowell HR, Chuah CS, Tripathi D, Stanley AJ, Forrest EH, Hayes PC. Carvedilol is associated with improved survival in patients with cirrhosis: A long-term follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:531–9.
 102. Tellez L, Albillos A. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart. *Liver Int*. 2022;42:749–61.
 103. Tellez L, Ibanez-Samaniego L, Perez Del Villar C, Yotti R, Martinez J, Carrion L, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Hepatol*. 2020;73:1404–14.
 104. 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;146:1680.e1–90.
 105. Kim SG, Larson JJ, Lee JS, Therneau TM, Kim WR. Beneficial and harmful effects of nonselective beta blockade on acute kidney injury in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2017;23:733–40.
 106. Scheiner B, Parada-Rodriguez D, Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Pfisterer N, et al. Non-selective beta-blocker treatment does not impact on kidney function in cirrhotic patients with varices. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:1008–15.
 107. Lai M, Fenton C, Ge J, Rubin J, Lai JC, Cullaro G. Nonselective beta-blockers may lead to stage 2 acute kidney injury and waitlist mortality in child class C cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023;7:e0255.
 108. Ngwa T, Orman E, Gomez EV, Vuppalanchi R, Kubal C, Chalasani N, et al. Non-selective beta blocker use is associated with improved short-term survival in patients with cirrhosis referred for liver transplantation. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:4.
 109. Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52:1017–22.
 110. Serste T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: A cross-over study. *J Hepatol*. 2011;55:794–9.
 111. Kalambokis GN, Christodoulou D, Baltayiannis G, Christou L. Propranolol use beyond 6 months increases mortality in patients with Child-Pugh C cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2016;64:1806–8.
 112. Giannelli V, Roux O, Laouenan C, Manchon P, Ausloos F, Bachellet D, et al. Impact of cardiac function, refractory ascites and beta blockers on the outcome of patients with cirrhosis listed for liver transplantation. *J Hepatol*. 2020;72:463–71.
 113. 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;64:1111–9.
 114. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JE, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: A nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int*. 2016;36:1304–12.
 115. Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in

- decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:696–706.
116. 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;64:574–82.
 117. Aravinthan AD, Barbas AS, Doyle AC, Tazari M, Sapisochin G, Cattral MS, et al. Characteristics of liver transplant candidates delisted following recompensation and predictors of such delisting in alcohol-related liver disease: A case-control study. *Transpl Int.* 2017;30:1140–9.
 118. Pose E, Torrents A, Reverter E, Perez-Campuzano V, Campos-Varela I, Avitabile E, et al. A notable proportion of liver transplant candidates with alcohol-related cirrhosis can be delisted because of clinical improvement. *J Hepatol.* 2021;75:275–83.
 119. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol.* 2017;67:1168–76.
 120. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, Cortesi PA, Vinaixa C, Facchetti R, et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int.* 2018;38:2170–7.
 121. Nabatchikova EA, Abdurakhmanov DT, Rozina TP, Nikulkina EN, Tanaschuk EL, Moiseev SV. Delisting and clinical outcomes of liver transplant candidates after hepatitis C virus eradication: A long-term single-center experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45:101714.
 122. Kim TH, Um SH, Lee YS, Yim SY, Jung YK, Seo YS, et al. Determinants of re-compensation in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis starting antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:83–96.
 123. Wang Q, Zhao H, Deng Y, Zheng H, Xiang H, Nan Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;77:1564–72.
 124. Feng G, Valenti L, Wong VW, Fouad YM, Yilmaz Y, Kim W, et al. Recompensation in cirrhosis: Unravelling the evolving natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21:46–56.
 125. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology.* 1999;29:1662–7.
 126. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2029–34.
 127. Dhiman RK, Kurmi R, Thumbaru KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2381–90.
 128. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1757–63.
 129. Taneja S, Dhiman RK, Khatri A, Goyal S, Thumbaru KK, Agarwal R, et al. Inhibitory control test for the detection of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Clin Exp Hepatol.* 2012;2:306–14.
 130. Gupta D, Ingle M, Shah K, Phadke A, Sawant P. Prospective comparative study of inhibitory control test and psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis and prognosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in the Indian subcontinent. *J Dig Dis.* 2015;16:400–7.
 131. Ampuero J, Simon M, Montoliu C, Jover R, Serra MA, Cordoba J, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2015;149:1483–9.
 132. Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and Pathophysiological Characteristics of Cirrhotic Patients with Grade 1 and Minimal Hepatic Encephalopathy. *PLoS One.* 2016;11:e0146076.
 133. Wang AJ, Peng AP, Li BM, Gan N, Pei L, Zheng XL, et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: An observational study of 366 cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2017;23:6321–9.
 134. Barone M, Shahini E, Iannone A, Viggiani MT, Corvace V, Principi M, et al. Critical flicker frequency test predicts overt hepatic encephalopathy and survival in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2018;50:496–500.
 135. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, et al. Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34:1809–16.
 136. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Huber Y, Marquardt JU, et al. Outcome Prediction of Covert Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis: Comparison of Four Testing Strategies. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11:e00172.
 137. Nahon P, Lescat M, Layese R, Bourcier V, Talmat N, Allam S, et al. Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Gut.* 2017;66:330–41.
 138. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Garcia-Pagan JC, Brujats A, Calleja JL, et al. Bacterial infections adversely influence the risk of decompensation and survival in compensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75:589–99.
