Universidad de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

FACTORES PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS REFRACTARIA TRATADOS CON DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA PERCUTÁNEA INTRAHEPÁTICA (TIPS)

Tesis Doctoral presentada por

MARTA AICART RAMOS

Directores:
DR. AGUSTÍN ALBILLOS MARTÍNEZ

DR. RAFAEL BAÑARES CAÑIZARES

Alcalá de Henares, 2020

TUTOR Y DIRECTOR

Dr. Agustín Albillos Martínez

Jefe de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

Catedrático de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid).

DIRECTOR

Dr. Rafael Bañares Cañizares

Jefe de Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Catedrático de Medicina, Universidad Complutense (Madrid).

AUTORA

Marta Aicart Ramos

Médico especialista en Aparato Digestivo, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid).

“Me parece haber sido sólo un niño jugando en la orilla del mar, divirtiéndose y buscando una piedra más lisa o una concha más bonita de lo normal, mientras el gran océano de la verdad yacía ante mis ojos con todo por descubrir”

Isaac Newton

A mi familia, a mi mitad.

AGRADECIMIENTOS

Cuando se llega al final de una etapa y más si ésta ha conllevado gran dedicación y trabajo duro, se tiende a echar la vista atrás y hacer balance. Al hacerlo, destaca llamativamente la sensación que me queda de constante apoyo. Una de mis mayores preocupaciones en la vida es tratar de actuar siempre con justicia. Por ello aprovecho este apartado para hacer lo que siento que corresponde, dar las gracias de manera sincera a todas aquellas personas que de alguna u otra manera me han llevado de la mano en esta aventura.

A Agustín, mi tutor y director de tesis, mi jefe pero sobre todo el origen de este proyecto. Todo empezó en una sesión "de miércoles" que curiosamente intenté anular (afortunadamente sin éxito). La titulé "El TIPS y sus complicaciones" y tras ella te acercaste a mí con una idea clara que me abrumó: "recopila los TIPS y esto será tu tesis". Gracias por el impulso y por tu constancia en este proyecto a pesar de mis momentos de incredulidad. Por invitarme a hacer lo que de otra manera no hubiese hecho. Por tu confianza plena en mí. Gracias por acogerme y servirme de guía en este tu mundo, antes para mí desconocido. Es un placer poder tener tan cerca un referente tan grande.

A Rafa, nuestro "gurú estadístico", mi "otro" director de tesis. Cuando hace muchos años me diste clase no imaginé el papel que ibas a tener en mi vida profesional. Gracias por tu entrega y por tu visión crítica que ha hecho crecer este proyecto hasta donde no creíamos que pudiese llegar. Gracias por tu continua voluntad de ayuda. Por tu paciencia en las enésimas visitas a tu despacho para "darle una vuelta más". Por compartir tu sabiduría siempre con una sonrisa.

Menudo tándem formáis los dos, menudo honor unir mi nombre al vuestro.

A Luis y Helena, mis compañeros de viaje, mis compañeros de tardes interminables. Me es muy difícil encontrar las palabras que de manera justa agradezcan todo lo que os debo. Luis, gracias por tu paciencia infinita en tus innumerables “clases de estadística”, por hacer tuyo este proyecto y aportar tus ideas y tu visión, siempre tan clara y relevante. Helena, gracias por tu dedicación, por tu trabajo minucioso, como a mí me gustan las cosas. Por dar prioridad tantas veces a este proyecto a pesar de todo lo que tenías encima. Gracias a los dos, la mitad de esta tesis es vuestra sin ningún tipo de dudas. Os debo mucho.

A Quique, “Enrique el pequeño” pero no por ello nada “pequeño”. Gracias por siempre encontrar un hueco para mí cuando te he necesitado. Por ayudar a sacar este trabajo adelante cuando creíamos que flaqueaba. Por tu visión siempre positiva e innovadora. Por tu apoyo incondicional. Por tu amistad, que hace el trabajo más fácil.

A todos los que han colaborado en esta tesis. Sin duda, al equipo del Clínic. A Juan Carlos García Pagán por aceptar sin condiciones unirse a este trabajo y aportar sus valiosas ideas para hacerlo crecer. A José Ferrusquía y Gabriel Mezzano, por su trabajo en la sombra, por su sorprendente eficacia. A José María, Alfonso y Borja, estadísticos del Marañón y del Ramón y Cajal, por su inestimable ayuda. Al equipo de Radiología Intervencionista, por aportar el sustento de este estudio. A Luis, por tus sabios consejos, por recordarme periódicamente tu confianza, por ser un ejemplo de dedicación a la hepatología y a los pacientes “que padecen del hígado”. Desde el principio de nuestra vida laboral llevamos juntos. Un placer haber ido de la mano contigo ahora también en este desconocido mundo administrativo.

A todos mis compañeros, porque de manera indirecta todo influye. Quién no me ha cambiado algún turno por “tocarme Marañón”. A Bea y Carla, por vuestras valiosas palabras de ánimo tantos jueves de una a dos, sin duda uno de los mejores momentos de la semana. A mis otros “CoR”, Edu y Jose, mi “familia gastroenterológica”. Somos un equipo, crecimos juntos. Gracias por apoyarme incondicionalmente en todo. Por estar siempre, incluso en los importantes “momentos normales”. Por compartir vuestra sabiduría y transmitirme Edu, tu tranquilidad canaria que tantas veces me falta. A Sergio, por tu valiosa y sensata opinión siempre que la necesito. A Antonio López San Román, gracias por recomendarme que desplegase mis alas cuando yo no sabía que era capaz de volar. A Víctor Moreira, por servir de ejemplo en todos los ámbitos, el “broche final” de mi residencia. A mis amigos laborales (qué suerte trabajar con amigos) y no laborales. Por aportar vías de escape cuando se han necesitado, y por comprenderme cuando no estaba ni para eso. Elena, Laura, Blanca, Miriam, Alicia, las “crises”, Sandra. Gracias por ayudarme siempre.

Sin embargo, nada de esto habría sido posible sin el apoyo de mi familia. Desde el inicio, desde que soportaron tantas épocas de exámenes en las que me volvía insoportable, hasta su apoyo actual en esta recta final. Menudo aguante. A Clara, por servirme de ejemplo siempre en la vida. En todos los ámbitos. Por cuidarme siempre ejerciendo de hermana mayor como es debido. Por estar pendiente de mí incluso cuando no te dejo hacerlo. A mi padre, por enseñarnos a las dos la importancia del trabajo duro y de hacer bien las cosas. Por enseñarnos tu mundo de la investigación para que nos picase el gusanillo en mayor o menor medida. Por el trabajo duro que hiciste con nosotras. A mi madre, porque el ejemplo que dejó es imborrable. Porque a diario vienen a mi mente los consejos que me daba cuando me veía flaquear. Parecerme a ti siempre será un objetivo a cumplir. A mi Abuela con mayúsculas, un ejemplo de dedicación. Por

enseñarme tanto de la vida. Por estar pendiente a diario a pesar de la distancia que nos separa. Por poner “el músculo” en todos y cada una de las pruebas que he hecho en mi vida para aportar su granito de arena de todo corazón. Ahora sólo queda revertirlo en ella. Al resto de mi familia de Castellón, que sin embargo siento tan cerca. A mi “segunda hermana” y a esos sobrinos que tan feliz me hacen. A David, siempre ahí para todos. A la familia política, por hacerme sentir una más. Tere, gracias por compartir conmigo tu experiencia, por acogerme como a una hija y ayudarme tanto con tus consejos en este tramo final de la tesis, no puedo pedir más.

Y por supuesto, a Javi. Comenzó siendo un ejemplo a seguir de trabajo incansable (y siempre bien hecho), un ejemplo de cómo convertirse en un buen “albañil”, eso que decimos nosotros que somos. Hasta que se convirtió en mi mitad. Gracias por tu paciencia infinita, por tu ayuda continua, por tu apoyo, por tus consejos profesionales y extra-profesionales, por tu comprensión incondicional. Por tu carácter afable que tanta paz me da y tanto orden pone en mi desorden. Gracias por facilitarme tanto poder hacer este proyecto. Eres una pieza fundamental en esta tesis. Sin ti esto no sale. Prometo recompensarte. Qué mejor manera de intentarlo que con nuestro nuevo proyecto juntos, el más grande. A seguir trabajando en equipo.

Gracias a todos.

ÍNDICE

1. Resumen……15
2. Introducción……...21
   2.1. Cirrosis hepática: concepto, epidemiología, historia natural y valoración pronóstica……...23
   2.2. Hipertensión portal y circulación hiperdinámica……..29
   2.3. Ascitis refractaria……...33
   2.4. Posibilidades terapéuticas de la ascitis refractaria……38
      2.4.1. Paracentesis evacuadoras de gran volumen……38
      2.4.2. Derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS)……...39
      2.4.3. Otros tratamientos de la ascitis refractaria……...54
   2.5. Encefalopatía hepática……...56
3. Hipótesis……....65
4. Objetivos……69
   4.1. Objetivo principal……...71
   4.2. Objetivos secundarios……....71
5. Enfermos y métodos ……73
   5.1. Diseño del estudio……..75
   5.2. Población a estudio……75
   5.3. Criterios de selección……75
      5.3.1. Criterios de inclusión……...75
      5.3.2. Criterios de exclusión……..76
   5.4. Recogida y análisis de datos……...76
   5.5. Variables……77
   5.6. Análisis estadístico……80
   5.7. Aspectos éticos……...85
6. Resultados……..87

6.1. Características basales de la población del estudio……...89
6.1.1. Características basales, población global (prótesis cubiertas y no cubiertas)…….89
6.1.2. Características basales, prótesis cubiertas……..…91
6.1.3. Análisis comparativo de las características basales de los pacientes que recibieron prótesis cubiertas y no cubiertas……94
6.2. Análisis de supervivencia, población total…….96
6.3. Análisis de supervivencia, prótesis cubiertas…….98
6.4. Análisis de desarrollo de EH manifiesta, prótesis cubiertas……100
6.5. Análisis de mortalidad o encefalopatía hepática recurrente a 1 año, prótesis cubiertas……102
7. Discusión…….109
8. Conclusiones……...…119
9. Bibliografía……..123
10. Anexos…….141
10.1. Anexo 1. Abreviaturas……...143
10.2. Anexo 2. Lista de tablas…….145
10.3. Anexo 3. Lista de figuras……...147
10.4. Anexo 4. Comunicaciones y posters relacionadas con el tema de investigación…….149

1. RESUMEN

1. RESUMEN

Introducción: El uso de la derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) como tratamiento de la ascitis refractaria secundaria a la cirrosis hepática va en aumento. Sin embargo, no existe consenso en relación con los posibles factores predictores relacionados con la supervivencia y que podrían ser de gran utilidad en la selección de pacientes candidatos a dicho tratamiento. El desarrollo de encefalopatía hepática (EH) es la principal complicación tras la implantación de la prótesis. El objetivo del estudio fue identificar factores relacionados con la supervivencia y con el desarrollo de EH recurrente en pacientes cirróticos que recibieron un TIPS como tratamiento de la ascitis refractaria.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que incluyó a todos los pacientes con cirrosis hepática que recibieron un TIPS como tratamiento de la ascitis refractaria desde 1992. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y hemodinámicas, tanto basales como consecutivas, hasta su fallecimiento, trasplante hepático o hasta el final de su seguimiento. La supervivencia fue analizada mediante un modelo de Kaplan-Meier y los factores predictores de supervivencia mediante un modelo de regresión de Cox. Posteriormente los pacientes que recibieron una prótesis cubierta fueron analizados de manera independiente. Se utilizó un modelo de regresión de riesgos competitivos (Fine-Gray) para identificar los factores predictores de mortalidad o EH recurrente al año de la implantación de TIPS.

Resultados: Se incluyeron 198 pacientes (80% recibieron prótesis cubiertas). Los factores predictores de supervivencia fueron la edad (HR 1.03 [CI 95% 1.00 – 1.06];

p=0.022), la albúmina sérica (HR 0.61 [CI 95% 0.39 – 0.95]; p=0.030), el sodio sérico (HR 0.96 [CI 95% 0.92 – 0.99]; p=0.033) y la implantación de prótesis no cubiertas (HR 2.05 [CI 95% 1.18 – 3.59]; p=0.011). En el subgrupo de prótesis cubiertas, los factores relacionados en el análisis multivariante con el desarrollo de EH recurrente o mortalidad a 1 año fueron la edad (sHR 1.05 [CI 95% 1.02 – 1.09]; p=0.001), la creatinina sérica (sHR 1.55 [CI 95% 1.23 – 1.96]; p=0.001) y el sodio sérico (sHR 0.94 [CI 95% 0.90 – 0.99]; p=0.011) basales. Se creó un nomograma basado en estas variables para determinar *a priori* el riesgo de EH recurrente o mortalidad al año de cada paciente.

Conclusiones: La edad, la creatinina y el sodio sérico basales influyen en el desarrollo de EH recurrente/mortalidad a 1 año en los pacientes con cirrosis que reciben un TIPS cubierto como tratamiento de la ascitis refractaria. Un simple nomograma identifica a los pacientes con peor pronóstico y que son, por tanto, peores candidatos a TIPS.

1. ABSTRACT

Background and aims: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is increasingly used in the management of refractory ascites in cirrhosis. Controversy exists regarding the predictive factors of survival, useful for patient selection. Post-TIPS hepatic encephalopathy (HE) is the most frequent complication during the follow up. The aim was to identify predictive factors of survival and recurrent HE in patients with cirrhosis undergoing TIPS for refractory ascites.

Methods: Observational, retrospective, multicentric study, that included all cirrhotic patients treated with TIPS for refractory ascites since 1992. Demographic, clinical, laboratory and hemodynamic data were collected at baseline and consecutively until dead, liver transplant or end of follow-up. Kaplan-Meier model was used to analyze survival, Cox model to identify predictive factors of survival. Covered stents were analyzed separately. Fine-Gray competing risk regression model was used to identify predictive factors of 1-year mortality or recurrent HE.

Results: 198 patients were included (80% covered stents). Predictive factors of survival were age (HR 1.03 [CI 95% 1.00 – 1.06]; p=0.022), albumin (HR 0.61 [CI 95% 0.39 – 0.95]; p=0.030), serum sodium (HR 0.96 [CI 95% 0.92 – 0.99]; p=0.033) and bare stent (HR 2.05 [CI 95% 1.18 – 3.59]; p=0.011). In the covered TIPS group predictive factors of 1-year mortality/recurrent HE in multivariate analysis were age (sHR 1.05 [CI 95% 1.02 – 1.09]; p=0.001), creatinine (sHR 1.55 [CI 95% 1.23 – 1.96]; p=0.001) and serum sodium (sHR 0.94 [CI 95% 0.90 – 0.99]; p=0.011) at baseline.

Based on those variables, a nomogram that identifies *a priori* the probability of 1-year mortality/recurrent HE was created.

Conclusions: Age, creatinine and serum sodium baseline levels strongly influence 1-year survival/recurrent HE in patients with cirrhosis undergoing covered TIPS for refractory ascites. A simple nomogram identifies those patients with worse prognosis.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Cirrosis hepática: concepto, epidemiología, historia natural y valoración pronóstica.

La cirrosis hepática clásicamente se ha definido como el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas a consecuencia del desarrollo de tres mecanismos patogénicos fundamentales: la fibrogénesis, la neoangiogénesis y la regeneración nodular (1, 2). En Europa la cirrosis presenta una prevalencia estimada del 0.8% de la población general y una incidencia anual de 26 casos por cada 100.000 habitantes, afectando fundamentalmente a varones con edad superior a 50 años. Sin embargo su importancia radica en la morbilidad y mortalidad asociadas, que se encuentran en aumento en los países desarrollados. Supone la decimocuarta causa de muerte a nivel mundial pero llega a ocupar el cuarto puesto en Europa central. La tasa de mortalidad por cirrosis en Europa es de 10-20 por cada 100.000 habitantes, siendo estas cifras algo inferiores en los países mediterráneos, con una tasa en nuestro país de 9-11/100.000 habitantes (3-5).

Las principales etiologías causantes de cirrosis hepática se muestran en la **Tabla 1** (6). En los países occidentales, el 90% de los casos son debidos a las siguientes causas: alcohol, hepatitis virales (fundamentalmente el virus de la hepatitis C, VHC) y la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHNA) (7). Aunque el 10% de los casos son atribuidos a causa criptogénica, se estima que el 70% de ellos aparece en el contexto del síndrome metabólico. Debido a la efectividad de los recientes tratamientos del VHC, de la vacunación universal del virus de la hepatitis B (VHB) y al incremento de la obesidad y del síndrome metabólico en los países occidentales se está objetivando un cambio en la distribución etiológica de la cirrosis en las últimas décadas con un claro

decremento de la infección crónica de origen viral, en favor de la etiología alcohólica y fundamentalmente de la EHNA (8).

Tabla 1. Causas de cirrosis hepática, adaptado de *Schiff et al*.

Fármacos, tóxicos y toxinas	**Enfermedades metabólicas/genéticas**
Alcohol Metotrexato Isoniazida Hipervitaminosis A Amiodarona α -Metildopa	Hemocromatosis genética Enfermedad de Wilson Deficiencia de α1-antitripsina Trastornos metabolismo de carbohidratos/lípidos/aminoácidos Defectos del ciclo de la urea Porfiria Trastornos de síntesis de ácidos biliares Fibrosis quística
Infecciones	**Origen biliar**
Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis C Brucelosis Equinococosis Sífilis	Cirrosis biliar secundaria Colangiopatía isquémica Colangitis asociada a IgG4 Atresia biliar congénita Hígado poliquístico
Enfermedades autoinmunes	**Trastornos vasculares**
Hepatitis autoinmune Colangitis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Síndromes de solapamiento	Congestión pasiva crónica Telangiectasia hemorrágica hereditaria Síndrome de Budd-Chiari Síndrome de obstrucción sinusoidal
Idiopática	**Miscelánea**
Criptogénica	Esteatohepatitis no alcohólica Enfermedad granulomatosa hepática

Como ya se ha comentado, clásicamente el término cirrosis se ha referido al "estadio final" de la enfermedad hepática, haciendo hincapié en la irreversibilidad de la situación y obviando en su historia natural el papel de la etiología subyacente. Sin embargo en los últimos años se ha propuesto un cambio por el término "enfermedad hepática crónica avanzada" que engloba los distintos estadios pronósticos del proceso dinámico que realmente supone la cirrosis, donde tiene cabida en determinados puntos la reversibilidad. Así hablamos de enfermedad hepática cónica avanzada en fase compensada y descompensada; y que se diferencia de la "enfermedad hepática crónica"

(en fase no cirrótica) por no presentar esta última una fibrosis significativa (F1-F3) (9, 10). La progresión de la enfermedad y de los distintos estadios es paralela al desarrollo de hipertensión portal (medida por el gradiente de presión venosa hepática, GPVH), como se describe en la **Figura 1**, adaptación de *Albillos et al, 2011* y posteriormente explicado en profundidad (11). La *fase compensada* se caracteriza por mantener una adecuada función hepática sin embargo puede llegar a desarrollar hipertensión portal. La mortalidad anual en esta fase es del 1% si la hipertensión portal es leve (GPVH 6-10 mmHg), mientras que si desarrollan hipertensión portal *significativa* (GPVH >10), se eleva al 3.4% al año. En esta fase, el objetivo terapéutico será evitar la descompensación, cuyo riesgo anual se considera del 30%, y es donde tiene un papel fundamental actuar sobre el agente etiológico. La *fase descompensada* se caracteriza por un empeoramiento de la función hepática y la aparición de las complicaciones propias de la cirrosis: ascitis, hemorragia por varices, EH e ictericia. La mortalidad anual se sitúa en el 10-30% según la complicación presentada y por tanto el objetivo terapéutico de esta fase será disminuir dicha mortalidad. En un último paso final, la *fase gravemente descompensada*, la mortalidad anual alcanza el 60%, y aparecerán como complicaciones: hemorragia y EH recurrentes, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y otras infecciones bacterianas, síndrome hepatorrenal e hiponatremia. En esta última fase, el objetivo debe ser el trasplante hepático si no está contraindicado. Está descrita una evolución del estadio compensado asintomático al estadio descompensado de un 5-7% al año, que viene delimitado, según lo comentado, por el desarrollo de hipertensión portal (12, 13).

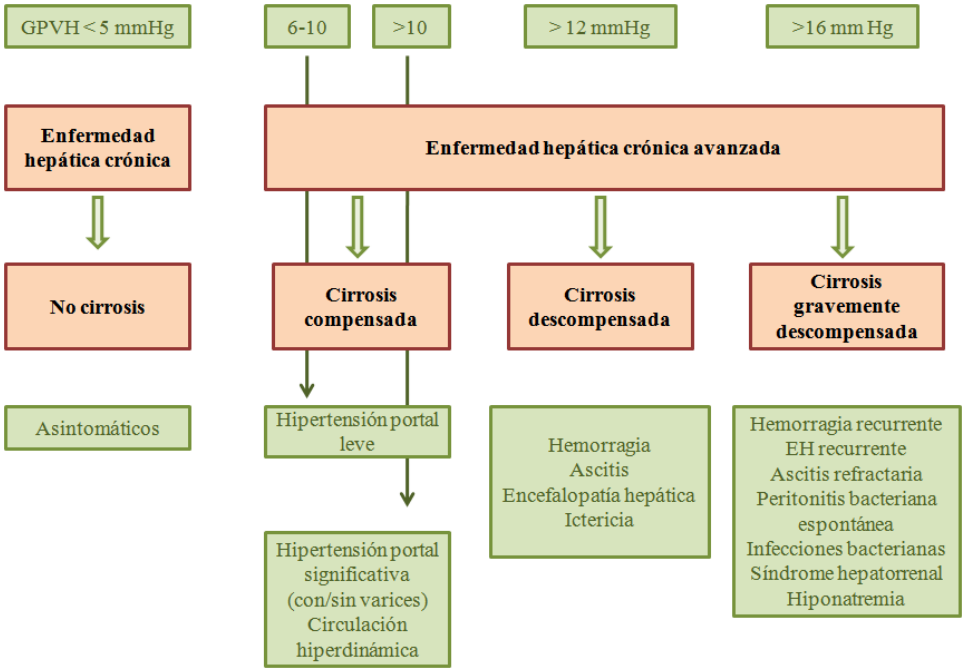


Figura 1. Estadios de la enfermedad hepática crónica avanzada. Adaptación de *Albillos et al*.

Las fases previamente descritas vienen determinadas por parámetros hemodinámicos no siempre accesibles en todos los centros. Por ello, en la práctica clínica habitual es fundamental disponer de herramientas que permitan identificar la fase en la que se encuentra cada paciente de forma sencilla, de cara a poder establecer un pronóstico y guiar las actitudes terapéuticas. De entre las múltiples herramientas y escalas pronósticas estudiadas, las más ampliamente validadas y finalmente implantadas en la práctica clínica son la clasificación de Child-Pugh y el índice MELD (del inglés "Model for end-stage liver disease"). Ambas evalúan la función hepática de manera no invasiva e independientemente de la etiología subyacente y son fácilmente aplicables en cualquier consulta de hepatología o planta de hospitalización.

La clasificación Child-Pugh, que se muestra en la **Tabla 2,** fue creada en 1964 por Child y Turcotte con el objetivo de predecir la mortalidad postquirúrgica en pacientes con hipertensión portal (14). Evalúa variables tanto clínicas como analíticas estableciendo una puntuación para determinados rangos. En base a la puntuación

asignada, se establecen tres grupos o clases de pacientes, que se correlacionan con una determinada supervivencia al año y a los dos años. De este modo, los pacientes con 5-6 puntos corresponden a la Clase A y presentan una supervivencia del 100% al año y del 85% a los 2 años. La clase B (7-9 puntos) presentará unas respectivas supervivencias del 81% y 57%; y en la clase C (≥10 puntos) éstas descenderán al 45% y 35% respectivamente (15).

Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh.

