



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Identificació dels mecanismes que regeixen la progressió de la malaltia hepàtica avançada per fetge gras no alcohòlic

Octavi Bassegoda Guardia



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

Identificació dels mecanismes que regeixen la progressió de la malaltia hepàtica avançada per fetge gras no alcohòlic

Memòria de Tesi Doctoral presentada per Octavi Bassegoda Guardia per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona.

Dirigida per la Doctora Isabel Graupera Garcia-Milà

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Traslacional de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona.

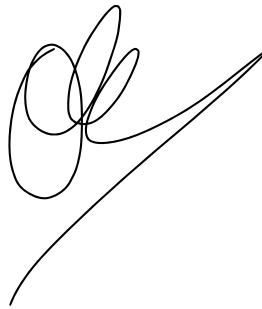
Setembre, 2022

Isabel Graupera Garcia-Milà, Doctora en Medicina i Especialista Sènior del Servei d'Hepatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona certifica que la Tesi Doctoral "Identificació dels mecanismes que regeixen la progressió de la malaltia hepàtica avançada per fetge gras no alcohòlic" presentada per Octavi Bassegoda Guardia ha estat realitzada sota la seva direcció i compleix tots els requisits necessaris per ser defensada davant del tribunal avaluador corresponent.

Isabel Graupera Garcia-Milà

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping letters that appear to be 'IGM'.

Octavi Bassegoda Guardia

A handwritten signature in black ink, featuring a large, circular loop followed by a long, sweeping horizontal stroke that tapers to the right.

Ajuts a la recerca

Aquesta tesi doctoral ha estat finançada pels següents ajuts a la recerca:

- *Contractes Clínic de Recerca Emili Letang-Josep Font 2020* concedit per l'Associació Professional del Comitè de Delegats Mèdics de l'Hospital Clínic de Barcelona.
- *Premi Iniciació a la Recerca* concedit per la Societat Catalana de Digestologia el 2020.
- FIS PI18/00862. Instituto Carlos III. Caracterización del eje tejido adiposo-hígado en la enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico. Macrófagos infiltrantes del tejido adiposo como diana terapéutica.

Índex

GLOSSARI	7
ARTICLES QUE FORMEN LA TESI	8
RESUM DE LA TESI	9
INTRODUCCIÓ	11
Epidèmia mundial de malalties no transmissibles	11
Síndrome metabòlica	11
Obesitat com a factor de risc principal per MFGNA.....	13
Epidèmia de MFGNA	15
Història natural de la MFGNA	15
Impacte de la MFGNA sobre la salut.....	17
Cirrosi hepàtica: història natural.....	18
Tractament de la cirrosi en general i de la cirrosi per MFGNA en particular	19
La pressió portal com a factor clau de descompensació a la cirrosi	21
Evidència sobre el valor del GPVH en malalts amb cirrosi per MFGNA	22
HIPÒTESIS.....	24
OBJECTIUS	25
ARTICLES	26
DISCUSSIÓ	27
Primer estudi: High frequency of acute decompensation and cancer in patients with compensated cirrhosis due to non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective cohort study	27
Descompensacions agudes i càncer	27
Factors de risc de progressió.....	29
Limitacions	30
Perspectives	31
Segon estudi: Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease.....	32
Prevalença de descompensació i GPVH	33
Punts de tall de GPVH	33
Limitacions	35
Perspectives	35
CONCLUSIONS	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

GLOSSARI

MFGNA: Malaltia per Fetge Gras No Alcohòlic

GPVH: Gradient de Pressió Venós Hepàtic

PP: Pressió Portal

VHC: Virus de l'Hepatitis C

MELD: Model for End-stage Liver Disease

FIB4: Fibrosis-4

ARTICLES QUE FORMEN LA TESI

Tesi en format compendi d'articles. La tesi consta de 5 objectius i 2 articles.

Estudi 1.

Bassegoda O*, Rivera-Esteban J*, Serra I, Morillas R, Broquetas T, Vergara M, Rodriguez A, Aracil C, Virolés S, Carrión JA, Pardo A, Rodríguez-Tajes S, Serra-Burriel M, Pericàs JM, Augustin S, Ginès P+, Graupera I+. **High frequency of acute decompensation and cancer in patients with compensated cirrhosis due to non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective cohort study.** Hepatol Commun. 2022 Sep 8. doi: 10.1002/hep4.2056. Online ahead of print. PMID: 36073343. Factor impacte 5.07. Segon quartil. Gastroenterologia i Hepatologia.

Estudi 2

Bassegoda O*, Olivas P*, Turco L, Mandorfer M, Serra-Burriel M, Tellez L, Kwanten W, Laroyenne A, Farcau O, Alvarado E, Moga L, Vuille-Lessard E, Fortea JI, Ibañez L, Tosetti G, Vanwolleghem T, Larrue H, Burgos-Santamaría D, Stefanescu H, Paternostro R, Cippitelli A, Lens S, Augustin S, Llop E, Laleman W, Trebicka J, Chang J, Masnou H, Zipprich A, Miceli F, Semmler G, Fornis X, Primignani M, Bañares R, Puente A, Berzigotti A, Rautou PE, Villanueva C, Ginès P, Garcia-Pagan JC, Procopet B, Bureau C, Albillos A, Francque S, Reiberger T, Schepis F, Graupera I+, Hernandez-Gea V+. **Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease.** Clinical Gastroenterology and Hepatology. Factor impacte 13.576. Primer quartil. Gastroenterologia i Hepatologia.

*Comparteixen primera autoria.

+Comparteixen darrera autoria (Co-senior)

RESUM DE LA TESI

Títol

Identificació dels mecanismes que regeixen la progressió de la malaltia hepàtica avançada per fetge gras no alcohòlic

Introducció

La malaltia hepàtica avançada per fetge gras no alcohòlic (MFGNA) és una entitat d'incidència creixent de la que sobretot respecte a l'estadi més avançat, la cirrosi, disposem escassa informació pel que fa a la seva història natural i factors pronòstics. Els estudis previs sobre aquesta qüestió no han inclòs una població significativa de malalts amb cirrosi per fetge gras no alcohòlic. Donat que aquests malalts tenen una alta càrrega metabòlica, el curs de la malaltia i els factors que afavoreixen la descompensació podrien no ser iguals als de les altres etiologies de cirrosi. Un dels factors de risc de progressió més rellevants és el gradient de gradient de pressió venós hepàtic (GPVH), el qual s'ha estudiat escassament en aquesta etiologia de cirrosi. Existeix evidència que qüestiona que el GPVH podria no ser tan bon estimador del risc de descompensació en la MFGNA.

Hipòtesis

La incidència de descompensació i desenvolupament de càncer en els pacients amb cirrosi per MFGNA podria ser superior al que se sap fins ara. Els factors de risc de descompensació podrien tenir relació amb la funció hepàtica però també amb les comorbiditats metabòliques. El GPVH podria tenir un paper pronòstic diferent al que se sap respecte les altres etiologies.

Objectius

Analitzar la incidència de descompensació i desenvolupament de càncer en una cohort de pacients amb cirrosi per MFGNA en un escenari de pràctica clínica habitual i analitzar-ne els factors de risc associats. Avaluat la associació entre els valors de GPVH i la prevalença de descompensació en una cohort de malalts amb cirrosi per MFGNA comparant-la amb una cohort de malalts amb cirrosi per VHC.

Mètodes

El primer estudi inclou una cohort retrospectiva de malalts amb cirrosi per MFGNA de 9 centres hospitalaris de Catalunya diagnosticats entre 2009 i 2018. Tots han fet seguiment en aquests centres i s'han registrat els esdeveniments hepàtics i oncològics. S'han realitzat proves d'associació estadística per analitzar els factors de risc associats a la descompensació. El segon estudi analitza de forma transversal un grup de malalts amb cirrosi per MFGNA i un grup de malalts amb cirrosi per VHC. Ambdós grups s'havien fet un estudi mitjançant cateterisme de venes suprahepàtiques per mesurar el GPVH. S'han realitzat anàlisi per valorar la relació entre el GPVH i la prevalença de descompensació en ambdós grups.

Principals resultats

En el primer estudi hem trobat una elevada incidència de descompensació aguda de la cirrosi (28%) i desenvolupament de càncer (18%) durant una mediana de seguiment de 39 mesos. Els factors de risc associats a la descompensació són fonamentalment la funció hepàtica al diagnòstic. El factor de risc metabòlic que s'ha identificat com a predictor independent de descompensació és la presència de cardiopatia isquèmica al diagnòstic.

En el segon estudi hem observat que els malalts amb cirrosi per MFGNA presenten valors medians de GPVH inferiors als pacients amb cirrosi per VHC. Tot i així, la prevalença de descompensació en el grup de MFGNA és superior al de VHC. Hi ha una proporció significativa de malalts amb cirrosi per MFGNA que presenten descompensació tot i tenir valors de GPVH inferiors als establerts en altres etiologies.

Conclusions

Els malalts amb cirrosi per MFGNA estan a risc de presentar esdeveniments molt greus de salut a mitjà termini doncs la incidència de descompensació i càncer és elevada. El GPVH podria no ser un bon predictor de la descompensació en els malalts amb cirrosi per MFGNA.

INTRODUCCIÓ

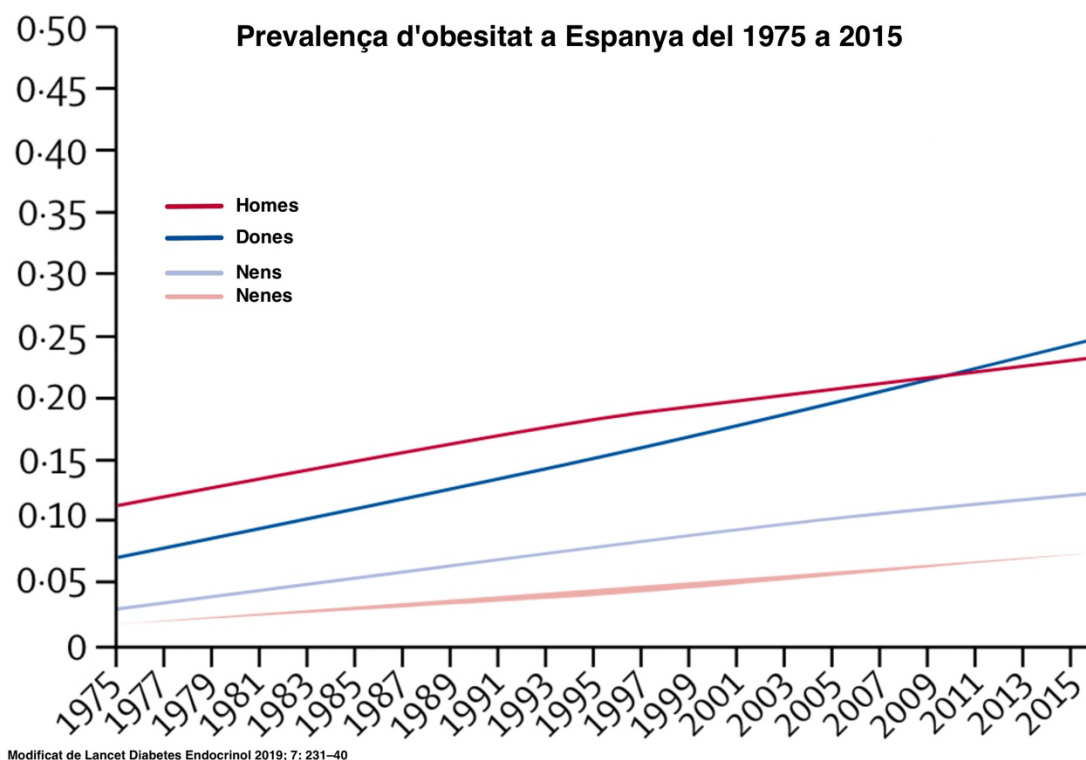
Epidèmia mundial de malalties no transmissibles

Actualment la principal causa de mort al món són les malalties no transmissibles. Les malalties no transmissibles solen ser de caràcter crònic i inclouen gran part de les malalties cardiovasculars, respiratòries, metabòliques, renals i hepàtiques. La prevalença d'aquestes malalties va augmentar de forma molt significativa després de la Segona Guerra Mundial substituint a les malalties transmissibles, de caràcter fonamentalment infeccioses, com a principal causa de mort. Segons les dades de la Organització Mundial de la Salut al 2019 el 74% de les morts a tot el món eren degudes a malalties no transmissibles¹. A més, aquestes malalties són cada cop més prevalents als països amb menors recursos econòmics². Se sap que aquest conjunt de malalties comparteixen quatre factors de risc principals: el consum de tabac i d'alcohol, els mals hàbits alimentaris i el sedentarisme. L'epidèmia de les malalties no transmissibles és actualment el principal problema de salut al que s'enfronten els sistemes sanitaris a nivell mundial i és conseqüència de l'increment molt marcat en la incidència de la síndrome metabòlica².

Síndrome metabòlica

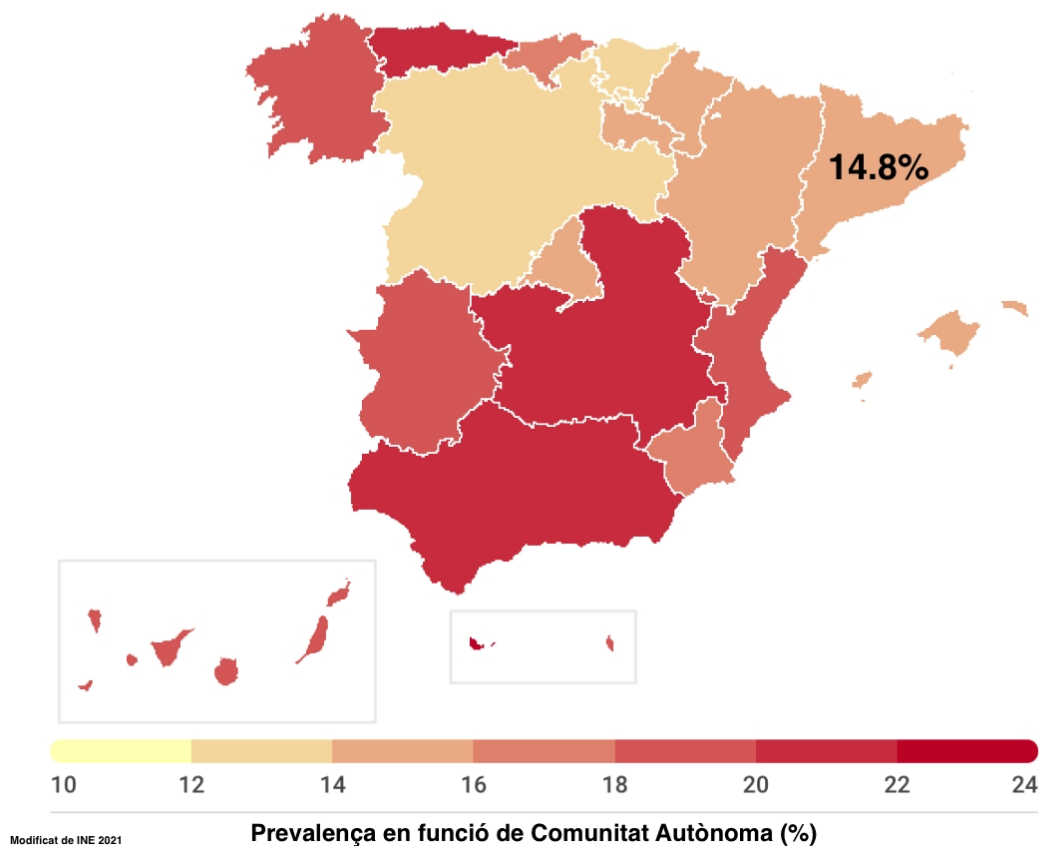
La síndrome metabòlica es defineix com la presència d'una constel·lació de factors de risc o condicions patològiques com són l'obesitat, la hiperglucèmia o resistència a la insulina, la hipertensió arterial, la hipercolesterolèmia i la hipertrigliceridèmia³. Aquestes condicions són la conseqüència fonamentalment d'una mala resposta a l'estrès metabòlic producte d'una alimentació desequilibrada i del sedentarisme. Aquests factors de risc afavoreixen el desenvolupament de malalties cròniques no transmissibles com l'aterosclerosi, la cardiopatia isquèmica, la diabetis tipus 2 i l'esteatosi hepàtica³. El terme síndrome metabòlica es va crear als anys 50 però no va ser fins els 70 quan es va ampliar el seu ús al publicar-se els primers estudis que associaven l'obesitat amb el desenvolupament de diabetis i aterosclerosi⁴. Al llarg de les següents dues dècades es va ampliar el coneixement i es va establir el que ara coneixem com a síndrome metabòlica i que engloba l'associació entre obesitat, hiperglucèmia, hipertensió arterial, hipercolesterolèmia i hipertrigliceridèmia. La incidència de

tots aquests factors, així com de les complicacions de la síndrome metabòlica està augmentant, en especial l'obesitat⁵.