 139. Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1787–95.
 140. Olson JC. The gastrointestinal system in the critically ill cirrhotic patient. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26:186–91.
 141. Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: A recent update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15, 17562848221101712.
 142. Crager S. Critically Ill Patients with End-Stage Liver Disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37:511–27.
 143. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology.* 1986;90:1232–40.
 144. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11–21.
 145. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010:CD002907.
 146. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - An updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:509–18.
 147. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology.* 2006;131:1049–56.
 148. Tandon P, Abalde JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage Based on Child-Pugh

- Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1189.e2–96.
149. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, Lin H, Amat MJ, Rangel Paniz G, et al. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: Results from a multicentre cohort study. *Liver Int*. 2021;41:1901–8.
150. Bendtsen F, D'Amico G, Rusch E, de Franchis R, Andersen PK, Lebrech D, et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: An individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol*. 2014;61:252–9.
151. Sozio MS, Chalasani N. Activated recombinant factor VIIa should not be used in patients with refractory variceal bleeding: It is mostly ineffective, is expensive, and may rarely cause serious adverse events. *Hepatology*. 2014;60:1786–8.
152. Collaborators H-IT. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): An international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1927–36.
153. Dam G, Vilstrup H, Andersen PK, Bossen L, Watson H, Jepsen P. Effect of proton pump inhibitors on the risk and prognosis of infections in patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int*. 2019;39:514–21.
154. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology*. 2017;152:134–41.
155. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70:640–9.
156. Tergast TL, Wranke A, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Dose-dependent impact of proton pump inhibitors on the clinical course of spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. 2018;38:1602–13.
157. Labenz C, Worns MA, Adarkwah CC, Galle PR, Schattenberg JM, Kostev K. Proton pump inhibitors increase risk of bone fractures in men with cirrhosis: A population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1042–50.
158. Lewis DS, Lee TH, Konanur M, Ziegler C, Hall MD, Pabon-Ramos WM, et al. Proton Pump Inhibitor Use Is Associated with an Increased Frequency of New or Worsening Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30:163–9.
159. Mahmud N, Serper M, Taddei TH, Kaplan DE. The Association Between Proton Pump Inhibitor Exposure and Key Liver-Related Outcomes in Patients With Cirrhosis: A Veterans Affairs Cohort Study. *Gastroenterology*. 2022;163:257.e6–69.
160. Han ML, Chen CC, Kuo SH, Hsu WF, Liou JM, Wu MS, et al. Predictors of in-hospital mortality after acute variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma and concurrent main portal vein thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:344–51.
161. Allaire M, Thabut D. Portal hypertension and variceal bleeding in patients with liver cancer: Evidence gaps for prevention and management. *Hepatology*. 2024;79:213–23.
162. Rockey DC, Ahn C, de Melo SW Jr. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding. *J Investig Med*. 2017;65:759–64.
163. Chen PH, Chen WC, Hou MC, Liu TT, Chang CJ, Liao WC, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: A cohort study. *J Hepatol*. 2012;57:1207–13.
164. Bai Z, Wang R, Cheng G, Ma D, Ibrahim M, Chawla S, et al. Outcomes of early versus delayed endoscopy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33 Suppl 1:e868–76.
165. Alshamsi F, Jaeschke R, Baw B, Alhazzani W. Prophylactic Endotracheal Intubation in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding Undergoing Endoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Saudi J Med Med Sci*. 2017;5:201–9.
166. Chaudhuri D, Bishay K, Tandon P, Trivedi V, James PD, Kelly EM, et al. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper gastrointestinal bleed: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2020;4:22–8.
167. Koch DG, Arguedas MR, Fallon MB. Risk of aspiration pneumonia in suspected variceal hemorrhage: The value of prophylactic endotracheal intubation prior to endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2225–8.
168. Martinez J, Hernandez-Gea V, Rodriguez-de-Santiago E, Tellez L, Procopet B, Giraldez A, et al. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol*. 2021;75:342–50.
169. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*. 1995;346:865–8.
170. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: The European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet*. 1997;350:1495–9.
171. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: Vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1267–78.
172. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014;60:954–63.
173. Huaranga-Marcelo J, Huaman MR, Branez-Condorena A, Villacorta-Landeo P, Pinto-Ruiz DF, Urdy-Ipanaque D, et al. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021;30:110–21.
174. Yan P, Tian X, Li J. Is additional 5-day vasoactive drug therapy necessary for acute variceal bleeding after successful endoscopic hemostasis? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12826.
175. Yeh JH, Lo GH, Huang RY, Lin CW, Wang WL, Perng DS. Short-course vasoconstrictors are adequate for esophageal variceal bleeding after endoscopic variceal ligation: A systematic review and meta-analysis. *Sci Prog*. 2021;104, 368504211031711.
176. Salim A, Malik K, Haq IU, Butt AK, Alam A. Comparison of 12-Hour with 72-Hour Terlipressin Therapy for Bleeding Esophageal Varices. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27:334–7.
177. Rengasamy S, Ali SM, Sistla SC, Lakshmi CP, Harichandra Kumar KT. Comparison of 2 days versus 5 days of octreotide infusion along with endoscopic therapy in preventing early rebleed from esophageal varices: A randomized clinical study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:386–92.
178. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:280–7.