Variables	**Puntuación**		
	1 punto	**2 puntos**	**3 puntos**
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-grave (incluye refractaria)
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II o suprimida por tratamiento	Grado III-IV o refractaria
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

El índice MELD, creado por el grupo de *Kamath* en la Clínica Mayo en el año 2000, fue ideado para valorar la mortalidad en aquellos pacientes con complicaciones de la hipertensión portal que iban a recibir una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI, del inglés "transjugular intrahepatic portosystemic shunt", TIPS en adelante) (16, 17). Sin embargo, su aplicación pronto se amplió a la evaluación de la función hepática en cualquier contexto clínico, siendo de especial utilidad en la valoración de la indicación de trasplante hepático y habiéndose convertido en una herramienta fundamental en los sistemas de inclusión en lista de espera en muchos centros (18). De hecho en el año 2002, la red de trasplante de Estados Unidos (United Network for Organ Sharing, UNOS) lo asumió como parámetro guía en la aceptación y

priorización de pacientes en lista de espera. Inicialmente las variables evaluadas incluían la etiología de la enfermedad hepática, sin embargo, por la dificultad de categorización de aquellos pacientes con múltiples etiologías de la cirrosis, pronto se limitaron a variables analíticas relacionadas con la función hepática y renal, **Tabla 3.** Un reciente meta-análisis comparativo entre ambas clasificaciones ha corroborado la buena capacidad pronóstica del índice MELD no sólo en los campos previamente descritos sino también en el seno del fallo hepático agudo sobre crónico (del inglés "acute-on-chronic liver failure", ACLF) o en la valoración de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (19). Así mismo, se ha objetivado su mayor precisión respecto a la clasificación Child-Pugh en la valoración de la mortalidad a corto plazo (3 meses) (20). Sin embargo, dado que diversos estudios han objetivado un posible papel pronóstico del valor basal del sodio (Na) sérico, por su relación directa con la función hepática, se ha planteado incorporar dicho parámetro en el índice MELD para mejorar su capacidad predictiva (21). Se han descrito diversas fórmulas para el nuevo concepto de *MELD-Na*, si bien en la **Tabla 3** se muestra la aceptada por la comunidad internacional y que en 2016 se asumió como la actualización oficial del MELD original. Hoy día, a instancia de la UNOS, este MELD-Na ha sustituido ya al MELD original en el sistema de trasplante hepático de dicho país y es progresivamente tenido en cuenta para la valoración de la función hepática en la literatura publicada.

Tabla 3. Índice pronóstico MELD original y modificado (MELD-Na). MELD(i): MELD inicial.

Índice MELD
MELD= 9,6 x [Ln creatinina (mg/dl)] + 3,8 [Ln bilirrubina (mg/dl)] + 11,2 [Ln INR] + 6.4
MELD-Na = MELD(i) + 1.32 × (137 – Sodio) – [0.033 × MELD(i) × (137 – Sodio)]

2.2. Hipertensión portal y circulación hiperdinámica.

Hoy día el método considerado más preciso para determinar la presión portal es la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), que se realiza mediante el cálculo de la diferencia entre la presión de enclavamiento en una de las venas suprahepáticas (considerada como representativa de la presión portal en el hígado cirrótico ya que por la distorsión arquitectural, a nivel sinusoidal no se ejerce el discreto efecto descompresivo que ocurre en el hígado normal) y la presión libre a dicho nivel. El GPVH se considera un buen estimador de la presión portal siempre y cuando la resistencia al flujo portal se encuentre a nivel sinusoidal, como ocurre en la mayoría de los agentes etiológicos de cirrosis en nuestro medio.

La hipertensión portal es la consecuencia inicial de la cirrosis y se define como un aumento patológico en el GPVH superior a 5 mmHg, **Figura 1 (previa)**. Su aparición es debida a un aumento de la resistencia vascular intrahepática al flujo portal, a consecuencia de: 1) *Componente mecánico:* comprende la distorsión arquitectural secundaria a la fibrosis (por activación de las células estrelladas), la formación de nódulos de regeneración, la microtrombosis y la formación de shunts vasculares intrahepáticos (debidos a neoangiogénesis y pérdida de células parenquimatosas); 2) *Componente funcional*: se produce una alteración de la microcirculación hepática consistente en vasoconstricción y aumento del tono vascular hepático por disfunción endotelial. La vasoconstricción es secundaria a un desequilibrio entre una insuficiencia de sustancias vasodilatadoras (fundamentalmente de óxido nítrico, NO, por excesivo consumo del mismo por el estrés oxidativo, y por déficit acción de la óxido nítrico sintasa endotelial, eNOS, que lo produce) y un exceso de sustancias vasoconstrictoras (por aumento de tromboxano A_2, estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona o SRAA, de endotelinas y de la hormona vasopresina o antidiurética, ADH)

(3, 11).

A largo plazo, tanto la producción de factores angiogénicos, fundamentalmente el factor de crecimiento endotelial vascular ("vascular endothelial growth factor", VEGF), como este aumento referido de la resistencia intrahepática llevarán a la formación de colaterales porto-sistémicas (entre ellas las varices esofágicas y gástricas), cuya resistencia se opondrá al flujo portal. Con el tiempo, el empeoramiento de la hipertensión portal llevará a una progresiva vasodilatación esplácnica y sistémica, como una respuesta adaptativa a los cambios hemodinámicos intrahepáticos descritos. Los mecanismos de dicha vasodilatación serán precisamente opuestos a los que aumentan el tono vascular hepático, objetivándose entre ellos un incremento del óxido nítrico a nivel esplácnico y sistémico pero también de otros vasodilatadores como el glucagón, los endocannabinoides, la prostaciclina o el monóxido de carbono (CO). Dichas sustancias vasodilatadoras son consecuencia de la situación inflamatoria crónica ligada a la cirrosis, que lleva a un aumento de citoquinas proinflamatorias en el torrente sanguíneo, que provendrán tanto de la traslocación bacteriana y el aumento de la permeabilidad intestinal (por ejemplo, los PAMPs o patrones moleculares asociados a patógenos), así como de la inflamación hepática y la necrosis y apoptosis hepatocelular (DAMPs o patrones moleculares asociados a daño). Todo ello llevará a un aumento del flujo portal que agravará aún más la presión portal incrementándola. Conforme avance la enfermedad, la vasodilatación esplácnica será tan intensa, que llevará a una *circulación esplácnica y sistémica hiperdinámica*. La vasodilatación sistémica hará que caigan las resistencias vasculares sistémicas y con ellas la tensión arterial. El gasto cardiaco aumentará como mecanismo compensatorio para mantener el volumen vascular efectivo. Sin embargo con el tiempo este mecanismo no será suficiente, habrá hipoperfusión de órganos periféricos (siendo el riñón el principal afectado) y se

producirá una activación homeostática de sistemas neurohumorales vasoconstrictores y natriuréticos (SRAA, sistema nervioso simpático o SNS y secreción de ADH entre otros) con la consiguiente retención renal de sodio y agua. A consecuencia de la hipertensión portal, dicha retención del líquido se acumulará finalmente en la cavidad peritoneal en forma de ascitis. A la larga se producirá vasconstricción e hipoperfusión renal, llevando a las complicaciones propias de la fase final de la enfermedad hepática: ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorrenal (3, 11, 12, 22). En la **Figura 2** se pueden apreciar los cambios fisiopatológicos que llevan al desarrollo de hipertensión portal.

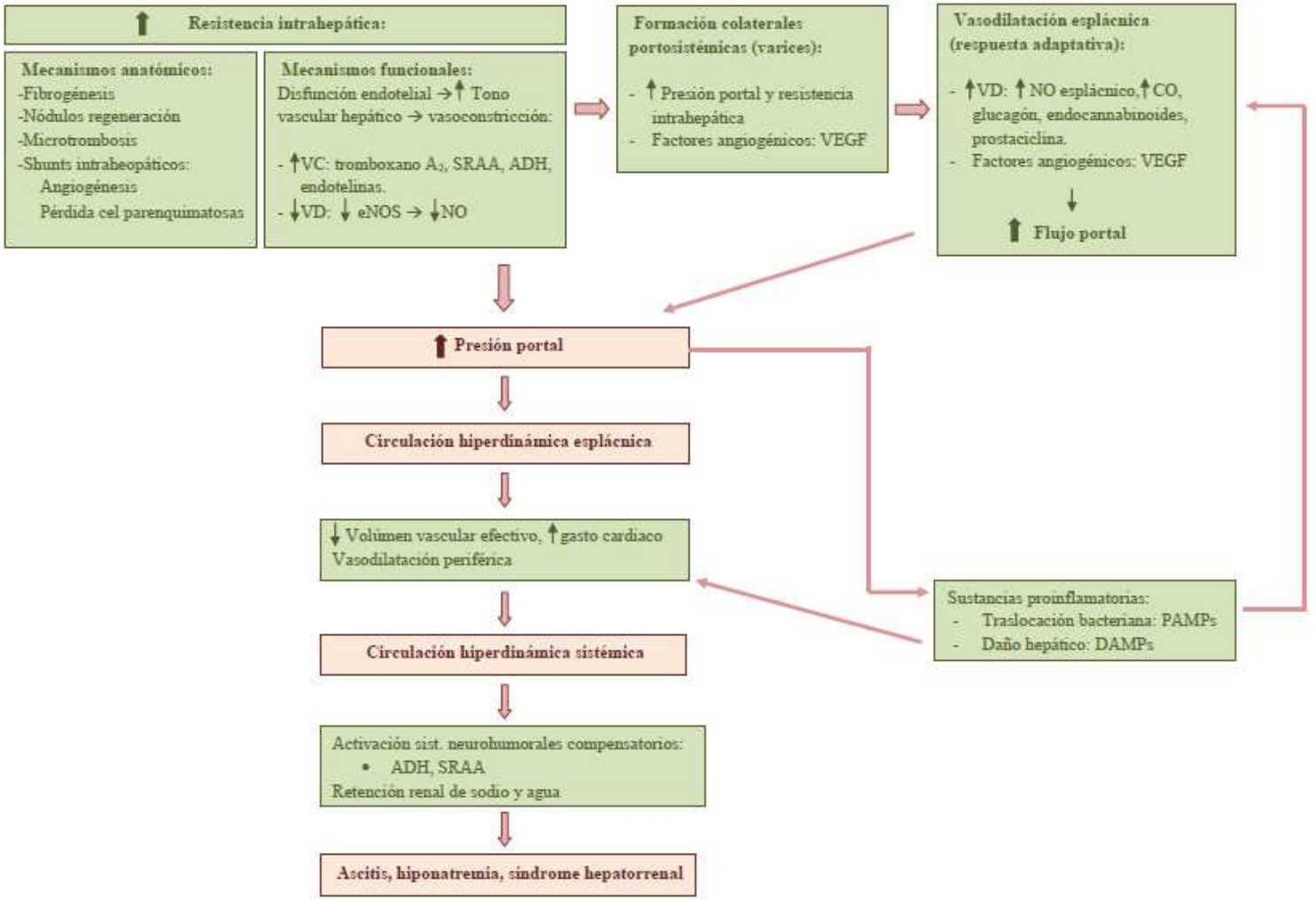


Figura 2. Fisiopatología de la hipertensión portal y la circulación hiperdinámica. Adaptación de *Tsochatzis 2014, Iwakiri 2006 y Guía de la EASL, manejo de cirrosis descompensada 2018 (3, 12, 22)*. VC: vasoconstricción. VD: vasodilatación.

La instauración de hipertensión portal es por tanto un hito de gran importancia ya que establece un riesgo de desarrollo de circulación hiperdinámica y de descompensación. Los valores normales de GPVH se encuentran entre 1-5 mmHg. Se considera *hipertensión portal leve* a un GPVH entre 5-10 mmHg, presente en pacientes con cirrosis compensada; y hablamos de *hipertensión portal clínicamente significativa* a aquel GPVH ≥10 mmHg, ya que se ha demostrado su capacidad de predicción de descompensación clínica (ocurre en un 30% de los pacientes compensados al año), suponiendo un riesgo de desarrollo de varices y de hepatocarcinoma hepatocelular (23). Como se comentó en el apartado previo, el superar este dintel de 10 mmHg aumentaría la mortalidad anual al 3.4%. Se han identificado otros dinteles de interés, de tal modo que un GPVH ≥ 12 mmHg supondrá un riesgo de ruptura de las varices, de desarrollo de ascitis y de EH, asociando una mortalidad del 10-30% según la descompensación presentada; un GPVH ≥ 16 mmHg se ha relacionado con una mayor mortalidad (más del 60% anual) y un GPVH ≥ 20 mmHg en el seno de una hemorragia por varices implicará una peor supervivencia (24). De este modo, dada la relación directa entre el GPVH y la aparición de complicaciones que implican un peor pronóstico, estas complicaciones se reducirían estableciendo como objetivo terapéutico una mejoría hemodinámica consistente en alcanzar un GPVH ≤ 12 mmHg o una reducción de ≥ 20% respecto al gradiente inicial (11, 25, 26).

2.3. Ascitis refractaria

La ascitis es la descompensación más frecuente de la enfermedad hepática crónica avanzada, apareciendo anualmente en el 5-10% de los pacientes con cirrosis previamente compensada (12, 27). Se define como el acúmulo de líquido en la cavidad abdominal, siendo clasificada en 3 grados en función de su intensidad, **Tabla 4**.

Tabla 4. Grados de ascitis.

Grados de ascitis
• Grado 1, leve: solamente detectable por pruebas de imagen (generalmente < 1500 ml).
• Grado 2, moderada: detectable clínicamente como distensión abdominal simétrica moderada.
• Grado 3, grave: distensión marcada, ascitis a tensión.

La formación de ascitis requiere la presencia de una hipertensión portal clínicamente significativa con un GPVH > 12 mmHg (24). Como se describió previamente en la **Figura 2**, la ascitis es una consecuencia de los cambios inducidos por la circulación hiperdinámica. En su fisiopatología intervienen:

- *Retención de sodio*: La primera afectación de la función renal en la cirrosis es la reducción en la capacidad para excretar sodio a nivel renal. Esta reducción puede aparecer de manera muy precoz (incluso en la fase de cirrosis compensada) y no se hará evidente clínicamente hasta que la capacidad de excreción sea tan baja que no resulte posible eliminar el sodio ingerido en la dieta y por tanto se acumulen sodio y agua en forma de ascitis en la cavidad abdominal (28). La disminución de excreción puede ser debida a dos mecanismos anti-natriuréticos: 1) Excesiva *reabsorción tubular de sodio*, tanto a nivel proximal como distal de la nefrona. Ocurre en pacientes con tasa de filtrado glomerular (TFG) conservada. 2) En pacientes con TFG disminuida, adicionalmente hay una disminución de la *excreción de sodio*. Uno de los factores que llevará a aumentar dicha reabsorción será la activación del SRAA, que llevará a un aumento de la aldosterona, de ahí el tratamiento de elección con espironolactona, un fármaco antagonista de la aldosterona. Por otro lado la activación del SNS implicará un aumento de la norepinefrina plasmática, que se relaciona con una mayor retención y una menor excreción de sodio a nivel tubular. Es en este punto donde tendrá también su acción el tratamiento con furosemida,

segundo fármaco de elección, que inhibirá la reabsorción de sodio a nivel del asa de Henle (29).

- *Retención de agua*: La dificultad para excretar agua libre aparece cronológicamente de manera más tardía, siempre en la fase descompensada. Cuando ya no es posible excretar el exceso de agua libre ingerida aparece en consecuencia la hiponatremia dilucional. Su patogénesis es compleja y parecen influir un aumento plasmático de ADH (por aumento de síntesis a nivel hipotalámico), una reducción de síntesis de prostaglandinas (fundamentalmente E2) a nivel renal y una reducción del filtrado de agua a nivel distal del asa de Henle (30).
- *Vasoconstricción renal:* cronológicamente es la última alteración funcional y lleva a una disminución del flujo sanguíneo renal y de la TFG. Ocurre secundariamente a intensos estímulos vasoconstrictores renales, mediados de nuevo por el SRAA, el SNS, la endotelina plasmática y la ADH (cuyos niveles plasmáticos, que están aumentados, se relacionan inversamente con el flujo sanguíneo renal y la TFG). Además, se observa una disminución de sustancias vasodilatadoras como de nuevo la prostaglandina E2.

En definitiva, secundariamente a la hipertensión portal, inicialmente aparecerá una vasodilatación arteriolar esplácnica que explica, dada la conocida como *teoría de la vasodilatación*, la formación de ascitis. Dada esta dilatación desproporcionada, se reducirá el volumen vascular efectivo, por lo que en los barorreceptores se detectará una "baja presión" en el compartimento vascular arterial y se estimulará compensatoriamente el SRAA, el SNS y la ADH entre otros, que llevarán como hemos comentado, a la retención renal de sodio y agua y a la consiguiente formación de ascitis. En base a ello, el tratamiento inicial de la ascitis, que busca alcanzar un balance negativo de sodio, se basa en la reducción de la ingesta dietética de sodio (ingesta

máxima de 90 mEq/día o 4.5-6.9 g/día) y el tratamiento diurético inicialmente con espironolactona (100 mg/día) con posterior adición de furosemida (40 mg/día) a dosis crecientes. Dado que en la cascada fisiopatológica los diuréticos actúan muy tardíamente, no han demostrado efecto sobre la supervivencia de los pacientes. En fases iniciales, la tolerancia es buena, si bien no está exenta de efectos secundarios. La situación hemodinámica de estos pacientes les hace muy susceptibles a rápidas reducciones del volumen extracelular provocando un fracaso renal prerrenal. Se ha objetivado que hasta el 20% de pacientes hospitalizados con ascitis asocia un deterioro de la función renal inducida por diuréticos, siendo más frecuente en pacientes sin edemas periféricos. Así mismo, serán frecuentes las alteraciones hidroelectrolíticas como la hiponatremia, la hiper/hipopotasemia y la hipomagnesemia. Otras complicaciones a tener en cuenta serán la ginecomastia dolorosa (secundaria al efecto anti-mineralcorticoide de la espironolactona), los calambres musculares y la EH en ausencia de otra causa desencadenante (debida a la hiperamonemia, la uremia y los cambios hidroelectrolíticos previos). Cuando la ascitis alcanza el grado 3, el tratamiento de elección serán las paracentesis evacuadoras de gran volumen (en las que se profundizará posteriormente), que de nuevo se limitarán a una acción sintomática (27).

La ascitis refractaria (AR) se define como aquella que no puede ser movilizada a pesar de una adecuada restricción dietética de sodio junto con altas dosis de diuréticos (400 mg/día de espironolactona y 160 mg/día de furosemida) o que reaparece (a grado 2 o 3) de manera temprana tras su evacuación mediante paracentesis (27, 29). Se han definido dos subtipos de AR: 1) *Resistente*: aquella que no responde a la restricción de sodio y a dosis adecuadas de diuréticos; 2) *Intratable*: aquella que no puede recibir el tratamiento previo por desarrollo de efectos secundarios. Los criterios diagnósticos de

AR se detallan en la **Tabla 5,** adaptada de *Guevara et al* (31). Es importante diferenciar el concepto de AR respecto al de *ascitis recidivante*, definida como aquella que recurre al menos en 3 ocasiones en el plazo de 1 año a pesar de tratamiento dietético y diurético adecuado y supone una entidad más leve.

Tabla 5. Criterios diagnósticos ascitis refractaria, adaptada de *Guevara et al.*

Definición de ascitis refractaria	**Definición de falta de respuesta**
• No respuesta a dieta hiposódica (< 90 mEq día o 4.5-6.9 g/día) y dosis altas de diuréticos (espironolactona 400 mg/d + furosemida 160 mg/d), tras una duración mínima de tratamiento de 7 días. • Reaparición precoz (2-3 semanas) tras su resolución.	• Pérdida de < 0.8 kg de peso en 4 días y excreción urinaria de sodio menor a la ingesta de sodio.
Subtipos de ascitis refractaria	**Definición de reaparición precoz**
• *Resistente*: Falta de respuesta tras tratamiento adecuado. • *Intratable*: Intolerancia al tratamiento por aparición de complicaciones: insuficiencia renal, hiponatremia dilucional, hiper/hipopotasemia, encefalopatía hepática.	• Recurrencia de ascitis grado 2 o 3 en un plazo de 4 semanas tras su desaparición.

En los pacientes con AR, los cambios fisiopatológicos previamente descritos son máximos, presentando una vasodilatación sistémica y vasoconstricción renal extremas, con una marcada reducción de la excreción urinaria de sodio. Se trata de pacientes frágiles con alto riesgo de complicaciones por lo que, una vez se ha instaurado la AR, se recomienda retirar el tratamiento diurético. Se podría plantear mantenerlos sólo en aquellos pacientes que los toleren y mantengan una excreción renal de sodio > 30 mmol/día (12).

Por tanto, la AR supone una complicación grave de la hipertensión portal que

acontece en la fase de enfermedad crónica avanzada gravemente descompensada y se observa en hasta el 10% de los pacientes cirróticos que desarrollan ascitis (27, 29, 32). Una vez instaurada, la tasa descrita de supervivencia a un año de este subgrupo de pacientes es de tan solo el 50%, falleciendo el 21% en tan solo 6 meses (33). Dado este infausto pronóstico, una vez se diagnostica la AR se debe plantear el trasplante hepático como primera línea terapéutica. Sin embargo, una proporción de estos pacientes no serán candidatos a trasplante hepático ya sea porque presenten contraindicaciones para el mismo o por su avanzada edad, por lo que se precisan alternativas terapéuticas para su manejo. Por otro lado, mientras permanecen en lista de espera los pacientes que sí que son candidatos, mantienen el riesgo de desarrollo de complicaciones asociadas a la ascitis (peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal), con el consiguiente riesgo de muerte, por lo que habrá que valorar la aplicación de estas alternativas terapéuticas en este periodo de tiempo.

2.4. Posibilidades terapéuticas de la ascitis refractaria.

2.4.1. Paracentesis evacuadoras de gran volumen

La paracentesis evacuadora de gran volumen (> 5 litros) de repetición ha constituido clásicamente la alternativa terapéutica de elección. Es un método rápido, eficaz y relativamente seguro, sin embargo, al no actuar sobre el mecanismo fisiopatológico de formación de la ascitis, sus efectos se limitan a corto plazo y la recurrencia es universal. En todos los pacientes, pero de manera obligada si la evacuación es mayor de 5 litros, se recomienda asociar una inmediata expansión de volumen. El objetivo es evitar el desarrollo del *síndrome de disfunción circulatoria post-paracentesis*, consistente en una activación de los sistemas vasoactivos endógenos (SRAA y SNS) y un aumento de la vasodilatación arterial esplácnica que conllevan una reducción del volumen plasmático

efectivo con el consiguiente riesgo de deterioro de la función renal e hiponatermia (34). Se han evaluado distintos elementos expansores (albúmina al 20%, suero salino, dextrano 70, poligelina, etc), siendo el más efectivo la infusión de albúmina al 20% intravenosa a dosis de 8 g/L evacuado. Aún así no es capaz de evitar la aparición del síndrome en hasta un 20% de los pacientes, conllevando una repercusión negativa en su supervivencia (35).

2.4.2. Derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS)

El TIPS consiste en la creación de un tracto intrahepático que comunica una rama portal con una rama suprahepática, descomprimiendo así el sistema portal ya que vierte gran parte del flujo venoso hepático directamente a la circulación sistémica, **Figura 3** (tomada de *Parker 2014*). El pionero en la creación de dichos tractos en animales fue Rösch (1969), siendo Colapinto quien primero los aplicó en humanos (1982). Sin embargo, presentaron pésimos resultados por falta de permeabilidad mantenida, por lo que Richter y Rössle, en el llamado "Proyecto TIPS de Friburgo", versionaron la técnica colocando en dicho trayecto una prótesis metálica expandible no cubierta, diseñada expresamente para este uso por Palmaz (1988), **Figura 3**. No obstante, el proceso, que implicaba un acceso percutáneo transcostal además del transyugular, era muy costoso (8 horas) y complejo técnicamente, presentando numerosas complicaciones. La introducción del control ecográfico por Perarnau, ya en la década de los 90, simplificó la técnica y redujo las complicaciones, siendo el método utilizado en la actualidad.