L'epidèmia mundial d'obesitat és el contribuïdor més important a l'augment de la síndrome metabòlica⁶. S'estima que la prevalença mundial actual d'obesitat és del 12% en adults i del 5% en edat pediàtrica; el 2015 l'obesitat afectava més de 600 milions d'adults i més de 100 milions de nens a tot el món⁷. La tendència és a augmentar, sobre tot en els països en desenvolupament⁸. Segons l'Institut Nacional d'Estadística la prevalença d'obesitat en adults a Espanya ha augmentat del 7 al 16% en els darrers 30 anys⁹. Conjuntament, l'obesitat i el sobrepès afecten a un de cada dos adults a Espanya. Pel que fa a Catalunya, l'Enquesta de Salut 2021 estima una prevalença d'obesitat en adults del 14.8% mentre que quatre de cada deu nens té excés de pes. Tant el sobrepès i l'obesitat són més prevalents en persones de classe menys afavorida i amb estudis primaris o sense estudis¹⁰.

Prevalença d'obesitat a Espanya el 2021



Obesitat com a factor de risc principal per MFGNA

Aquest augment tan significatiu de l'obesitat és molt rellevant ja que l'obesitat es troba íntimament relacionada amb la resistència a la insulina i, conjuntament, promouen la resta de factors de risc de la síndrome metabòlica, i més enllà de la síndrome metabòlica, promouen específicament el desenvolupament d'esteatosi hepàtica. Com és ben conegut, el paper principal de la insulina és promoure l'emmagatzematge postprandial d'energia. La forma principal d'acumulació d'energia de l'organisme és mitjançant l'acumulació de greixos al teixit adipós. Aquesta funció és dirigida pels efectes de la insulina que inhibeix l'acció de la lipasa del teixit adipós disminuint la lipòlisi. En estats postprandials augmenta la concentració d'insulina que fa inhibir la lipasa i, entre altres coses, s'acumulen

greixos en el teixit adipós. Per contra, en estats de dejú, la disminució de la concentració d'insulina deixa d'inhibir la lipasa i es produeix un increment dels àcids grassos lliures a la circulació sistèmica¹¹.

Els pacients amb obesitat es caracteritzen per presentar una hipertròfia i hiperplàsia anòmals del teixit adipós. A conseqüència de l'increment de la massa adipocitària es produeix una situació d'estrès i mort cel·lular dels adipòcits¹². Això acaba produint una infiltració d'aquest teixit per part de cèl·lules inflamatòries i conduint a la disfunció del teixit adipós que deixa de ser sensible als efectes de la insulina. En aquest context de resistència a la insulina, el teixit adipós no respon correctament i en comptes d'acumular lípids s'afavoreix la via de lipòlisi produint-se un increment dels àcids grassos lliures que s'acumulen, en conseqüència, al fetge en forma de triglicèrids. A més, en els pacients obesos el teixit adipós disfuncionant sintetitza adipoquines proinflamatòries que empitjoren encara més la resistència a la insulina i generen un estat d'inflamació crònica de baix grau que reforça alhora el desenvolupament de la síndrome metabòlica i les seves complicacions¹³.

Per tant, la principal causa d'acumulació de greix al fetge són la disfunció del teixit adipós i la resistència a la insulina propis de l'obesitat que incrementen el flux d'àcids grassos des del teixit adipós cap al fetge¹⁴. Existeixen dues altres fonts de greixos que contribueixen a l'esteatosi i que són la lipogènesi *de novo* i l'absorció de greixos de la dieta¹⁵. No se sap per quin motiu el fetge és capaç d'acumular greixos d'una forma tan significativa en comparació a altres òrgans. Una hipòtesi sorgeix del fet que, com a òrgans, el teixit adipós i el fetge tenen el mateix origen en l'evolució dels éssers vius. De fet, en alguns organismes primitius són el mateix òrgan¹². Això explicaria la seva íntima relació metabòlica. En mamífers l'esteatosi hepàtica podria constituir una adaptació patològica als mecanismes dissenyats per optimitzar l'acumulació de nutrients¹².

Pel que fa als humans l'esteatosi es defineix histològicament com la presència de vacuoles de triglicèrids al citoplasma dels hepatòcits¹⁶. Quan l'esteatosi afecta a una part significativa dels hepatòcits es considera que és patològica doncs pot conduir a malaltia hepàtica. El diagnòstic de malaltia per fetge gras no alcohòlic (MFGNA) es realitza, doncs, quan l'esteatosi es troba present en més d'un 5% dels hepatòcits¹⁶. Com s'ha esmentat s'associa de forma molt clara als factors de risc

metabòlics i, de fet, se la considera la manifestació hepàtica de la síndrome metabòlica. Se l'anomena "no alcohòlica" doncs originalment quan es va descriure aquesta malaltia els investigadors van identificar les mateixes alteracions histològiques hepàtiques que es trobaven en els pacients que consumien alcohol però sense consumir-ne. Ara sabem que es tracta d'una malaltia d'origen eminentment metabòlic i la seva nomenclatura es troba en revisió en un intens debat per part de la comunitat científica¹⁷. En tot cas, a efectes d'aquesta tesi doctoral emprarem seu nom clàssic, malaltia per fetge gras no alcohòlic.

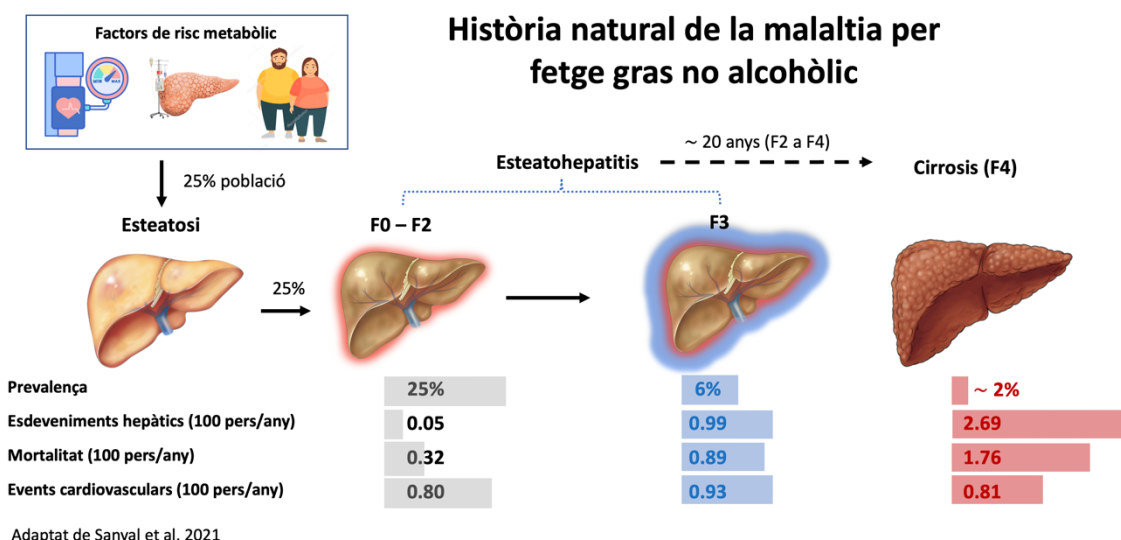
Epidèmia de MFGNA

Actualment la MFGNA és la malaltia hepàtica més freqüent a tot el món¹⁸ afectant a un 25-30% de la població¹⁵, predominantment a Sud-Amèrica, Orient Mitjà, Asia, els Estats Units d'Amèrica i Europa¹². La seva incidència està augmentant de forma paral·lela a l'increment dels factors de risc metabòlics a la població mundial¹⁸. Al nostre país la prevalença de la MFGNA segons un estudi realitzat a la zona metropolitana de Barcelona que incloïa més de 700 individus estudiats amb ecografia es trobava al voltant del 26%¹⁹. La presència de síndrome metabòlica duplicava de forma independent el risc de presentar MFGNA²⁰.

Història natural de la MFGNA

La MFGNA és una malaltia silent que es desenvolupa al llarg de molts anys i que engloba diferents estadis que van des de l'esteatosi simple, passant per l'esteatohepatitis, diferents graus de fibrosi hepàtica per finalment arribar a la cirrosi i l'hepatocarcinoma²¹. L'esteatosi simple és la primera etapa de la malaltia i es caracteritza per l'acumulació de vacuoles de triglicèrids en els hepatòcits sense altres alteracions associades i es considera un reflex de l'estat metabòlic desfavorable del pacient. La major part dels pacients amb MFGNA es mantindran en aquesta etapa d'esteatosi simple sense presentar disfunció hepàtica significativa. Tot i així, en alguns pacients la MFGNA progressarà fins a la cirrosi hepàtica i l'hepatocarcinoma. De fet, sabem que fins a un 25% de pacients l'esteatosi hepàtica progressa a la forma inflamatòria de la malaltia anomenada esteatohepatitis que, a nivell histològic, es caracteritza per la presència d'hepatòcits balonitzats i inflamació lobulillar¹⁶. Els mecanismes exactes

d'aquesta transició encara no són del tot coneguts però l'evidència acumulada fins ara apunta a que els hepatòcits tenen saturada la seva capacitat de metabolitzar l'excés de lípids i es generen espècies lipídiques tòxiques que promouen una resposta inflamatòria intrahepàtica²². Per tant, l'esteatohepatitis és un fenomen inflamatori de baix grau i de caràcter crònic que acaba generant dany i activarà vies de reparació hepàtiques que, sostingudes en el temps, promouran el dipòsit de fibrosi al fetge. Se sap que una quarta part dels malalts que desenvolupen esteatohepatitis acaben presentant graus variables de fibrosi com a resposta a aquesta inflamació crònica. Els malalts que presenten fibrosi progressiva estan en risc de desenvolupar cirrosi i hepatocarcinoma²³. Hi ha diferents classificacions sobre els graus de fibrosi però la més utilitzada en la MFGNA és la del Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN)²⁴ que classifica els pacients segons l'estadi de fibrosi, des de pacients sense fibrosi (FO) fins a pacients amb fibrosi grau 4, que equival a la cirrosi. La velocitat en què la malaltia progressa cap a formes avançades es desconeix, però diferents estudis apunten a que l'aparició, persistència i gravetat dels factors de risc metabòlics juguen un paper en aquesta progressió^{21,25}. La MFGNA és silent i molts cops el diagnòstic es realitza quan el pacient presenta símptomes propis de la cirrosi, fet que complica entendre la història natural de la malaltia i fer-ne un bon seguiment. El que sabem a dia d'avui és que la malaltia triga de vint a trenta anys a arribar a la cirrosi. Un meta-anàlisi de l'any 2015 va estimar que els pacients avancen un estadi de fibrosi cada 14 anys en els pacients amb esteatosi simple i cada 7 anys en malalts amb esteatohepatitis²⁵. Tot i així, es va identificar un subgrup de malalts que progressaven més ràpidament²⁵. Els factors que s'associaven a un increment del risc de progressió eren la presència d'hipertensió i un ratio AST/ALT baix al diagnòstic. Com és natural, la dificultat per identificar factors de risc de progressió a estadis avançats de fibrosi és alta doncs es requereixen estudis de cohorts amb un llarg temps de seguiment.



Impacte de la MFGNA sobre la salut

Els malalts amb MFGNA pateixen un increment de mortalitat de gairebé un 30% respecte a una població de referència i això és degut a un increment notable de la incidència de malaltia cardiovascular, cirrosi i carcinoma hepatocel·lular²³. En les fases inicials de la malaltia, és a dir, en les fases on no hi ha fibrosi o aquesta és lleu (graus de fibrosi F0 a F2) l'excés de mortalitat dels pacients es degut a un increment de malaltia cardiovascular²⁶. L'associació entre MFGNA i malaltia cardiovascular ha estat un tema de debat molt intens darrerament. Un estudi de cohorts recent ha establert finalment que patir MFGNA incrementa de forma independent el risc de patir un esdeveniment cardiovascular major (infart, ictus, entre altres)²⁷. En canvi, en les fases avançades de MFGNA (F3 i F4) els pacients pateixen fonamentalment complicacions hepàtiques relacionades amb la progressió a cirrosi i el desenvolupament de carcinoma hepatocel·lular²⁶. Una de les observacions més rellevants de les darreres dècades en el camp de la MFGNA és la constatació que l'estadi de fibrosi és el determinant pronòstic més important pel que fa a les morts de causa hepàtica però també a la mortalitat per totes les causes^{23,26,28}. La proporció de malalts que pateixen MFGNA en fases avançades està augmentant però encara no és la causa més freqüent de cirrosi en el nostre medi. Un estudi recent del nostre centre (Hospital Clinic de Barcelona) demostra que el nombre d'ingressos hospitalaris de malalts amb cirrosi per MFGNA ha augmentat d'un 2% el 2011 fins a un 10.2% el 2019²⁹. De fet, la cirrosi per MFGNA

és la segona causa més freqüent d'entrada en llista per trasplantament i la que més ràpidament creix als Estats Units³⁰. És previsible que aquest increment de cirrosi per MFGNA es traslladi al nostre medi en les properes dècades. De fet, dades no publicades del nostre centre mostren ja aquesta tendència ja que els pacients trasplantats per MFGNA han augmentat del 10 a 22% entre 2015 i 2020. Tot i així, el coneixement sobre el comportament clínic de la MFGNA quan es troba en fase de cirrosi és escàs.

Cirrosi hepàtica: història natural

La cirrosi és la fase final de totes les malalties hepàtiques cròniques i ocasiona 1.3 milions de morts anualment a tot el món i, en relació al total de causes de mort, ha crescut d'un 1.9% el 1990 fins a un 2.4% el 2017³¹. Les causes més freqüents de cirrosi són l'alcohol, els virus hepatotrops B i C i, com hem dit, la MFGNA³². Donada la seva naturalesa indolent, la majoria de malalts amb hepatopatia crònica per qualsevol causa es diagnostiquen en fase avançada quan la cirrosi es troba descompensada i el pacient presenta símptomes. En conseqüència, dos dels grans interessos en l'hepatologia clínica han estat, per una banda, l'estudi de la història natural de la malaltia hepàtica crònica i, per una altra, el desenvolupament de models i mètodes pronòstics per tal d'avaluar el risc de progressió i descompensació.