179. Onofrio FQ, Pereira-Lima JC, Valenca FM, Azeredo-da-Silva ALF, Tetelbom Stein A. Efficacy of endoscopic treatments for acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019;7:E1503–14.
180. Laine L, Stein C, Sharma V. Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Gastroenterology*. 1996;110:529–33.
181. Escorsell A, Pavel O, Cardenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade versus

- esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63:1957–67.
182. Rodrigues SG, Cardenas A, Escorsell A, Bosch J. Balloon Tamponade and Esophageal Stenting for Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Semin Liver Dis*. 2019;39:178–94.
 183. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: A long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992;16:1343–9.
 184. Ye X, Huai J, Chen Y. Cyanoacrylate injection compared with band ligation for acute gastric variceal hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:806586.
 185. Rios Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD010180.
 186. Qiao W, Ren Y, Bai Y, Liu S, Zhang Q, Zhi F. Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding: Meta-Analysis of Randomized. *Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding: Meta-Analysis of Randomized*. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1725.
 187. Giri S, Jearth V, Seth V, Darak H, Sundaram S. Comparison of efficacy and safety of endoscopic and radiological interventions for gastric varices: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Exp Hepatol*. 2023;9:57–70.
 188. Khakwani A, Trivedi M, Afzal M, Kahlon P, Khola, Patel P, et al. Use of Balloon Occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for Treatment of Gastric Varices: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15:e38233.
 189. Yu Q, Liu C, Raissi D. Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration Versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Gastric Varices: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:147–58.
 190. Hanafy AS, El Hawary AT. Efficacy of argon plasma coagulation in the management of portal hypertensive gastropathy. *Endosc Int Open*. 2016;4:E1057–62.
 191. El Shahawy MS, Shady ZM, Gaafar A. The Efficacy of Argon Plasma Coagulation versus Carvedilol for Treatment of Portal Hypertensive Gastropathy. *Digestion*. 2020;101:651–8.
 192. Fortuna L, Bottari A, Bisogni D, Coratti F, Giudici F, Orlandini B, et al. Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE) a case report, review of the literature and update of techniques. *Int J Surg Case Rep*. 2022;98:107474.
 193. Chalhoub JM, Umar J, Groudan K, Hamadeh N, Desilets DJ, Greeff Y. Endoscopic band ligation compared to thermal therapy for gastric antral vascular ectasia: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:150–8.
 194. Alqadi MM, Chadha S, Patel SS, Chen YF, Gaba RC. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Treatment of Gastric Varices: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44:1231–9.
 195. Shah KY, Ren A, Simpson RO, Kloster ML, Mikolajczyk A, Bui JT, et al. Combined Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Plus Variceal Obliteration versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Alone for the Management of Gastric Varices: Comparative Single-Center Clinical Outcomes. *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32:282.e1–91.
 196. Yu J, Wang X, Jiang M, Ma H, Zhou Z, Yang L, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) alone and combined with embolisation for the management of cardiofundal varices: A retrospective study. *Eur Radiol*. 2019;29:699–706.
 197. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004;40:652–9.
 198. Sharma S, Agarwal S, Saraya A, Choudhury A, Mahtab MA, Alam MS, et al. Acute variceal bleeding portends poor outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure: A propensity score matched study from the APASL ACLF Research Consortium (AARC). *Hepatol Int*. 2022;16:1234–43.
 199. Trebicka J, Gu W, Ibanez-Samaniego L, Hernandez-Gea V, Pitarch C, Garcia E, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol*. 2020;73:1082–91.
 200. Kumar R, Kerbert AJC, Sheikh MF, Roth N, Calvao JAF, Mesquita MD, et al. Determinants of mortality in patients with cirrhosis and uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol*. 2021;74:66–79.
 201. Depaire M, Larrue H, Rudler M, Nault JC, Bureau C. Futility criteria for preemptive TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding are still missing in most severe patients! *J Hepatol*. 2021;74:997–9.
 202. Walter A, Rudler M, Olivas P, Moga L, Trepo E, Robic MA, et al. Combination of Model for End-Stage Liver Disease and Lactate Predicts Death in Patients Treated With Salvage Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Variceal Bleeding. *Hepatology*. 2021;74:2085–101.
 203. Rudler M, Hernandez-Gea V, Procopet BD, Giraldez A, Amiran L, Villanueva C, et al. Hepatic encephalopathy is not a contraindication to pre-emptive TIPS in high-risk patients with cirrhosis with variceal bleeding. *Gut*. 2023;72:749–58.
 204. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*. 1998;114:1296–303.
 205. Nicoara-Farcau O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, et al. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology*. 2021;160:193.e10–205.
 206. Bureau C, Garcia Pagan JC, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int*. 2007;27:742–7.
 207. Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol*. 2017;67:508–16.
 208. de Wit K, Schaapman JJ, Nevens F, Verbeek J, Coenen S, Cuperus FJC, et al. Prevention of hepatic encephalopathy by administration of rifaximin and lactulose in patients with liver cirrhosis undergoing placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): A multicentre randomised, double blind, placebo controlled trial (PEARL trial). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7:e000531.
 209. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alterroche L, Dharancy S, et al. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:633–40.
 210. Maimone S, Saffioti F, Filomia R, Alibrandi A, Isgro G, Calvaruso V, et al. Predictors of Re-bleeding and Mortality Among Patients with Refractory Variceal Bleeding Undergoing Salvage Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *Dig Dis Sci*. 2019;64:1335–45.