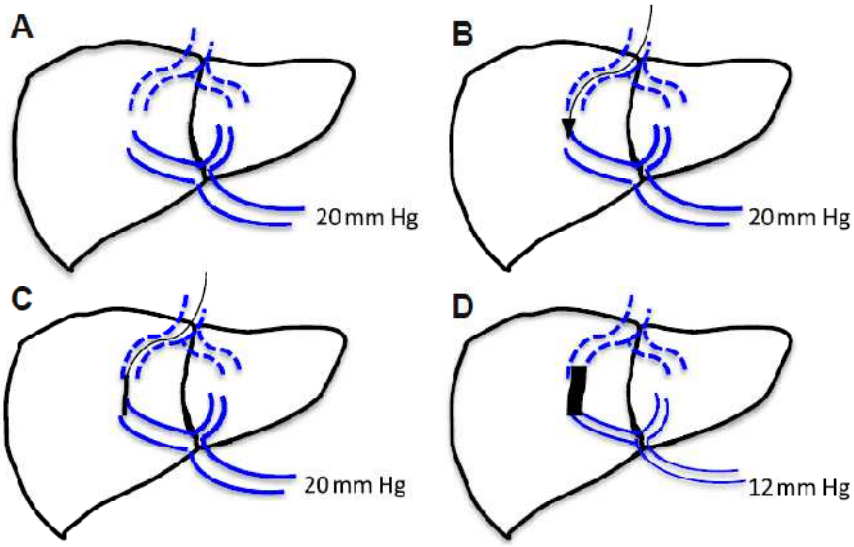


Figura 3. Procedimiento de colocación de un TIPS, imagen tomada de *Parker 2014*. A) Hipertensión portal grave. B) Se accede por la vena transyugular derecha y se avanza un catéter con una guía hasta una de las venas suprahepáticas. Se estima la HTP por el GPVH mediante la presión de enclavamiento C) Con control radiológico se realiza un trayecto hasta una de las ramas portales. Se dilata dicho trayecto con balón. D) Se introduce en dicho trayecto el TIPS colapsado, que será expandido posteriormente. Se mide el GPVH final.

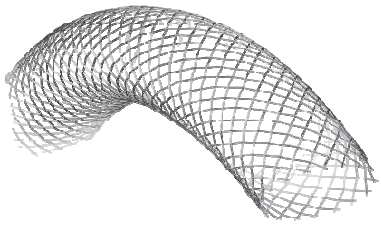


Figura 4. Prótesis no cubierta tipo Wallstent™, Boston Scientific.

Su primer uso clínico fue como tratamiento de rescate en pacientes con hemorragia secundaria a hipertensión portal no controlada ni endoscópicamente ni con tratamiento médico vasoconstrictor. Demostró un éxito en el control de la hemorragia del 90%, reduciendo la tasa de recidiva de sangrado precoz hasta un 6% (36, 37). Dados los buenos resultados obtenidos, pronto se ampliaron sus aplicaciones clínicas a otras complicaciones de la HTP. En la **Tabla 6** se muestran las indicaciones y

contraindicaciones del TIPS, adaptación de *Boyer 2009* y *Parker 2014* (38, 39). Las prótesis no cubiertas más usadas son: Wallstent^{TM} de Boston Scientific y Palmaz® de Johnson & Johnson Interventional Systems.

Tabla 6. Indicaciones y contraindicaciones del TIPS adaptación de *Boyer 2009* y *Parker 2014*.

Indicaciones	**Contraindicaciones**	
	Absolutas	**Relativas**
Hemorragia no controlada	Insuficiencia cardiaca congestiva	LOEH de localización central*
Profilaxis secundaria hemorragia	Hipertensión pulmonar grave (> 45 mmHg)	Obstrucción de todas las venas suprahepáticas*
Ascitis refractaria	Infección sistémica no controlada	Trombosis eje porto-mesentérico*
Gastropatía de la HTP	Obstrucción biliar intratable*	Coagulopatía grave (INR >5)
Hidrotórax hepático	Quistes hepáticos múltiples*	Trombopenia <20.000/cm^3
Síndrome de Budd Chiari	Insuficiencia tricuspídea grave	Hipertensión pulmonar moderada
Trombosis portal	Fallo hepático grave	Encefalopatía hepática†
Síndrome hepatorrenal		

HTP: hipertensión portal. LOEH: lesión ocupante de espacio hepática. *Contraindicaciones anatómicas que dependerán de la habilidad del radiólogo/hepatólogo que implante el TIPS. †Contraindicación puesta en duda, posteriormente comentada en apartado 1.5.

Pronto se aplicó para el tratamiento de la ascitis refractaria constituyendo junto a las paracentesis de gran volumen de repetición las principales armas terapéuticas. Sin embargo, a diferencia de las paracentesis, el TIPS descomprime el sistema venoso portal. De esta forma, al actuar sobre el origen fisiopatológico de la ascitis, mejora la

hemodinámica esplácnica y sistémica y sus efectos beneficiosos pueden ir más allá de la acción sintomática a corto plazo que ofrecen las paracentesis (29, 38). En la **Figura 5** se pueden observar los cambios hemodinámicos secundarios a la implantación del TIPS. De manera inmediata, se producirá un aumento aún mayor del gasto cardiaco (por un aumento del retorno venoso a la circulación sistémica al devolver a la misma el volumen que se encontraba "secuestrado" a nivel esplácnico) y una reducción de la resistencia vascular sistémica, acentuándose la vasodilatación periférica. Sin embargo, este empeoramiento de la circulación hiperdinámica es pasajero y en apenas 1-4 semanas se puede objetivar ya una mejoría de la volemia efectiva y de la perfusión renal con la consiguiente mejoría de la excreción renal de sodio secundaria a una reversión en la activación de la renina y la aldosterona plasmáticas (40). Dada su acción sistémica, sus efectos no se limitarán a la resolución de la ascitis, sino que se reducirá de manera asociada el riesgo de otras complicaciones como la hemorragia por varices o la peritonitis bacteriana espontánea. Así mismo, también se ha objetivado una mejoría tanto de la sarcopenia como del deteriorado estado nutricional secundario al hipercatabolismo de estos pacientes (41). Esta mejoría nutricional viene derivada por un lado por la disminución de la necesidad de ingresos hospitalarios y paracentesis por la resolución de la ascitis y de la hipertensión portal, y por otro lado por una mejor absorción de nutrientes en la barrera intestinal gracias a la resolución de la hipertensión portal. También se objetiva una mejoría en la propia ingesta al desaparecer la sensación de plenitud secundaria a la ascitis (42). Se ha demostrado que estos cambios llevan también a una mejoría en la calidad de vida de los pacientes (43).

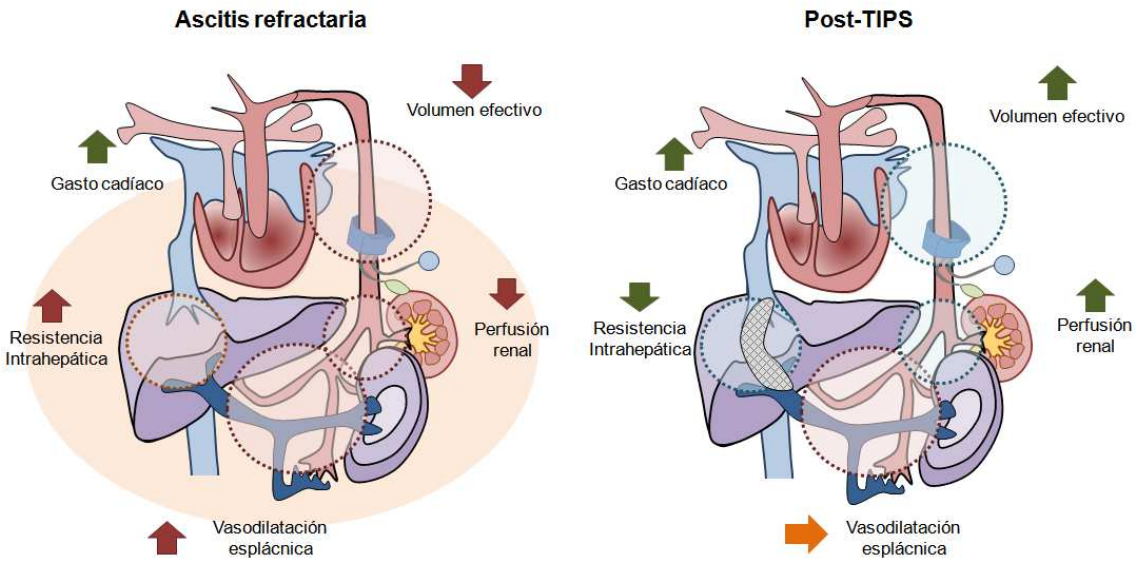


Figura 5. Cambios hemodinámicos secundarios al TIPS, imagen cedida por Luis Téllez.

Los efectos beneficiosos del TIPS iniciales no cubiertos respecto a las paracentesis evacuadoras de repetición en el seno del tratamiento de la AR han sido confirmados en varios ensayos controlados y randomizados (del inglés “randomized controlled trials”, RCT en adelante) y 6 meta-análisis (44-55), **Tabla 7 y 8**. En general, estos estudios han demostrado un mejor control de la ascitis, un mayor riesgo de EH y un beneficio en la supervivencia libre de trasplante hepático en el grupo de pacientes que recibieron TIPS, aunque en este último y más relevante ámbito, las conclusiones no fueron unánimes (45, 48-50, 53-55). Algunos de estos estudios objetivaron que la derivación parcial del flujo portal podría inducir un empeoramiento de la función hepática e incluso un deterioro en la supervivencia en pacientes con una enfermedad de base más avanzada (Child-Pugh C), dejando entrever la importancia de una adecuada selección de los pacientes que van a recibir la prótesis (44, 46).

Tabla 7. Principales estudios: TIPS no cubiertos vs paracentesis. T: TIPS; P: paracentesis; n.s: no significativo; Bi: bilirrubina, Na: sodio sérico.

Estudio	Diseño	N (T / P)	Control ascitis (T vs P)	Supervivencia (T vs P)	Factores pronóstico
Lebrec 1996	RCT	13 / 5	38% vs 0%	2 años: 29 vs 60% **(*p*=0.003)**	No evaluados
Rössle 2000	RCT	29 / 31	84 % vs 44 %	1 año: 69% vs 52% 2 años: 58% vs 32% (n.s)	**TIPS**, ≤60 años, ♀**,** Bi ≤3, Na ≤ 125 (mejor pronóstico)
Ginés 2002	RCT	35 / 35	51% vs 17%	1 año: 41% vs 35% 2 años 26% vs 30% (n.s)	BUN basal, Child-Pugh
Sanyal 2003	RCT	52 / 57	58% vs 16% (*p*=0.001)	35 vs 33% (n.s.)	N.s.
Salerno 2004	RCT	33 / 33	79% vs 43% (*p*=0.001)	1 año: 77% vs 52% 2 años: 59% vs 29% **(*p*=0.021)**	Meld, TIPS
Narahara 2011	RCT	30 / 30	87 % vs 30%	1 año: 80% vs 49% 2 años: 64% vs 35% **(*p*< 0.005)**	Albúmina, TIPS

Tabla 8. Principales meta-análisis: TIPS no cubiertos vs paracentesis.

Estudio	Estudios incluidos	Control ascitis (T vs P)*	Supervivencia (T vs P)	Factores pronóstico (supervivencia)
D´Amico 2005	4[*]	OR: 0.14 (0.07-0.27)	OR: 0.74 (0.40-1.37)	Bi, % éxito TIPS
Albillos 2005	5	RR: 0.56 (0.47-0.66)	RR: 0.93 (0.67-1.28) n.s	
Lebrec 2005	5	55% vs 19% (***p*<0.001**)	1 año: 62% vs 56% (n.s.) 2 años: 53% vs 63% (n.s.)	
Salerno 2007 †	4 *	68% vs 11% (***p*<0.001**)	1 año: 63% vs 52% 2 años: 49%vs 35% (***p*=0.01)**	**TIPS**, edad, Bi, Na plasmático
Han 2014§	6	HR: 0.15 (0.09-0.24) (***p*<0.001**)	HR: 0.61(0.47-0.97) (***p*<0.001**)	
Chen 2014§	6	OR: 6.1 (3.6-10)	OR: 0.82 (0.5-1.5) (n.s)	Na urinario, Bi, reducción GPC

T: TIPS; P: paracentesis; Bi: bilirrubina basal; Na: sodio; GPC: gradiente portocava; n.s: no significativo. *†Excluye el RCT de *Lebrec 1996* por datos discordantes. † Meta-análisis de datos individuales. § Incluye estudio de *Narahara 2011.*

Estos clásicos RCT y meta-análisis valoraron los efectos de los TIPS no cubiertos, sin embargo, pronto se evidenció el principal caballo de batalla de este subtipo de prótesis, la falta de permeabilidad a largo plazo por disfunción (complicación posteriormente comentada en detalle). Así, en 2004, aparecieron las actuales prótesis cubiertas autoexpandibles de politetrafluoroetileno (ePTFE, del inglés "polytetrafluoroethylene") un material especialmente diseñado para evitar la trombosis y la epitelización en su superficie y con ello evitar su oclusión. Estas prótesis combinan una porción no cubierta de 2 cm de longitud, que corresponde a la región alojada en la vena porta, y una porción cubierta de PTFE de longitud variable (4-8 cm) alojada en el tracto intrahepático, **Figura 6**. Han demostrado una reducción significativa del 30-40% en la tasa de disfunción del TIPS, e incluso una mejor supervivencia (al disminuir el riesgo de reaparición de complicaciones de la hipertensión portal), por lo que a día de hoy son la opción de elección (56-58).

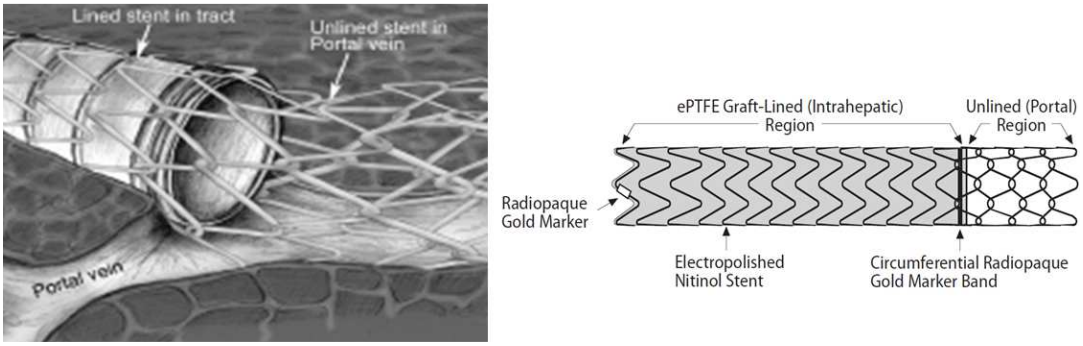


Figura 6. Próstesis cubierta (ePTFE), modelo Viatorr® de Gore®.

Los estudios publicados en relación con el tratamiento de la ascitis de difícil control con las nuevas prótesis cubiertas son escasos, siendo presentados en 2017 los dos principales trabajos al respecto. El grupo de *Bucsics et al,* presentó la que hasta ahora era la serie más larga de prótesis cubiertas (59). Se trata de una cohorte retrospectiva en la que se comparó la implantación de TIPS frente al tratamiento convencional con

paracentesis evacuadoras demostrándose un significativo mejor control de la ascitis, una tasa de EH comparable entre ambos grupos y lo que es más importante, una tendencia, aunque no significativa, a una mejor supervivencia a un año libre de trasplante (65.6% vs 48.4%; *p*=0.03 pero OR 0.702, *p*= 0.07) en el grupo que recibió TIPS. El grupo de *Bureau et al* ha presentado el único RCT publicado hasta la fecha en el que se compare las paracentesis con los TIPS cubiertos en el ámbito de la ascitis, sin embargo los pacientes de esta serie cumplían criterios de ascitis recurrente en lugar de refractaria (60). Este estudio ya sí corroboró una significativa mejoría de la supervivencia (a 1 año) tras la implantación de TIPS (93% vs 52%; *p*=0.003), siendo el único factor de riesgo seleccionado en el análisis multivariante. En base a estos resultados, ambos estudios defienden el TIPS cubierto como tratamiento de elección en la AR y recurrente en aquellos pacientes que no sean candidatos a trasplante hepático o mientras permanecen en lista de espera. La reciente guía publicada por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) acerca del manejo de la cirrosis descompensada apoya la opción del TIPS tanto en el seno de la AR como en la recidivante y en la ascitis loculada, situación en la que las evacuaciones periódicas son inefectivas (12). Sin embargo, los datos a día de hoy son escasos y hay que tener en cuenta que la población incluida en el único ensayo de referencia se encontraba muy seleccionada, ya que fueron excluidos pacientes con avanzada enfermedad hepática (pacientes en lista de espera o con esperanza de vida de menos de 6 meses) o con AR (se incluyeron pacientes con ascitis recurrente, con una menor necesidad de paracentesis), lo que restringe su potencial aplicabilidad.

No obstante, en la práctica clínica diaria la selección de pacientes es fundamental de cara a indicar el TIPS sólo en aquellos candidatos que vayan a obtener un claro beneficio con el mismo. Sin embargo, esta selección no puede ser arbitraria y deberá basarse en aquellos factores de riesgo que se identifiquen relacionados con la

supervivencia tras la implantación del TIPS. La guía Europea recomienda evitar este tratamiento en pacientes con una peor función hepática (bilirrubina > 3 mg/dL), con un contaje de plaquetas < 75.000/L, con una EH crónica o activa (grado ≥2) en el momento del TIPS o con un fracaso renal progresivo, además de las contraindicaciones clásicamente aceptadas (12). Sin embargo, hasta la fecha, los estudios que han evaluado estos factores de riesgo en el ámbito de las prótesis cubiertas son escasos, muchos evalúan conjuntamente un porcentaje elevado de prótesis no cubiertas, pero sobre todo los datos obtenidos son muy diversos (59-66), **Tabla 9**.

Tabla 9. Factores relacionados con supervivencia en ascitis refractaria, prótesis cubiertas.

Estudio	**Tipo de estudio**	**Tipo de prótesis**	**Factores pronóstico (supervivencia)**
Cazzaniga 2007	Cohorte retrospectiva	C=10 / No C= 22	Cociente E/A ≤1, Meld > 10
Bureau 2011	Cohorte retrospectiva	C = 50 / No C=55	Bi > 2.59, Plaquetas < 75000/mm^3
Hamel 2014	Cohorte retrospectiva	C = 80 / No C= 31	ClCr < 90 ml/min, Plaquetas < 125000/mm^3
Tan 2014	Cohorte retrospectiva	C = 32 / No C =104	Edad, respuesta completa, prótesis C
Lookstein 2016	Cohorte retrospectiva	C = 61	Meld < 15 (o Meld < 18 si albúmina > 3)
Lerrigo 2016	Cohorte retrospectiva	C = 700 (*AR: 40)	Escala Charlson, albúmina, Meld, VHC
Bureau 2016	RCT	C = 29 / No C = 33	Grupo TIPS
Bucsics 2017	Cohorte retrospectiva (comparativa con paracentesis)	C = 140	Edad, albúmina, hepatocarinoma.

C: cubiertas; No C: no cubiertas; Bi: bilirrubina; ClCr: aclaramiento de creatinina. *Sólo 40 pacientes con ascitis refractaria como indicación.

Si los factores de riesgo identificados son escasos, aún lo son más las escalas pronósticas que sirvan como herramienta rápida en la práctica diaria para tomar la decisión de implantar o no un TIPS cubierto en el seno de la AR. El índice MELD, como se ha comentado previamente, se creó precisamente para predecir la supervivencia en los pacientes con cirrosis a los que se les iba a implantar un TIPS, si bien no estaba específicamente diseñado para el ámbito que comentamos y se basó en las obsoletas prótesis no cubiertas. Los resultados acerca de su capacidad predictiva en el seno de la AR no han sido homogéneos. *Bureau et al 2011*, describieron una simple escala que combinaba los niveles de bilirrubina y de plaquetas y confirmaron sus datos mediante una cohorte de validación externa, sin embargo, su población fue mixta, incluyendo en igual proporción prótesis cubiertas y no cubiertas y con escaso número de pacientes en cada brazo (63). Recientemente el grupo de *Shoreibah et al 2019* creó una interesante herramienta pronóstica que combinaba el valor del MELD (con un punto de corte óptimo en 15) y el grado de sarcopenia (valorado por la densidad del músculo psoas) sin bien la población en este caso no se limitó a la AR (67). Por tanto, la creación de herramientas que guíen en la selección de pacientes en este ámbito tan específico es un campo pendiente de explorar.

Al margen de los beneficiosos referidos, la implantación de un TIPS no está exenta de complicaciones. A excepción de la EH, comentada posteriormente de manera exhaustiva en apartado específico, las principales complicaciones derivadas de la implantación de un TIPS se detallan a continuación:

- *Disfunción del TIPS*: La disfunción se define como la falta de descompresión del sistema portal, alcanzándose de nuevo un GPVH superior a 12 mmHg, con el consiguiente riesgo de reaparición de la clínica que motivó el TIPS o de otras

complicaciones de la HTP. La disfunción es la segunda complicación en frecuencia tras el desarrollo de EH y puede ser debida a dos mecanismos: 1) *Trombosis*: generalmente aparece de manera precoz (en las primeras 24 horas o días) y se barajan varios mecanismos causantes: fuga de bilis en el interior de la prótesis, síndromes de hipercoagulabilidad o insuficiente cobertura del trayecto por parte de la prótesis. Ocurre en el 10-15% de los TIPS no cubiertos. El tratamiento puede ser médico (anticoagulación o fibrinólisis con activadores recombinantes del plasminógeno tisular, rTPA) o mecánico (trombolisis farmacológica con heparina/rTPA/uroquinasa, trombectomía mecánica con balón/succión/sistemas Amplatzer o angioplastia con balón y colocación de una nueva prótesis) (68). No se ha demostrado que la anticoagulación profiláctica de rutina tras la implantación de un TIPS reduzca su riesgo. 2) *Estenosis*: la prótesis se ocluye a lo largo de su trayecto o en el extremo en contacto con la vena suprahepática, ya sea por una mera angulación o bien por la aparición de hiperplasia pseudointimal, una reacción inflamatoria en la que se objetiva un depósito de una capa de matriz colágena cubierta de células endoteliales (69). Se trata de una complicación más tardía (puede ocurrir en el transcurso de los años) y es más frecuente (18-78% de las prótesis no cubiertas, según distintas series). Su resolución será siempre mecánica, ya sea por angioplastia con balón o mediante colocación de una nueva prótesis (coaxial o ampliando el trayecto en extensión) (70).

El diagnóstico de la disfunción puede ser clínico (por recidiva de sintomatología de la HTP), ecográfico o hemodinámico (GPVH > 12 mmHg). Dado que existen criterios ecográficos fiables (reducción de > 50% de la luz, recuperación de flujo hepatópeto en las ramas portales, velocidad pico intra-TIPS <50 cm/s, incremento/descenso relativo de > 50 cm/s respecto a ecografía basal), que asocian

una sensibilidad diagnóstica de hasta el 92%, las guías clínicas consideran la vigilancia ecográfica seriada el método de elección para detectar/sospechar precozmente la disfunción, relegando los estudios hemodinámicos para la confirmación diagnóstica y terapéutica (38, 71). Como se ha comentado previamente, el uso de las nuevas prótesis cubiertas e-PTFE ha disminuido drásticamente este problema, minimizando la necesidad de reintervenciones.