Actualment sabem que la història natural de la cirrosi hepàtica es divideix en dues fases clarament diferenciades, la fase compensada i la fase descompensada. La cirrosi descompensada es defineix pel desenvolupament d'ascites, encefalopatia o hemorràgia per varius esofàgiques³². Aquesta transició té una correlació histopatològica. La presència d'inflamació crònica hepàtica, sigui per la causa que sigui, promou una activació de les vies moleculars de reparació del fetge que acabaran sent contraproductes i generant fibrosi. Inicialment la fibrosi es diposita a nivell pericel·lular però a mida que la fibrosi s'acumula en major quantitat es generen ponts de fibra que distorsionen completament l'arquitectura normal del fetge provocant una alteració del flux vascular a través del fetge³². A mesura que la fibrosi progressa apareixen nòduls de regeneració en un intent del teixit hepàtic per recuperar l'estructura original. La presència de ponts de fibrosi i nòduls de regeneració defineix histològicament la cirrosi¹⁶. Aquesta distorsió de l'arquitectura normal hepàtica provoca un augment de la resistència del flux a

través dels sinusoides hepàtics conduint al que s'anomena hipertensió portal³³. La presència d'hipertensió portal per sobre d'uns nivells determinats és la que marcarà l'aparició de complicacions de la malaltia i els pacients entraran en la fase descompensada de la malaltia³⁴. Per tant, actualment parlem de cirrosi compensada quan els pacients no han presentat cap complicació associada a la presència d'hipertensió portal, i cirrosi descompensada quan n'han presentat. Aquesta distinció és molt important ja que el pronòstic dels pacients és clarament diferent. L'esperança de vida dels malalts amb cirrosi compensada supera els 12 anys mentre que la dels pacients amb cirrosi descompensada és de 2-4 anys³⁵.

Tractament de la cirrosi en general i de la cirrosi per MFGNA en particular

El tractament de la cirrosi en fase compensada per qualsevol causa s'ha basat en el tractament de l'etiologia de la malaltia hepàtica com ara l'erradicació del virus de l'hepatitis C, l'abstinència enòlica o, en el cas de la MFGNA, es recomana la pèrdua de pes i l'exercici físic³⁶. Quan apareixen complicacions de la malaltia hepàtica com ascites, hemorràgia variceal o encefalopatia, la cirrosi es considera descompensada i la probabilitat de supervivència d'aquests malalts cau de forma significativa³⁷. En aquesta fase, a més del tractament etiològic, la terapèutica va dirigida a mitigar les complicacions associades a la hipertensió portal i a avaluar els pacients per a un possible trasplantament hepàtic.

Centrant-nos en la malaltia que és l'objectiu d'aquesta tesi, als pacients amb cirrosi per MFGNA se'ls recomana pèrdua de pes i realitzar exercici físic moderat per tal de millorar l'estat metabòlic³⁶. Tot i així, la MFGNA en qualsevol de les seves fases encara no té un tractament farmacològic específic, més enllà del control dels factors de risc que hi condueixen. Existeix un gran quantitat d'assajos clínics i enorme interès per desenvolupar nous tractaments per aquesta malaltia. Donat que el grau de fibrosi és el principal determinant de mortalitat en la MFGNA, els tractaments es dirigeixen sobre tot a disminuir el grau de fibrosi hepàtica dels malalts. Solen incloure malalts en fases precoces de la malaltia (F2-F3) sent menys freqüents els assajos clínics en pacients amb cirrosi.

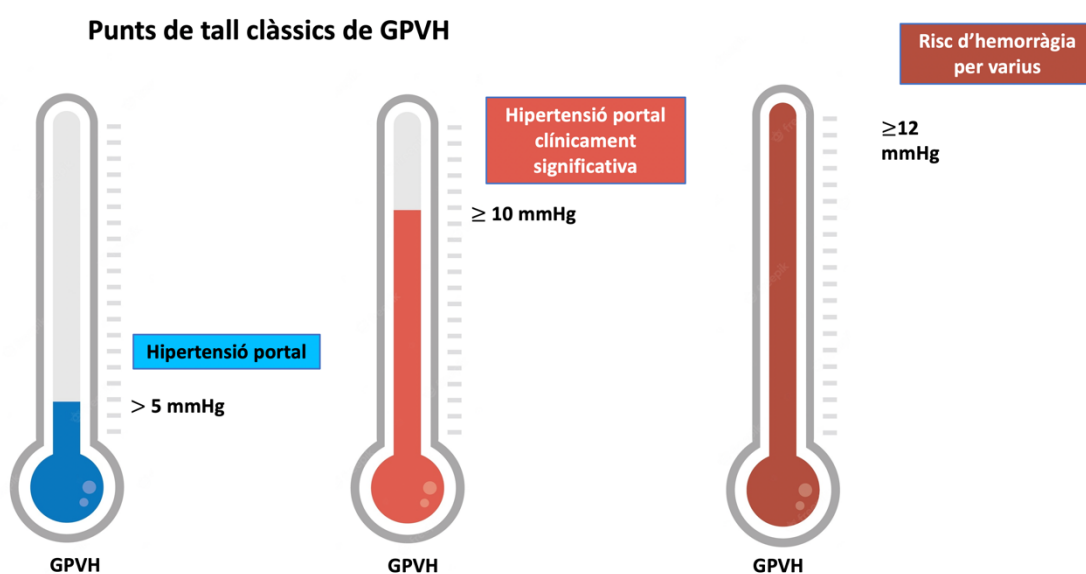
Els malalts amb MFGNA tenen una alta càrrega de malaltia metabòlica i, per tant, a més a més de l'increment de mortalitat de causa hepàtica és previsible que aquests malalts presentin una alta incidència d'esdeveniments cardiovasculars i

oncològics³⁸. Actualment, el tractament i seguiment que oferim a un pacient amb cirrosi per MFGNA no és diferent al que oferim a un pacient amb cirrosi per una altra causa perquè s'assumeix que el comportament natural és el mateix. Es fa cribratge d'hepatocarcinoma mitjançant ecografia bianual i es fa cribratge i prevenció de l'hemorràgia per varius esofàgiques segons les recomanacions més actuals³³. Tot i així, no existeix un tractament ni un seguiment específics o diferent pels malalts amb cirrosi per MFGNA i això es deu a la manca d'informació que existeix sobre la història natural d'aquesta malaltia un cop arriba a la fase de cirrosi. Els estudis que s'han realitzat descrivint la història natural sobre la cirrosi per MFGNA fins ara han inclòs una població amb MFGNA molt seleccionada, alguns d'ells fins i tot provinents d'assajos clínics amb medicaments amb resultats negatius³⁹. De la mateixa manera, les eines pronòstiques de que disposem en l'actualitat i que ens guien en el maneig de la cirrosi no s'han avaluat de forma concreta en els pacients amb cirrosi per MFGNA. Donat que aquest grup de malalts tenen un perfil de comorbiditats molt marcat amb una major càrrega metabòlica seria possible que el curs clínic natural de la malaltia fos diferent. Les comorbiditats metabòliques podrien impactar en el curs de la malaltia. De fet, s'ha observat que la diabetis mellitus tipus II o la hipertensió arterial s'associen a major risc de progressió de fibrosi hepàtica i descompensació en els pacients amb MFGNA^{25,39}. En les altres causes de cirrosi sabem que els pacients tenen un risc anual de descompensació d'un 5%⁴⁰. En la cirrosi per MFGNA això podria ser diferent. A més, se sap des de fa anys que l'obesitat és un factor de risc molt rellevant per desenvolupar càncer, especialment els d'origen digestiu i concretament el de fetge³⁸. Recentment s'ha observat que en els malalts amb MFGNA el risc de desenvolupar càncer extrahepàtic és superior als malalts que només tenen obesitat⁴¹. Tot això ens suggereix que la història natural dels malalts amb cirrosi per MFGNA podria ser molt pitjor que la dels pacients amb una cirrosi d'altra causa.

En resum, existeix una malaltia d'incidència creixent com és la cirrosi per MFGNA que té una alta càrrega de comorbiditat, per la que no tenim un tractament específic i sobre la qual disposem d'escassa informació pel que fa al seu comportament natural. Per tant, creiem que és de gran interès avaluar el comportament clínic de la cirrosi per MFGNA i estudiar-ne els seus factors de risc de progressió en una població representativa de la pràctica clínica habitual.

La pressió portal com a factor clau de descompensació a la cirrosi

Pel que fa als factors pronòstics de descompensació de la cirrosi, ja als anys vuitanta es va establir de forma molt clara que la pressió portal (PP) constituïa un excel·lent marcador pronòstic^{42,43}. Gràcies a un esforç continuat durant les següents dècades ara mateix sabem que es tracta del millor marcador pronòstic de la cirrosi³³. Tal i com hem comentat, la presència de les alteracions histològiques característiques de la cirrosi comporten una obstrucció mecànica de l'arbre vascular intrahepàtic que provoca un increment de la pressió venosa portal. Existeix, a més, un desequilibri important entre els factors vasodilatadors i vasoconstrictors sintetitzats a nivell hepàtic, produint-se un balanç positiu a favor d'aquests darrers i generant-se, en conseqüència, un ulterior increment dinàmic en la pressió portal³². L'increment en la resistència al flux venós a través del fetge que ocasiona l'aparició d'hipertensió portal constitueix l'origen de les anomalies hemodinàmiques de la cirrosi avançada que acabaran contribuint de forma significativa a les descompensacions³². Donat que punxionar la vena porta per determinar-ne la seva pressió és un procés altament tècnic i complex, la millor forma per estimar el grau d'hipertensió portal és la mesura del gradient de pressió venós hepàtic (GPVH)³³. Aquesta mesura ha estat àmpliament validada com a estimador de la pressió portal.



Breument, el GPVH es mesura cateteritzant una vena suprahepàtica per via transjugular i calculant la diferència entre la pressió suprahepàtica enclavada

(PSE) -que tradueix la pressió a nivell sinusoidal- i la pressió suprahepàtica lliure (PSL). Els valors normals en pacients sans de GPVH es troben entre 1 i 5mmHg. La hipertensió portal apareix quan els valors sobrepassen els 5 mmHg però no és fins que els pacients presenten valors iguals o superiors a 10 mmHg que apareix el risc de desenvolupar descompensacions. Quan el GPVH és igual o superior a 12 mmHg els malalts tenen risc d'hemorràgia digestiva per varices esofàgiques i quan sobrepassa els 16 mmHg s'associa a un increment molt clar de mortalitat. Múltiples estudis han demostrat que el GPVH és un predictor independent i molt acurat del risc de descompensació i mort en els pacients amb cirrosi³⁴. De fet, s'anomena hipertensió portal clínicament significativa quan el valor del GPVH és igual o superior a 10 mmHg doncs sabem que els malalts cirròtics rarament presenten descompensació per sota d'aquest punt de tall. A més del seu valor predictor de descompensació en la cirrosi, el GPVH s'utilitza com a predictor del risc d'insuficiència hepàtica i mort després d'una resecció hepàtica³⁴ i, darrerament, s'ha establert que també és un excel·lent predictor de mortalitat després d'una cirurgia extrahepàtica en els pacients amb cirrosi⁴⁴. A banda del GPVH, sabem que els marcadors de funció hepàtica també són bons predictors de descompensació en els malalts amb cirrosi compensada⁴². El Child-Pugh Score i el Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score amb els seus components individuals són excel·lents marcadors de descompensació i mort³⁷.

Evidència sobre el valor del GPVH en malalts amb cirrosi per MFGNA

El *corpus* d'evidència científica sobre la hipertensió portal i el valor pronòstic del GPVH i dels marcadors de funció hepàtica s'ha establert en les passades dècades analitzant pacient amb cirrosi viral o per alcohol, quan la cirrosi per MFGNA encara era una causa marginal d'hepatopatia. En conseqüència, els malalts amb cirrosi per MFGNA no hi estaven representats i no sabem si aquests marcadors són igualment bons a l'hora de predir la progressió de la malaltia. De fet, estudis recents que avaluen el comportament hemodinàmic de la cirrosi per MFGNA aporten dades que indiquen que podria ser diferent que a la resta d'etiologies. Un estudi de la nostra unitat va demostrar que en els pacients amb cirrosi avançada i descompensada per MFGNA el GPVH no estimava tant bé la pressió portal com en altres etiologies. En aquest estudi vàrem comparar el grau de concordança del

GPVH i la pressió portal (PP) mesurada de forma directa entre una cohort de pacients amb cirrosi descompensada per MFGNA i una cohort amb cirrosi descompensada per alcohol i VHC. En la cohort d'alcohol i VHC la concordança era excel·lent ($r=0.92$), com ja se sabia per altres estudis. En canvi, en la cohort de cirròtics per MFGNA la concordança no era tan bona ($r=0.61$). Vam veure que el GPVH infraestimava la pressió portal real en els malalts amb MFGNA, cosa que no passava en els altres pacients⁴⁵. Aquest estudi es va dur a terme en una cohort molt seleccionada amb complicacions refractàries de la hipertensió portal que requerien col·locació d'un shunt portosistèmic via transjugular. Tot i així, aquesta evidència ens fa pensar que el GPVH infraestima el valor de PP i que per tant la descompensació en els malalts amb cirrosi per MFGNA podria aparèixer a nivells inferiors de GPVH. De fet, hi ha un estudi que ha observat que fins a un 14% dels malalts amb descompensació de la cirrosi per MFGNA presenten valors de GPVH per sota del llindar clàssic de 10 mmHg³⁹.

En resum, ens trobem en un moment de canvi en el camp de la cirrosi. El tractament erradicador del VHC i l'increment de la incidència de cirrosi per MFGNA pot fer canviar els paradigmes que teníem establerts fins ara. La majoria dels estudis publicats sobre la MFGNA s'han centrat fins ara en estudiar les fases primerenques de la malaltia. En canvi, l'evidència respecte al comportament de la cirrosi per MFGNA és escassa i actualment el seguiment i tractament dels pacients amb aquesta malaltia es fa seguint les mateixes recomanacions i guies clíniques creades a partir dels estudis realitzats en pacients amb cirrosi per altres etiologies. No sabem si el comportament natural de la cirrosi per MFGNA i els factors de risc de descompensació són els mateixos que els establerts en altres etiologies, però la seva íntima associació amb la síndrome metabòlica suggereix que podrien ser diferents. Tampoc sabem si el comportament hemodinàmic hepàtic d'aquests pacients segueix el mateix patró que en les altres etiologies i, per tant, no sabem si el GPVH pot ser utilitzat com a factor pronòstic amb la mateixa certesa, ni si els punts de tall canònics establerts per predir la descompensació en altres etiologies són també vàlids. És per aquest context que la present tesi doctoral es centrarà en ampliar el coneixement sobre aquests dos aspectes principals i desconeguts sobre la cirrosi per MFGNA: la seva història natural i el paper pronòstic del GPVH.

HIPÒTESIS

La malaltia hepàtica avançada o cirrosi per MFGNA és una causa cada cop més freqüent de complicacions hepàtiques i necessitat de trasplantament. Tot el *corpus* de coneixement sobre la història natural i sobre les eines pronòstiques en la cirrosi s'ha generat mitjançant l'estudi de pacients amb malaltia hepàtica de causa viral o alcohòlica. No hi ha un coneixement suficient que permeti assumir que el comportament de la cirrosi per MFGNA és el mateix. En conseqüència, la nostra hipòtesi general per aquesta tesi doctoral és que donat que la MFGNA està íntimament associada a la síndrome metabòlica, la seva història natural i les seves característiques hemodinàmiques hepàtiques podrien ser diferents al que es coneix fins ara.

Les hipòtesis concretes d'aquesta tesi doctoral són les següents:

- Els malalts amb cirrosi compensada per MFGNA podrien tenir un risc elevat de presentar descompensacions i càncer en el seguiment.
- La funció hepàtica al diagnòstic de la cirrosi podria ser un bon indicador del risc de descompensació dels pacients amb cirrosi per MFGNA com en les altres etiologies.
- Els factors de risc metabòlic podrien associar-se a la descompensació en els pacients amb cirrosi per MFGNA.
- El gradient de pressió venós hepàtic és un bon factor pronòstic de descompensació dels pacients amb cirrosi per MFGNA.
- La descompensació en els pacients amb cirrosi per MFGNA podria aparèixer a partir de valors de gradient de pressió venós hepàtic inferiors als establerts en altres etiologies.

OBJECTIUS

L'objectiu general d'aquesta tesi és ampliar el coneixement sobre la història natural i les característiques hemodinàmiques hepàtiques de la cirrosi per MFGNA. Interessa conèixer la incidència de complicacions hepàtiques i extrahepàtiques de la malaltia i els factors de risc que s'hi associen. Alhora, interessa descriure el patró hemodinàmic dels pacients amb cirrosi per MFGNA i el seu valor pronòstic.