 211. Bettinger D, Sturm L, Pfaff L, Hahn F, Kloeckner R, Volkwein L, et al. Refining prediction of survival after TIPS with

- the novel Freiburg index of post-TIPS survival. *J Hepatol*. 2021;74:1362–72.
212. Villagrasa A, Hernandez-Gea V, Bataller R, Giraldez A, Procopet B, Amitrano L, et al. Alcohol-related liver disease phenotype impacts survival after an acute variceal bleeding episode. *Liver Int*. 2023;43:1548–57.
 213. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071–81.
 214. Kimer N, Krag A, Moller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: The effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:123–32.
 215. Bajaj JS. Hepatic encephalopathy: Classification and treatment. *J Hepatol*. 2018;68:838–9.
 216. Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: A double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology*. 1987;7:639–43.
 217. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;64:908–22.
 218. Riggio O, Merli M, Pedretti G, Servi R, Meddi P, Lionetti R, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci*. 1996;41:578–84.
 219. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled study. *J Hepatol*. 2005;42:674–9.
 220. Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:845–55.
 221. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:709–15.
 222. Assem M, Elsabaawy M, Abdelrashid M, Elemam S, Khodeer S, Hamed W, et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: A prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatol Int*. 2016;10:377–85.
 223. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1450–4.
 224. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Wilson P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD013125.
 225. Soni H, Kumar MP, Sharma V, Bellam BL, Mishra S, Mahendru D, et al. Antibiotics for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: Systematic review & Bayesian network meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020;14:399–413.
 226. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016;63:1299–309.
 227. Moreau R, Elkrif L, Bureau C, Perarnau JM, Thevenot T, Saliba F, et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;155:1816.e9–27.
 228. Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Frequency and predictive factors. *Hepatology*. 1988;8:27–31.
 229. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990;12:716–24.
 230. 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;139, 1246.e1-5-1256.
 231. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Di Gregorio V, et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol*. 2013;59:243–50.
 232. Huelin P, Piano S, Sola E, Stanco M, Sole C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:438.e5–45.
 233. Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, Leandro G, Majumdar A, Tsami A, et al. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:588–96.
 234. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1986;91:1343–6.
 235. Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, Mandorfer M, Bota S, Blacky A, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int*. 2015;35:2121–8.
 236. Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A multicenter prospective study. *J Hepatol*. 2015;62:1056–60.
 237. Bruns T, Lutz P, Stallmach A, Nischalke HD. Low ascitic fluid protein does not indicate an increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in current cohorts. *J Hepatol*. 2015;63:527–8.
 238. Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:818–24.
 239. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64:717–35.
 240. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996;23:164–76.
 241. Thevenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*. 2015;62:822–30.
 242. Guevara M, Terra C, Nazar A, Sola E, Fernandez J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol*. 2012;57:759–65.
 243. Fernandez J, Angeli P, Trebicka J, Merli M, Gustot T, Alessandria C, et al. Efficacy of Albumin Treatment for Patients with Cirrhosis and Infections Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:963.e14–73.
 244. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69:406–60.

245. Wang L, Guo X, Xu X, De Stefano V, Plessier A, Noronha Ferreira C, et al. Anticoagulation Favors Thrombus Recanalization and Survival in Patients With Liver Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: Results of a Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021;38:495–520.
246. Guerrero A, Campo LD, Piscaglia F, Scheiner B, Han G, Violi F, et al. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTAL competing-risk meta-analysis. *J Hepatol.* 2023;79:69–78.
247. Senzolo M, Riva N, Dentali F, Rodriguez-Castro K, Sartori MT, Bang SM, et al. Long-Term Outcome of Splanchnic Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9:176.
248. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:776–83.
249. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbiniati P, Sartori MT, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:34–42.
250. Senzolo MT, Rossetto MS, Burra V, Cillo P, Boccagni UP, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32:919–27.
251. Pettinari I, Vukotic R, Stefanescu H, Pecorelli A, Morelli M, Grigoras C, et al. Clinical Impact and Safety of Anticoagulants for Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:258–66.
252. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology.* 2012;265:124–32.
253. Qi X, He C, Guo W, Yin Z, Wang J, Wang Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with variceal bleeding in liver cirrhosis: Outcomes and predictors in a prospective cohort study. *Liver Int.* 2016;36:667–76.
254. Lv Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: A randomised controlled trial. *Gut.* 2018;67:2156–68.
255. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl.* 2010;16:999–1005.
256. Zanetto A, Rodriguez-Kastro KI, Germani G, Ferrarese A, Cillo U, Burra P, et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis - An updated meta-analysis. *Transpl Int.* 2018;31:1318–29.
257. Fundora Y, Hessheimer AJ, Del Prete L, Maroni L, Lanari J, Barrios O, et al. Alternative forms of portal vein revascularization in liver transplant recipients with complex portal vein thrombosis. *J Hepatol.* 2023;78:794–804.
258. Ditah IC, Al Bawardy BF, Saberi B, Ditah C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. *World J Hepatol.* 2015;7:1797–806.
259. Jindal A, Mukund A, Kumar G, Sarin SK. Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in difficult-to-manage hydrothorax in cirrhosis. *Liver Int.* 2019;39:2164–73.
260. Osman KT, Abdelfattah AM, Mahmood SK, Elkhabyr L, Gordon FD, Qamar AA. Refractory Hepatic Hydrothorax Is an Independent Predictor of Mortality When Compared to Refractory Ascites. *Dig Dis Sci.* 2022;67:4929–38.