- *Fallo hepático*: Consiste en un deterioro precoz (en un plazo de días) de la función hepática secundario a la hipoxia por la disminución del flujo portal tras la derivación. Se objetivará una característica elevación muy marcada de la bilirrubina total a expensas de su fracción directa, a diferencia de la elevación de la bilirrubina indirecta presente en los escasos casos en los que el TIPS provoca hemólisis en los primeros momentos tras su implantación, hasta que el trayecto epiteliza. Aunque grave, es una complicación poco frecuente dado que la disminución del flujo portal induce una inmediata respuesta compensatoria del flujo de la arteria hepática. Es habitual objetivar una discreta elevación (hasta 3 veces el valor normal) transitoria de las enzimas hepáticas, si bien si la elevación es más marcada o mantenida, nos encontraremos ante esta complicación que tendrá mayor relevancia cuanto peor sea la función hepática de base (Child C). Por este motivo es fundamental la selección de pacientes que reciben un TIPS. El único tratamiento efectivo será la oclusión de la prótesis (72, 73).
- *Insuficiencia cardiaca congestiva:* A consecuencia de la derivación del flujo por la implantación del TIPS, se van a producir profundos e inmediatos cambios hemodinámicos: disminuirá la resistencia intrahepática, aumentará el retorno venoso hacia las cavidades derechas cardiacas, lo que provocará un aumento del gasto cardiaco y del volumen telediastólico (con el consiguiente aumento de las presiones

de llenado). Todo ello provocará un estado hiperdinámico transitorio (6 meses). Generalmente estos cambios son bien tolerados, si bien, aquellos pacientes que presenten una *disfunción diastólica* (sintomática o subclínica) de base, en el seno de una *cardiomiopatía del paciente cirrótico,* podrán desarrollar episodios de insuficiencia cardiaca congestiva. Se ha descrito una prevalencia de descompensación cardiaca tras TIPS muy variable, que oscila entre el 1-20% según distintas publicaciones (74, 75). La miocardiopatía cirrótica es una entidad crónica, generalmente subclínica, independiente de la etiología de la enfermedad hepática, cuya prevalencia es desconocida. Fisiopatológicamente, se objetiva un aumento de la rigidez ventricular secundaria a la hipertrofia miocárdica que aparece como respuesta a la circulación hiperdinámica. Al aumentar la rigidez, se altera la capacidad de adaptación ventricular a aumentos de la precarga, por tanto se pone de manifiesto clínicamente en situaciones de estrés como son el trasplante hepático y otras cirugías o la implantación de un TIPS. La cardiomiopatía se caracterizará por: 1) Respuesta sistólica inadecuada al estrés fisiológico (contractilidad inadecuada); 2) Disfunción diastólica, una relajación anormal del ventrículo izquierdo, que es evidente en situaciones de estrés; 3) alteraciones electrofisiológicas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT). En el contexto del TIPS, en los pacientes con miocardiopatía cirrótica de base, la disfunción diastólica les conllevará una dificultad para soportar el aumento del flujo telediastólico secundario a los cambios inducidos por la prótesis, pudiendo desencadenar cuadros de insuficiencia cardiaca congestiva (76). Aunque se han barajado varios parámetros ecocardiográficos (entre otros el incremento del tiempo de desaceleración o el aumento de volumen de la aurícula izquierda), no hay unos claros criterios diagnósticos y el parámetro clásicamente utilizado para valorar la función diastólica ha sido el cociente de las ondas E/A, medido por

ecocardiografía Doppler. Se define como el cociente entre la onda E o velocidad de llenado máximo precoz ventricular (pasivo) y la onda A o velocidad de llenado diastólico tardío (dependiente de la contribución auricular). Su valor normal será E/A>1 y en la disfunción diastólica el cociente se encontrará invertido, tanto por una disminución de la onda E como por un aumento de la A. Se ha estimado una prevalencia de disfunción diastólica del 57% en el seno de la población cirrótica, siendo más frecuente en pacientes con ascitis (77). Aunque no se conoce el impacto clínico real de la disfunción diastólica, el grupo de *Cazzaniga et al*, ha relacionado en varias publicaciones un cociente E/A≤1 con una peor respuesta de la ascitis y lo que tiene mayor relevancia, con una peor supervivencia (HR 4.7, p=0.035) tras la implantación de un TIPS (64, 78). Sin embargo, estudios más recientes abogan por una mayor fiabilidad en la capacidad pronóstica de otros parámetros ecocardiográficos, como es el cociente E/e´ >10, siendo e´ la velocidad diastólica precoz a nivel del anillo mitral (79). En cambio, la reciente publicación de *Billey et al*, identificó a ambos cocientes como predictores significativos de descompensación cardiaca y además, demostró una interesante capacidad predictiva negativa para descompensación de los valores del péptido natriurético cerebral ("brain natriuretic peptide", BNP) y de la fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), parámetros analíticos que hasta el momento habían sido insuficientemente estudiados (75). En todo caso, y a la espera de poder definir más rotundamente el real valor pronóstico de los distintos parámetros ecográficos, se recomienda, si es posible, realizar un ecocardiograma transtorácico previo a la implantación del TIPS para tratar de detectar a aquellos pacientes con aparente mayor riesgo de descompensación cardiaca.

- *Endotipsitis:* Se trata de una complicación infecciosa rara, que ocurre en menos de

1% de pacientes. *Sanyal* y *Reddy (1998),* establecieron sus criterios diagnósticos, definiéndola como *definitiva* en aquellos pacientes que desarrollaban bacteriemia y en las pruebas de imagen se objetivaba trombo/vegetaciones dentro de la prótesis, y como *probable* en aquellos casos con bacteriemia mantenida sin otro foco demostrado. El tratamiento será un ciclo largo (3 meses) de antibioterapia, preferiblemente dirigida, aunque se han descrito casos que han precisado trasplante hepático por haber desencadenado una descompensación grave (80, 81).

- *Otras:* Existen otras múltiples complicaciones: formación de fístulas (biliares, arteriovenosas), infarto hepático por oclusión de la arteria hepática, punción transcapsular o sangrado intraperitoneal entre otras. Sin embargo, se observan con escasa frecuencia (38).

2.4.3. Otros tratamientos de la ascitis refractaria

- *Derivación peritoneo venosa*: técnica creada en la década de los 70, que consiste en la colocación subcutánea de en un sistema valvular conectado a dos catéteres: uno multiperforado que se introduce en la cavidad abdominal y otro que se dirige tunelizado subcutáneamente hasta la vena yugular, subclavia o femoral. A nivel de la válvula se realiza un bombeo periódico manual del líquido desde la cavidad abdominal hacia el torrente sanguíneo. Incluye los sistemas de LeVeen y de Denver entre otros, **Figura 7**. Son métodos paliativos ya que no actúan sobre los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la formación de ascitis. Aunque inicialmente se vio un efecto positivo en la necesidad de diuréticos y de hospitalización, su permeabilidad a largo plazo es deficiente y se han objetivado numerosas complicaciones (principalmente infecciosas) sin presentar un efecto beneficioso en la supervivencia. Además se considera que puede predisponer a la formación de adherencias/fibrosis

que podría dificultar un eventual trasplante hepático. Hoy día es considerada una técnica en desuso, que podría tener cabida en pacientes no candidatos a trasplante hepático ni a TIPS en los que las paracentesis son dificultosas (por ejemplo por múltiples cicatrices abdominales) o el acceso a las mismas está limitado por si situación geográfica (27) .

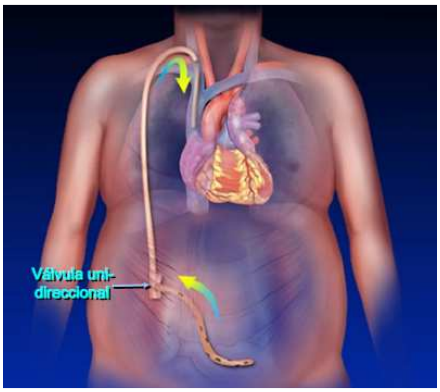


Figura 7. Derivación peritoneovenosa.

- *Sistema Alfapump®:* Se trata de una evolución de las técnicas derivativas previas, **Figura 8**. Se diferencia en que el bombeo es automático y programable por control remoto y la derivación se realiza de la cavidad peritoneal a la vejiga, eliminando el líquido ascítico por vía urinaria. El grupo de *Jalan et al* presentó recientemente resultados comparativos con las clásicas paracentesis periódicas. Aunque demostró una mejoría en la calidad de vida y en la necesidad de paracentesis evacuadoras, se asoció a una mayor tasa de efectos secundarios graves y no objetivó un impacto en la supervivencia. Los resultados disponibles al respecto aún son escasos para generalizar su uso (82).

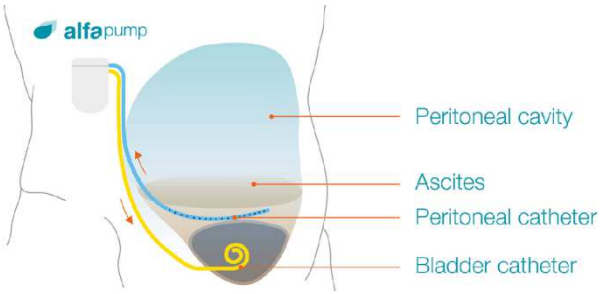


Figura 8. Sistema Alfapump®, Sequana Medical.

2.5. Encefalopatía hepática

La EH es una disfunción cerebral que se manifiesta como un amplio espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas que pueden abarcar desde meras alteraciones subclínicas hasta el coma. Aparece como complicación de la enfermedad hepática a consecuencia de complejos mecanismos que incluyen desde una sobreproducción de neurotoxinas entéricas por la microflora intestinal hasta una merma en la acción de filtrado del hígado como consecuencia de la disfunción hepática o por la presencia comunicaciones entre la circulación portal y la sistémica. Se ha descrito una prevalencia de EH manifiesta en la cirrosis descompensada del 16-21% (83-85). Su aparición condiciona un empeoramiento en el pronóstico de los pacientes, habiéndose descrito una supervivencia de apenas un 42% al año, por lo que una vez acontecida se debe plantear la posibilidad de inclusión en lista de trasplante hepático (86, 87).

La clasificación de la EH, de acuerdo con las directrices de la asociación americana (AASLD) y europea (EASL) para el estudio del hígado, se debe realizar en función de los siguientes 4 factores **(Tabla 10)**:

- *Tipo*, de acuerdo con la situación de base:
  - A: secundaria a fallo hepático agudo. En relación con hipertensión intracraneal.
  - B: secundaria a comunicaciones portosistémicas.

- C: secundaria a la evolución de una enfermedad hepática crónica.

- *Grado*, de acuerdo con la gravedad de su manifestación clínica. Definido por la clasificación de West Haven (**Tabla 11**). La EH mínima y el grado I se engloban dentro de la EH subclínica ("covert"). Los grados II-IV se engloban dentro de la EH manifiesta ("overt").
- *Curso temporal*:
  - Episódica: episodios recortados en el tiempo que alternan con un estado basal normal.
  - Recurrente: dos episodios de EH en un intervalo de tiempo de 6 meses o menor.
  - Persistente: patrón de comportamiento alterado permanentemente presente y puede alternarse con episodios puntuales de EH manifiesta.
- *Factores precipitantes*:
  - Esporádica: no se detectan factores precipitantes.
  - Precipitada: fundamentalmente presente en la EH tipo C. Los factores predisponentes pueden ser diversos: estreñimiento, infección, hemorragia, alteraciones hidroelectrolíticas, farmacológicos, etc.

Tabla 10. Clasificación de la EH.

<table>
<tr><th>Tipo</th><th colspan="2">Grado (West Haven)</th><th>Curso temporal</th><th>Factores precipitantes</th></tr>
<tr><td rowspan="5">A

B

C</td><td>Mínima</td><td rowspan="2">Covert</td><td rowspan="5">Episódica

Recurrente

Persistente</td><td rowspan="5">Espontánea

Precipitada</td></tr>
<tr><td>I</td></tr>
<tr><td>II</td><td rowspan="3">Overt</td></tr>
<tr><td>III</td></tr>
<tr><td>IV</td></tr>
</table>

Tabla 11. Grados de EH según la clasificación de West Haven.

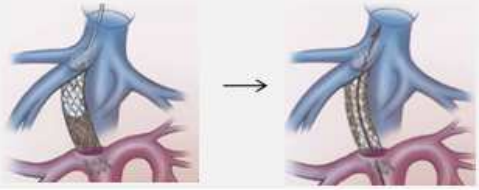
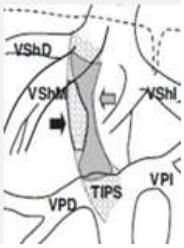
Grado (West Haven)	Manifestaciones
GRADO 0	Ninguna
MÍNIMA	Alteración ≥ 2 test (1 psicométrico + 1 neuropsicológico o computerizado).
GRADO I	Euforia o ansiedad, atención disminuida, alteración de ritmo del sueño, deterioro en la capacidad de sumar y restar.
GRADO II	Asterixis o flapping, letargia o apatía, desorientación en tiempo, cambio en la personalidad, comportamientos inapropiados, dispraxia.
GRADO III	Somnolencia o semiestupor, desorientación grave (incluye espacio), confusión, responde a estímulos.
GRADO IV	Coma.

La colocación de un TIPS supone la creación de una comunicación en la que el flujo sanguíneo parcialmente circunvala el hígado. De este modo los TIPS predisponen a la aparición de EH tipo B, siendo esta su principal caballo de batalla que hace al clínico cuestionar la idoneidad de su implantación. La prevalencia de EH manifiesta (grado II o mayor según la clasificación de West Haven) tras la colocación de un TIPS varía según las series entre un 30 y un 45%, pudiendo alcanzar un grado IV hasta un 7% de los pacientes que la desarrollan (88-90). La incidencia de EH de novo (aparición de EH tras el TIPS en pacientes que no habían presentado ningún episodio previamente) varía entre el 13 y el 36% según las series (91). Estudios más recientes, limitados a la AR como motivo de indicación, han confirmado unos datos similares, con unas tasas del 35-40% tanto de prevalencia de EH post-TIPS como de EH *de novo* (59, 60). La importancia en este ámbito radica en la posible relación de la EH post-TIPS con el pronóstico de los pacientes, que por tanto deberá influir en la decisión de indicación del TIPS. Diversos estudios han relacionado la EH post-TIPS con una peor supervivencia, siendo

específicamente de riesgo el desarrollo tanto de episodios graves (grado III-IV según la clasificación de West Haven) como de episodios recurrentes (88, 92-94).

En referencia a su manejo, la respuesta al tratamiento convencional con antibióticos con o sin disacáridos no absorbibles suele ser satisfactoria, precisando tan sólo el 3-7% una reducción u oclusión completa de la prótesis para su control por episodios graves o recidivantes, con el consiguiente riesgo de recidiva de la clínica que indicó el TIPS (95). Los distintos métodos de reducción/oclusión del TIPS se muestran en la **Tabla 12**, imágenes tomadas de *Madoff et al 2004* y *Martínez Moreno et al 2011* (95, 96).

Tabla 12. Métodos de oclusión/reducción de diámetro del TIPS.

A. Oclusión total definitiva (irreversible)	B. Oclusión total temporal (reversible)
Coils (imagen) **Balón desmontable** 	**Balón de látex** (48h): provoca trombosis que se recanaliza posteriormente con un TIPS de menor diámetro. 
C. Reducción parcial de calibre	
Constricción stent-seda: colocación dentro del TIPS de una segunda prótesis constreñida con seda con un diámetro de 5 mm (reloj de arena). 	**Constricción stent-balón**: se coloca un stent no cubierto dilatando con balón 4 mm. Permite nueva dilatación si es ineficaz.
Embolización del espacio muerto: stent no cubierto constreñido + embolización del espacio muerto con emulsión embolizante (Ethilbloc) o con coils. 	**Técnica en paralelo:** prótesis no cubierta (izquierda) dilatada parcialmente (acción reductora) + prótesis cubierta (gris) dilatada sólo en los extremos (diábolo). Redilatables. 

*Como alternativa a la técnica en paralelo se puede colocar coaxialmente la prótesis no cubierta en el interior de la cubierta o tan sólo la prótesis cubierta constreñida con seda.

Sin embargo, a pesar de su aparente fácil manejo farmacológico con el tratamiento convencional, la aparición de EH post-TIPS merma la calidad de vida del paciente y supone costes significativos derivados de la atención hospitalaria generada. Además, como hemos comentado, parece influir en la supervivencia, por lo que se ha intentado encarar el problema mediante diversas estrategias para prevenir la aparición de EH post-TIPS:

- Profilaxis farmacológica con tratamiento convencional: En primer lugar, se planteó la posibilidad de instaurar profilaxis farmacológica de la EH con rifaximina con o sin lactulosa en todos los pacientes a los que se les implantase un TIPS con el fin de disminuir la incidencia de EH manifiesta. Sin embargo la escasa literatura publicada al respecto no ha demostrado un claro beneficio con ninguno de los dos fármacos (88, 97). Los nuevos inhibidores de la amoniogénesis (ej. Glicerol fenilbutarato, L-ornitin L-aspartato, ornitin fenilacetato), aún en estudio en el campo de la cirrosis, no han sido probados de manera suficiente en el contexto de la EH específica post-TIPS (98). En base a estos datos, las guías actuales no recomiendan la realización de una profilaxis universal de la EH tras la implantación de un TIPS por la falta de eficacia demostrada (83).

- Dilatación de TIPS a un menor calibre (8 mm): El mismo grupo (*Riggio et al, 2010*) alcanzó los mismos resultados negativos al comparar el uso de dispositivos dilatados hasta un menor diámetro (con balón de 8 mm) frente a la dilatación convencional hasta 10 mm (su diámetro nominal). Su uso tan sólo llevó a un peor control de las complicaciones de la hipertensión portal por las que se indicaba, sin un beneficio en el desarrollo de EH (57.4% en prótesis de 8 mm vs 53.3% en subgrupo de 10 mm; no significativo) (99). Adicionalmente varios grupos han demostrado recientemente una imposibilidad para mantener a largo plazo este

calibre inferior de 8 mm, objetivándose, debido a las fuerzas radiales ejercidas por la propia prótesis, una dilatación pasiva de los dispositivos en los primeros 6 meses hasta su diámetro nominal de 10 mm, lo que hace dudar de la efectividad a largo plazo de esta estrategia (100-102). Para evitar esta expansión pasiva en prótesis infradilatadas, recientes estudios han utilizado prótesis con calibre nominal de 8 mm, comparándolas con las habituales con calibre nominal de 10 mm. Han objetivado una menor incidencia de EH en los TIPS de menor calibre, manteniendo la misma efectividad y supervivencia. (103, 104). En base a ello, a día de hoy, la elección de prótesis con menor calibre nominal (8 mm) parece ser la estrategia más eficaz e incluso es la recomendada en la reciente guía europea acerca del manejo de la cirrosis descompensada (12).

- Reducción controlada del gradiente portosistémico: Dado que datos previos han relacionado una excesiva reducción del GPVH tras el TIPS con la aparición de EH, se plantea alcanzar un equilibrio entre el riesgo de EH y la eficaz reducción de la hipertensión portal para solucionar la clínica que lo indica. El dintel mínimo de reducción del gradiente en el caso de hemorragia por varices (esofágicas) para evitar un nuevo sangrado parece claro (12 mm Hg), si bien, en el campo de la ascitis el gradiente óptimo a alcanzar no está tan definido, aunque el más sugerido y el recomendado por la AASLD es de 8 mm Hg (38, 91). En ambos casos, se recomienda una reducción ≥20% respecto al gradiente inicial (24). Sin embargo, donde persisten más dudas es en el dintel máximo de reducción para evitar la EH de difícil control. El grupo de *Chung et al (2008)*, en un estudio dirigido a prótesis cubiertas, estableció los 5 mm Hg como el nivel crítico para desarrollo de complicaciones de difícil control, recomendando por tanto alcanzar tras el TIPS un rango de seguridad de entre 5-12 mm Hg en las hemorragias y de 5-8 mm Hg

cuando la indicación fuese ascitis refractaria (105). Aunque estudios de gran relevancia como el del grupo de *Casadaban et al (2014)* no han demostrado relevancia de dicho dintel crítico de 5 mm Hg, es el nivel que ha sido finalmente aceptado y recomendado por la sociedad americana de radiología intervencionista (Society Interventional Radiology, SIR) (88, 106). Sin embargo, dado que el alcanzar una presión determinada está en íntima relación con el diámetro al que se dilata el TIPS, según lo explicado en el apartado anterior probablemente sea difícil afinar un GPVH determinado que se mantenga estable a largo plazo.

- Profilaxis con albúmina: de nuevo el grupo de *Riggio et al (2016)* testó la realización de profilaxis con infusión de albúmina a dosis de 1 g/kg tras el TIPS. Se objetivó una incidencia de 34 vs 31% a corto plazo y 39 vs 48% a largo plazo respectivamente en el grupo tratamiento vs placebo, no siendo significativa la mejoría por lo que esta medida no ha proliferado (107).

- Cambios dietéticos: Un reciente estudio que valoró una profilaxis centrada en un control estricto de la dieta basado en la limitación de la ingesta diaria de proteínas, demostró una significativa menor incidencia de EH en el grupo de tratamiento (12.1%) respecto al grupo control (28.3%), si bien, estos hallazgos deberán ser confirmados en series más amplias, hasta ahora no existentes (108).

Ante la falta de una medida efectiva clara en el campo de la profilaxis, se ha cambiado la estrategia, tratando de identificar los posibles factores predictivos relacionados con el desarrollo de EH que puedan ayudar a una óptima selección de los pacientes a los que se les implanta la derivación. A pesar de que por su mayor permeabilidad a largo plazo se presuponía un mayor riesgo de EH con las modernas prótesis cubiertas, esta sospecha finalmente no ha sido confirmada (56, 57, 88, 92). La explicación más aceptada es que, con su mayor permeabilidad y efectividad, las prótesis

cubiertas disminuyen las complicaciones de la hipertensión portal (hemorragia, peritonitis bacteriana espontánea, etc) que pueden actuar como desencadenantes de los episodios de EH. En una amplia revisión sistemática de *Bai et al (2011)*, los factores de riesgo identificados con el desarrollo de EH tras el TIPS fueron la edad, una peor función hepática determinada por una puntuación Child-Pugh de > 10 puntos y el antecedente de EH manifiesta previa a su implantación (109). Estos datos han sido sólo parcialmente validados en series posteriores ya que diversos estudios no han identificado el antecedente de EH como un factor de riesgo para nuevos episodios y por tanto, el haber presentado EH como antecedente no se considera hoy día una contraindicación formal para la implantación de TIPS (38, 88, 94). Sin embargo, la investigación en este campo sigue activa, fundamentalmente centrada en el posible papel predictivo de la EH mínima (110).

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Se han postulado numerosos factores de riesgo relacionados con la supervivencia tras la implantación de un TIPS. Sin embargo, la gran mayoría de ellos se han obtenido de series en las que predominaban o tan sólo se incluían prótesis no cubiertas, que hoy en día están en desuso, y en las que el motivo de indicación del TIPS no se limitaba a la AR. Los resultados publicados utilizando exclusivamente prótesis cubiertas para el tratamiento de la AR son escasos y basados en poblaciones muy seleccionadas y por tanto poco aplicables a la práctica clínica real. Por otro lado, en el contexto de la utilización de estas prótesis cubiertas, es fundamental determinar los posibles factores de riesgo relacionados con el desarrollo de su principal complicación, la EH. Por tanto, parece necesario identificar, en una población no seleccionada, aquellos factores relacionados con la supervivencia y el desarrollo de EH en pacientes con ascitis refractaria que reciben un TIPS cubierto de cara a realizar una mejor selección de los candidatos a dicho tratamiento. Es importante destacar que en pacientes con AR el papel de los trastornos de la función renal es crítico en su supervivencia por lo que es probable que, además de variables características de la enfermedad hepática avanzada, haya factores relacionados con la función renal que jueguen un papel pronóstico relevante.

La hipótesis de la presente tesis postula que es posible identificar un conjunto de variables pronósticas, asociadas a la gravedad de la enfermedad hepática y al trastorno de la función renal, que permitirán estimar el riesgo individual de mala evolución en pacientes con cirrosis hepática y ascitis refractaria que reciben un TIPS.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

- Identificar factores de riesgo relacionados con supervivencia y EH recurrente en pacientes cirróticos que reciben un TIPS cubierto como tratamiento de la AR.

4.2. Objetivos secundarios

- Determinar la incidencia de muerte (libre de trasplante hepático) en pacientes cirróticos que reciben un TIPS electivo por AR.
- Determinar la incidencia de muerte (libre de trasplante hepático) en pacientes cirróticos que reciben un TIPS cubierto electivo por AR.
- Determinar la incidencia de EH recurrente en pacientes cirróticos que reciben un TIPS electivo por AR.
- Desarrollar una herramienta para predecir el riesgo de muerte o EH recurrente en pacientes cirróticos que reciben un TIPS cubierto como tratamiento de la AR.
- Identificar factores de riesgo relacionados con la supervivencia en pacientes cirróticos que reciben un TIPS cubierto como tratamiento de la AR.
- Identificar factores de riesgo relacionados con la supervivencia en pacientes cirróticos que reciben un TIPS (de cualquier subtipo) como tratamiento de la AR.
- Identificar factores de riesgo relacionados con el desarrollo de al menos un episodio de EH en pacientes cirróticos que reciben un TIPS como tratamiento de la AR.

5. ENFERMOS Y MÉTODOS

5. ENFERMOS Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, llevado a cabo en tres hospitales terciarios españoles: Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) y Hospital Clínic (Barcelona).

5.2. Población del estudio

Pacientes cirróticos que recibieron un TIPS cubierto o no cubierto por ascitis refractaria (ascitis resistente a diuréticos o ascitis intratable) como indicación principal desde el primer caso registrado (1992) hasta diciembre de 2017.

Los pacientes procedieron de las consultas de hepatología y trasplante hepático y de las áreas de hospitalización de los centros participantes. La valoración de los criterios de AR y la indicación del TIPS fue realizada por hepatólogos expertos. La implantación del TIPS fue realizada por radiólogos del departamento de Radiología Intervencionista en el Hospital Universitario Ramón y Cajal Madrid y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, y por hepatólogos en el Hospital Clínic de Barcelona.

5.3 Criterios de selección

5.3.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con cirrosis hepática que recibieron el TIPS por AR como principal indicación.
- Pacientes con seguimiento tras la implantación del TIPS mayor a 7 días.