Objectius específics:

- Estudiar la incidència de descompensació aguda dels pacients amb cirrosi compensada per MFGNA.
- Estudiar els factors de risc que s'associen de forma independent a la descompensació aguda de la cirrosi per MFGNA.
- Estudiar la incidència d'hepatocarcinoma i d'altres càncers en els pacients amb cirrosi compensada per MFGNA i els seus factors de risc.
- Analitzar les característiques hemodinàmiques hepàtiques dels pacients amb cirrosi per MFGNA i avaluar si el GPVH és un bon marcador pronòstic.
- Analitzar la utilitat dels punts de tall clàssics de gradient de pressió venós hepàtic en la MFGNA.

ARTICLES

ORIGINAL ARTICLE

High frequency of acute decompensation and cancer in patients with compensated cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective cohort study

Octavi Bassegoda¹  | Jesús Rivera-Esteban²  | Isabel Serra^{3,4} | Rosa Morillas^{4,5,6} | Teresa Broquetas^{4,7} | Mercedes Vergara^{4,8}  | Adrià Rodríguez^{4,9} | Carles Aracil^{4,10} | Silvia Virolés^{4,11} | Jose A. Carrión^{4,7} | Albert Pardo^{4,9} | Sergio Rodríguez-Tajes¹ | Miquel Serra-Burriel¹² | Juan M. Pericàs^{2,4} | Salvador Augustin^{2,4} | Pere Ginès^{1,4}  | Isabel Graupera^{1,4}

¹Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Centro de Investigaciones en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain

²Servei de Medicina Interna, Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain

³Departament d'hepatologia de l'Hospital Dr Josep Trueta Girona, Secció d'Hepatologia, Girona, Spain

⁴Societat Catalana de Digestologia, Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears, Barcelona, Spain

⁵Secció de Hepatologia, Servei Aparell Digestiu, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

⁶Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, Spain

⁷Secció d'Hepatologia, Servei de Digestiu, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁸Unidad Hepatología, Servicio Digestivo, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Sabadell, Spain

⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain

¹⁰Institute of Biomedical Research, Arnau de Vilanova University Hospital, Lleida, Spain

¹¹Unitat de Digestiu-Servei Medicina Interna, Hospital de Figueres, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Girona, Spain

¹²Epidemiology, Biostatistics, and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Correspondence

Salvador Augustin, Servei de Medicina Interna – Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd - Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain.
Email: salva.augustin@gmail.com

Isabel Graupera, Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, Spain.
Email: igraupe@clinic.cat

Funding information

the European Regional Development Fund, Grant/Award Number: PI120/00579

Abstract

The natural history of compensated cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has not been completely characterized. The aim of the present study was to assess the incidence and risk factors of acute decompensation of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and extrahepatic cancers. This was a multicenter, retrospective, cohort study including 449 patients with compensated cirrhosis due to NAFLD. We calculated cumulative incidences and used competitive risk analysis to determine the risk factors associated with decompensation and cancer development. Over a median of 39 months of follow-up, 124 patients (28%) presented acute decompensation. The most

Octavi Bassegoda and Jesús Rivera-Esteban contributed equally to this work as first authors.

Pere Ginès and Isabel Graupera contributed equally to this work as senior authors.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *Hepatology Communications* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Association for the Study of Liver Diseases.

and PI18/00862; Fundació de Investigació Sanitària, ISCIII-Subdirecció General de Evaluació; Contractes Clínic de Recerca Emili Letang-Josep Font 2020, Grant/Award Number: CM17/00015

frequent decompensation was ascites (21%) followed by hepatic encephalopathy (15%), variceal bleeding (9%), and spontaneous bacterial peritonitis (3%). Acute-on-chronic liver failure was diagnosed in 6% of patients during follow-up. Liver function parameters and specifically an albumin level below 40g/L were independently associated with an increased risk of decompensation. The presence of ischemic heart disease was independently associated with acute decompensation. Seventy-eight patients (18%) developed hepatocellular carcinoma or extrahepatic cancers during follow-up (51 and 27, respectively). *Conclusion:* Patients with compensated cirrhosis due to NAFLD are at high risk of severe liver complications, such as the development of acute decompensation, in a relative short follow-up time. This population is at high risk of hepatic and extrahepatic cancers.

INTRODUCTION

Cirrhosis is the end stage of chronic liver diseases (CLDs) and is associated with high morbidity and mortality. Mortality due to cirrhosis has increased by 15% from 2007 to 2017^[1] and is expected to increase even further in the future due to an increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is the most common cause of CLD worldwide, and recent data suggest that NAFLD will be responsible for most liver-related complications, including hepatocellular carcinoma (HCC) and death, in the near future.^[2] We know from studies with paired-liver biopsies that fibrosis stage is the most important predictor of mortality and progression to cirrhosis.^[3–5] However, there is a paucity of information on the natural history of advanced NAFLD and the main risk factors for clinical decompensation when cirrhosis is already established, mostly because studies in the field have mainly focused on early stages of the disease.

Compensated cirrhosis is usually a long-standing and asymptomatic phase followed by a decompensated stage that usually leads to a dramatic increase in morbidity and mortality.^[6] Few studies address the natural history of advanced NAFLD, and these have been hampered by low sample size, short follow-up, and inclusion of highly selected populations that are not representative of the actual population with NAFLD at advanced stages.^[3,7–9] A recent and high-quality study regarding the natural history of NAFLD has confirmed that patients with fibrosis stages F3 and F4 are those with the highest risk of decompensation. However, in this prospective analysis, the population with cirrhosis was limited.^[10] Most studies include patients at different stages of advanced fibrosis (F3 and F4), which have different prognosis as recently demonstrated.^[3,4,8,9] Therefore, there is a lack of data regarding the natural history of NAFLD in a real-life setting and when cirrhosis is already established. The identification of

risk factors for disease progression and decompensation is needed. Also, there is a lack of information about the risk of cancer development in this population with advanced disease because most of the research in the field has been performed in low and intermediate stages of fibrosis. Moreover, NAFLD is considered the hepatic expression of the metabolic syndrome, a condition that can affect many organs. For that reason, patients with NAFLD and cirrhosis could be at increased risk of acute-on-chronic liver failure (ACLF), a syndrome characterized by systemic inflammation, organ failure, and high mortality.^[11] There are data indicating that NAFLD is the fastest rising etiology of cirrhosis associated with ACLF among patients listed for liver transplantation.^[12] No clinical study has so far addressed the incidence of ACLF or analyzed its predictive factors in this population.

The aims of the present study were (1) to describe the natural history of compensated cirrhosis due to NAFLD in a real-life setting; and (2) to determine the risk factors of acute decompensation (AD), ACLF, survival, development of HCC, and extrahepatic cancers during follow-up.

MATERIALS AND METHODS

Investigators of an association of academic and specialized liver units designed a multicenter observational study involving a cohort of patients diagnosed with compensated cirrhosis secondary to NAFLD from nine centers in Spain (see [Supporting Materials](#)).

Study population

The study population included all patients diagnosed with compensated cirrhosis due to NAFLD from January 2009 to December 2018. Patients were

identified retrospectively from electronic records at each center. We searched for a combination of “steatosis,” “steatohepatitis,” “nonalcoholic fatty liver disease,” and “cirrhosis.” Matching data were individually analyzed by investigators to account for the fulfillment of the inclusion and exclusion criteria (see below). Demographic and clinical characteristics; laboratory, ultrasound, or computed tomography scan; and endoscopic and histologic data were recorded. The inclusion date was the date of cirrhosis diagnosis by the reference hepatologist; this determined the start of follow-up time. The maximum time difference accepted between all baseline data and the inclusion date was 6 months. We included only patients that were followed up by a hepatologist of the same center after diagnosis. Investigators examined their electronic records in search of clinical events after the diagnosis of cirrhosis, ensuring that all patients had a minimum of 1 year of follow-up. Diagnosis, screening, and follow-up of cirrhosis was performed using international guidelines.^[13] The primary outcome was the development of the first acute decompensation of cirrhosis during follow-up as defined by the recent expert recommendations detailed below.^[14] Secondary outcomes were the occurrence of ACLF, death, and liver transplantation. Follow-up lasted until the patient died, received a transplant, was lost to follow-up, or at the end of the study follow-up in December 2018.

We excluded patients with alcohol consumption of more than 21 standard drinks per week in men and 14 in women or with other concomitant causes of liver disease. We excluded all patients who had HCC or any decompensation of liver disease at the time of diagnosis of cirrhosis or previously. Patients with prior liver transplantation were also excluded as were patients with advanced extrahepatic diseases (metastatic cancer and advanced heart or respiratory failure) that would impact short-term survival.

Definitions

Diagnosis of NAFLD cirrhosis was made according to any of the following: (1) liver biopsy with $\geq 5\%$ steatosis and/or steatohepatitis and a nonalcoholic steatohepatitis Clinical Research Network score of 4 (F4)^[15] or cryptogenic cirrhosis in a patient with obesity, type 2 diabetes, or metabolic syndrome and no other detectable etiology of liver disease; (2) radiologic or endoscopic signs of cirrhosis and portal hypertension in a patient with obesity, type 2 diabetes, or metabolic syndrome and no other detectable etiology of liver disease; (3) presence of steatosis by imaging techniques and liver stiffness measurement (LSM) ≥ 18 kPa in a patient with obesity, type 2 diabetes, or metabolic syndrome in the absence of other etiologies of cirrhosis and heart failure.^[16]

We defined the signs of ultrasonographic portal hypertension as the presence of splenomegaly (≥ 13 cm), portal-systemic collaterals, inversion of flow within the portal system, dilatation of the portal vein (diameter ≥ 13 mm), or reduced portal vein flow velocity < 10 cm/second.^[17,18] Endoscopic signs of portal hypertension were the presence of gastroesophageal varices or portal hypertensive gastropathy.^[18] Hepatic vein catheterization and hepatic venous pressure measurement (HVPG) were available in 86 patients (19%), and we used clinically significant portal hypertension (CSPH), defined by HVPG value ≥ 10 mm Hg,^[19] as a diagnostic criteria for portal hypertension.

The primary outcome was acute decompensation (AD), defined as new onset ascites; grade 2 hepatic encephalopathy (HE), according to the West-Haven classification^[13]; portal-hypertension-related bleeding (PHB), confirmed by endoscopy due to the presence of bleeding attributed to gastroesophageal varices or hypertensive gastropathy and requiring hospital admission; or spontaneous bacterial peritonitis (SBP), defined as the presence of ≥ 250 polymorphonuclear leucocytes/mm³ in ascitic fluid.^[14] Secondary outcomes were development of HCC, ACLF, liver-related death,^[20] death from any cause, cardiovascular events, and extrahepatic cancer, excluding nonmelanoma skin cancer. HCC was screened periodically and diagnosed by noninvasive dynamic images or by invasive criteria, according to European Association for the Study of the Liver (EASL) guideline recommendations.^[21] ACLF was defined according to the EASL-Chronic Liver Failure (CLIF) Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis (CANONIC) study criteria described elsewhere.^[11,13] Cardiovascular event was defined as acute coronary syndrome or acute stroke. See [Supporting Materials](#) for further definitions.

When multiple decompensating events occurred in the same patient, the earliest event was adopted for the analysis.

The study was approved by the institutional review board at all participating centers and was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki (Internal code HCP:2019/635).

Statistical analysis

Normally distributed variables were reported as means \pm SD and non-normally distributed variables as median and interquartile range (IQR). We compared continuous variables using the two-tailed Student *t*-test. Categorical variables were compared using the chi-square test. We calculated incidence rate as the number of new events during the study follow-up divided by the sum of the years at risk for each patient. When analyzing the cumulative probability of presenting AD, we found liver transplantation and non-liver-related deaths were

considered as competing events. We used Fine and Gray's proportional subhazards for multivariate modeling. All variables clinically and statistically different ($p < 0.1$) were considered for multivariate modeling. The number of variables included in the initial models followed the rule of one variable per 10 outcomes. To avoid collinearity, we did not include scores and variables included in those scores in the same model. We then chose the best predictive models, using a backward stepwise regression method that included competitive risk analysis. Significance levels to enter and drop model variables were adopted as 5% and 10%, respectively. Area under the receiver operating characteristic curves (AUROCs) were calculated using Youden index to choose the best cut-off point for discrimination. All confidence intervals (CIs) and significance tests were two sided with a level of significance of 0.05. We used STATA/IC v.15.1 software to perform all statistical analyses.

RESULTS

Characteristics of the study population

We identified 548 patients with NAFLD cirrhosis between 2009 and 2018. Of those, 99 were excluded: 84 due to the presence of previous hepatic decompensation or because the diagnosis was made at the time of the first decompensation and 15 because of the presence of HCC. Of the 449 patients included, 165 (37%) patients were diagnosed based on histologic criteria, 263 (58%) patients were diagnosed because they had signs of cirrhosis and endoscopic or ultrasonographic signs of portal hypertension, and 22 (5%) patients were diagnosed based on an LSM above 18 kPa. Baseline characteristics of patients at the time of diagnosis of cirrhosis (inclusion date) are shown in Table 1. Cardiometabolic risk factors were highly prevalent. Almost 10% of the cohort had previous ischemic heart disease. As expected for a cohort of patients with compensated cirrhosis, liver function tests were preserved and most patients (87%) were classified as Child-Pugh A. Patients had a median Model for End-stage Liver Disease (MELD) score of 8 (IQR, 2). Two thirds of the cohort had either endoscopic or ultrasonographic signs of portal hypertension (63% and 68%, respectively).

Frequency and risk factors of AD

Median follow-up time of the cohort was 39 months (IQR, 22–66). During follow-up, 124 patients (28%) developed a first AD. Of the 124 patients who developed AD, 68 (55%) developed more than one AD either simultaneously with the first event or during follow-up. Ascites was the most frequent AD (21% of the overall patients) followed by HE (15%), PHB (9%), and SBP (3%) (Table 2).

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population

Variable	n = 449 (%)
Age, years	65 (14)
Sex, male	234 (52)
Race (Caucasian/Black/Asian)	430/10/9
Ethnicity (White/Latino/African/Asian)	408/22/10/9
Current alcohol consumption ^a	95 (21)
Weekly standard drinks among consumers	7 (8)
Current smoker	45 (10)
BMI (kg/m ²)	31 (7)
Obesity	286 (64)
Overweight	134 (30)
Arterial hypertension	329 (73)
Diabetes mellitus	338 (76)
Dyslipidemia	250 (56)
Previous stroke	11 (3)
Ischemic heart disease	39 (9)
Bilirubin (mg/dl)	0.8 (0.6)
Albumin (g/L)	41 (6)
INR	1.1 (0.2)
Platelets (10 ⁹ /L)	126 (85)
Glycated hemoglobin (%)	6.5 (2)
HDL-cholesterol (mg/dl)	46 (19)
Triglycerides	125 (85)
ALT (U/L)	38 (31)
Alkaline phosphatase (U/L)	107 (71)
Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.3)
Child-Pugh, A5/A6/B7/B8	333/58/17/4
MELD	8 (2)
NAFLD fibrosis score	1.3 (1.8)
FIB-4	3.5 (2.7)
Liver stiffness ^b	22 (17)
CAP ^c	296 (98)
Endoscopic signs of portal hypertension ^d	192 (63)
Gastroesophageal varices	95 (31)
Portal hypertensive gastropathy	97 (31)
Ultrasonographic signs of portal hypertension	293 (68)
HVPG (mm Hg) ^e	13 (7)
Liver biopsy available	175 (39)
Steatosis grade 2–3 ^f	60 (48)
Ballooning grade 2	25 (20)
Lobular inflammation grade 2	24 (20)

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CAP, controlled attenuation parameter; FIB-4, fibrosis-4; HDL, high-density lipoprotein; HVPG, hepatic venous pressure gradient; INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

^aConsumption inferior to 21 standard drinks per week in men and 14 in women. Higher consumption was an exclusion criterion as described in Materials and Methods.

^bAvailable in 208 patients.

^cAvailable in 127 patients.

^dScreening for varices with gastroscopy within 1 year of admission in a total of 306 patients.