261. Ma B, Shang T, Huang J, Tu Z, Wang Y, Han Y, et al. The impact and role of hepatic hydrothorax in the prognosis of patients with decompensated cirrhosis: A retrospective propensity score-matched study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:904414.
262. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax: Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:135–42.
263. O'Leary JG, Rajender Reddy K, Tandon P, Biggins SW, Wong F, Kamath PS, et al. Increased Risk of ACLF and Inpatient Mortality in Hospitalized Patients with Cirrhosis and Hepatic Hydrothorax. *Dig Dis Sci.* 2021;66:3612–8.
264. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1458–63.
265. Fu J, Gao Y, Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17:e0267647.
266. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:800.e25–12.
267. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: A cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012;55:1164–71.
268. Sola E, Sole C, Simon-Talero M, Martin-Llahi M, Castellote J, Garcia-Martinez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2018;69:1250–9.
269. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomised trial. *Lancet.* 2018;391:2417–29.
270. Ng CH, Tan DJH, Nistala KRY, Syn N, Xiao J, Tan EXX, et al. A network meta-analysis of direct oral anticoagulants for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Hepatol Int.* 2021;15:1196–206.
271. Serper M, Weinberg EM, Cohen JB, Reese PP, Taddei TH, Kaplan DE. Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulation. *Hepatology.* 2021;73:219–32.
272. Nisly SA, Mihm AE, Gillette C, Davis KA, Tillett J. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52:817–27.
273. Larrue H, D'Amico G, Olivas P, Lv Y, Bucsics T, Rudler M, et al. TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis. *J Hepatol.* 2023;79:692–703.
274. Nicoara-Farcau O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, et al. Pre-emptive TIPS in high-risk acute variceal bleeding: An updated and revised individual patient data meta-analysis. *Hepatology.* 2024;79:624–35.
275. Fagioli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizzutti F, Toniutto P, et al. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis.* 2017;49:121–37.
276. Bommela S, Mahmud N, Boike JR, Thornburg BG, Kolli KP, Lai JC, et al. The impact of right atrial pressure on outcomes in patients undergoing TIPS, an ALTA group study. *Hepatology.* 2023;77:2041–51.
277. Sarwar A, Zhou L, Novack V, Tapper EB, Curry M, Malik R, et al. Hospital volume and mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the United States. *Hepatology.* 2018;67:690–9.
278. Rajesh S, George T, Philips CA, Ahamed R, Kumbar S, Mohan N, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirr-

- hosis: An exhaustive critical update. *World J Gastroenterol*. 2020;26:5561–96.
279. Billey C, Billet S, Robic MA, Cognet T, Guillaume M, Vinel JP, et al. A Prospective Study Identifying Predictive Factors of Cardiac Decompensation After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: The Toulouse Algorithm. *Hepatology*. 2019;70:1928–41.
 280. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alterroche L, Borentain P, Saliba F, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2014;60:962–8.
 281. Abralde JG, Gilabert R, Turnes J, Nicolau C, Berzigotti A, Aponte J, et al. Utility of color Doppler ultrasonography predicting tips dysfunction. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2696–701.
 282. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146:412.e3–9.
 283. Abralde JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garci APJC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008;48:229–36.
 284. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599–612.
 285. Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, Gonzalez A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1347–54.
 286. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40:793–801.
 287. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362:2370–9.
 288. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013;58:45–50.
 289. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1074–80.
 290. Hernandez-Gea V, Procopet B, Giraldez A, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. 2019;69:282–93.
 291. Lv Y, Yang Z, Liu L, Li K, He C, Wang Z, et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:587–98.
 292. Dunne PDJ, Sinha R, Stanley AJ, Lachlan N, Ireland H, Shams A, et al. Randomised clinical trial: Standard of care versus early-transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPSS) in patients with cirrhosis and oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:98–106.
 293. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80:800–9.
 294. Rudler M, Rousseau G, Thabut D. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt followed by early transplantation in patients with Child C14-15 cirrhosis and refractory variceal bleeding: A strategy improving survival. *Transpl Int*. 2013;26:E50–1.
 295. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: A randomized trial French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol*. 1996;25:135–44.
 296. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med*. 2000;342:1701–7.
 297. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123:1839–47.
 298. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*. 2003;124:634–41.
 299. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology*. 2004;40:629–35.
 300. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: A prospective randomized trial. *J Gastroenterol*. 2011;46:78–85.
 301. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouverier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*. 2017;152:157–63.
 302. Bureau C, Metivier S, D'Amico M, Peron JM, Otal P, Pagan JC, et al. Serum bilirubin and platelet count: A simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol*. 2011;54:901–7.
 303. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: Meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2007;133:825–34.
 304. Li J, Tang S, Zhao J, Zhang C, Jiang Z, Xue H, et al. Long-term survival prediction for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in severe cirrhotic ascites: Assessment of ten prognostic models. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:1547–55.
 305. Aicart-Ramos M, Ibanez-Samaniego L, Hernandez-Gea V, Martinez-Lozano H, Rodriguez-de-Santiago E, Catalina MV, et al. A simple nomogram identifies patients with refractory ascites with worse outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33 Suppl 1:e587–93.
 306. 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. *Gut*. 2012;61:967–9.