5.3.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes sin presencia de cirrosis hepática como enfermedad de base causante de la hipertensión portal.
- Pacientes con cirrosis hepática que reciben el TIPS por otra indicación (por ejemplo: hidrotórax, hemorragia por varices), independientemente de la presencia de AR concomitante.
- Pacientes con trasplante hepático previo a la implantación del TIPS.
- Pacientes con seguimiento tras la implantación del TIPS menor a 7 días debido a traslado o seguimiento en otro centro. Fueron incluidos pacientes con un seguimiento menor a 7 días sólo si aconteció fallecimiento o desarrollo de EH recurrente en dicho periodo de tiempo.

5.4. Recogida y análisis de datos

Los datos fueron recopilados de las historias clínicas de los pacientes. Se incluyeron variables demográficas, la etiología de la enfermedad hepática, características clínicas y ecocardiográficas basales, valores analíticos basales, así como el cálculo de la clasificación Child-Pugh y MELD. Los parámetros de laboratorio basales debían corresponder a la última analítica previa al TIPS, realizada con un periodo previo máximo de 1 mes. También se recogieron variables relacionadas con la propia implantación de la prótesis: tipo de prótesis, parámetros hemodinámicos en el momento de la creación de la derivación, así como complicaciones técnicas relacionadas con el procedimiento. Se incluyeron pacientes que recibieron la prótesis hasta diciembre de 2017. Se realizó seguimiento de los mismos hasta su fallecimiento, hasta que recibieron un trasplante hepático o hasta el final del periodo de estudio (diciembre de 2018). De esta forma, se aseguró un posible tiempo de seguimiento de al menos un año. Durante el

seguimiento se registraron la fecha y el grado (según la clasificación de West Haven) de los episodios de EH manifiesta que presentaron, para poder definir la presencia del evento compuesto (muerte o EH recurrente).

El estudio sigue las recomendaciones de la Declaración STROBE ("fortalecimiento de la redacción y publicación de estudios de observación en epidemiología", http://www.strobe-statement.org/).

5.5. Variables

Centro de procedencia: Variable categórica nominal. Incluye: Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Hospital Clínic.

Sexo: Variable categórica nominal. Varón/mujer

Fecha de nacimiento: Variable temporal. Formato dd/mm/aaaa.

Fecha de colocación del TIPS: Variable temporal. Formato dd/mm/aaaa.

Edad en el momento del TIPS: Variable continua. Años.

Etiología de la cirrosis: Variable categórica nominal. Incluye: alcohol, viral (VHB+/-VHC), otros/desconocida.

Antecedente de EH manifiesta antes del TIPS: Variable categórica nominal. No/si.

Grado máximo de EH previa: Variable categórica ordinal. Clasificación West Haven.

Trombosis del eje esplenoportal antes del TIPS: Variable categórica nominal. No/si.

Número de paracentesis evacuadoras de gran volumen durante el mes previo al TIPS: Variable continua**.**

Ratio E/A ≤1 en ecocardiograma transtorácico antes del TIPS: Variable categórica nominal. No/si.

Creatinina sérica basal, pre- TIPS: Variable continua. Medida en mg/dL.

Disfunción renal (creatinina sérica basal > 1.5 mg/dL), pre- TIPS: Variable categórica nominal. No/si.

Bilirrubina sérica basal, pre- TIPS: Variable continua. Medida en mg/dL.

Albúmina sérica basal, pre- TIPS: Variable continua. Medida en g/dL.

INR basal, pre- TIPS: Variable continua.

Sodio sérico basal, pre- TIPS: Variable continua. Medido en mEq/L.

MELD en el momento de la implantación del TIPS: Variable continua, calculada a partir de creatinina sérica, bilirrubina sérica e INR basales.

MELD modificado (MELD-Na) en el momento de la implantación del TIPS: Variable continua, calculada a partir de creatinina sérica, bilirrubina sérica, sodio sérico e INR basales. Se tuvo en cuenta el criterios establecido para su cálculo: Se aplicó un valor de 125 a aquellos pacientes con un sodio sérico <125 mEq/L, y de 137 a aquellos pacientes con un sodio sérico >137 mEq/L.

Puntuación Child-Pugh en el momento de la implantación del TIPS: Variable continua, calculada a partir de la presencia de ascitis y EH, albúmina sérica, bilirrubina sérica e INR. Puntos.

Tipo de prótesis: Variable categórica nominal. Cubierta/No cubierta.

Gradiente portocava previo al TIPS: Variable continua medida durante el procedimiento del TIPS. Medido en mmHg.

Gradiente portocava posterior al TIPS: Variable continua medida durante el procedimiento del TIPS. Medido en mmHg.

Delta de gradiente portocava: Diferencia entre el gradiente previo y el posterior al TIPS. Variable continua. Medido en mmHg.

Reducción de gradiente portocava: Porcentaje de reducción del gradiente portocava. Variable continua. Porcentaje.

EH manifiesta tras el TIPS: Variable categórica nominal. No/si.

Fecha EH manifiesta tras el TIPS: Variable temporal. Formato dd/mm/aaaa.

Número de episodios de EH manifiesta tras TIPS: Variable continua.

Grado máximo de EH tras TIPS: Variable categórica ordinal. Medida por clasificación de West Haven.

EH recurrente tras TIPS: Definida por la presencia de dos o más episodios de EH manifiesta en el primer año tras el TIPS. Variable categórica nominal. No/si.

Fecha de EH recurrente tras TIPS: Variable temporal. Formato dd/mm/aaaa.

Fecha fin de seguimiento a largo plazo: Variable temporal. Formato dd/mm/aaaa.

Tiempo de seguimiento a largo plazo: Variable continua. Días.

Causa fin de seguimiento a largo plazo: Variable categórica nominal. Seleccionar entre: muerte, trasplante hepático, pérdida de seguimiento, vivo al final del seguimiento.

Evento compuesto a 1 año: Definido por muerte o EH recurrente en el primer año tras TIPS. Variable categórica nominal. No/si.

Fecha de evento compuesto a 1 año: Fecha en la que se cumplen criterios de evento compuesto dentro del primer año tras TIPS. En el caso de que el paciente presente los dos eventos, es válida la fecha más precoz, correspondiente a la definida por EH recurrente. Variable temporal. Formato dd/mm/aaaa.

Tiempo de seguimiento a 1 año: Definido por la fecha hasta evento compuesto a 1 año, hasta trasplante hepático (si ocurre en el primer año) o hasta la fecha del último contacto en el caso de pérdida de seguimiento. En el caso en el que el paciente continúe en seguimiento activo sin haber presentado ninguno de los previos, se asignarán 365 días. Variable continua. Días.

5.6. Análisis estadístico

En el análisis descriptivo de la población, las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3) y las variables categóricas como números absolutos y porcentajes. Este análisis se llevó a cabo globalmente y por subgrupos de acuerdo con el tipo de prótesis recibida. El número de variables analizadas se determinó siguiendo la regla de 1 variable por cada 10 eventos. En aquellas variables continuas en las que no se disponía de valor (datos perdidos), se imputó el valor de la mediana del resto de la población, siempre y cuando el porcentaje de pérdidas en dicha variable fuera menor del 10%.

El análisis de normalidad de las variables continuas se realizó mediante el test de Saphiro-Wilk. En el estudio comparativo entre la población que recibió prótesis cubiertas vs no cubiertas, el análisis de las diferencias entre variables continuas con distribución normal se realizó mediante un método paramétrico (T Student) y el de las variables continuas sin distribución normal mediante un método no paramétrico (test de U Mann-Whitney). Las variables categóricas se analizaron utilizando el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiese (respectivamente en función de si el valor esperado en las celdas de la tabla de contingencia fue mayor o menor que 5).

Para identificar los factores de riesgo relacionados con la supervivencia global (hasta el final del seguimiento) de la totalidad de la población, se evaluaron las variables pre- y

post-TIPS. Se llevó a cabo un análisis univariante y multivariante mediante un modelo de regresión de Cox. Se incluyeron en el análisis multivariante aquellas variables que presentaron un valor de la *p* menor de 0.1 en el análisis univariante, así como aquellas con relevancia clínica. Para seleccionar los factores predictivos independientes, se llevó a cabo el procedimiento de eliminación progresiva hacia atrás ("backward stepwise"). Aunque todas presentaban un valor de la $p < 0.1$, para evitar co-linealidad, se incluyeron en el modelo multivariante las variables creatinina y sodio basales en lugar de insuficiencia renal y MELD-Na dada la mayor información aportada por las variables continuas. El análisis de la probabilidad de supervivencia global en función del tipo de prótesis recibida se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y el test de Log-Rank.

Dado que actualmente las prótesis de elección son las cubiertas (e-PTFE), se repitió el análisis de supervivencia mediante el modelo de regresión de Cox incluyendo solamente la población que recibió este subtipo. En este caso, para evitar co-linealidad, las variables MELD y MELD-NA no fueron incluidas en el análisis multivariante, en favor de sus componentes individuales (insuficiencia renal, INR y sodio).

En vista de la principal complicación de este tipo de prótesis, el desarrollo de EH, se realizó un análisis independiente, mediante regresión de Cox, para identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de EH manifiesta, en cualquier grado o número. En este caso, para evitar co-linealidad, la variable insuficiencia renal no fue incluida en el análisis multivariante en favor de la variable creatinina sérica basal.

Posteriormente se creó un modelo adicional, con la intención de facilitar la toma de decisiones clínicas a medio plazo. Para ello se creó una variable, denominada "evento compuesto a un año". Dicha variable incluía tanto la mortalidad (de origen hepático o no hepático) en un año, como el desarrollo de EH recurrente en el primer año tras el TIPS, definiendo EH recurrente como la presencia de al menos dos episodios de EH

manifiesta en dicho plazo de tiempo. En la **Figura 9** se muestra el esquema de clasificación de los pacientes en función de dicha variable.

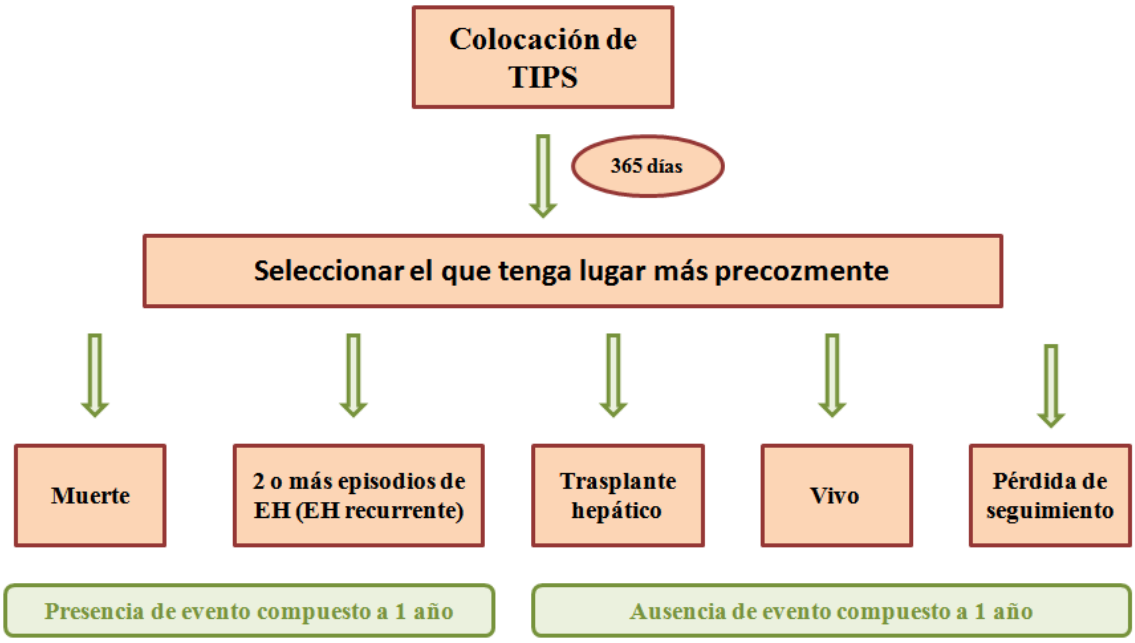


Figura 9. Esquema de clasificación de pacientes en función de la presencia de evento compuesto (muerte o EH recurrente) a un año.

El trasplante hepático fue considerado como un evento competidor. Si aplicamos el concepto a nuestra población, si un paciente cirrótico que recibe un TIPS por AR es a su vez trasplantado de hígado posteriormente, su seguimiento debe considerarse como finalizado (afectando por tanto al análisis de la supervivencia) ya que no se encontrará en riesgo de fallecer debido a la cirrosis, a la hipertensión portal o a las complicaciones del propio TIPS. Por ese motivo, el análisis de la incidencia acumulada y los factores de riesgo relacionados con la variable compuesta fueron estudiados mediante un análisis de riesgos competitivos. Se llevó a cabo un modelo de regresión de eliminación progresiva hacia atrás de Fine-Gray, incluyéndose en el análisis multivariante aquellas variables con un valor de la $p < 0.2$ en el análisis univariante y aquellas con relevancia clínica (111, 112). De nuevo, para evitar co-linealidad, se decidió incluir tanto en el análisis

univariante como en el multivariante, los componentes individuales de las clasificaciones MELD y Child-Pugh en lugar de la puntuación total, así como la variable continua creatinina sérica en lugar de la variable insuficiencia renal. Dado el interés en la valoración de la capacidad pronóstica de la variable MELD-Na, recientemente creada, se decidió testar dicha variable, que al resultar significativa, llevó a un segundo modelo multivariante. Así, para evitar co-linealidad, el modelo multivariante 1 incluyó las variables creatinina y sodio y el modelo 2 la variable MELD-Na. Las variables que en el análisis multivariante no alcanzaron significación estadística se reseñaron en las tablas correspondientes como "excluidas del modelo final". Los requisitos específicos del modelo de Fine-Gray fueron testados de la siguiente forma: a) el supuesto de *proporcionalidad* (es decir, que la tasa de incidencia se mantenga constante a lo largo del tiempo que dure el estudio) fue testado mediante un análisis "tvc" ("time-varying covariates") con el objetivo de demostrar un valor de la *p* no significativo (> 0.05) en todas las variables seleccionadas en el análisis multivariante; b) el supuesto de *log-linealidad* (hace referencia a que la relación entre la tasa instantánea de incidencia y las variables explicativas debe ser log-lineal) fue valorado utilizando "linktest" para demostrar que la interacción cuadrática (hatsq, el coeficiente del predictor lineal al cuadrado) tampoco fuese significativa (debe ser mayor de 0.05) y en ese caso poder descartar que se tuviese que transformar alguna variable continua en categórica. Por otro lado, la capacidad de *concordancia* del modelo (es decir, la capacidad predictiva del mismo, la coincidencia entre la probabilidad de presentar el evento compuesto a un año predicha por el modelo y la realidad ocurrida) fue valorada mediante C-index y debe ser ≥ 0.7. El modelo incluye intrínsecamente una *validación interna cruzada* de 10 iteraciones (10-fold cross validation). En este tipo de validación cruzada, se dividen los datos de la muestra en K subconjuntos (en este caso

K=10, el valor comúnmente utilizado). Uno de los subconjuntos se utiliza como “datos de prueba” y los otros 9 subconjuntos (K-1) como “datos de entrenamiento”. El proceso de validación cruzada se repite durante “K iteraciones” (en este caso en 10 ocasiones), con cada uno de los posibles subconjuntos ejerciendo como datos de prueba. Finalmente se realiza una media aritmética de los resultados de cada iteración para obtener un único resultado, por tanto validado internamente. Se explica gráficamente un ejemplo de validación interna con K=4, **Figura 10**. Por último, la *calibración* del modelo fue evaluada correlacionando gráficamente el riesgo predicho y observado del evento compuesto. Basándose en los coeficientes de los subdistribution hazard ratios (sHR) de las variables seleccionadas en el modelo multivariante, se creó un nomograma para identificar *a priori* la probabilidad de permanecer libre de presentar el evento compuesto al año para cada paciente.

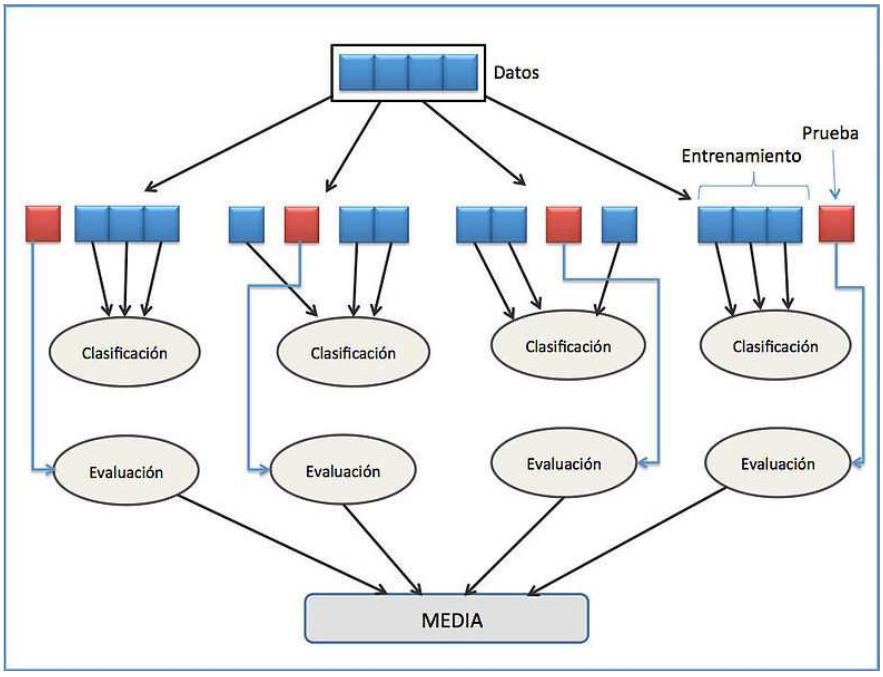


Figura 10. Ejemplo gráfico de validación interna cruzada con 4 iteraciones.

Los análisis estadísticos se realizaron con los paquetes estadísticos: SPSS versión 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Stata 14 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA)

y el programa R (versión 3.6.0). Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con un valor de la *p* menor de 0.05 y los intervalos de confianza se establecieron en el 95%.

5.7. Aspectos éticos

Los datos fueron recogidos y analizados de manera anónima y encriptada. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de cada centro, que autorizó la ausencia de recogida de consentimiento informado de los pacientes dado el carácter retrospectivo del estudio.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Características basales de la población del estudio

6.1.1. Características basales, población global (prótesis cubiertas y no cubiertas)

A lo largo del periodo de estudio (1992-2017), 1177 pacientes recibieron un TIPS por cualquier indicación, de los que 198 pacientes lo recibieron por ascitis refractaria y fueron incluidos en el estudio. Respecto a sus características demográficas: 138 (69.7%) fueron varones y 60 (30.3%) mujeres (**Figura 11**); presentando una mediana de edad de 56 años (49-63). Datos recogidos posteriormente en la **Tabla 13**, comparativa conjunta, en apartado 6.1.3.

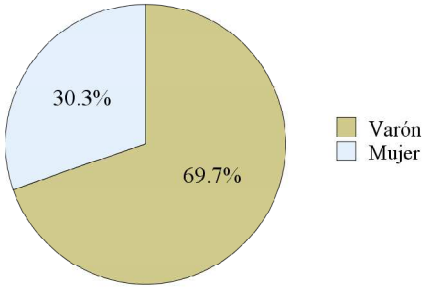


Figura 11. Distribución por sexo en la población en estudio (prótesis cubiertas y no cubiertas).

En relación con las características clínicas, la etiología de la cirrosis fue alcohólica en 129 pacientes (65.2%), viral (VHB, VHC o ambos) en 45 (22.7%) y de otro tipo (incluye hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, EHNA y origen criptogénico) en 24 (12.1%) (**Figura 12)**. 71 pacientes (36.4%) habían presentado al menos un episodio de EH manifiesta antes de la implantación del TIPS; sin embargo, sólo 13 pacientes (el 6.6% de la población total, 18.3% de los que presentaron EH) habían presentado un episodio grave (grado III ó IV de la clasificación de West Haven). Se evidenció trombosis en algún segmento del eje esplenoportal en 36 pacientes (18.3%). El carácter refractario de la ascitis lo constataba el requerimiento de 2.5 (2-4)

paracentesis evacuadoras de gran volumen en el mes previo a la implantación del TIPS en los 156 pacientes en los que este dato sestaba disponible. Todos los pacientes habían recibido al menos una paracentesis el mes previo.

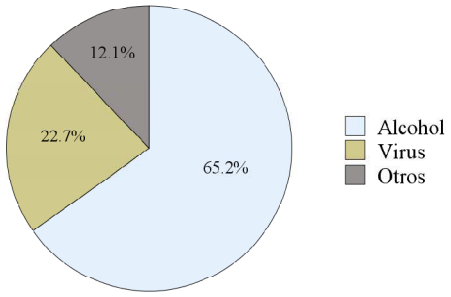


Figura 12. Distribución por etiología de la cirrosis.

Se dispuso de datos ecocardiográficos en tan sólo 76 pacientes, registrándose una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, determinada por un cociente de las ondas E/A menor o igual a uno, en 40 de ellos (52.6%).

Se recogieron los siguientes valores analíticos basales. La mediana de creatinina sérica fue de 1.2 mg/dL (0.96-1.6), presentando insuficiencia renal (definida como Cr > 1.5 mg/dL) un total de 62 pacientes (31.3%). El valor de la mediana de la bilirrubina fue de 1.3 mg/dL (0.8-2.0), del INR fue de 1.29 (1.16-1.44), de la albúmina fue de 3.2 g/dL (2.7-3.6) y del sodio sérico de 134 mEq/L (130-137). En relación con la valoración global de la función hepática, los datos previos determinaron una puntuación en la clasificación MELD de 13 puntos (11-16), un MELD-Na de 16 puntos (13-21) y una mediana de la puntuación Child-Pugh de 8 puntos (8-9). Se objetivó por tanto una predominancia de la categoría Child-B con 163 pacientes (82.3%), y una ausencia de pacientes en la categoría Child-A dada la propia definición de la clasificación y la presencia de la máxima puntuación en la categoría de ascitis por el requisito de refractariedad en la población del estudio, **Figura 13**.

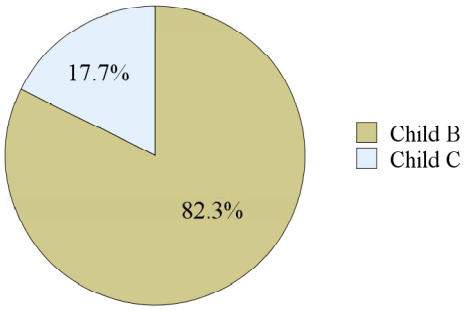


Figura 13. Distribución por clasificación Child-Pugh.

La población presentó una predominancia de prótesis cubiertas (Viatorr endoprosthesis, GORE Medical, USA), recibida en 159 (80.3%) de los pacientes, siendo no cubierta (Wallstent endoprosthesis, Boston Scientific, USA) en 37 de ellos (18.7%) y de subtipo no conocido en 2 pacientes (**Figura 14**). Las variables hemodinámicas, relacionadas con el gradiente portocava (GPC), fueron medidas en el momento de la implantación del TIPS. Se confirmó un importante grado de hipertensión portal basal, determinado por un GPC pre- TIPS de 20 mmHg (17-22.5). Si bien, la implantación del TIPS consiguió una reducción significativa de la presión portal, con un GPC post- TIPS de 7 mmHg (5-9), una mediana de reducción de 12 mmHg (9-15), es decir, del 61% respecto al basal.

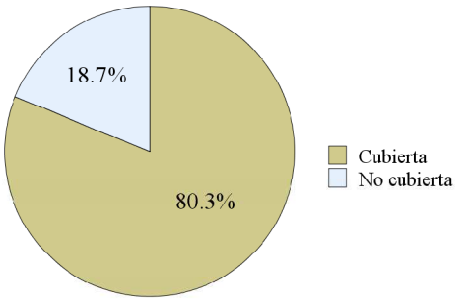


Figura 14. Tipo de prótesis.

6.1.2. Características basales, prótesis cubiertas

Los 159 pacientes que recibieron una prótesis cubierta (Viatorr endoprosthesis,

GORE Medical, USA) fueron analizados independientemente. 104 (65.4%) fueron varones y 55 (34.6%) mujeres (**Figura 15**); presentando una mediana de edad de 56 años (49-62). Datos recogidos en **Tabla 13**, en apartado 6.1.3.