^eAvailable in 86 patients.

^fIndividual data about steatosis, ballooning, and lobular inflammation grades were available in 126, 123, and 122 patients, respectively.

TABLE 2 Acute decompensations of cirrhosis, deaths, and liver transplantation frequencies of the patients included

Outcome	n = 449 (%)
Patients with any hepatic decompensation	124 (28)
Total acute decompensations ^a	211
Ascites	94
Hepatic encephalopathy	61
Portal hypertension-related bleeding	41
Spontaneous bacterial peritonitis	15
Acute-on-chronic liver failure	26 (6)
Grade 1/2/3	13/7/6
Deaths	68 (15)
Cause of death	
Liver failure related	26 (38)
Hepatocellular carcinoma	13 (19)
Extrahepatic cancer	9 (13)
Cardiovascular related	10 (15)
Others ^b	10 (15)
Liver transplantation	20 (5)

^aMultiple decompensations occurred in some patients. Here, we report the total number of decompensating events (not patients) during follow-up.

^bOther causes of death were acute infections not related to acute decompensation of cirrhosis, decompensation of chronic lung disease, and unknown.

The incidence rate of presenting a first AD event was 0.08 events per person-year of follow-up (95% CI, 0.07–0.10). Patients with Child A5 had an AD incidence rate of 0.06 events per person-year (95% CI, 0.05–0.08) compared to the rest of the cohort (Child A6 and Child B) with 0.16 events per person-year (95% CI, 0.12–0.21). The incidence rate ratio was 2.65 (95% CI, 1.81–3.84). Considering extrahepatic deaths and liver transplantation as competing events, the cumulative incidence of presenting an AD at 2 years of follow-up was 15% (95% CI, 12–18). The cumulative incidence of AD is shown in Figure 1, and the univariate description of the population categorized according to the development of AD is shown in Table 3. Sex differences in AD and HCC development are shown in Figure S1.

We found that fibrosis-4 (FIB-4) score and liver function as assessed by MELD score and albumin were independently associated with the development of AD. Interestingly, the presence of previous ischemic heart disease was also independently associated with AD development. On multivariable modeling (Table 4), the best predictive model of AD development included serum albumin, MELD score, FIB-4, and the presence of ischemic heart disease. Ischemic heart disease remained an independent predictor even after adjustment by the presence of diabetes mellitus (which was not associated with the development of AD). Albumin alone had the best discriminative capacity, with an AUROC of 0.70. The best cutoff to discriminate patients with AD was 40 g/L (95% CI, 38.2–41.4), with sensitivity and

specificity of 0.78 and 0.53, respectively. Comparison of cumulative incidences of developing AD categorized by the aforementioned predictors is shown in Figure 2.

We performed subgroup analysis of the prognostic impact of the presence of signs of portal hypertension by endoscopy (i.e., gastroesophageal varices and/or portal hypertensive gastropathy). We found a strong association between the presence of endoscopic signs of portal hypertension and the probability of decompensation after adjusting for MELD, serum albumin, and presence of ischemic heart disease (Figure S2; Table S2). Of the 449 included patients, 86 patients had an assessment of HVPG and 62 (72%) patients had CSPH. As expected, 27 (43%) patients among those with CSPH developed AD during follow-up compared to none of those without CSPH ($p < 0.001$).

Two-hundred and eight patients had LSM available, and we found that higher values of liver stiffness were independently associated with the development of AD after adjusting for other covariates (Table S3). Interestingly, among the patients with controlled attenuation parameter (CAP) assessment ($n = 127$), we found a negative association between CAP values and the probability of AD at follow-up after adjusting for other covariates. Consistently, the presence of histologic steatosis stage 2 or 3 at univariate analysis (Table 1) was associated with a lower probability of developing AD.

Frequency and risk factors of HCC and other types of cancer

Fifty-one patients (12%) developed HCC during follow-up (Table S1; Figure S1). Most patients presented with early stages of HCC, mainly Barcelona Clinic Liver Cancer stages 0 and A. The only variable independently associated with an increased probability of HCC development was serum albumin after adjusting for MELD and age at diagnosis of cirrhosis. Besides HCC, 27 (6%) patients presented extrahepatic cancers during follow-up, colorectal cancer being the most frequent.

Frequency and risk factors of ACLF development

During the study follow-up, 26 patients (6%) developed ACLF: 13 patients with grade 1, seven grade 2, and six grade 3. The incidence rate of ACLF development was low, namely 0.015 events per person-year (95% CI, 0.010–0.022). All patients but one presented AD before ACLF. The majority (70%) of patients who developed ACLF died. Variables independently associated with the development of ACLF were serum albumin and MELD score. Results of the multivariate modeling are shown in Table S4.

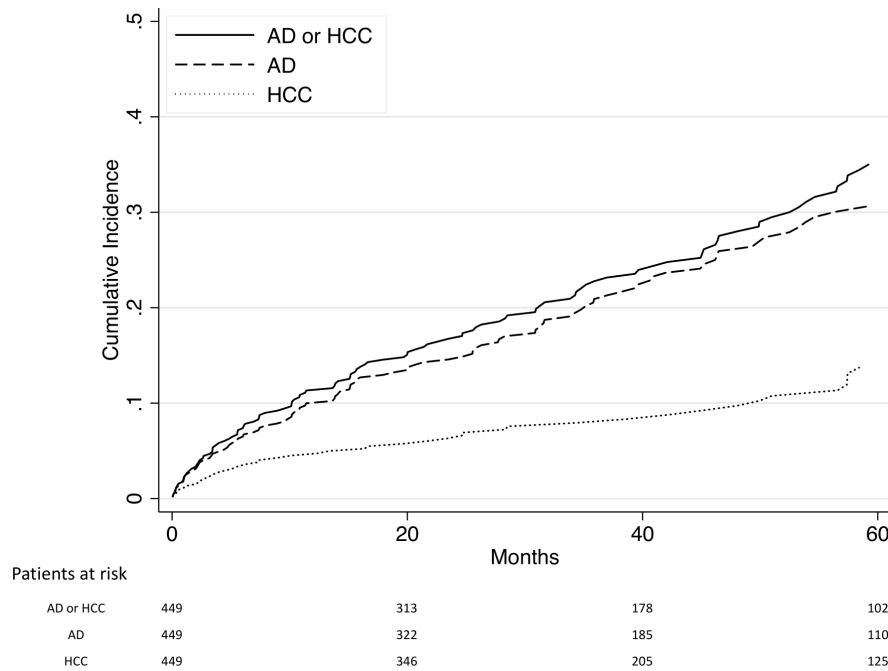


FIGURE 1 Cumulative incidence of presenting HCC, AD alone, or a combination of HCC or AD. AD, acute decompensation; HCC, hepatocellular carcinoma.

Survival analysis

During a median follow-up time of 39 months (IQR, 22–66), we observed 68 deaths (15%), 20 (5%) patients received liver transplants, and five were lost to follow-up. The detailed causes of mortality in our cohort are shown in Table 2. The majority of deaths were liver related (57%): 26 (38%) due to complications of cirrhosis and 13 (19%) due to HCC. The second most frequent cause of mortality was cardiovascular events ($n = 10$; 15% of deaths) followed by extrahepatic cancer in nine patients (13%). Survival analysis is shown in Figure S3. Death incidence rate was 0.04 (95% CI, 0.03–0.05) events per person-year. Variables independently associated with mortality were age at diagnosis, serum albumin, and MELD score. Detailed results of the sub-hazards modeling are shown in Table S5.

DISCUSSION

This study shows the natural history of NAFLD cirrhosis in a real-life setting with the largest cohort of patients with NAFLD with compensated cirrhosis analyzed to date. Our study has three main findings: (1) we found a significant frequency of AD and cancer development; (2) predictors of AD were mainly related to liver function; and (3) we described the frequencies of development and risk factors of ACLF in this population.

Data from nine centers provided insight into the incidence of AD of cirrhosis during a median follow-up time of 39 months (IQR, 44). Nearly one third of our

patients (28%) developed AD during the follow-up. Our data contrast with previous studies where the incidence of AD reported was lower. Sanyal et al.^[9] reported a proportion of 19% of liver-related events (LREs) in patients with compensated cirrhosis during 30.9 months of follow-up (range, 0.1–45.5); Angulo et al.,^[8] in the Prognostic Relevance of Liver Histology in NAFLD (PREHLIN) study, detected 24% of LREs in 12.6 years with a sample enriched with patients at low and intermediate stages of fibrosis; and Bhala et al.^[7] detected 19% of LREs in patients with advanced fibrosis during a median follow-up of 86 months. All these studies were performed in highly selected populations excluding patients with advanced liver dysfunction. Indeed, Calzadilla-Bertot and colleagues,^[22] in a recent predictive study including patients with compensated cirrhosis due to NAFLD, found 27% of events in 5.6 years (range, 2.4–14.1). Moreover, analyzing a derivation cohort to validate their model using less stringent exclusion criteria in liver function, they found 54% of events during a follow-up time similar to that of the current study.^[22] In a recent prospective study of the full spectrum of NAFLD with a median follow-up time of 4 years, the authors found 37 hepatic decompensating events, 17 events among patients with F4 stage, and 17 among F3.^[10] This latter study reported only three events among patients with lower fibrosis stages, underlining the importance of fibrosis stage as a predictive factor. However, the relatively low number of patients with cirrhosis ($n = 167$) and the low number of total events hampered the development of a predictive analysis of hepatic decompensation in this important study.

TABLE 3 Baseline characteristics of patients who developed acute decompensation of cirrhosis during follow-up compared to patients who did not

Variables	Acute decompensation	No decompensation	p-value ^a
	n = 124 (%)	n = 325 (%)	
Age, years	67 (14)	64 (13)	0.101
Sex, female	55 (44)	160 (49)	0.291
Current alcohol consumption ^b	23 (19)	72 (22)	0.558
Weekly standard drinks among consumers	7 (5)	7 (9)	0.627
Current smoker	10 (8)	35 (11)	0.643
BMI (kg/m ²)	31 (6)	32 (8)	0.494
Obesity	78 (63)	208 (64)	0.963
Arterial hypertension	91 (73)	238 (74)	0.434
Diabetes mellitus	97 (78)	241 (75)	0.321
Dyslipidemia	63 (50)	187 (58)	0.287
Ischemic heart disease	17 (14)	22 (7)	0.008*
Bilirubin (mg/dl)	0.9 (0.7)	0.7 (0.5)	<0.001*
Albumin (g/L)	38 (7)	42 (6)	<0.001*
INR	1.2 (0.2)	1.1 (0.2)	0.005*
Platelets (10 ⁹ /L)	107 (56)	135 (84)	0.022*
Glycated hemoglobin (%)	6.4 (1.6)	6.5 (2)	0.517
HDL-cholesterol (mg/dl)	44 (19)	46 (18)	0.539
Triglycerides (mg/dl)	115 (64)	129 (93)	0.135
AST (U/L)	47 (27)	40 (25)	<0.001*
ALT (U/L)	36 (30)	38 (32)	0.043*
Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.4)	0.8 (0.3)	0.915
Child-Pugh Class, A5/A6/B7/B8	74/25/10/4	259/33/7/0	<0.001*
MELD	9 (4)	8 (2)	<0.001*
NAFLD fibrosis score	1.8 (1.5)	1.1 (1.8)	<0.001*
FIB-4	4.7 (3.3)	3.0 (2.5)	<0.001*
Liver stiffness ^c	24 (31)	21 (12)	0.003*
CAP ^d	255 (128)	309 (88)	<0.001*
Endoscopic signs of portal hypertension ^e	73 (81)	119 (55)	<0.001*
Gastroesophageal varices	38 (42)	59 (27)	
Portal hypertensive gastropathy	35 (39)	60 (28)	
Ultrasonographic signs of portal hypertension ^f	78 (77)	170 (67)	0.163
HVPG (mm Hg) ^g	15 (8)	11 (8)	<0.001*
Histologic diagnosis	53 (35)	134 (41)	0.153
Steatosis grade ≥2	12 (34)	51 (53)	0.014 ^{*,h}
Ballooning grade 2	5 (14)	21 (22)	0.207
Lobular inflammation grade 2	(17)	21 (22)	0.317

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CAP, controlled attenuation parameter; FIB-4, fibrosis-4; HDL, high-density lipoprotein; HVPG, hepatic venous pressure gradient; INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

^ap-values calculated in univariate Fine and Gray's regression analysis.

^bConsumption inferior to 21 standard drinks in men and 14 in women.

^cAvailable in 208 patients.

^dAvailable in 127 patients.

^eAvailable in a total of 306 patients.

^fAvailable in 353 patients.

^gAvailable in 86 patients.

^hGrades 2–3 compared to combined steatosis grade 1 and no steatosis.

*Significant at p < 0.05 in univariate analysis.

TABLE 4 Univariate and multivariate competing risk analysis for acute decompensation development

Univariate analysis			Multivariate analysis		
Variable	sHR (95% CI)	p-value	Variables	sHR (95% CI)	p-value
Age, years	1.02 (1.00–1.04)	0.101	Model 1		
Current alcohol consumption ^a	0.88 (0.56–1.36)	0.558	Ischemic heart disease	2.45 (1.35–4.45)	0.001*
Weekly standard drinks among consumers	0.99 (0.93–1.05)	0.627	Bilirubin (mg/dL)	1.15 (0.94–1.41)	0.183
BMI (kg/m ²)	0.99 (0.96–1.02)	0.494	Albumin	0.90 (0.87–0.93)	<0.001*
Obesity	1.01 (0.75–1.35)	0.963	INR	1.51 (0.95–2.41)	0.078
Arterial hypertension	1.18 (0.78–1.78)	0.434	Platelets (10 ⁹ /L)	0.99 (0.99–1.00)	0.278
Diabetes mellitus	1.25 (0.81–1.92)	0.321	AST	1.02 (1.01–1.03)	0.003*
Dyslipidemia	0.83 (0.58–1.17)	0.287	ALT	0.99 (0.98–1.01)	0.092
Ischemic heart disease	2.12 (1.23–3.65)	0.007*	Model 2		
Bilirubin (mg/dL)	1.48 (1.22–1.81)	<0.001*	Ischemic heart disease	2.08 (1.15–3.77)	0.015*
Albumin (g/L)	0.89 (0.87–0.92)	<0.001*	Albumin	0.90 (0.87–0.93)	<0.001*
INR	1.65 (1.16–2.35)	0.005*	MELD	1.07 (1.01–1.13)	0.017*
Platelets (10 ⁹ /L)	0.996 (0.99–1.00)	0.022*	FIB-4 score	1.05 (1.01–1.08)	0.010*
Glycated hemoglobin (%)	0.940 (0.78–1.13)	0.517	Model 3		
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.995 (0.98–1.01)	0.539	Ischemic heart disease	2.17 (1.23–3.82)	0.007*
Triglycerides (mg/dL)	0.997 (0.99–1.01)	0.135	NAFLD fibrosis score	1.31 (1.13–1.51)	<0.001*
ALT (U/L)	1.01 (1.00–1.01)	<0.001*	Child-Pugh score	2.02 (1.56–2.63)	<0.001*
AST (U/L)	1.003 (1.00–1.01)	0.043*			
Creatinine (mg/dL)	1.03 (0.59–1.82)	0.915			
Child-Pugh score	2.16 (1.79–2.67)	<0.001*			
MELD	1.10 (1.05–1.15)	<0.001*			
NAFLD fibrosis score	1.44 (1.26–1.65)	<0.001*			
FIB-4	1.08 (1.05–1.11)	<0.001*			

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CAP, controlled attenuation parameter; CI, confidence interval; FIB-4, fibrosis-4; HDL, high-density lipoprotein; HVPG, hepatic venous pressure gradient; INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; sHR, subhazard ratio.

^aConsumption inferior to 21 standard drinks in men and 14 in women.

*Significant at $p < 0.05$ in univariate analysis.