 307. 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;63:1968–76.
 308. Chen WC, Hsin IF, Chen PH, Hsu PI, Wang YP, Cheng JS, et al. Addition of Carvedilol to Gastric Variceal Obliteration Does Not Decrease Recurrence of Gastric Variceal Bleeding in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:2356.e2–63.
 309. Hung HH, Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Chan CC, Huang HC, et al. Efficacy of non-selective beta-blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2012;56:1025–32.

310. Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007;39:679–85.
311. Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2688–93.
312. Procaccini NJ, Al-Osaimi AM, Northup P, Argo C, Caldwell SH. Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: A single-center U.S. analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:881–7.
313. Hong CH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, et al. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: Endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:372–8.
314. Akahoshi T, Tomikawa M, Kamori M, Tsutsumi N, Nagao Y, Hashizume M, et al. Impact of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration on management of isolated fundal gastric variceal bleeding. *Hepatol Res*. 2012;42:385–93.
315. Emori K, Toyonaga A, Oho K, Kumamoto M, Haruta T, Inoue H, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus endoscopic injection sclerotherapy for isolated gastric varices: A comparative study. *Kurume Med J*. 2014;60:105–13.
316. Stein DJ, Salinas C, Sabri S, Onyeali R, Caldwell S, Henry Z. Balloon Retrograde Transvenous Obliteration Versus Endoscopic Cyanoacrylate in Bleeding Gastric Varices: Comparison of Rebleeding and Mortality with Extended Follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30:187–94.
317. Luo X, Xiang T, Wu J, Wang X, Zhu Y, Xi X, et al. Endoscopic Cyanoacrylate Injection Versus Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration for Prevention of Gastric Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2021;74:2074–84.
318. Paleti S, Notalapati V, Fathallah J, Jeepalyam S, Rustagi T. Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) Versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) for Treatment of Gastric Varices Because of Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54:655–60.
319. Gaba RC, Bui JT, Cotler SJ, Kallwitz ER, Mengin OT, Martinez BK, et al. Rebleeding rates following TIPS for variceal hemorrhage in the Viatarr era: TIPS alone versus TIPS with variceal embolization. *Hepatol Int*. 2010;4:749–56.
320. Chen S, Li X, Wei B, Tong H, Zhang MG, Huang ZY, et al. Recurrent variceal bleeding and shunt patency: Prospective randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone or combined with coronary vein embolization. *Radiology*. 2013;268:900–6.
321. Lv Y, Chen H, Luo B, Bai W, Li K, Wang Z, et al. Concurrent large spontaneous portosystemic shunt embolization for the prevention of overt hepatic encephalopathy after TIPS: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2022;76:676–88.
322. Lv Y, Chen H, Luo B, Bai W, Li K, Wang Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with or without gastro-oesophageal variceal embolisation for the prevention of variceal rebleeding: A randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:736–46.
323. Patwardhan VR, Cardenas A. Review article: The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:354–62.
324. Vangeli M, Patch D, Terreni N, Tibballs J, Watkinson A, Davies N, et al. Bleeding ectopic varices-treatment with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) and embolisation. *J Hepatol*. 2004;41:560–6.
325. Kochar N, Tripathi D, McAvoy NC, Ireland H, Redhead DN, Hayes PC. Bleeding ectopic varices in cirrhosis: The role of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:294–303.
326. Oey RC, de Wit K, Moelker A, Atalik T, van Delden OM, Maleux G, et al. Variable efficacy of TIPSS in the management of ectopic variceal bleeding: A multicentre retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:975–83.
327. Katz JA, Rubin RA, Cope C, Holland G, Brass CA. Recurrent bleeding from anorectal varices: Successful treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:1104–7.
328. Romano J, Welden CV, Orr J, McGuire B, Shoreibah M. Case Series Regarding Parastomal Variceal Bleeding: Presentation and Management. *Ann Hepatol*. 2019;18:250–7.
329. Tranah TH, Nayagam JS, Gregory S, Hughes S, Patch D, Tripathi D, et al. Diagnosis and management of ectopic varices in portal hypertension. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:1046–56.
330. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132:1261–9.
331. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, et al. Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2021;73:204–18.
332. Csikesz NG, Nguyen LN, Tseng JF, Shah SA. Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208:96–103.
333. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, Han DK, Buch KE, Chin EH, et al. Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:451–7.
334. de Goede B, Klitsie PJ, Lange JF, Metselaar HJ, Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:47–59.
335. De Stefano F, Garcia CR, Gupta M, Marti F, Turcios L, Dugan A, et al. Outcomes in patients with portal hypertension undergoing gastrointestinal surgery: A propensity score matched analysis from the NSQIP dataset. *Am J Surg*. 2019;217:664–9.
336. Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abraldes JG, Llop E, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol*. 2019;71:942–50.
337. Vinet E, Perreault P, Bouchard L, Bernard D, Wassef R, Richard C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt before abdominal surgery in cirrhotic patients: A retrospective, comparative study. *Can J Gastroenterol*. 2006;20:401–4.
338. Tabchouri N, Barbier L, Menahem B, Perarnau JM, Muscari F, Fares N, et al. Original Study: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt as a Bridge to Abdominal Surgery in Cirrhotic Patients. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:2383–90.
339. Chang J, Hofer P, Bohling N, Lingohr P, Manekeller S, Kalff JC, et al. Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score. *JHEP Rep*. 2022;4:100442.