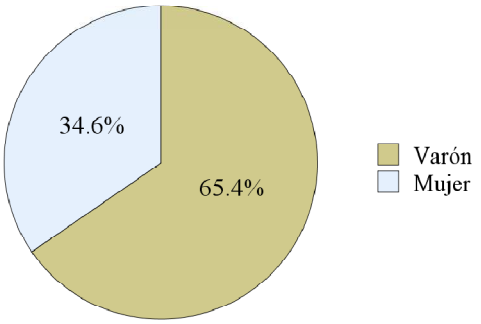


Figura 15. Distribución por sexo de la población con prótesis cubiertas.

Respecto a las características clínicas, la etiología de la cirrosis fue alcohólica en 104 pacientes (65.4%), viral en 34 (21.4 %) y de otro tipo en 21 (13.2%), **Figura 16.** 55 pacientes (34.6%) habían presentado al menos un episodio de EH manifiesta antes de la implantación del TIPS; sin embargo, sólo 11 pacientes (el 6.9% de la población total, 20% de los que presentaron EH) habían presentado un episodio grave (grado III ó IV de la clasificación de West Haven), **Figura 17**. Se evidenció trombosis en algún segmento del eje esplenoportal en 35 pacientes (22%). Se confirmó la refractariedad de la ascitis mediante un requerimiento de 2 (2-4) paracentesis evacuadoras de gran volumen en el mes previo a la implantación del TIPS, estando este dato disponible en 129 pacientes.

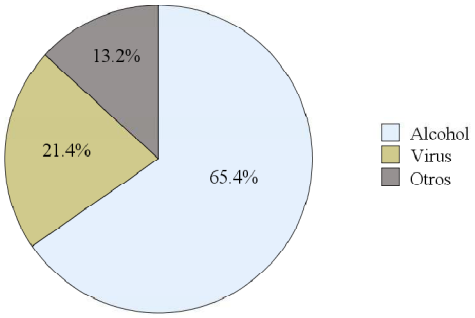


Figura 16. Distribución de etiología de la cirrosis (prótesis cubiertas).

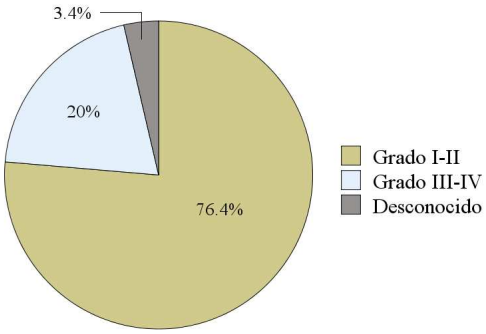


Figura 17. Grado máximo de EH previa, clasificación de West Haven (prótesis cubiertas).

Se dispuso de datos ecocardiográficos en 69 pacientes, registrándose una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, determinada por un cociente de las ondas E/A menor o igual a uno, en 35 de ellos (50.7%).

Respecto a las variables analíticas basales, la mediana de creatinina sérica fue de 1.11 mg/dL (0.9-1.6), presentando insuficiencia renal (definida como Cr > 1.5 mg/dL) un total de 47 pacientes (29.6%). El valor de la mediana de la bilirrubina fue de 1.3 mg/dL (0.8-2.0), del INR fue de 1.28 (1.14-1.44), de la albúmina fue de 3.2 g/dL (2.7-3.6) y del sodio sérico de 134 mEq/L (130-138). En relación con la valoración de la función hepática, los datos previos determinaron una puntuación en la clasificación MELD de 12 puntos (10-16), una puntuación de MELD-Na de 15 puntos (12-20) y una mediana de puntuación Child-Pugh de 8 puntos (8-9). Se objetivó por tanto una predominancia de la categoría Child-B con 130 pacientes (81.2%), **Figura 18.**

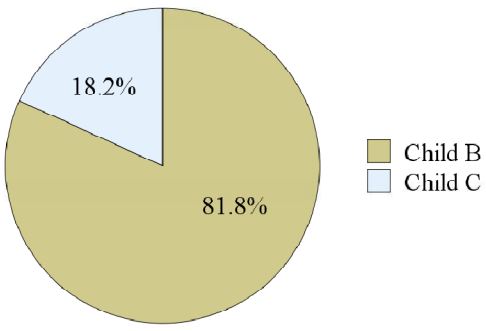


Figura 18. Distribución de los pacientes según la clasificación de Child-Pugh, prótesis cubiertas.

Respecto a las variables hemodinámicas, se confirmó de nuevo un importante grado de hipertensión portal basal, determinado por un GPC pre- TIPS de 20 mmHg (16-22.5); así como una reducción significativa de la presión portal tras el TIPS, con un GPC post- TIPS de 7 mmHg (5-9), una mediana de reducción de 12 mmHg (9-15), del 61% respecto al basal.

6.1.3. Análisis comparativo de las características basales de los pacientes que recibieron prótesis cubiertas y no cubiertas

Se realizó un análisis comparativo de las características basales del subgrupo de pacientes que recibió una prótesis no cubierta frente a los que recibieron una cubierta (**Tabla 13**). La gravedad de la enfermedad hepática difirió respectivamente entre dichos grupos: puntuación MELD: 13 puntos [13-16 puntos] vs. 12 puntos [10-16 puntos]; *p*=0.02; puntuación MELD-Na: 17 puntos [16-23 puntos] vs. 15 puntos [12-20 puntos]; sodio sérico: 133 mEq/L [127-134 mEq/L] vs. 135 mEq/L [130-138 mEq/L]; *p*=0.006. Sin embargo, no se objetivaron diferencias entre otras variables relacionadas con la función hepática como la bilirrubina, el INR, la albúmina sérica o la puntuación Child-Pugh. El grupo de prótesis no cubiertas presentó unos valores mayores de creatinina (creatinina sérica: 1.4 md/dL [1.2-1.7 mg/dL] vs. 1.11 mg/dL [0.9-1.6 mg/dL]; *p*=0.001) que no se tradujeron en una mayor presencia de insuficiencia renal (Cr > 1.5 mg/dl). En ese mismo grupo se objetivó una mayor predominancia de varones (sexo masculino 86.5% vs. 65.4%; *p*=0.016) en probable relación con la evolución demográfica de la cirrosis. También se objetivó una diferencia en la prevalencia de trombosis del eje esplenoportal basal (22% en el grupo de prótesis cubiertas vs 2.8% en el grupo de prótesis no cubiertas) que se relacionó con la habilidad técnica adquirida durante el

tiempo que permitió implantar las prótesis cubiertas en situaciones progresivamente más complicadas. No se objetivaron complicaciones significativas durante los procedimientos.

Tabla 13. Características basales de la población total, características basales por subgrupos y análisis comparativo.

Características basales	**Todos los pacientes n=198**	**Prótesis cubiertas n=159**	**Prótesis no cubiertas n=37**	***p****
Edad (años)	56 (49 - 63)	56 (49 - 62)	60 (49 - 64)	0.336
Sexo (varón)	138 (69.7%)	104 (65.4%)	32 (86.5%)	0.016
Número de paracentesis último mes	2.5 (2- 4; n=156)	2 (2 - 4; n=129)	3 (2 - 3; n=26)	0.788
Etiología (alcohólica)	129 (65.2%)	104 (65.4%)	24 (64.9%)	1.00
EH previa EH previa grado III-IV	71 (36.4%) 13 (6.6%)	55 (34.6%) 11 (6.9%)	15 (44.1%) 2 (5.4%)	0.328 0.556
Trombosis del eje esplenoportal	36 (18.3%)	35 (22.0%)	1 (2.8%)	0.004
Cociente E/A ≤1	40 (52.6%; n=76)	35 (50.7%; n=69)	4 (66.7%; n=6)	0.676
Creatinina sérica (mg/dL)	1.2 (0.96 - 1.6)	1.11 (0.9 - 1.6)	1.4 (1.2 - 1.7)	0.001
Disfunción renal (Cr > 1.5 mg/dL)	62 (31.3%)	47 (29.6%)	14 (37.8%)	0.331
Bilirrubina (mg/dL)	1.3 (0.8 – 2.0)	1.3 (0.8 – 2.0)	1.3 (1.1 - 2.3)	0.267
INR	1.29 (1.16 - 1.44)	1.28 (1.14 - 1.44)	1.29 (1.20 - 1.50)	0.233
Albúmina (g/dL)	3.2 (2.7 - 3.6)	3.2 (2.7 - 3.6)	3.2 (2.9 - 3.3)	0.815
Sodio sérico (mEq/L)	134 (130 - 137)	135 (130 - 138)	133 (127 - 134)	0.006
Child-Pugh (puntos) Child B Child C	8 (8 - 9) 163 (82.3%) 35 (17.7%)	8 (8 - 9) 130 (81.8%) 29 (18.2%)	8 (8 - 9) 31 (83.8%) 6 (16.2%)	0.461
MELD (puntos)	13 (11 - 16)	12 (10 - 16)	13 (13 - 16)	0.02
MELD-Na (puntos)	16 (13 – 21)	15 (12 – 20)	17 (16 – 23)	0.03
GPC pre-TIPS (mmHg)	20 (17 - 22.5)	20 (16 - 22.5)	20 (17 - 22.5)	0.908
GPC post-TIPS (mmHg)	7 (5 - 9)	7 (5 - 9)	7 (5.5 - 9.5)	0.360
Reducción GPC (mmHg)	12 (9 - 15)	12 (9 - 15)	11 (9 - 15)	0.635
Reducción GPC (%)	61 (53 - 70)	61 (53 - 71)	60 (46 - 69)	0.276

Mediana (rango intercuartílico)/N (%). * Valores de la *p* para el grupo de prótesis cubiertas vs. No cubiertas.

6.2. Análisis de supervivencia, población total

Al final del periodo de estudio (diciembre 2017), 43 de los 198 pacientes (21.7%) habían sido trasplantados y 68 (34.3%) habían fallecido, siendo la mediana de seguimiento de 509 días (129-1192) (**Figura 19)**. Se objetivó una proporción de pérdidas de seguimiento del 15.7%, debida a lo prolongado del periodo de estudio y a que los centros participantes son de referencia en patología hepática y con frecuencia realizan un seguimiento compartido de los pacientes con sus centros de origen de la región, de menor nivel.

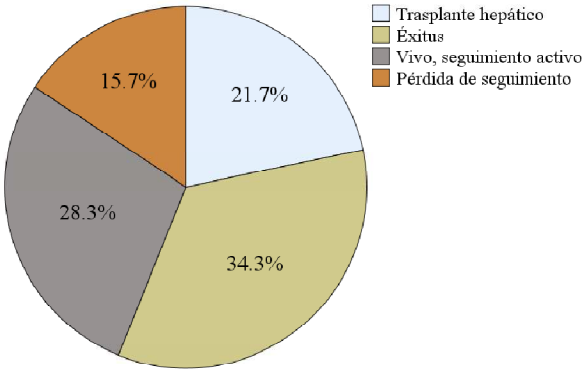


Figura 19. Estado de los pacientes al final del seguimiento.

En la **Tabla 14** se representan las variables relacionadas con la supervivencia global en la población total identificadas por el modelo de regresión de Cox. Las variables relacionadas con la supervivencia en el análisis univariante fueron: el tipo de prótesis, la edad, la creatinina y la disfunción renal, la albúmina, el sodio sérico, el índice MELD-Na y el GPC post- TIPS. En el análisis multivariante se identificaron como factores protectores relacionados independientemente con la supervivencia la albúmina (HR 0.61 [IC 95% 0.39-0.95]; *p*=0.030) y el sodio sérico (HR 0.96 [IC 95% 0.92-0.99]; *p*=0.033); y como factores de riesgo la edad (HR 1.03 [IC 95% 1.00-1.06]; *p*= 0.022) y las prótesis cubiertas (HR 2.05 [IC 95% 1.18-3.59]; *p*= 0.011).

Tabla 14. Análisis univariante y multivariante por regresión de Cox de las variables relacionadas con la supervivencia global en la población total.

Variable	Univariante			Multivariante		
	HR	**IC 95%**	***p***	**HR**	**IC 95%**	***p***
Sexo (varón)	1.08	0.64 - 1.82	0.766			
Edad (años)	1.04	1.01 - 1.07	0.004	1.03	1.00 – 1.06	0.022
Etiología (alcohólica)	0.70	0.43 – 1.15	0.159			
Número de paracentesis último mes	0.98	0.82 - 1.17	0.806			
Trombosis eje esplenoportal	1.07	0.58 – 1.98	0.817			
EH previa	1.20	0.72 – 2.00	0.475			
Cociente E/A ≤ 1	0.86	0.33 – 2.24	0.755			
Creatinina sérica (mg/dL)	1.32	1.03 - 1.70	0.028	1.28	0.99 – 1.67	0.061
Disfunción renal (Cr>1.5 mg/dL)	1.87	1.12 – 3.11	0.016			
Bilirrubina (mg/dL)	1.11	0.91 - 1.37	0.292			
INR	2.24	0.83 - 6.09	0.113			
Albúmina (g/dL)	0.63	0.41 - 0.96	0.033	0.61	0.39 – 0.95	0.030
Sodio sérico (mEq/L)	0.94	0.91 – 0.98	0.004	0.96	0.92 – 0.99	0.033
MELD (puntos)	1.03	0.97 - 1.08	0.327			
MELD-Na (puntos)	1.06	1.01 – 1.11	0.008			
Child-Pugh (puntos)	1.07	0.88 - 1.30	0.507			
Tipo de prótesis (no cubierta)	2.32	1.36 – 3.97	0.002	2.05	1.18 – 3.59	0.011
GPC pre-TIPS (mmHg)	0.98	0.93 - 1.03	0.481			
GPC post-TIPS (mmHg)	0.93	0.86 - 1.01	0.075	0.93	0.86 – 1.01	0.077
Reducción GPC (mmHg)	1.01	0.95 - 1.07	0.739			
Reducción GPC (%)	1.01	0.99 - 1.03	0.299			

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Dado la distinta evolución presentada por los pacientes en función del tipo de prótesis recibida, se llevó a cabo un análisis de supervivencia mediante un modelo de Kaplan-Meier. Como demuestra la **Figura 20,** la probabilidad de supervivencia a 1 año fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron prótesis cubiertas (80% vs. 65%; test de Log-rank 10.006, *p*=0.002).

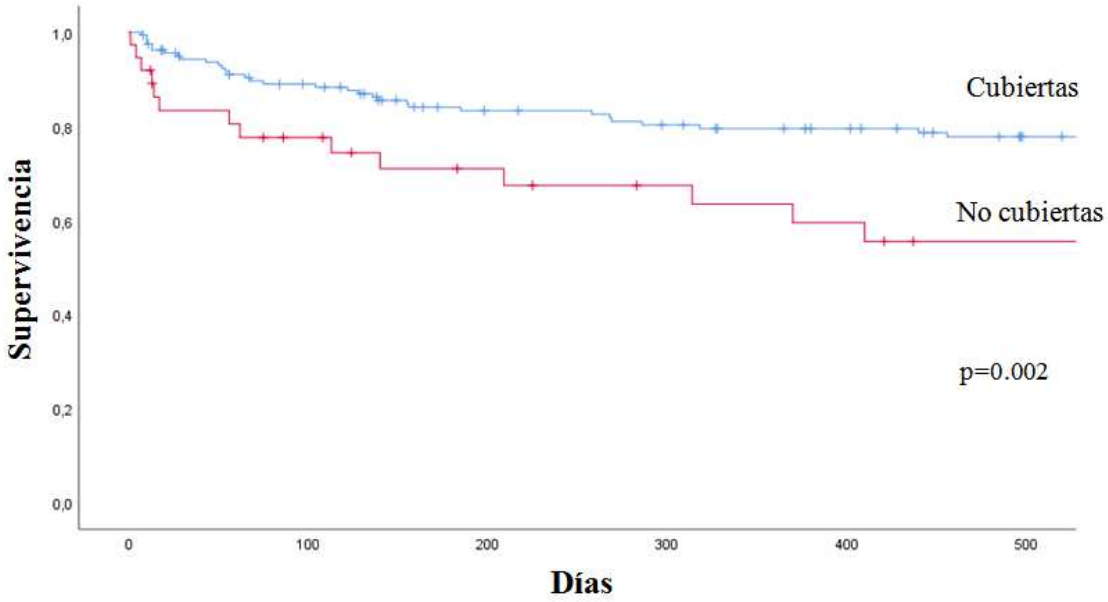


Figura 20. Supervivencia a 1 año en prótesis cubiertas y no cubiertas.

6.3. Análisis de supervivencia, prótesis cubiertas.

Dado que actualmente las prótesis cubiertas son las de elección en la práctica diaria y debido a que presentaron una mejor evolución en nuestra serie según los datos previos, se analizó separadamente la supervivencia al final del periodo de estudio (Diciembre 2017) de este subgrupo. Los 159 pacientes que recibieron prótesis cubiertas presentaron una mediana de seguimiento de 579 días (141-1226), objetivándose la siguiente evolución: 48 pacientes (30.2%) fallecieron y 35 (22%) recibieron un trasplante hepático (**Figura 21**).

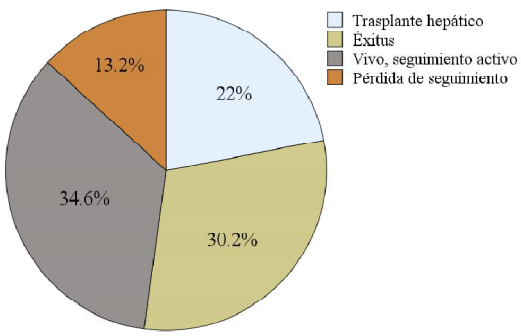


Figura 21. Estado de los pacientes con prótesis cubiertas al final del seguimiento.

Se llevó a cabo un modelo de supervivencia mediante regresión de Cox, cuyos resultados se muestran en la **Tabla 15**. El análisis univariante relacionó con la supervivencia a las siguientes variables: edad, insuficiencia renal, INR, albúmina, sodio y la clasificación MELD y MELD-Na. En el análisis multivariante, las variables relacionadas con la supervivencia fueron: la albúmina (HR 0.58 [IC 95% 0.34 – 0.97]; *p*= 0.036) y el sodio sérico (HR 0.94 [IC 95% 0.89-0.98]; *p*= 0.008) como factores protectores; y la insuficiencia renal (HR 2.12 [IC 95% 1.11 – 4.04]; *p*= 0.022) y el INR (HR 4.27 [IC 95% 1.41-12.88]; *p*= 0.010) como factores de riesgo.

Tabla 15. Análisis univariante y multivariante por regresión de Cox de las variables relacionadas con la supervivencia global en el subgrupo de prótesis cubiertas.

Variable	Univariante			Multivariante		
	HR	**IC 95%**	***p***	**HR**	**IC 95%**	***p***
Sexo (varón)	0.98	0.54-1.78	0.957			
Edad (años)	1.04	1.01-1.08	0.010	1.03	0.99-1.07	0.086
Etiología (alcohólica)	0.81	0.45-1.47	0.494			
Número de paracentesis último mes	1.03	0.86-1.24	0.727			
Trombosis eje esplenoportal	1.26	0.65-2.44	0.49			
EH previa	1.04	0.57-1.90	0.899			
Cociente E/A ≤ 1	0.79	0.27-2.30	0.666			
Creatinina sérica (mg/dL)	1.25	0.91-1.71	0.161			
Disfunción renal (Cr >1.5 mg/dL)	1.98	1.09-3.63	0.026	2.12	1.11-4.04	0.022
Bilirrubina (mg/dL)	1.16	0.91-1.48	0.232			
INR	3.44	1.14-10.40	0.029	4.27	1.41-12.88	0.010
Albúmina (g/dL)	0.56	0.34-0.92	0.023	0.58	0.34-0.97	0.036
Sodio sérico (mEq/L)	0.93	0.89-0.98	0.004	0.94	0.89-0.98	0.008
MELD (puntos)	1.06	0.99-1.13	0.092			
MELD-Na (puntos)	1.08	1.03-1.14	0.003			
Child-Pugh (puntos)	1.13	0.91-1.40	0.256			
GPC pre-TIPS (mmHg)	0.99	0.94-1.05	0.799			
GPC post-TIPS (mmHg)	0.96	0.87-1.05	0.334			
Reducción GPC (mmHg)	1.01	0.94-1.08	0.894			
Reducción GPC (%)	1.01	0.98-1.03	0.634			

Cr: creatinina.

6.4. Análisis de desarrollo de EH manifiesta, prótesis cubiertas.

De los 159 pacientes que recibieron una prótesis cubierta, 90 (56.6%) presentaron al menos un episodio de EH manifiesta, siendo la mediana hasta su aparición de 76 días (20-103). Con una mediana de 2 (1-4) episodios totales durante su seguimiento, 46 pacientes (51.1% de los que presentaron EH) presentaron un grado máximo III-IV de EH post- TIPS según la clasificación de West Haven. En el momento de la implantación del TIPS, 91 pacientes (57.6%) no estaba recibiendo ningún tratamiento para la prevención secundaria de la EH por ausencia de indicación o falta de adherencia terapéutica. El tratamiento más usado fue la lactulosa en 36 pacientes (22.8%), **Figura 22.** En ningún paciente la indicación del tratamiento fue la prevención primaria de la EH por la implantación de la prótesis, sino que se trató de la continuación de un tratamiento previo. Un total de 10 pacientes (6.3 %) precisaron tratamiento endovascular para cierre o reducción del diámetro del TIPS.

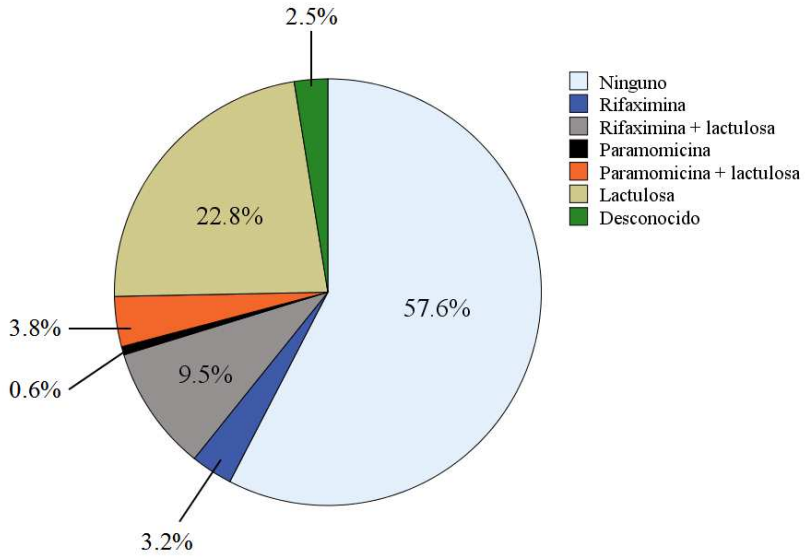


Figura 22. Tratamiento de prevención de la EH recibido en el momento de la implantación del TIPS.

En la **Tabla 16** se pueden observar las variables relacionadas con el desarrollo de EH manifiesta post-TIPS en el modelo de regresión de Cox. En el análisis univariante se relacionaron con el desarrollo de EH tras TIPS la creatinina, la insuficiencia renal y la etiología alcohólica de la cirrosis. No se valoró la insuficiencia renal en el análisis multivariante para evitar colinealidad. En el análisis multivariante, sólo la creatinina sérica basal (HR 1.45 [IC 95% 1.11-1.89]; *p*=0.006) se identificó como factor de riesgo para el desarrollo de EH manifiesta.

Tabla 16. Análisis univariante y multivariante por regresión de Cox de las variables relacionadas con el desarrollo de EH manifiesta en el subgrupo de prótesis cubiertas.