In our cohort, liver function as assessed mainly by albumin levels and MELD score was the best predictor of AD, as has been reported for other etiologies of cirrhosis.^[6] In our real-life cohort, each drop of 1 g/L in serum albumin increased the risk of decompensation by 10%. Interestingly, we found that the presence of ischemic heart disease almost doubled the risk of presenting AD. However, individual parameters of cardiometabolic risk, such as the presence of diabetes mellitus, dyslipidemia, or arterial hypertension, were not found to be predictors of decompensation. This could be related to the high prevalence of these features in our cohort. A history of previous cardiovascular events may reflect more established cardiovascular damage in those patients that could therefore impact hepatic outcomes. More studies taking into account the dynamic changes in diabetes control and other metabolic parameters in patients with NAFLD

are needed to identify factors associated with worse hepatic outcomes.

Information about the development of ACLF in this population, which occurred in 6% of the cohort, is also described for the first time. Studies addressing the incidence of ACLF are mainly focused on patients with alcohol-related cirrhosis. We hypothesized that the burden of cardiometabolic disease of patients with NAFLD with cirrhosis could increase the risk of organ failure and thus ACLF development. However, we could not find any metabolic factors associated with the development of ACLF that were predicted only by liver function tests. More studies are needed to address the incidence of ACLF among patients with decompensated cirrhosis due to NAFLD.

Interestingly, we also found a high incidence of neoplastic events in this cohort of patients. Taken together, HCC or extrahepatic cancers were detected in 18% of

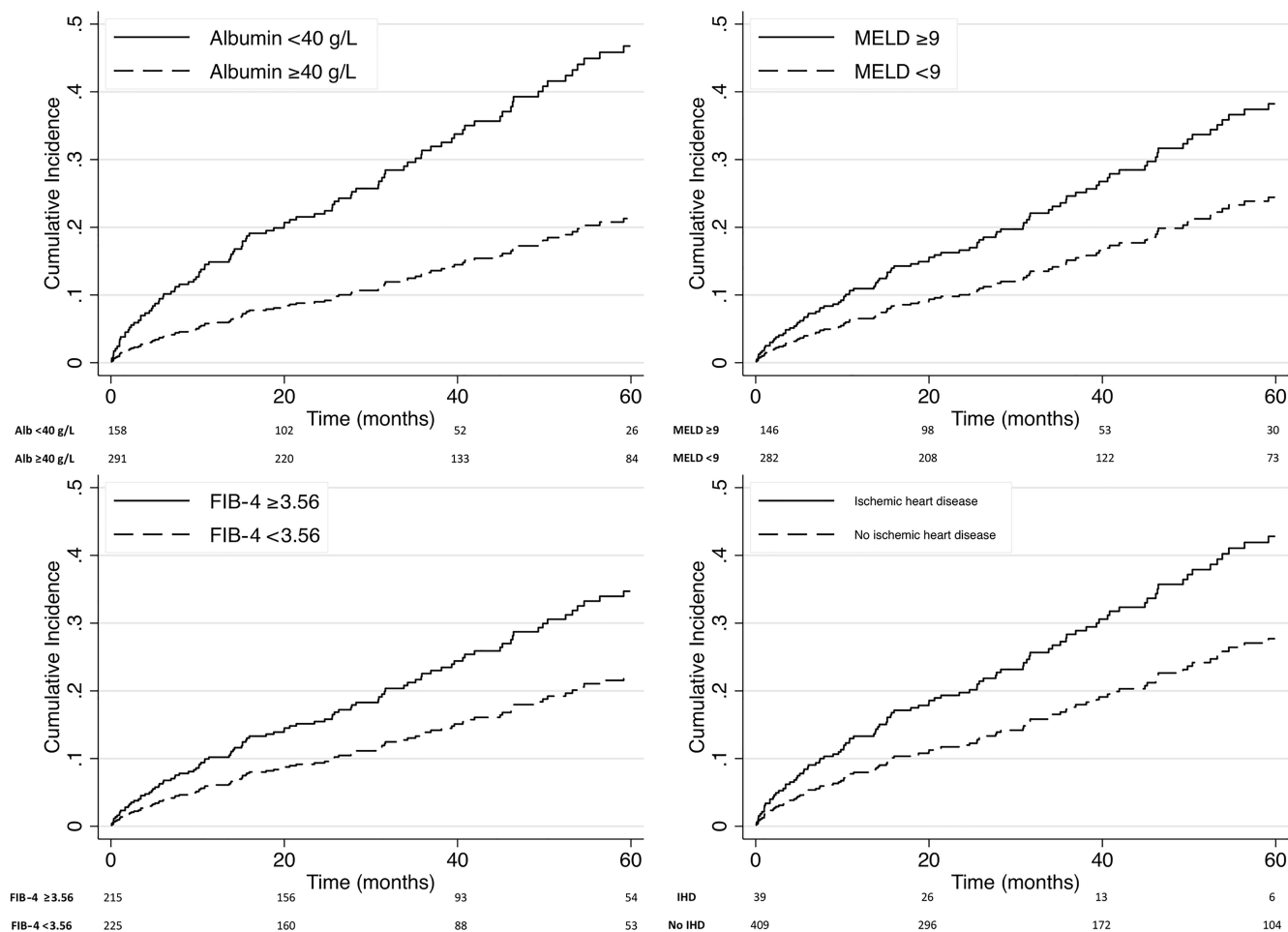


FIGURE 2 Cumulative incidence of presenting AD according to the presence of low serum albumin, low MELD score, low FIB-4, and the presence of ischemic heart disease. AD, acute decompensation; Alb, albumin; FIB-4, fibrosis-4; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

the cohort, revealing a dramatic susceptibility to severe health issues in a relatively short follow-up time in this population.

The impact of alcohol use on the natural history of cirrhosis is a very interesting research topic in the NAFLD field. In our analysis, moderate alcohol consumption below the limits of the alcohol risk consumption definition to define patients with ALD^[15,23] was not associated with a worse outcome. More studies are needed to address this important issue and establish the importance of any amount of alcohol consumption for decompensation risk in patients with NAFLD.

We are aware that our study has some limitations mainly related to its retrospective design and the relative short follow-up period. Our cohort is overrepresented by patients with compensated advanced cirrhosis as two thirds of our patients presented signs of portal hypertension. Whether our results can be extrapolated to patients with earlier stages of compensated cirrhosis is not known. On the other hand, 22 patients in our study were diagnosed based only on LSM criteria. Given the

limitations of this technique, we performed a sensitivity analysis excluding those patients from the analysis, but we observed no differences in the results. Moreover, data on LSM and HVP measurement were not available for the majority of patients, and potential confounding factors associated with the outcome, such as treatment with nonselective beta blockers, glucagon-like peptide-1 agonists, vitamin E, or statins, were not recorded. The probability of missing an AD event in our retrospective cohort is low because of the low rate of patients lost to follow-up.

In conclusion, patients with compensated cirrhosis due to NAFLD present a high risk of hepatic AD and cancer development, indicating that this population is at high risk of severe health issues in a relatively short follow-up period. A simple serum parameter, such as an albumin level below 40g/L, confers a higher risk of presenting AD compared to patients with values above this cut-off point. The presence of previous ischemic heart disease as well as FIB-4 and MELD scores also predict the development of hepatic decompensation. The incidence of ACLF in this population is no different

compared to published data from other etiologies and is predicted by MELD score and albumin levels.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Octavi Bassegoda, Isabel Graupera, Salvador Augustin, Pere Ginès.

Data acquisition: Octavi Bassegoda, Jesús Rivera-Esteban, Isabel Serra, Rosa Morillas, Teresa Broquetas, Mercedes Vergara, Adrià Rodriguez, Carles Aracil, Silvia Virolés, Jose A Carrión, Albert Pardo, Sergio Rodríguez-Tajes, Miquel Serra-Burriel, Juan M Pericàs, Pere Ginès, Salvador Augustin, Isabel Graupera. **Statistical analysis:** Octavi Bassegoda, Isabel Graupera. **Funding acquisition:** Isabel Graupera, Salvador Augustin, Pere Ginès. **Methodology:** Octavi Bassegoda, Jesús Rivera-Esteban, Albert Pardo, Salvador Augustin, Isabel Graupera. **Analysis and interpretation of data:** Octavi Bassegoda, Jesús Rivera-Esteban, Albert Pardo, Salvador Augustin, Isabel Graupera, Pere Ginès. **Writing original draft:** Octavi Bassegoda, Albert Pardo, Salvador Augustin, Isabel Graupera. **Review and editing:** Octavi Bassegoda, Jesús Rivera-Esteban, Isabel Serra, Rosa Morillas, Teresa Broquetas, Mercedes Vergara, Adrià Rodriguez, Carles Aracil, Silvia Virolés, Jose A Carrión, Albert Pardo, Sergio Rodríguez-Tajes, Miquel Serra-Burriel, Juan M Pericàs, Pere Ginès, Salvador Augustin, Isabel Graupera. **Study supervision:** Pere Ginès, Isabel Graupera. All authors reviewed and approved the final manuscript.

FUNDING INFORMATION


Hospital Clínic de Barcelona, “Contractes Clínic de Recerca Emili Letang-Josep Font 2020”; Grant Number: Catalanian Society of Digestology, Grant Number: Instituto Carlos III Rio Hortega (ISCIII); Fellowship Number: CM17/00015; Fundación de Investigación Sanitaria, ISCIII-Subdirección General de Evaluación, and the European Regional Development Fund; Project Numbers: PI18/00862, PI120/00579.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest with respect to this investigation.

ORCID

Octavi Bassegoda  <https://orcid.org/0000-0002-6036-6026>

Jesús Rivera-Esteban  <https://orcid.org/0000-0003-4357-8817>

Mercedes Vergara  <https://orcid.org/0000-0002-6971-8657>

Pere Ginès  <https://orcid.org/0000-0003-4657-4504>

REFERENCES

- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–88. Erratum in: *Lancet*. 2018;392:2170.
- Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AIQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:580–9.e5.
- Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018;155:443–57.e17.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547–54.
- Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1611–25.e12.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217–31.
- Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology*. 2011;54:1208–16.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:389–97.e10.
- Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The natural history of advanced fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis: data from the simtuzumab trials. *Hepatology*. 2019;70:1913–27.
- Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2021;385:1559–69.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–37.e1–9.
- Sundaram V, Jalan R, Shah P, Singal AK, Patel AA, Wu T, et al. Acute on chronic liver failure from nonalcoholic fatty liver disease: a growing and aging cohort with rising mortality. *Hepatology*. 2021;73:1932–44.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69:406–60. Erratum in: *J Hepatol*. 2018;69:1207.
- Solà E, Pose E, Campion D, Piano S, Roux O, Simon-Talero M, et al. Endpoints and design of clinical trials in patients with decompensated cirrhosis: position paper of the LiverHope Consortium. *J Hepatol*. 2021;74:200–19.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328–57.
- Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1717–30.
- Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:141–55.

18. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743–52.
19. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:573–82.
20. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2013;145:375–82.e1–2.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182–236. Erratum in: *J Hepatol.* 2019;70:817.
22. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Wong VW, Romero-Gomez M, Aller-de la Fuente R, et al. ABIDE: an accurate predictive model of liver decompensation in patients with non-alcoholic fatty liver-related cirrhosis. *Hepatology.* 2021;73:2238–50.
23. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the

management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388–402.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Bassegoda O, Rivera-Esteban J, Serra I, Morillas R, Broquetas T, Vergara M, High frequency of acute decompensation and cancer in patients with compensated cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective cohort study. *Hepatol Commun.* 2022;00:1–11. <https://doi.org/10.1002/hep4.2056>

Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease

Octavi Bassegoda,^{*,†,a} Pol Olivas,^{*,†,§,a} Laura Turco,^{||} Mattias Mandorfer,[¶] Miquel Serra-Burriel,[#] Luis Tellez,^{‡,***} Wilhelmus Kwanten,^{‡‡} Alexia Laroyenne,^{§§} Oana Farcau,^{||||} Edilmar Alvarado,^{‡,¶¶} Lucile Moga,^{##} Elise Vuille-Lessard,^{***} Jose Ignacio Fortea,^{‡,‡‡‡} Luis Ibañez,^{‡,§§§} Giulia Tosetti,^{|||||} Thomas Vanwolleghem,^{‡‡} Hélène Larrue,^{§§} Diego Burgos-Santamaría,^{**} Horia Stefanescu,^{||||} Rafael Paternostro,[¶] Annalisa Cippitelli,^{||} Sabela Lens,^{*,‡} Salvador Augustin,^{¶¶¶} Elba Llop,^{‡,###} Wim Laleman,^{****} Jonel Trebicka,^{‡‡‡‡} Johannes Chang,^{§§§§} Helena Masnou,^{‡,|||||} Alexander Zipprich,^{¶¶¶¶} Francesca Miceli,^{||} Georg Semmler,[¶] Xavier Fornis,^{*,‡} Massimo Primignani,^{|||||} Rafael Bañares,^{‡,§§§} Angela Puente,^{‡,‡‡‡} Annalisa Berzigotti,^{***} Pierre Emmanuel Rautou,^{##} Candid Villanueva,^{‡,¶¶} Pere Ginès,^{*,‡} J. C. Garcia-Pagan,^{*,‡,§} Bogdan Procopet,^{||||} Cristophe Bureau,^{§§} Agustin Albillos,^{‡,***} Sven Francque,^{‡‡} Thomas Reiberger,[¶] Filippo Schepis,^{||} Isabel Graupera,^{*,‡} and Virginia Hernandez-Gea^{*,‡,§}

^{*}Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; [†]Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, Spain; [§]Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, Spain; ^{||}Division of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; [¶]Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; [#]Epidemiology, Biostatistics, and Epidemiology Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland; ^{**}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Madrid, Spain; ^{‡‡}Department of Gastroenterology and Hepatology, Antwerp University Hospital, Laboratory of Experimental Medicine and Pediatrics (LEMP), Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ^{§§}Department of Hepato-gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, InSERM U858, University of Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France; ^{||||}Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Octavian fodor", Hepatology Department and "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Romania; ^{¶¶}Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Universitat autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, Spain; ^{##}Service d'Hépatologie, DMU Digest, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, France; ^{***}Hepatology, Inselspital, University Clinic of Visceral Surgery and Medicine (UVCM), University of Bern, Bern, Switzerland; ^{‡‡‡}Gastroenterology and Hepatology Department, University Hospital Marqués de Valdecilla, Health Research Institute Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain; ^{§§§}Servicio de Gastroenterología y hepatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España; ^{|||||}Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS CàGranda Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy; ^{¶¶¶}Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca, Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ^{###}Liver Unit, Hospital U, Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBEREhd, Madrid, Spain; ^{****}Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ^{‡‡‡‡}Translational Hepatology, Department of Internal Medicine I, Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany; ^{§§§§}Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Germany; ^{||||||}Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; and ^{¶¶¶¶}First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany

BACKGROUND & AIMS:

Portal hypertension is the strongest predictor of hepatic decompensation and death in patients with cirrhosis. However, its discriminatory accuracy in patients with nonalcoholic fatty liver

^aAuthors share co-first authorship.

Abbreviations used in this paper: aCLD, advanced chronic liver disease; aHCV, advanced hepatitis C virus; aNAFLD, advanced nonalcoholic fatty liver disease; BMI, body mass index; CTP score, Child-Turcotte-Pugh score; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HE, hepatic encephalopathy; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MELD score, Model for End-Stage Liver Disease score; NAFLD, nonalcoholic fatty liver

disease; NSBB, nonselective beta-blocker; PH, portal hypertension; VH, variceal hemorrhage; WHVP, wedge hepatic vein pressure.

© 2021 by the AGA Institute
1542-3565/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.10.023>

disease (NAFLD) has been challenged because hepatic vein catheterization may not reflect the real portal vein pressure as accurately as in patients with other etiologies. We aimed to evaluate the relationship between hepatic venous pressure gradient (HVPG) and presence of portal hypertension-related decompensation in patients with advanced NAFLD (aNAFLD).

METHODS:

Multicenter cross-sectional study included 548 patients with aNAFLD and 444 with advanced RNA-positive hepatitis C (aHCV) who had detailed portal hypertension evaluation (HVPG measurement, gastroscopy, and abdominal imaging). We examined the relationship between etiology, HVPG, and decompensation by logistic regression models. We also compared the proportions of compensated/decompensated patients at different HVPG levels.