340. Kim JJ, Dasika NL, Yu E, Fontana RJ. Cirrhotic patients with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt undergoing major extrahepatic surgery. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:574–9.
341. Boike JR, Thornburg BG, Asrani SK, Fallon MB, Fortune BE, Izzy MJ, et al. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:1636.e36–62.

342. Deibert P, Schwarz S, Olschewski M, Siegerstetter V, Blum HE, Rossle M. Risk factors and prevention of early infection after implantation or revision of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Results of a randomized study. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1708–13.
343. Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2002;35:385–92.
344. Sauer P, Hansmann J, Richter GM, Stremmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: A long-term randomized trial. *Endoscopy*. 2002;34:690–7.
345. Luo X, Wang Z, Tsao J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced Cirrhosis Combined with Portal Vein Thrombosis: A Randomized Trial of TIPS versus Endoscopic Band Ligation Plus Propranolol for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding. *Radiology*. 2015;276:286–93.
346. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rossle 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;149:660.e1–8.
347. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2016;63:581–9.
348. Wang X, Liu G, Wu J, Xiao X, Yan Y, Guo Y, et al. Small-Diameter Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt versus Endoscopic Variceal Ligation Plus Propranolol for Variceal Rebleeding in Advanced Cirrhosis. *Radiology*. 2023;308:e223201.
349. Diaz-Sanchez A, Nunez-Martinez O, Gonzalez-Asanza C, Matilla A, Merino B, Rincon D, et al. Portal hypertensive colopathy is associated with portal hypertension severity in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4781–7.
350. Hung ML, Lee EW. Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Management of Portal Hypertension: Review and Update of the Literature. *Clin Liver Dis*. 2019;23:737–54.
351. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Primary Budd-Chiari Syndrome. *N Engl J Med*. 2023;388:1307–16.
352. Magaz M, Alvarez-Larran A, Colomer D, Lopez-Guerra M, Garcia-Criado MA, Mezzano G, et al. Next-generation sequencing in the diagnosis of non-cirrhotic splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol*. 2021;74:89–95.
353. Van Wettere M, Purcell Y, Bruno O, Payance A, Plessier A, Rautou PE, et al. Low specificity of washout to diagnose hepatocellular carcinoma in nodules showing arterial hyperenhancement in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. 2019;70:1123–32.
354. Van Wettere M, Paulatto L, Raynaud L, Bruno O, Payance A, Plessier A, et al. Hepatobiliary MR contrast agents are useful to diagnose hepatocellular carcinoma in patients with Budd-Chiari syndrome. *JHEP Rep*. 2020;2:100097.
355. Arita J, Ono Y, Takahashi M, Inoue Y, Takahashi Y, Matsueda K, et al. Routine Preoperative Liver-specific Magnetic Resonance Imaging Does Not Exclude the Necessity of Contrast-enhanced Intraoperative Ultrasound in Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg*. 2015;262:1086–91.
356. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'era A, Mandair D, Rifai K, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology*. 2013;57:1962–8.
357. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64:179–202.
358. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis. Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;15:1582.e1–99.
359. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, et al. Vascular Liver Disorders Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;73:366–413.
360. Liu FY, Wang MQ, Fan QS, Duan F, Wang ZJ, Song P. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5028–34.
361. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:767–75.
362. Klinger C, Riecken B, Schmidt A, De Gottardi A, Meier B, Bosch J, et al. Transjugular portal vein recanalization with creation of intrahepatic portosystemic shunt (PVR-TIPS) in patients with chronic non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis. *Z Gastroenterol*. 2018;56:221–37.
363. Rodrigues SG, Sixt S, Abalde JG, de Gottardi A, Klinger C, Bosch J, et al. Systematic review with meta-analysis: Portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:20–30.
364. Knight GM, Clark J, Boike JR, Maddur H, Ganger DR, Talwar A, et al. TIPS for Adults Without Cirrhosis With Chronic Mesenteric Venous Thrombosis and EHPVO Refractory to Standard-of-Care Therapy. *Hepatology*. 2021;74:2735–44.
365. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: Risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001;120:490–7.
366. Ageno W, Dentali F, Pomeroy F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost*. 2017;117:794–800.
367. Noronha Ferreira C, Seijo S, Plessier A, Silva-Junior G, Turon F, Rautou PE, et al. Natural history and management of esophagogastric varices in chronic noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2016;63:1640–50.
368. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: Proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:399–411.
369. De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder. *J Hepatol*. 2022;77:1124–35.
370. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. 2011;54:1071–81.
371. Guido M, Sarcognato S, Sonzogni A, Luca MG, Senzolo M, Fagioli S, et al. Obliterative portal venopathy without portal hypertension: An underestimated condition. *Liver Int*. 2016;36:454–60.
372. Woran K, Semmler G, Jachs M, Simbrunner B, Bauer DJM, Binter T, et al. Clinical Course of Porto-Sinusoidal Vascular Disease Is Distinct From Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:e251–66.
373. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: A report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology*. 1990;11:787–97.
374. Sciot R, Staessen D, Van Damme B, Van Steenberghe W, Fevery J, De Groote J, et al. Incomplete septal cirrhosis: Histopathological aspects. *Histopathology*. 1988;13:593–603.
375. Krasinskas AM, Goldsmith JD, Burke A, Furth EE. Abnormal intrahepatic portal vasculature in native and allograft

- liver biopsies: A comparative analysis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1382–8.
376. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, et al. Obliterative portal venopathy: Portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol*. 2011;54:455–61.
 377. Guido M, Sarcognato S, Sacchi D, Colloredo G. Pathology of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Virchows Arch*. 2018;473:23–31.
 378. Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Kobayashi S, Yoshizumi H, Okugawa H, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver Int*. 2005;25:978–83.
 379. Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den Born M, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: Results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1424–33.
 380. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology*. 2014;59:2276–85.
 381. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: A re-evaluation in 28 patients. *Gut*. 2002;51:275–80.
 382. Pulvirenti F, Pentassuglio I, Milito C, Valente M, De Santis A, Conti V, et al. Idiopathic non cirrhotic portal hypertension and spleno-portal axis abnormalities in patients with severe primary antibody deficiencies. *J Immunol Res*. 2014;2014:672458.
 383. Hollande C, Mallet V, Darbeda S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Verkarre V, et al. Impact of Obliterative Portal Venopathy Associated With Human Immunodeficiency Virus. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3081.
 384. Seinen ML, van Asseldonk DP, de Boer NK, Bouma G, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ, et al. Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver in Patients with IBD Treated with Allopurinol-Thiopurine Combination Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:448–52.
 385. Shah SR, DasGupta A, Sharma A, Joshi A, Desai D, Abraham P, et al. Thrombophilic conditions in non-cirrhotic portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol*. 2005;24:205–10.
 386. Koot BG, Alders M, Verheij J, Beuers U, Cobben JM. A de novo mutation in KCNN3 associated with autosomal dominant idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *J Hepatol*. 2016;64:974–7.
 387. Bissonnette J, Garcia-Pagan JC, Albillos A, Turon F, Ferreira C, Tellez L, et al. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. 2016;64:224–31.
 388. Kim HP, Navarro V, Zacks S, Odin J, Kleiner DE, Hayashi PH, et al. The Clinical Spectrum and Diagnosis of Oxaliplatin Liver Injury in the Era of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2199–201.
 389. Shan J, Megarbane A, Chouchane A, Karthik D, Temanni R, Romero AR, et al. Genetic predisposition to porto-sinusoidal vascular disorder: A functional genomic-based, multigenerational family study. *Hepatology*. 2023;77:501–11.
 390. Magaz M, Giudicelli-Lett H, Nicoara-Farcau O, Rajoriya N, Goel A, Raymenants K, et al. Liver Transplantation for Porto-sinusoidal Vascular Liver Disorder: Long-term Outcome. *Transplantation*. 2023;107:1330–40.
 391. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: Increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000;32:466–70.
 392. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: Impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1412–7.
 393. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2010;51:210–8.
 394. Valeriani E, di Nisio M, Riva N, Cohen O, Garcia-Pagan JC, Magaz M, et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2021;137:1233–40.
 395. Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, Van Buuren HR, Leebeek FW, Janssen HL. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: Effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost*. 2013;11:452–9.
 396. Baiges A, Procopet B, Silva-Junior G, Llop E, Tellez L, Darnell A, et al. Incidence and factors predictive of recurrent thrombosis in people with non-cirrhotic portal vein thrombosis. *J Hepatol*. 2023;78:114–22.
 397. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:18–40.
 398. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Troy K, Schiano T, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Adv*. 2020;4:655–66.
 399. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Naymagon S, Mascarenhas J, et al. The Natural History Treatments, and Outcomes of Portal Vein Thrombosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:215–23.
 400. Naymagon L, Tremblay D, Mascarenhas J, Schiano T. Characteristics, anticoagulation, and outcomes of portal vein thrombosis after intra-abdominal surgery. *Surgery*. 2021;169:1175–81.
 401. Ageno W, Beyer Westendorf J, Contino L, Bucherini E, Sartori MT, Senzolo M, et al. Rivaroxaban for the treatment of noncirrhotic splanchnic vein thrombosis: An interventional prospective cohort study. *Blood Adv*. 2022;6:3569–78.
 402. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: The role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000;31:587–91.
 403. Mallet VO, Varthaman A, Lasne D, Viard JP, Gouya H, Borgel D, et al. Acquired protein S deficiency leads to obliterative portal venopathy and to compensatory nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients. *AIDS*. 2009;23:1511–8.
 404. Alvarez-Larran A, Pereira A, Magaz M, Hernandez-Boluda JC, Garrote M, Cuevas B, et al. Natural history of polycythemia vera and essential thrombocythemia presenting with splanchnic vein thrombosis. *Ann Hematol*. 2020;99:791–8.
 405. Poisson J, Plessier A, Kiladjian JJ, Turon F, Cassinat B, Andreoli A, et al. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: A prospective cohort study. *J Hepatol*. 2017;67:501–7.
 406. Plessier A, Esposito-Farese M, Baiges A, Shukla A, Garcia Pagan JC, de Raucourt E, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and vascular liver disease: Eculizumab therapy decreases mortality and thrombotic complications. *Am J Hematol*. 2022;97:431–9.
 407. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritzsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2021;14:335–46.
 408. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: A meta-analysis. *Blood*. 2005;106:2710–5.

409. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*. 2006;44: 1308–16.
410. Zaman S, Wiebe S, Bernal W, Wendon J, Czuprynska J, Auzinger G. Increased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with Budd-Chiari syndrome: A retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:967–71.