Variable	**Univariante**			**Multivariante**		
	HR	**CI 95%**	***p***	**HR**	**CI 95%**	***p***
Sexo (varón)	1.04	0.65-1.64	0.853			
Edad	1.02	0.99-1.04	0.185			
Etiología (alcohólica)	0.65	0.41-1.03	0.067	0.70	0.44-1.10	0.124
Número de paracentesis	1.04	0.91-1.18	0.587			
Trombosis eje esplenoportal	1.31	0.76-2.26	0.324			
EH previa	1.01	0.64-1.56	0.994			
EH previa grave (grado III-IV)	1.59	0.68-3.27	0.285			
Tratamiento anti-EH	0.91	0.59-1.42	0.686			
Cociente E/A ≤1	0.86	0.45-1.66	0.659			
Creatinina (mg/dL)	1.45	1.11-1.89	0.006	1.45	1.11-1.89	0.006
Disfunción renal (Cr > 1.5 mg/dL)	1.65	1.04-2.62	0.034			
Bilirrubina (mg/dL)	1.07	0.87-1.33	0.523			
INR	0.73	0.30-1.80	0.499			
Albúmina (g/dL)	1.12	0.78-1.62	0.547			
Sodio sérico (mEq/L)	1.02	0.98-1.06	0.389			
MELD (puntos)	1.04	0.99-1.10	0.108			
MELD-Na (puntos)	1.02	0.97-1.10	0.380			
Child Pugh (puntos) Child B/C	0.96 0.88	0.80-1.15 0.51-1.51	0.654 0.642			
GPC pre-TIPS (mmHg)	1.01	0.97-1.06	0.544			
GPC post-TIPS (mmHg)	1.01	0.95-1.06	0.850			
Reducción GPC (mmHg)	1.01	0.95-1.07	0.749			
Reducción GPC (%)	0.99	0.98-1.01	0.710			

6.5. Análisis de mortalidad o EH recurrente a 1 año, prótesis cubiertas

Dada la relevancia clínica en el seguimiento de los pacientes del desarrollo de EH como complicación de la implantación de un TIPS y la necesidad de definir factores pronósticos a un plazo corto-medio plazo para facilitar la toma de decisiones en un contexto clínico en el que la expectativa de vida es corta, se creó la variable "evento compuesto a 1 año" que incluía a aquellos pacientes que al año de la implantación de la prótesis habían fallecido o presentado al menos dos episodios de EH manifiesta (definida en nuestro estudio como EH recurrente). Se analizó la evolución del subgrupo de pacientes de interés (prótesis cubiertas, n=159) en función de dicha variable, **Figura 23.** 61 pacientes (38.4%) presentaron el evento compuesto al año, en 42 de los cuales (26.4% de la cohorte cubierta) fue a expensas del desarrollo de EH recurrente y no de fallecimiento. Trece pacientes (8.2%) recibieron un trasplante hepático, el cual se comportaba como un evento competidor al hacer el análisis. Teniendo en cuenta dichos eventos competidores, la incidencia acumulada del evento compuesto fue de 36.36% (IC 95% 31.65-46.96).

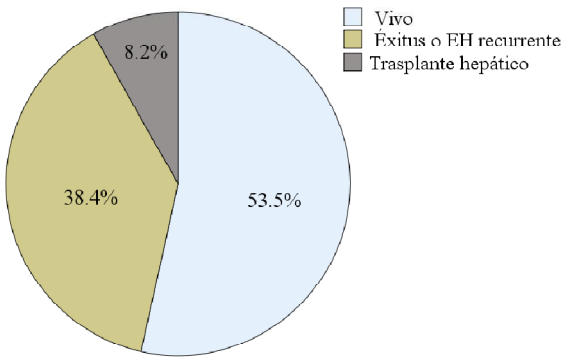


Figura 23. Estado al año en función del evento compuesto, prótesis cubiertas.

La **Tabla 17** muestra las variables asociadas al evento compuesto a 1 año en el análisis de riesgos competitivos llevado a cabo por el modelo de regresión de Fine-Gray. En el análisis multivariante del modelo 1, la edad (sHR 1.05 [IC 95% 1.02 –

1.09]; p=0.001), la creatinina sérica (sHR 1.55 [IC 95% 1.23 – 1.96]; p=0.001) y el sodio sérico basales (sHR 0.94 [IC 95% 0.90 – 0.99]; p=0.011) se relacionaron significativamente con la mortalidad/EH recurrente a 1 año. En el análisis multivariante del modelo 2, la edad (sHR 1.06 [IC 95% 1.03 – 1.09]; p<0.001) y el MELD-Na (sHR 1.06 [IC 95% 1.02 – 1.11]; p=0.005) se relacionaron significativamente con la mortalidad/EH recurrente a 1 año. La etiología y la EH previa fueron excluidas por el modelo final por falta de significación estadística tanto en el modelo 1 como en el modelo 2.

Tabla 17. Análisis univariante y multivariante mediante modelo de regresión de Fine-Gray de variables asociadas a mortalidad o EH recurrente a 1 año en prótesis cubiertas.

Variable	Univariante			Multivariante Modelo 1			Multivariante Modelo 2		
	sHR	**IC 95%**	***p***	**sHR**	**IC 95%**	***p***	**sHR**	**IC 95%**	***p***
Sexo (varón)	0.93	0.54-1.60	0.793						
Edad (años)	1.06	1.02-1.09	<0.001	1.05	1.02-1.09	0.001	1.06	1.03-1.09	<0.001
Etiología (alcohólica)	0.66	0.39-1.10	0.112	Excluido del modelo final			Excluido del modelo final		
Nº paracentesis ultimo mes	0.99	0.85-1.14	0.869						
Trombosis eje esplenoportal	0.95	0.53-1.70	0.853						
EH previa	1.47	0.89-2.44	0.131	Excluido del modelo final			Excluido del modelo final		
Creatinina sérica (mg/dL)	1.56	1.28-1.90	<0.001	1.55	1.23-1.96	0.001			
Bilirrubina (mg/dL)	1.12	0.86-1.46	0.388						
INR	1.58	0.35-7.03	0.548						
Albúmina (g/dL)	0.79	0.48-1.28	0.342						
Sodio sérico (mEq/L)	0.95	0.91-0.99	0.037	0.94	0.90-0.99	0.011			
MELD-Na (puntos)	1.06	1.02-1.11	0.006				1.06	1.02-1.11	0.005
GPC pre-TIPS (mmHg)	1.01	0.96-1.07	0.639						
GPC post-TIPS (mmHg)	1.01	0.99-1.03	0.32						
Reducción GPC (%)	0.97	0.89-1.14	0.869						

sHR**:** Subdistribution hazard ratios. El modelo 1 incluyó las variables creatinina y sodio y el modelo 2 la variable MELD-Na para evitar colinealidad.

La *concordancia* fue 0.7 en el modelo 1 y 0.69 en el modelo 2 (inferior al requisito estadístico) por lo que el análisis posterior se centró en el modelo 1 dado su mejor comportamiento estadístico. Respecto a la comprobación de los requisitos del modelo de riesgos competitivos: a) la *log-linealidad* no fue significativa (0.799) **Tabla 18**; b) el supuesto de *proporcionalidad* confirmó un valor de la *p* no significativo en todas las variables seleccionadas en el análisis multivariante (0.342, 0.774 y 0.891 respectivamente para edad, sodio y creatinina), **Tabla 19**. La *calibración* del modelo se muestra en la **Figura 24.**

Tabla 18. Valoración de la log-linealidad en el modelo de riesgos competitivos.

_t	**sHR**	**Robust Std. Err.**	**z**	**P>□z□**	**[95% Conf. Interval]**	
_t	0.9870353	0.0018028	-7.14	0.000	0.9835081	0.9905751
_hat	3.766278	7.034806	0.71	0.478	0.968287	146.4944
_hatsq	1.060797	0.2452699	0.26	**0.799**	0.6742541	1.668941

Tabla 19. Valoración de la proporcionalidad en el modelo de riesgos competitivos.

_t	**sHR**	**Robust Std. Err.**	**z**	**P>□z□**	**[95% Conf. Interval]**	
main						
Edad	1.040517	0.229903	1.80	0.072	0.9964186	1.086567
Sodio	0.9353036	0.0316462	-1.98	0.048	0.8752901	0.9994319
Creatinina	1.562971	0.2434516	2.87	0.004	1.151771	2.120977
tvc						
Edad	1.00014	0.0001476	0.95	**0.342**	0.999851	1.0042
Sodio	1.000072	0.0002509	0.29	**0.774**	0.9995804	1.000564
Creatinina	0.9996893	0.0022713	-0.14	**0.891**	0.9952476	1.004151

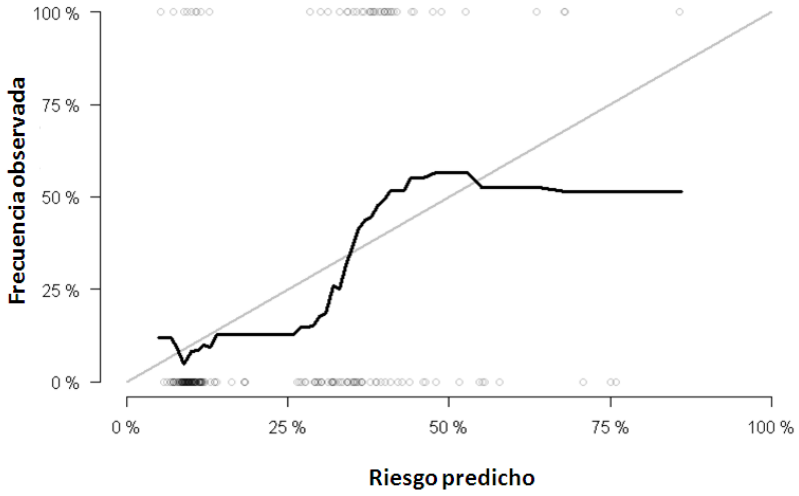


Figura 24. Calibración del modelo de riesgos competitivos.

Por último, se calcularon los coeficientes del modelo para cada variable seleccionada en el análisis multivariante, que fueron, respectivamente, 1.0514, 0.9414 y 1.5594 para edad, sodio y creatinina, **Tabla 20.** Finalmente, de acuerdo con dichos coeficientes, se creó un *nomograma* para calcular fácilmente y antes de la colocación del TIPS, el riesgo de cada paciente de presentar el evento compuesto (muerte/EH recurrente) a 1 año, **Figura 25**. El nomograma calcula la probabilidad de permanecer libre de dicho evento compuesto, lo que permite calcular fácilmente mediante su inversa el riesgo de dicho evento. La puntuación final es el resultado de la suma de la puntuación de cada variable. En la **Tabla 21** se pueden ver las puntuaciones correspondientes para determinados puntos de corte para facilitar el cálculo. A modo de ejemplo, para una mujer de 50 años con una creatinina sérica de 1.02 mg/dL y un sodio de 144 mEq/L el cálculo se realizaría de la siguiente forma: se marcaría el valor 1.02 en la línea azul correspondiente a la creatinina. Se trazaría una vertical hasta la línea negra de puntuación, objetivando que le corresponderían 0.5 puntos. Se repetiría la maniobra desde el valor de 144 en la línea verde (sodio), correspondiéndole 0.4 puntos en la línea de puntuación. Desde el valor 50 en la línea naranja de edad corresponderían 2.8 puntos.

Se realizaría la suma: 0.5 + 0.4 + 2.8= 3.7 puntos totales. Posteriormente, en la línea inferior correspondiente a la puntuación total se puede ver que la probabilidad de permanecer libre del evento compuesto para 3.7 puntos sería de 83%. Es decir, la probabilidad de presentar muerte/EH recurrente en 1 año sería de 17% (calculando la inversa 100-83).

Tabla 20. Coeficientes del modelo.

	Exp (coef)	Exp(-coef)	Lower .95	Upper .95
Edad	**1.0514**	0.9511	1.0220	1.0817
Sodio	**0.9414**	1.0623	0.8991	0.9856
Creatinina	**1.5594**	0.6413	1.1888	2.0456

Tabla 21. Correspondencia de puntuación.

Edad	Puntos
30	1.7
35	1.9
40	2.2
45	2.5
50	2.8
55	3.1
60	3.3
65	3.6
70	3.9
75	4.2
80	4.4

Creatinina	Puntos
0.5	0.2
1	0.5
1.5	0.7
2	1.0
2.5	1.2
3	1.5
3.5	1.7
4	2.0
4.5	2.2
5	2.5
5.5	2.7
6	2.9

Sodio	Puntos
150	0.0
145	0.3
140	0.7
135	1.0
130	1.3
125	1.7
120	2.0
115	2.3

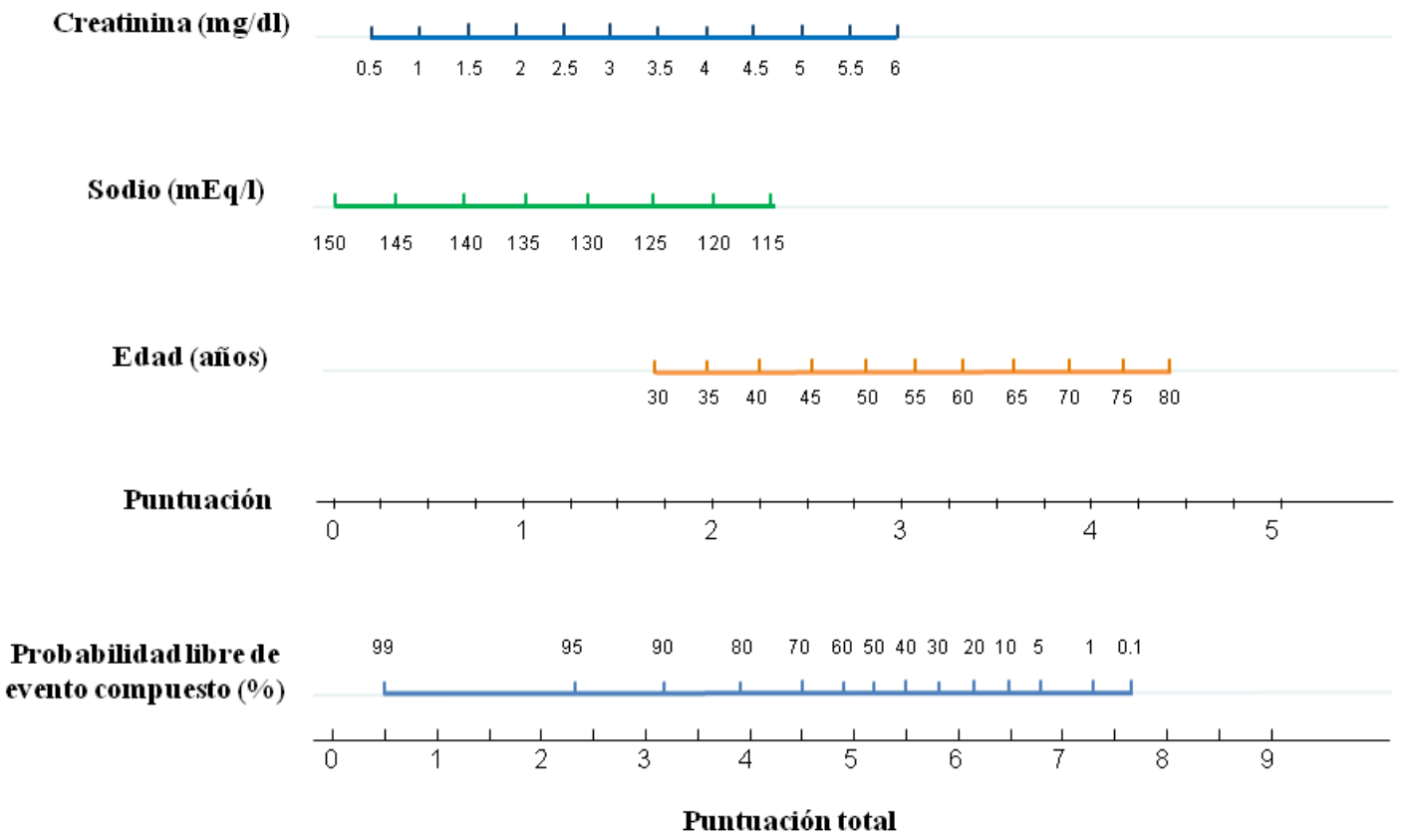


Figura 25. Nomograma pronóstico de evento compuesto a 1 año.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La selección de los pacientes candidatos a tratamiento con TIPS sigue siendo un reto clínico. Por ese motivo, la investigación se centra en identificar las posibles variables predictoras de supervivencia que permitan, *a priori*, estratificar el riesgo de cada paciente en el caso de recibir el tratamiento y por tanto ayuden en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual para evitar riesgos innecesarios. Hoy en día, las variables identificadas relacionadas con la supervivencia son muy diversas y pertenecientes a distintas áreas. Así, se han descrito variables demográficas como la edad, otras relacionadas con la situación clínica del paciente (por ejemplo el motivo de indicación: hemorragia por varices, AR), el tipo de prótesis recibida (cubierta vs no cubierta), variables relacionadas con la función hepática (bilirrubina, sodio, creatinina, filtrado glomerular), con el grado de hipertensión portal (niveles de plaquetas, GPVH), con la función cardiaca (cociente E/A $\leq$1) e incluso con biomarcadores séricos (miRNA-34a, sTNFR-I) relacionados con el estado inflamatorio al que predispone la cirrosis (59-66, 113, 114). Sin embargo, la mayor parte de estos estudios están basados en series en las que los pacientes recibieron prótesis no cubiertas, hoy día consideradas obsoletas, o se desarrollan en un contexto clínico distinto en el que la indicación del TIPS también era la hemorragia por varices. La información disponible acerca de los factores predictores de supervivencia en poblaciones de cirróticos con AR que reciben prótesis cubiertas es limitada (59-61). La situación se vuelve más compleja si se tiene en cuenta que algunas de las variables identificadas (por ejemplo, parámetros ecocardiográficos, hemodinámicos, relacionados con la sarcopenia o biomarcadores séricos) no son variables de las que se disponga habitualmente en la consulta, no son fáciles de obtener

o incluso no son reproducibles entre centros, lo que limita marcadamente su uso en la toma de decisiones en la práctica habitual.

En este estudio retrospectivo, identificamos los factores predictores de supervivencia a largo plazo en una gran serie multicéntrica de pacientes cirróticos con AR que fueron tratados mediante TIPS. Dado que 159 de los 198 pacientes estudiados recibieron una prótesis cubierta, esta serie se convierte en la más larga publicada hasta el momento acerca del tratamiento de la AR con prótesis cubiertas. La mediana de reducción del GPC tras el TIPS del 60%, con un GPC final <12 mmHg, confirmó el adecuado éxito técnico de los mismos. Incluso se confirmó un descenso del gradiente a < 8 mmHg, umbral recomendado en la actualidad para un adecuado control de la ascitis (24).

Es bien conocido que la supervivencia de los pacientes que desarrollan AR es muy reducida y dado que la EH post-TIPS es una complicación frecuente y grave que en determinadas ocasiones condiciona la indicación de este tratamiento, se creó una variable compuesta que combinase ambos hechos y permitiese un abordaje más pragmático en la toma de decisiones. Dicha variable se denominó EH recurrente o mortalidad a 1 año. Nuestro principal hallazgo fue que el sodio sérico y la creatinina basales, así como la edad, se relacionaban independientemente con la probabilidad de aparición de dicho evento compuesto. Adicionalmente, y mediante un método que conllevó intrínsecamente una validación interna que aportaba consistencia, se desarrolló un nomograma de fácil aplicación, basado en dichas variables. Mediante este nomograma, es posible calcular el pronóstico individual de cada paciente a corto plazo (1 año). Dadas su concordancia y calibración, el nomograma demostró una adecuada seguridad, es decir, una adecuada correlación entre el riesgo que es capaz de predecir y la frecuencia observada posteriormente en nuestra serie, por lo que creemos que puede ser utilizado como una herramienta fiable en la toma de decisiones.

Nuestro segundo hallazgo vino a confirmar datos previamente publicados en la literatura: las prótesis cubiertas se asocian a una mayor supervivencia que la prótesis no cubiertas y por tanto deben ser los dispositivos de elección (56, 58, 60). En nuestra serie, los factores relacionados con la supervivencia global en la cohorte total (prótesis cubiertas y no cubiertas), además del tipo de prótesis recibida, fueron: edad, albúmina y sodio. Estos datos han sido constatados previamente por estudios originales de gran relevancia e incluso coinciden parcialmente con los factores identificados por el meta-análisis de datos individuales de *Salerno et al* , lo que pone de manifiesto la relevancia de la función hepática y renal basal en la posterior evolución del paciente (45, 49, 53). Por otro lado, en nuestra serie la supervivencia global (a largo plazo) de los pacientes tratados con prótesis cubiertas se relacionó de nuevo con la edad, la función hepática y la función renal, siendo la primera determinada por la albúmina y el INR y la segunda por el sodio y la insuficiencia renal (creatinina > 1.5 mg/dL).

La evolución a corto plazo, definida por el evento compuesto, se relacionó de nuevo con la edad y la función renal, determinada en esta ocasión por la creatinina y el sodio. Estos hallazgos no son inesperados y apoyan el papel atribuido a la disfunción renal y la reserva hepática como los principales factores pronósticos en los pacientes que reciben un TIPS, sea cual sea su indicación.

A diferencia de otros estudios, la hiperbilirrubinemia no demostró valor pronóstico independiente en nuestro estudio en ninguno de los subgrupos estudiados, probablemente debido a que su valor medio apenas se encontraba elevado (1.3 mg/dL en las prótesis cubiertas) (45, 50, 53, 54, 63, 66). Probablemente por la influencia de la bilirrubina en su fórmula de cálculo, el valor del MELD tampoco se comportó como un factor pronóstico en nuestra serie, a diferencia de lo publicado previamente (48, 61, 64, 66). Estas diferencias pueden ser debidas al carácter retrospectivo de nuestro estudio,

que conlleva un inevitable sesgo de selección por parte del equipo médico que en su momento evitó indicar el TIPS en aquellos pacientes con una bilirrubina o MELD más elevados, lo que condicionó uno valores medios poco elevados de la bilirrubina sérica. Sin embargo, y probablemente debido a la influencia de la variable sodio en su ecuación (que fue significativa de manera independiente), el índice modificado MELD-Na sí que se comportó como factor pronóstico en nuestra serie. En todo caso, el modelo de riesgos competitivos desarrollado integrando esta variable (modelo 2) fue menos sólido ya que la concordancia no cumplió los requisitos exigibles. Además, frente a la amplia disponibilidad de valores analíticos comunes como sodio o creatinina, resulta menos sencillo en la práctica habitual el tener que recurrir a herramientas de cálculo para cuantificar el MELD-Na de cada paciente y así poder aplicarlo a su correspondiente nomograma. Así pues, tanto desde el punto de vista estadístico como clínico, es preferible el uso del modelo 1, frente al que incluye MELD-Na.

Además de la información fisiopatológica que aporta nuestro modelo, pudimos crear un nomograma simple y asociado a objetivos clínicamente relevantes. Es capaz de identificar aquellos pacientes que van a tener una mortalidad elevada en el primer año o una alta probabilidad de EH recurrente, con el consiguiente deterioro en la calidad de vida. Este nomograma tiene varios puntos positivos. En primer lugar, se basó íntegramente en la serie más larga de pacientes que recibieron un TIPS con la prótesis que es actualmente de elección, la prótesis cubierta. Además, esta serie incluyó pacientes de 3 hospitales de tercer nivel con amplia experiencia en el manejo de pacientes con cirrosis avanzada y sus complicaciones. El hecho de que no se trata de una población deliberadamente seleccionada, como en estudios previos, hace que sus resultados sean más aplicables a la práctica diaria. En segundo lugar, el nomograma incluye variables que son utilizadas de manera constante en la práctica habitual, por lo

que se puede aplicar en cualquier visita del paciente, basándose en variables presentes en los controles analíticos usuales.

Un no desdeñable 8.2% de los pacientes tratados con prótesis cubiertas recibieron un trasplante hepático en el transcurso del primer año. Dado que ni el modelo de regresión de Cox ni el modelo de Kaplan-Meier asumen la presencia de eventos competidores como es el trasplante hepático (que *a priori* impide el fallecimiento por cirrosis), si utilizásemos estas herramientas estadísticas los resultados de supervivencia se estimarían de manera inexacta. Por ello, el uso de una estrategia que incorpora un modelo de regresión de riesgos competitivos (Fine-Gray) que considera el fallecimiento y el trasplante hepático como eventos competidores, aporta validez a nuestro estudio (115). Hasta el momento, ninguno de los recientes estudios publicados considerados de mayor relevancia ha tenido en cuenta esta nueva visión de la evaluación estadística de los trabajos basados en población cirrótica (59, 60). Por último, dado que el análisis conlleva intrínsecamente una validación interna de la capacidad predictiva del nomograma, aporta aplicabilidad a los resultados.

Uno de los mayores inconvenientes de la implantación de un TIPS es la aparición de EH grave como complicación. En nuestro estudio, el 56% de los pacientes presentó al menos un episodio de EH post-TIPS y el 26.4% presentó EH recurrente, es decir, al menos dos episodios en el primer año tras la implantación del dispositivo, según nuestra definición. Estos datos son comparables a los previamente publicados en la literatura (88). A pesar de que la mitad de los pacientes que presentaron EH post-TIPS tuvieron al menos un episodio grave (grados III o IV de la clasificación de West Haven), la mayor parte de los casos se pudieron manejar satisfactoriamente con el tratamiento médico convencional y la necesidad de reducción/cierre del TIPS para su control fue baja (6.3%) y similar a la tasa descrita previamente en la literatura (95).