RESULTS:

Both cohorts, aNAFLD and aHCV, had similar baseline age, gender, Child-Pugh score, and Model for End-Stage Liver Disease score. Median HVPG was lower in the aNAFLD cohort (13 vs 15 mmHg) despite similar liver function and higher rates of decompensation in aNAFLD group (32% vs 25%; $P = .019$) than in the aHCV group. For any of the HVPG cutoff analyzed (<10, 10–12, or 12 mmHg) the prevalence of decompensation was higher in the aNAFLD group than in the aHCV group.

CONCLUSIONS:

Patients with aNAFLD have higher prevalence of portal hypertension-related decompensation at any value of HVPG as compared with aHCV patients. Longitudinal studies aiming to identify HVPG thresholds able to predict decompensation and long-term outcomes in aNAFLD population are strongly needed.

Keywords: Portal Hypertension; NAFLD; HVPG; Cirrhosis Decompensation; NASH.

Portal hypertension (PH) is the stronger predictor of complications and death in patients with cirrhosis because hepatic decompensation develops only after a certain degree of PH has been reached. Evaluation of PH is recommended in patients with advanced chronic liver disease to determine the risk of decompensation, prognosis, and to guide management. Hepatic vein catheterization and measurement of hepatic venous pressure gradient (HVPG) are the gold standard technique to measure PH. The prognostic significance of HVPG values and thresholds predicting decompensation has been largely studied. Indeed, clinically significant PH is defined as HVPG ≥ 10 mmHg because patients with cirrhosis do not develop decompensation with HVPG less than 10 mmHg.^{1–5} However, this cutoff was identified by analyzing patients with cirrhosis mainly due to hepatitis C virus (HCV) or alcohol, and no patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were included in those studies.^{3–5}

Because NAFLD is the leading chronic liver disease worldwide, it becomes relevant to elucidate whether the established values preserve its diagnostic accuracy in NAFLD patients.⁶ It has been recently shown that HVPG ≥ 10 mmHg is also able to predict decompensation in NAFLD patients,^{7,8} although its discriminatory accuracy appears to be much lower than the one reported for other etiologies.³ Indeed, in the largest study to date evaluating HVPG in NAFLD patients,⁸ 14% of patients with HVPG <10 mmHg presented PH-related complications: variceal hemorrhage (VH), ascites, and hepatic encephalopathy (HE). Moreover, in patients with decompensated NAFLD cirrhosis, HVPG may not reflect

the real portal vein pressure as accurately as in patients with HCV cirrhosis.⁹ These data suggest that prognostic HVPG thresholds may be different in NAFLD, although more studies are needed.

Our hypothesis is that decompensation in advanced NAFLD (aNAFLD) may appear at lower HVPG values than in other etiologies. To confirm this, we performed an exploratory study aimed to examine the relationships between portal pressure measurements and the presence of hepatic decompensation in patients with aNAFLD and compare them with those observed in patients with advanced chronic liver disease (aCLD) due to advanced hepatitis C virus (aHCV).

Methods

Study Cohort

We performed a multicenter, observational, cross-sectional study in 20 European centers with experience in hepatic hemodynamic procedures. We included all consecutive NAFLD patients evaluated in the participating tertiary centers who underwent liver catheterization from 2014 to 2018. Patients underwent suprahepatic vein catheterization as part of routine clinical care for diagnosis purposes, disease staging, or prognostic evaluation. aCLD was defined either histologically by the presence of stage 3 or 4 fibrosis or clinically by presence of PH (HVPG >5 mmHg). aNAFLD diagnosis was made when (1) presence of steatosis plus advanced fibrosis (F3/F4) according to Nonalcoholic

Steatohepatitis Clinical Research Network score^{10,11} or (2) presence of steatosis on imaging plus HVPG >5 mmHg \pm unequivocal signs of PH¹² in the absence of other etiologic factors. Unequivocal signs of PH were defined as presence of abdominal portosystemic collaterals, esophageal varices, or portal hypertensive bleeding. Patients who presented other concomitant chronic liver disease etiologies were excluded.

As a control group we included a group of patients with virally active (HCV positive viremia) aCLD (aHCV group) and a detailed evaluation of PH. Patients were included before receiving treatment with direct-acting antiviral treatment to avoid the impact of controlling the etiologic factor. Only aHCV patients with PH regardless of the presence of decompensation were included. Spain and Vienna provided the aHCV group, and details of the cohort can be found elsewhere.^{13,14}

All the patients from aNAFLD and aHCV cohorts had PH evaluation (HVPG, imaging, upper endoscopy) within a timeframe of maximum 6 months. Patients with an active or previous history of at-risk alcohol consumption (≥ 140 g/week in women and ≥ 210 g/week in men) were excluded to avoid dual etiologies. Other exclusion criteria were prior liver transplantation, hepatocellular carcinoma (HCC) outside Milan criteria, sustained viral response in patients with aHCV or non-accurate HVPG measurements, ie, occlusive portal vein thrombosis, presence of hepatic vein-to-vein communications that precluded from an adequate occlusion of the hepatic vein during catheterization, large-volume paracentesis performed in the previous 24 hours, HVPG calculated with inferior vena cava, hemodynamic instability, infusion of vasoactive drugs, or any kind of nonselective beta blocker (NSBB) therapy.

Clinical decompensation was defined as previously described including ascites, VH, or HE.³ For the present study, ascites was only considered if it was grade II or III, and HE was considered when it was at least grade 2 according to European Association for the Study of the Liver Guidelines and West Haven classification, respectively.¹⁵ Besides clinical decompensation, we also analyzed the presence of gastroesophageal varices. To avoid the role of subjectivity in interpretation of small varices in the setting of a retrospective study, varices were only considered in the present study when needing treatment, meaning large varices and/or red wall signs (high-risk varices), thereafter called large varices. Patients were considered decompensated when ascites, VH, or HE was present at the time of HVPG or reported previous to HVPG. Because of the cross-sectional design of the study, patients were evaluated at the time of HVPG and not followed up.

Portal Hypertension Evaluation

HVPG was performed by experienced personnel as previously described.¹⁶ Briefly, under fluoroscopy, a 7F

What You Need to Know

Background

HVPG is the strongest predictor of hepatic decompensation and death in cirrhosis. However, its accuracy in NAFLD patients appears to be much lower than the one reported for other etiologies, making its prognostic value a matter of debate.

Findings

For a given liver function, aNAFLD patients have less HVPG than aHCV patients but the rate of decompensation is higher, suggesting that NAFLD patients decompensate at lower HVPG values. Moreover, NAFLD patients may experience decompensation even when HVPG <10 mmHg.

Implications for patient care

Current established HVPG cutoffs do not prognosticate well in patients with NAFLD and may be used cautiously. Our study gives the rationale basis to perform studies aiming to identify HVPG thresholds to predict decompensation and long-term outcomes in advanced NAFLD populations.

catheter was guided into the main right or medium hepatic vein where free hepatic venous pressure and wedge hepatic venous pressure (WHVP) were measured by triplicate. We only considered valid those measurements in which HVPG was calculated by using free hepatic vein pressure, measured at 2 cm from the hepatic vein outlet, and not right atrial or inferior vena cava pressure. All patients had an abdominal imaging technique evaluating PH (splenomegaly, ascites, presence of portocollateral circulation) by ultrasound, computed tomography scan, or magnetic resonance imaging depending on the clinical practice policy of each center. An upper endoscopy evaluating PH signs (gastroesophageal varices) was performed also in all the included patients, and we only considered for the present study large or high-risk varices. Routine laboratory tests including liver enzymes, liver function, serum creatinine, and cell blood counts were obtained, and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores were calculated.

Statistical Analysis

Continuous normally distributed variables are expressed as means (standard deviation), non-normally distributed as medians (interquartile range), and categorical variables are presented as frequencies (percentages). The *t* test, Kruskal-Wallis test, and Fisher exact test were used to compare baseline characteristics. To examine the relationship between etiology, HVPG, and

decompensation, logistic regression models were fitted to each cohort. We also compared the proportions of compensated/decompensated patients at different threshold levels. All tests were 2-sided, and the significance level was established at 5%. Our study adheres to the “Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE)” statement.¹⁷ All analyses and pre-processing were performed with R 3.6.3 (R Core Team (2020); R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Ethical Aspects

The ethics committees of all participating centers approved the retrospective collection and analysis of clinical and hemodynamic data for the current study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results

Patient Selection and Baseline Characteristics

From May 2014 to November 2018, a total of 1212 patients with aNAFLD and aHCV had a complete evaluation of PH including gastroscopy, abdominal imaging, and HVPG in the participating centers and were considered for inclusion. One hundred thirty-seven were excluded because of NSBB treatment at the time of HVPG (78 in the aHCV group and 59 in aNAFLD group). In addition, we excluded 83 patients because of inaccurate HVPG measurement (Supplementary Figure 1). Finally, we included a total of 548 patients with aNAFLD and 444 with aHCV. Diagnosis of aNAFLD was histologic in 418 (76%), and only patients with F3/F4 were included. Three hundred one (72%) presented F4 fibrosis. In 130 patients, histology was not available, and diagnosis of aNAFLD was made in the presence of HVPG ≥ 5 mmHg.¹² Among patients with aHCV (all of whom were HCV RNA positive) diagnosis was histologic in 137 subjects (31%) (111 [81%] had F4 and 26 [19%] had F3 fibrosis) and clinical criteria (HVPG > 5 mmHg) in 307 (69%).

Baseline characteristics of all patients are described in Table 1. Patients included were mainly male (59%) with a median age of 60 years. None of the aNAFLD patients had concomitant alcohol consumption, and only 5 patients (1%) in the aHCV group consumed alcohol (< 140 g/week in women and < 210 g/week in men). As expected, patients with aNAFLD had higher rates of metabolic syndrome (66% vs 8%; $P < .001$), diabetes mellitus (68% vs 18%; $P < .001$), hypercholesterolemia (51% vs 8%; $P < .001$), and arterial hypertension (71% vs 35%; $P < .001$). The aNAFLD patients had a higher body mass index (BMI), and the proportion of obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) was significantly higher in aNAFLD patients (59% vs 25%; $P < .001$).

Both aNAFLD and aHCV patients had similar liver function, with a median CTP score of 5 and a MELD score of 9. However, median HVPG value was significantly lower in patients with aNAFLD compared with aHCV (13 [8–18] vs 15 [11–19] mmHg; $P < .001$).

Clinical Decompensation

The majority of patients included (71%) had compensated aCLD. The number of decompensated patients was higher in the aNAFLD group (32% aNAFLD vs 25% aHCV; $P = .019$), with ascites the most common decompensation (25% aNAFLD vs 18% aHCV; $P = .008$) (Table 2). Rates of HE and VH were similar in patients with aNAFLD compared with aHCV (7% and 5%, $P = NS$; and 10% and 9%, $P = NS$, respectively). Again, the proportion of patients with large varices at gastroscopy was slightly higher in the aNAFLD group (174 [32%] in aNAFLD vs 119 [27%] in aHCV; $P = NS$), without reaching statistical significance.

Afterwards, we analyzed the characteristics of patients with clinical decompensation (173 aNAFLD and 110 aHCV) (Table 3). As in the whole cohort, rates of metabolic syndrome and obesity were significantly higher in patients with aNAFLD. Despite having similar liver function, decompensated patients with aNAFLD had lower HVPG values (17 [13–21] mmHg vs 19 [17–22] mmHg; $P = .001$), and the presence of abdominal portocollateral shunts (unequivocal sign of PH) was more frequent in aNAFLD patients (36% vs 24%; $P = .046$).

Clinical Decompensation According to Classic Hepatic Venous Pressure Gradient Thresholds

Table 4 summarizes the presence of clinical decompensation and PH signs according to HVPG thresholds. Most of the patients in both groups had clinically significant PH (HVPG ≥ 10 mmHg), and ascites was the most common decompensation. As expected, none of the aHCV patients with HVPG < 10 mmHg had decompensation or presented large varices on gastroscopy. Surprisingly, 15 patients (9%) with aNAFLD decompensation had sub-clinical PH (median HVPG, 6.5 mmHg; range, 5.5–9 mmHg), and 6 patients (4%) presented large varices with HVPG values below 10 mmHg.

In a continuous approach, the number of decompensated patients for any given value of HVPG was higher in the aNAFLD group compared with the aHCV group (Figure 1A) and similar for the presence of large varices (Figure 1D).

Afterwards, we evaluated the possible impact of obesity on the prevalence of decompensation. To guarantee that the results observed were not due to the higher prevalence of obese patients in the aNAFLD group, we repeated our analysis excluding obese patients. As in the whole cohort, the number of decompensated patients for any given value of HVPG was

Table 1. Characteristics of All Patients Included in the Study

	All patients (N = 992)	aNAFLD patients (n = 548)	aHCV patients (n = 444)	P value
Age, y	60 (53–68)	62 (56–69)	58 (51–67)	<.001
Sex, female	409 (41)	239 (44)	170 (3)	NS
Obesity	411 (45)	314 (59)	97 (25)	<.001
Overweight	308 (33)	160 (29)	148 (33)	NS
Normal weight	204 (22)	61 (11)	143 (37)	<.001
Arterial hypertension	495 (57)	374 (71)	121 (35)	<.001
Type 2 diabetes mellitus	436 (49)	374 (68)	62 (18)	<.001
Hypertriglyceridemia	171 (21)	156 (31)	15 (5)	<.001
Hypercholesterolemia	288 (34)	262 (51)	26 (8)	<.001
Metabolic syndrome	377 (46)	355 (66)	22 (8)	<.001
Gamma-glutamyl transferase (IU/L)	88 (51–163)	100 (57–184)	76 (47–143)	<.001
Alanine aminotransferase (IU/L)	47 (29–77)	37 (25–52)	69 (40–113)	<.001
Alkaline phosphatase (IU/L)	105 (77–151)	102 (73–143)	112 (82–168)	.002
Creatinine (mg/dL)	0.77 (0.65–0.91)	0.80 (0.65–0.97)	0.74 (0.65–0.85)	<.001
Albumin (g/dL)	3.9 (3.3–4.2)	3.9 (3.3–4.3)	3.8 (3.4–4.2)	NS
INR	1.17 (1.1–1.3)	1.16 (1.1–1.3)	1.18 (1.1–1.3)	.020
Total bilirubin (mg/dL)	0.95 (0.7–1.4)	0.87 (0.6–1.3)	1.1 (0.78–1.58)	<.001
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	108 (74–156)	120 (83–172)	94 (68–128)	<.001
MELD score	9 (8–11)	9 (7–11)	9 (8–11)	NS
Child-Pugh score	5 (5–6)	5 (5–6)	5 (5–6)	NS
Hepatic venous pressure gradient (mmHg)	14 (10–18)	13 (8–18)	15 (11–19)	<.001
Right atrium pressure (mmHg)	6 (4–9)	6 (4–8)	7 (5–9)	<.001
Mean arterial pressure (mmHg)	96 (85–106)	96 (86–107)	96 (85–106)	NS
Histologic diagnosis	555 (56)	418 (76)	137 (31)	<.001

NOTE. Values are number of patients (percentages) or median (interquartile range). Non-normally distributed continuous variables were compared by using Mann-Whitney *U* test. Categorical variables were reported compared with χ^2 test. INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

higher in the aNAFLD group (Supplementary Figure 2), suggesting that NAFLD etiology and not the presence of obesity is associated with higher rate of decompensation. In addition, we stratified our sample on the basis of the presence of obesity (without considering etiology) and repeated the same analysis. We observed no significant differences (Supplementary Figure 3), suggesting that obese and non-obese patients may have similar decompensation prevalence according to HVPG regardless of the etiology.

Another factor that may interfere with HVPG measurements is the presence of hepatocellular carcinoma (HCC). In our cohort 30 patients (5.4%) in the aNAFLD group and 29 (6.5%) in the aHCV group had HCC within Milan criteria. To discard the potential impact of HCC in our results, we repeated the analysis excluding all patients with known HCC (Supplementary Figure 4). Again,

the number of decompensated patients for any given value of HVPG was higher in the aNAFLD group, suggesting that etiology is the main factor responsible for the observed differences.