El 35% de la población que recibió prótesis cubiertas había presentado al menos un episodio de EH antes de implantar el TIPS. El antecedente de EH no se asoció en nuestra serie ni a una peor supervivencia (en ninguno de los subgrupos) ni a un mayor riesgo de EH post-TIPS. Es más, los pacientes que habían presentado episodios de EH graves (grado III-IV) antes del TIPS tampoco tuvieron un mayor riesgo de desarrollo de nuevos episodios tras su implantación. Por otro lado, el hecho de estar recibiendo tratamiento para la EH al momento de la implantación no redujo el riesgo de desarrollo de episodios posteriores. Estos datos coinciden con lo recientemente descrito en la literatura y apoyan por un lado que el antecedente de EH previa, ni siquiera grave, no debe considerarse una contraindicación para la indicación de un TIPS, y, por otro lado, que el tratamiento para la EH con mera intención profiláctica carece de efectos beneficiosos. Sin embargo, el desarrollo de EH tras el TIPS es un hecho relevante que no se debe ignorar, ya que impacta negativamente en la calidad de vida del paciente y en los costes derivados de los ingresos hospitalarios y del tratamiento que precisan, de ahí que sea fundamental intentar predecir qué pacientes podrán desarrollarla para incluir esa información en la toma de nuestras decisiones (38, 88, 94, 97).

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra fundamentalmente su naturaleza retrospectiva, que implica varios sesgos de selección inevitables. Por un lado, se debe asumir que hubo pacientes con AR que no recibieron un TIPS de acuerdo con el criterio de su médico responsable, por presentar una enfermedad hepática más avanzada; por ello, nuestra muestra puede no representar adecuadamente esas fases más avanzadas de la enfermedad. En todo caso, en la reciente Guía Europea para el manejo de la cirrosis descompensada se desaconseja el uso del TIPS en pacientes con bilirrubina mayor de 3 mg/dL, por lo que se podría incluso justificar dicho sesgo como referido a una población fuera de objetivo. Por otro lado, dado que los datos se

recogieron de manera retrospectiva, se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de AR, si bien no es posible determinar con certeza cuáles cumplían criterios de ascitis resistente o de ascitis intratable, por lo que no es posible determinar si alguno de los subgrupos se beneficia más de este tratamiento. Dado el carácter retrospectivo del estudio, tampoco se pudo disponer de datos acerca del estado nutricional y de la presencia de sarcopenia en la población, ya que son parámetros no evaluados de manera universal en la práctica habitual. Sin embargo son elementos de interés hoy día, tanto para la caracterización de los pacientes con enfermedad hepática avanzada de manera general, como en la evaluación previa a la implantación de un TIPS, ya que han sido identificados como posibles factores pronósticos (41). A pesar de no disponer de una cohorte de validación externa como tal, el modelo estadístico utilizado llevó a cabo satisfactoriamente una validación interna intrínseca. Además, a pesar del mencionado sesgo de selección, un 18% de los pacientes presentaban un Child-Pugh C, un 25% un MELD mayor de 16 puntos y un tercio de los pacientes una insuficiencia renal basal con creatinina > 1.5 mg/dL, por lo que parece suficientemente representada la cirrosis en fase avanzada.

En resumen, en los pacientes cirróticos que reciben una prótesis cubierta como tratamiento de la AR, los factores relacionados con la mortalidad a un año o la presencia de EH refractaria son la edad y la función renal, determinadas por la creatinina y los niveles de sodio basales. El uso de un nomograma basado en estas variables, todas ellas fácilmente obtenibles en cualquier consulta, facilita la estratificación del riesgo de los pacientes evaluados para la implantación de un TIPS cubierto como tratamiento de la AR.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

En práctica clínica, el uso de variables clínicas y analíticas en práctica clínica habitual permite estimar el pronóstico de los pacientes con AR candidatos a recibir TIPS.

La utilización de un nomograma basado en la edad, la creatinina sérica basal y el sodio basal permite estratificar el riesgo individual de los pacientes con AR candidatos a TIPS, facilitando la toma de decisiones clínicas.

La utilización de prótesis cubiertas mejora de forma independiente la supervivencia a largo plazo, por lo que el uso de prótesis no cubiertas es desaconsejable.

La EH tras la implantación de un TIPS es frecuente y no es prevenible con el tratamiento habitual, si bien su respuesta al mismo es buena. Su aparición depende fundamentalmente de la función renal y no está relacionada con el antecedente de EH previa, por lo que ésta no debe considerarse una contraindicación para la implantación de un TIPS.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? J Hepatol 2010;53:976-980.

2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet 2008;371:838-851.

3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet 2014;383:1749-1761.

4. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019.

5. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, Murray CJ, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med 2014;12:145.

6. Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR. Schiff's diseases of the liver. Twelfth edition. ed: p.

7. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. Med Clin North Am 2009;93:787-799, vii.

8. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, Charlton M. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. Gastroenterology 2017;152:1090-1099 e1091.

9. Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, Crawford JM, et al. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. Am J Clin Pathol 2012;137:5-9.

10. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015;63:743-752.

11. Albilllos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. Dis Markers 2011;31:121-128.

12. 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;69:406-460.

13. 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;44:217-231.

14. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg 1964;1:1-85.

15. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. Hepatology 1987;7:660-664.

16. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000;31:864-871.

17. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464-470.

18. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology 2007;45:797-805.

19. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2877.

20. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003;124:91-96.

21. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver Transpl 2005;11:336-343.

22. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. Hepatology 2006;43:S121-131.

23. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:481-488.

24. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:573-582.

25. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. Hepatology 2003;37:902-908.

26. Villanueva C, Lopez-Balaguer JM, Aracil C, Kolle L, Gonzalez B, Minana J, Soriano G, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. J Hepatol 2004;40:757-765.

27. Runyon BA, Committee APG. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology 2009;49:2087-2107.

28. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, Fornale L, Andreone P, Cursaro C, Baraldini M, et al. Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. Gastroenterology 1993;105:188-193.

29. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23:164-176.

30. Arroyo V, Claria J, Salo J, Jimenez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. Semin Liver Dis 1994;14:44-58.

31. Guevara M, Alessandria C, Uriz J. [Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and refractory ascites]. Gastroenterol Hepatol 2004;27:285-291.

32. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. Liver Int 2010;30:937-947.

33. Moreau R, Delegue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, Valla DC. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int 2004;24:457-464.

34. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:579-586.

35. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, Angeli P, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroenterology 1996;111:1002-1010.

36. Rossle M. TIPS: 25 years later. J Hepatol 2013;59:1081-1093.

37. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. J Hepatol 2002;37:703-704.

38. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver D. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. Hepatology 2010;51:306.

39. Parker R. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. Clin Liver Dis 2014;18:319-334.

40. Garcia-Tsao G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of refractory ascites. Semin Intervent Radiol 2005;22:278-286.

41. Naseer M, Turse EP, Syed A, Dailey FE, Zatreh M, Tahan V. Interventions to improve sarcopenia in cirrhosis: A systematic review. World J Clin Cases 2019;7:156-170.

42. Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grungreiff S, Romaniuk P, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. J Hepatol 2004;40:228-233.

43. Gulberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Digestion 2002;66:127-130.

44. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, 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;25:135-144.

45. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. N Engl J Med 2000;342:1701-1707.

46. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology 2002;123:1839-1847.

47. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. Gastroenterology 2003;124:634-641.

48. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, Nicolini A, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. Hepatology 2004;40:629-635.

49. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, Katakura T, 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.

50. D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. Gastroenterology 2005;129:1282-1293.

51. Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, Pruvot FR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. Liver Int 2005;25:349-356.

52. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. J Hepatol 2005;43:990-996.

53. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology 2007;133:825-834.

54. Chen RP, Zhu Ge XJ, Huang ZM, Ye XH, Hu CY, Lu GR, Lu DY, et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2014;48:290-299.

55. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. World J Gastroenterol 2014;20:2704-2714.

56. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, Minello A, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. J Hepatol 2014;60:962-968.

57. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. Gastroenterology 2004;126:469-475.

58. Maleux G, Perez-Gutierrez NA, Evrard S, Mroue A, Le Moine O, Laleman W, Nevens F. Covered stents are better than uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients with refractory ascites: a retrospective cohort study. Acta Gastroenterol Belg 2010;73:336-341.

59. Bucsics T, Hoffman S, Grunberger J, Schoder M, Matzek W, Stadlmann A, Mandorfer M, et al. ePTFE-TIPS vs repetitive LVP plus albumin for the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. Liver Int 2018;38:1036-1044.

60. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, Mathurin P, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. Gastroenterology 2017;152:157-163.

61. Bercu ZL, Fischman AM, Kim E, Nowakowski FS, Patel RS, Schiano TD, Chang CY, et al. TIPS for refractory ascites: a 6-year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts. AJR Am J Roentgenol 2015;204:654-661.

62. Hamel B, Guillaud O, Roman S, Vallin M, Pilleul F, Valette PJ, Henry L, et al. Prognostic factors in patients with refractory ascites treated by transjugular intrahepatic porto-systemic shunt: From the liver to the kidney. Dig Liver Dis 2014;46:1001-1007.

63. Bureau C, Metivier S, D'Amico M, Peron JM, Otal P, Pagan JC, Chabbert V, et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. J Hepatol 2011;54:901-907.

64. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Meregaglia D, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gut 2007;56:869-875.

65. Tan HK, James PD, Sniderman KW, Wong F. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:389-395.

66. Lerrigo R, Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Lok AS, Kogut MJ, Ioannou GN. Characteristics and outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt recipients in the VA Healthcare System. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28:667-675.

67. Shoreibah MG, Mahmoud K, Aboueldahab NA, Vande Lune P, Massoud M, Bae S, El Khudari H, et al. Psoas Muscle Density in Combination with Model for End-Stage Liver Disease Score Can Improve Survival Predictability in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. J Vasc Interv Radiol 2019;30:154-161.

68. Uflacker R. Applications of percutaneous mechanical thrombectomy in transjugular intrahepatic portosystemic shunt and portal vein thrombosis. Tech Vasc Interv Radiol 2003;6:59-69.

69. LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL. Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. J Vasc Interv Radiol 1993;4:779-786.

70. Parvinian A, Omene BO, Bui JT, Knuttinen MG, Minocha J, Gaba RC. Angiographic patterns of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction and interventional approaches to shunt revision. J Clin Imaging Sci 2013;3:19.

71. Van Holsbeeck A, Thijs M, Bielen D, Heye S, Maleux G. Sonographic evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. JBR-BTR 2013;96:275-281.

72. Radeleff B, Sommer CM, Schawo S, Lopez-Benitez R, Sauer P, Schemmer P, Kauffmann GW, et al. Acute liver failure after a late TIPSS revision. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31:209-214.

73. Casadaban LC, Parvinian A, Couture PM, Minocha J, Knuttinen MG, Bui JT, Gaba RC. Characterization of liver function parameter alterations after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation and association with early mortality. AJR Am J Roentgenol 2014;203:1363-1370.

74. Modha K, Kapoor B, Lopez R, Sands MJ, Carey W. Symptomatic Heart Failure After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement: Incidence, Outcomes, and Predictors. Cardiovasc Intervent Radiol 2018;41:564-571.

75. Billey C, Billet S, Robic MA, Cognet T, Guillaume M, Vinel JP, Peron JM, et al. A prospective study identifying predictive factors of cardiac decompensation after TIPS: the Toulouse algorithm. Hepatology 2019.

76. Ruiz-del-Arbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. World J Gastroenterol 2015;21:11502-11521.

77. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Sola E, Guigou C, Arroyo V, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. J Hepatol 2013;58:51-57.

78. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Am J Gastroenterol 2009;104:2458-2466.

79. Ruiz-del-Arbol L, Achecar L, Serradilla R, Rodriguez-Gandia MA, Rivero M, Garrido E, Natcher JJ. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. Hepatology 2013;58:1732-1741.

80. Sanyal AJ, Reddy KR. Vegetative infection of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Gastroenterology 1998;115:110-115.

81. Bouza E, Munoz P, Rodriguez C, Grill F, Rodriguez-Creixems M, Banares R, Fernandez J, et al. Endotipsitis: an emerging prosthetic-related infection in patients with portal hypertension. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;49:77-82.

82. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, McCune A, et al. Alfapump(R) system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. J Hepatol 2017;67:940-949.

83. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014;60:715-735.

84. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002;35:716-721.

85. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014;61:642-659.

86. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodes J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol 1999;30:890-895.

87. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Maliakkal B, et al. Hepatic Encephalopathy Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis Independent of Other Extrahepatic Organ Failures. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:565-574 e564.

88. Casadaban LC, Parvinian A, Minocha J, Lakhoo J, Grant CW, Ray CE, Jr., Knuttinen MG, et al. Clearing the Confusion over Hepatic Encephalopathy After TIPS Creation: Incidence, Prognostic Factors, and Clinical Outcomes. Dig Dis Sci 2015;60:1059-1066.

89. Peter P, Andrej Z, Katarina SP, Manca G, Pavel S. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage. Gastroenterol Res Pract 2013;2013:398172.

90. Masson S, Mardini HA, Rose JD, Record CO. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. QJM 2008;101:493-501.

91. Pereira K, Carrion AF, Martin P, Vaheesan K, Salsamendi J, Doshi M, Yrizarry JM. Current diagnosis and management of post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt refractory hepatic encephalopathy. Liver Int 2015;35:2487-2494.

92. Bettinger D, Schultheiss M, Boettler T, Muljono M, Thimme R, Rossle M. Procedural and shunt-related complications and mortality of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). Aliment Pharmacol Ther 2016;44:1051-1061.

93. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. Liver Transpl 2007;13:1366-1371.

94. Zuo L, Lv Y, Wang Q, Yin Z, Wang Z, He C, Guo W, et al. Early-Recurrent Overt Hepatic Encephalopathy Is Associated with Reduced Survival in Cirrhotic Patients after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. J Vasc Interv Radiol 2019;30:148-153 e142.

95. Madoff DC, Wallace MJ, Ahrar K, Saxon RR. TIPS-related hepatic encephalopathy: management options with novel endovascular techniques. Radiographics 2004;24:21-36; discussion 36-27.

96. Martinez Moreno B, Bellot P, de Espana F, Palazon JM, Such J, Perez-Mateo M. [Treatment of refractory hepatic encephalopathy associated with insertion of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt through new endovascular techniques: a case report]. Gastroenterol Hepatol 2011;34:468-473.

97. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, Bezzi M, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. J Hepatol 2005;42:674-679.

98. Ahuja NK, Ally WA, Caldwell SH. Direct acting inhibitors of ammoniagenesis: a role in post-TIPS encephalopathy? Ann Hepatol 2014;13:179-186.

99. Riggio O, Ridola L, Angeloni S, Cerini F, Pasquale C, Attili AF, Fanelli F, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial. J Hepatol 2010;53:267-272.

100. 25735521 Borghol S, Perarnau JM, Pucheux J, D'Alteroche L, Ayoub J, Trillaud H. Short- and long-term evolution of the endoluminal diameter of underdilated stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Diagn Interv Imaging 2016;97:1103-1107.

101. Gaba RC, Parvinian A, Minocha J, Casadaban LC, Knuttinen MG, Ray CE, Jr., Bui JT. Should transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent grafts be underdilated? J Vasc Interv Radiol 2015;26:382-387.

102. Pieper CC, Sprinkart AM, Nadal J, Hippe V, Meyer C, Schild HH, Thomas D. Postinterventional passive expansion of partially dilated transjugular intrahepatic portosystemic shunt stents. J Vasc Interv Radiol 2015;26:388-394.

103. Luo X, Wang X, Zhu Y, Xi X, Zhao Y, Yang J, Li X, et al. Clinical Efficacy of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Created with Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Stent-Grafts: 8-mm Versus 10-mm. Cardiovasc Intervent Radiol 2019;42:737-743.

104. Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, Niu J, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. J Hepatol 2017;67:508-516.

105. Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, Hellinger JC, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically

uncontrolled low pressure gradient related complications? J Gastroenterol Hepatol 2008;23:95-101.

106. Dariushnia SR, Haskal ZJ, Midia M, Martin LG, Walker TG, Kalva SP, Clark TW, et al. Quality Improvement Guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. J Vasc Interv Radiol 2016;27:1-7.

107. Riggio O, Nardelli S, Pasquale C, Pentassuglio I, Gioia S, Onori E, Frieri C, et al. No effect of albumin infusion on the prevention of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Metab Brain Dis 2016;31:1275-1281.

108. Luo L, Fu S, Zhang Y, Wang J. Early diet intervention to reduce the incidence of hepatic encephalopathy in cirrhosis patients: post-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) findings. Asia Pac J Clin Nutr 2016;25:497-503.

109. Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, Wu K, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:943-951.

110. Berlioux P, Robic MA, Poirson H, Metivier S, Otal P, Barret C, Lopez F, et al. Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests. Hepatology 2014;59:622-629.

111. Heinze G, Dunkler D. Five myths about variable selection. Transpl Int 2017;30:6-10.

112. Fine JP, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. Journal of the American Statistical Association 1999;94:496-509.

113. Jansen C, Eischeid H, Goertzen J, Schierwagen R, Anadol E, Strassburg CP, Sauerbruch T, et al. The role of miRNA-34a as a prognostic biomarker for cirrhotic patients with portal hypertension receiving TIPS. PLoS One 2014;9:e103779.

114. Trebicka J, Krag A, Gansweid S, Schiedermaier P, Strunk HM, Fimmers R, Strassburg CP, et al. Soluble TNF-alpha-receptors I are prognostic markers in TIPS-treated patients with cirrhosis and portal hypertension. PLoS One 2013;8:e83341.

115. Noordzij M, Leffondre K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? Nephrol Dial Transplant 2013;28:2670-2677.

10. ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1. Abreviaturas (orden alfabético)

AASLD: “American association for the study of liver diseases”.

ACLF: “Acute-on-Chronic Liver Failure”.

ADH: Hormona antidiurética.

AR: Ascitis refractaria.

BNP: péptido natriurético cerebral, “brain natriuretic peptide”.

CO: monóxido de carbono.

DAMPs: “Danger associated moleclar patterns”, patrones moleculares asociados a daño.

DPPI: Derivación portosistémica percutánea intrahepática (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS).

EASL: “European association for the study of the liver”.

EH: Encefalopatía hepática.

EHNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólica.

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.

ePTFE: “Expanded polytetrafluoroethylene”.

GPC: Gradiente portocava.

GPVH: Gradiente de presión venosa hepática.

HR: Hazard ratio.

HTP: hipertensión portal.

IC: Intervalo de confianza.

INR: “International normalized ratio”.

LOEH: lesión ocupante de espacio hepática

NA: sodio.

NO: óxido nítrico, del inglés “nitric oxide”

NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B.

MELD: “Model for end stage liver disease”.

PAMPs: “Pathogen associated molecular patterns”, patrones moleculares asociados a patógenos.

RCT: “randomized controlled trials”, ensayos controlados y randomizados.

rTPA: “recombinant tissue plasminogen activator”, activador recombinant del plasminógeno tisular.

sHR: “Subdistribution hazard ratios”.

SIR: “Society Interventional Radiology”.

SNS: sistema nervioso simpatico.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

TFG: tasa de filtrado glomerular.

TIPS: “Transjugular intrahepatic portosystemic shunt”.

UNOS: “United network for organ sharing”.

VEGF: “vascular endothelial growth factor”.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

10.2. ANEXO 2. Lista de tablas

Tabla 1. Causas de cirrosis hepática, adaptado de *Schiff et al*.

Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh.

Tabla 3. Índice pronóstico MELD original y modificado (MELD-Na).

Tabla 4. Grados de ascitis.

Tabla 5. Criterios diagnósticos ascitis refractaria, adaptada de *Guevara et al.*

Tabla 6. Indicaciones y contraindicaciones del TIPS adaptación de *Boyer 2009* y *Parker 2014*.

Tabla 7. Principales estudios originales: TIPS no cubiertos vs paracentesis.

Tabla 8. Principales meta-análisis: TIPS no cubiertos vs paracentesis.

Tabla 9. Factores relacionados con supervivencia en ascitis refractaria, prótesis cubiertas.

Tabla 10. Clasificación de la EH.

Tabla 11. Grados de EH según la clasificación de West Haven.

Tabla 12. Métodos de oclusión/reducción de diámetro del TIPS.

Tabla 13. Características basales de la población total, características basales por subgrupos y análisis comparativo.

Tabla 14. Análisis univariante y multivariante por regresión de Cox de las variables relacionadas con la supervivencia global en la población total.

Tabla 15. Análisis univariante y multivariante por regresión de Cox de las variables relacionadas con la supervivencia global en el subgrupo de prótesis cubiertas.

Tabla 16. Análisis univariante y multivariante por regresión de Cox de las variables relacionadas con el desarrollo de EH manifiesta en el subgrupo de prótesis cubiertas.

Tabla 17. Análisis univariante y multivariante mediante modelo de regresión de Fine-Gray de variables asociadas a mortalidad o EH recurrente a 1 año en prótesis cubiertas.

Tabla 18. Valoración de la log-linealidad en el modelo de riesgos competitivos.

Tabla 19. Valoración de la proporcionalidad en el modelo de riesgos competitivos.

Tabla 20. Coeficientes del modelo.

Tabla 21. Correspondencia de puntuación.

10.3. ANEXO 3. Lista de figuras

Figura 1. Estadios de la enfermedad hepática crónica avanzada.

Figura 2. Fisiopatología de la hipertensión portal y la circulación hiperdinámica.

Figura 3. Procedimiento de colocación de un TIPS.

Figura 4. Prótesis no cubierta tipo Wallstent^{TM}, Boston Scientific.

Figura 5. Cambios hemodinámicos secundarios al TIPS, imagen cedida por Luis Téllez.

Figura 6. Próstesis cubierta (ePTFE), modelo Viatorr® de Gore®.

Figura 7. Derivación peritoneovenosa.

Figura 8. Sistema Alfapump®, Sequana Medical.

Figura 9. Esquema de clasificación de evento compuesto a 1 año.

Figura 10. Ejemplo gráfico de validación interna cruzada con 4 iteraciones.

Figura 11. Distribución por sexo en la población en estudio (prótesis cubiertas y no cubiertas).

Figura 12. Distribución por etiología de la cirrosis.

Figura 13. Distribución por clasificación Child-Pugh.

Figura 14. Tipo de prótesis.

Figura 15. Distribución por sexo de la población con prótesis cubiertas.

Figura 16. Distribución de etiología de la cirrosis (prótesis cubiertas).

Figura 17. Grado máximo de EH previa, clasificación de West Haven (prótesis cubiertas).

Figura 18. Distribución de los pacientes según la clasificación de Child-Pugh, prótesis cubiertas.

Figura 19. Estado de los pacientes al final del seguimiento.

Figura 20. Supervivencia a 1 año en prótesis cubiertas y no cubiertas.

Figura 21. Estado de los pacientes con prótesis cubiertas al final del seguimiento.

Figura 22. Tratamiento de prevención de la EH recibido en el momento de la implantación del TIPS.

Figura 23. Estado al año en función del evento compuesto, prótesis cubiertas.

Figura 24. Calibración del modelo de riesgos competitivos.

Figura 25. Nomograma pronóstico de evento compuesto a 1 año.

10.4. ANEXO 4. Comunicaciones y posters relacionadas con el tema de investigación

- **Comunicación oral**: FACTORES PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS REFRACTARIA TRATADOS CON DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA PERCUTÁNEA INTRAHEPÁTICA (TIPS). **Aicart-Ramos M**; Ibáñez-Samaniego L, Martínez-Lozano H, Catalina MV, Rodríguez-de Santiago E, Bañares R, Albillos A. 42 Congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid 15-17 Febrero 2017. Abstract publicado en Gastroenterol Hepatol. 2017; 40 (Especial Congr I):12.
- **Poster:** SURVIVAL PREDICTORS IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH REFRACTORY ASCITES TREATED WITH TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT. **Marta Aicart-Ramos**, Luis Ibáñez-Samaniego, Helena Martínez-Lozano, María-Vega Catalina, Enrique Rodríguez-de Santiago,Rafael Bañares, Agustín Albillos. The International Liver Congress (EASL). Amsterdam 19-23 Abril 2017.

Universidad
de Alcalá