Analysis of Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients With Hepatic Venous Pressure Gradient <10 mmHg

Because clinical decompensation was observed in aNAFLD patients with HVPG below 10 mmHg and therefore not considered at risk of decompensation following the current guidelines, we evaluated this subgroup of patients closely. When compared with aHCV group (Supplementary Table 1), both groups had similar liver function as assessed by MELD and CTP scores and renal function, but only aNAFLD patients had

Table 2. Clinical Decompensations and Characteristics of the Whole Sample

	All patients (n = 992)	aNAFLD (n = 548)	aHCV (n = 444)	P value
Decompensation ^a	284 (29)	173 (32)	110 (25)	.019
Ascites	216 (22)	136 (25)	79 (18)	.008
Hepatic encephalopathy	65 (7)	41 (7)	24 (5)	.236
Variceal hemorrhage	96 (10)	57 (10)	39 (9)	.454
Splenomegaly	631 (64)	343 (63)	288 (65)	.500
Portosystemic collaterals	198 (20)	127 (23)	71 (16)	.006
Large varices	293 (30)	174 (32)	119 (27)	.103

NOTE. Values are number of patients (percentages). Proportions were compared with χ^2 test.

^aDecompensation is a combined outcome defined by the presence of ascites, hepatic encephalopathy, and/or variceal hemorrhage.

decompensation (13 ascites, 2 HE, and 5 VH). Intriguingly, aHCV patients have higher degree of PH (HVPG 8 [6–9] vs 6 [5–8]; $P < .001$), and conventional PH signs were more frequent in the aHCV group (splenomegaly [54% vs 33%; $P = .007$] and low platelet count [128 vs $164 \times 10^3/\mu\text{L}$; $P = .005$]), but none of them had decompensation.

Afterwards, we focused on the subgroup of 116 aNAFLD patients with HVPG <10 mmHg and compared compensated vs decompensated. Patients with decompensation had similar HVPG values to compensated patients (HVPG 6 mmHg). There were no differences in renal function, and rates of obesity and metabolic syndrome were lower in the decompensated group. However, decompensated aNAFLD patients presented a more advanced liver disease defined by higher MELD score (9 [9–12] vs 7 [6–9], respectively; $P = .001$) and CTP score (6 [6–8] vs 5 [5–5]; $P < .001$), higher rate of portosystemic collaterals (25% vs 5%, respectively; $P = .018$), and lower platelet count (143 vs $170 \times 10^3/\mu\text{L}$; $P = .08$) than compensated aNAFLD (Table 5). Ascites was the most frequent decompensating event (all patients except 2), 5 patients had variceal bleeding, and 3 had HE. Supplementary Table 2 provides individual details of decompensated patients.

Discussion

We analyzed the relationship between HVPG and the presence of decompensation in a large cohort of patients with aNAFLD ($n = 548$) and compared it with a group of patients with aHCV ($n = 444$). We included patients from 20 European centers with proven expertise in hepatic vein catheterization and rigorous pressure measurement protocols. Our results show that NAFLD patients had a

Table 3. Characteristics of All Patients With Clinical Decompensation Categorized According to Etiology

	aNAFLD (n = 173)	aHCV (n = 110)	P value
Obesity	79 (47)	21 (21)	$<.001$
Metabolic syndrome	94 (55)	3 (45)	$<.001$
Type 2 diabetes mellitus	109 (63)	16 (19)	$<.001$
Arterial hypertension	101 (60)	24 (29)	$<.001$
Hypercholesterolemia	72 (44)	3 (4)	$<.001$
Alanine aminotransferase (IU/L)	30 (21–42)	52 (33–79)	$<.001$
Gamma-glutamyl transferase (IU/L)	90 (52–155)	60 (37–111)	.003
Total bilirubin (mg/dL)	1.15 (0.72–1.87)	1.4 (1.1–2.2)	.009
Albumin (g/dL)	3.2 (2.8–3.8)	3.4 (3.1–3.8)	.076
Alkaline phosphatase (IU/L)	120 (83–156)	108 (85–164)	.824
Creatinine (mg/dL)	0.90 (0.7–1.14)	0.74 (0.66–0.90)	.001
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	115 (79–163)	73 (55–107)	$<.001$
MELD score	11 (9–14)	11(9–13)	.989
Child-Pugh score	7 (6–8)	7 (6–8)	.232
Hepatic venous pressure gradient (mmHg)	17 (13–21)	19 (17–22)	.001
Splenomegaly	123 (71)	92 (84)	.019
Spleen size (cm)	14 (13–18)	16 (14–17)	.015
Portosystemic collaterals	62 (36)	26 (24)	.046

NOTE. Values are number of patients (percentages) or median (interquartile range). Non-normally distributed continuous variables were compared by using Mann-Whitney U test. Categorical variables were reported compared with χ^2 test.

INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

higher prevalence of decompensations than aHCV patients despite presenting a similar liver function.

HVPG is the strongest predictor of hepatic decompensation in patients with alcohol and viral-related cirrhosis.¹⁸ Patients with cirrhosis do not develop decompensation with HVPG less than 10 mmHg, as has been extensively demonstrated.^{3–5} However, the reliability of the 10 mmHg cutoff for prognostication and clinical decision making when it comes to NAFLD patients has been recently questioned.^{8,19}

Our study shows that decompensation may arise in aNAFLD despite HVPG <10 mmHg. We found that 15 patients in the aNAFLD group were decompensated, and 6 had high-risk varices with HVPG below 10 mmHg, whereas in agreement with previous studies, none of patients in the aHCV group presented decompensation or

Table 4. Decompensations and Clinical Characteristics According to HVPG Classical Thresholds and Etiology

HVPG threshold	aNAFLD			P value	aHCV			P value
	<10 mmHg	10–12 mmHg	>12 mmHg		<10 mmHg	10–12 mmHg	>12 mmHg	
	n = 166	n = 78	N = 304		n = 57	n = 94	n = 293	
Decompensation ^a	15 (9)	21 (27)	137 (45)	<.001	0	6 (6)	104 (36)	<.001
Ascites	13 (8)	12 (15)	111 (37)	<.001	0	4 (4)	75 (26)	<.001
Hepatic encephalopathy	3 (2)	4 (5)	34 (11)	.001	0	1 (1)	23 (8)	.004
Variceal hemorrhage	5 (3)	8 (10)	44 (15)	.001	0	2 (2)	37 (13)	<.001
Hepatocarcinoma	14 (8)	6 (8)	10 (3)	.037	5 (9)	4 (4)	20 (7)	.475
Splenomegaly	55 (33)	58 (74)	230 (76)	<.001	31 (54)	53 (57)	204 (70)	.013
Portosystemic collaterals	12 (7)	17 (22)	98 (32)	<.001	3 (5)	10 (11)	58 (20)	.007
Large varices	6 (4)	21 (27)	147 (48)	<.001	0	10 (11)	109 (37)	<.001

NOTE. Values are number of patients (percentages). Categorical variables are reported compared with χ^2 test.

HVPG, hepatic venous pressure gradient.

^aDecompensation is a combined outcome defined by the presence of ascites, hepatic encephalopathy, and/or variceal hemorrhage.

high-risk varices with HVPG below 10 mmHg.^{3–5} All pressure tracings of patients who were decompensated with HVPG below 10 mmHg were reviewed individually to ensure an accurate HVPG measurement. Although this subgroup of patients represents only 9% of the population, this finding is clinically relevant because patients thought not to be at risk of decompensation (HVPG <10 mmHg) according to current knowledge in fact decompensate.

As expected, prevalence of decompensation rises in parallel with HVPG increase in the 2 cohorts. However, for any of the HVPG cutoffs analyzed (<10, 10–12, or 12 mmHg) the prevalence of decompensation was higher in the aNAFLD group than in the aHCV group, suggesting that aNAFLD patients may decompensate at lower HVPG values than aHCV.

Interestingly when comparing only decompensated patients, the aNAFLD group had lower HVPG, higher platelet count, and less splenomegaly rates. This suggests that decompensation may occur with less of PH than the HCV group. In addition, those with decompensated aNAFLD had more portosystemic collaterals, a well-known finding that can increase wedge pressure and overestimate portal pressure.^{20–22} Thus, even if HVPG is overestimated in a subgroup of aNAFLD patients, the mean HVPG was still lower than in the aHCV group. This supports the idea that the threshold needed to develop decompensation in NAFLD patients may be lower than in aHCV. A closer look at decompensated aNAFLD patients showed that compared with compensated patients they had worse liver function and higher rate of clinical signs of PH (ascites, portosystemic collaterals, thrombocytopenia, splenomegaly) despite having similar HVPG. These data suggest that decompensated aNAFLD patients had more advanced liver disease and degree of PH than

compensated aNAFLD patients that may not be fully captured by HVPG measurement. It is possible that, as happens in patients with refractory complications of PH,²³ HVPG may underestimate the severity of the actual portal pressure gradient in patients with aNAFLD. Although it should be evaluated in longitudinal prospective studies, our results suggest that classical HVPG cutoffs established in other etiologies may not adequately predict risk of decompensation in patients with aNAFLD.

Our data indicate that at least a subgroup of patients with NAFLD may have increased intrahepatic resistance at the presinusoidal level (portal tracts/venulae) and therefore not well-captured by the WHVP. We can speculate that systemic metabolic derangements associated with NAFLD may damage the liver endothelium in a different way than HCV does. Although this has to be proven, damage of the portal tracts or terminal portal venules due to structural and/or dynamic alterations of liver vasculature during the course of the disease may contribute to presinusoidal PH and hepatic decompensation. Longitudinal studies aimed to evaluate the precise contribution of vascular alterations to the development of PH decompensation are strongly needed.

BMI and obesity have been strongly associated with the risk of clinical decompensation in an independent fashion in patients with aCLD mainly due to alcohol and HCV infection.^{24,25} In our cohort, obesity was most frequently found in patients with lower HVPG values and was not associated with higher prevalence of decompensation. Moreover, differences in decompensation rates were maintained for all HVPG thresholds when all obese patients were excluded from the analysis.

The main strength of our study is the inclusion of a large sample size of aNAFLD patients with a thorough

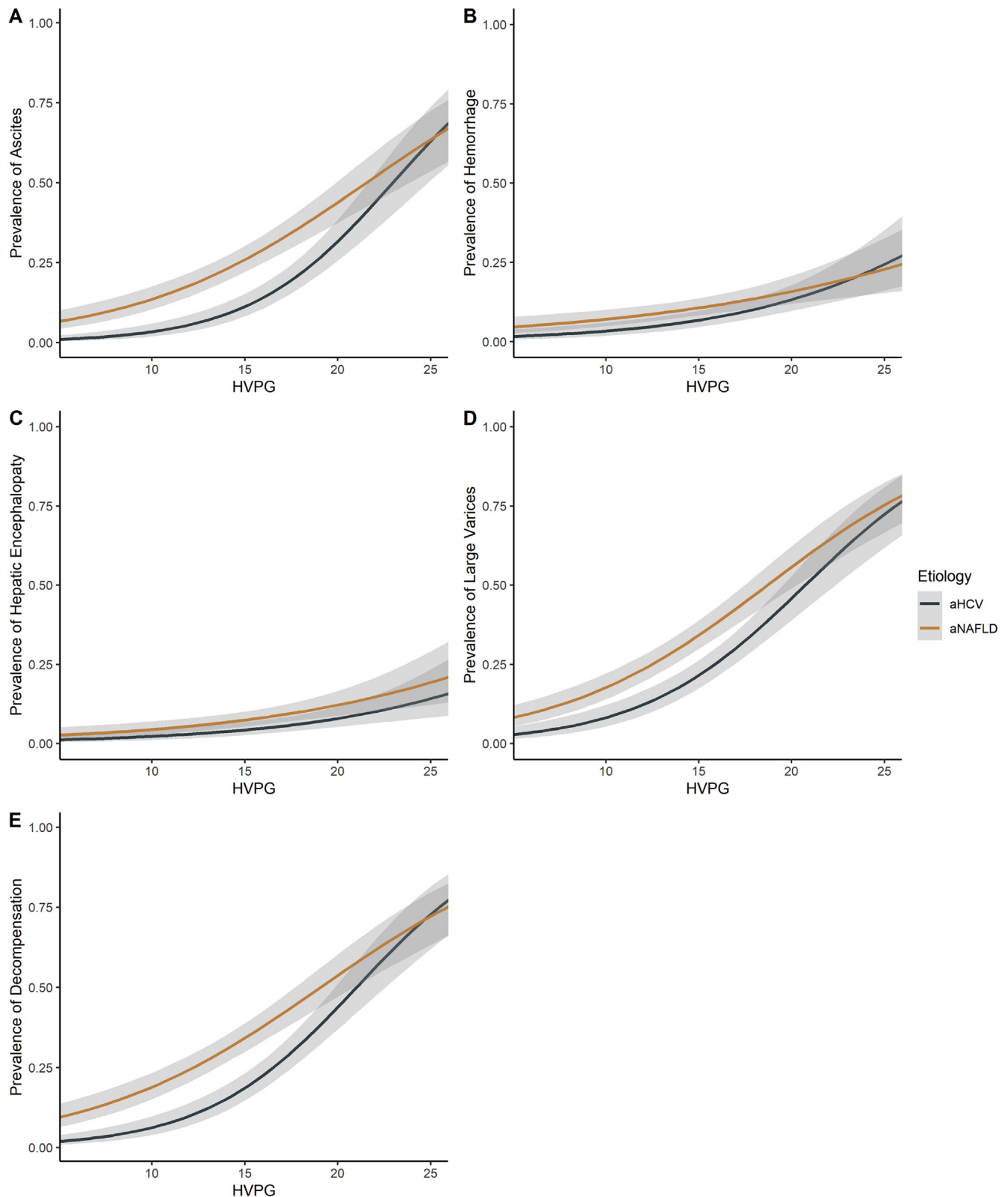


Figure 1. Prevalence of clinical decompensations according to HVPG values categorized by etiology in our sample. (A) Prevalence of ascites; (B) prevalence of hemorrhage; (C) prevalence of hepatic encephalopathy; (D) prevalence of large varices; (E) combined outcome defined as the presence of ascites, hemorrhage, or encephalopathy. HVPG expressed in mmHg and prevalence from 0 to 1. Lines and gray shaded regions around them represent the point estimate and the 95% confidence interval, respectively. aHCV, advanced hepatitis C virus; aNAFLD, advanced nonalcoholic fatty liver disease; HVPG, hepatic venous pressure gradient.

Table 5. Characteristics of aNAFLD patients With HVPG Below 10 mmHg According to the Presence or Absence of Decompensation

	Compensated (n = 151)	Decompensated (n = 15)	P value
Age, y	60 (52–67)	60 (57–71)	.579
Female	67 (44)	10 (67)	.168
Obesity	106 (71)	4 (27)	<.001
Arterial hypertension	113 (77)	7 (47)	.025
Type 2 diabetes mellitus	98 (65)	9 (60)	.924
Hypertriglyceridemia	63 (45)	2 (15)	.048
Hypercholesterolemia	90 (62)	4 (31)	.029
Metabolic syndrome	115 (77)	5 (36)	.002
Gamma-glutamyl transferase (IU/L)	91 (52–194)	90 (55–184)	.947
Alanine aminotransferase (IU/L)	45 (31–64)	34 (22–49)	.088
Creatinine (mg/dL)	0.82 (0.69–0.95)	0.66 (0.58–0.99)	.107
Alkaline phosphatase (IU/L)	82 (64–113)	125 (111–142)	.008
Albumin (g/dL)	4.2 (3.9–4.4)	3.7 (3.0–4.0)	.002
INR	1.1 (1.0–1.11)	1.2 (1.2–1.3)	<.001
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.4–0.9)	0.8 (0.5–0.9)	.384
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	170 (122–226)	143 (102–167)	.084
Child-Pugh score	5 (5–5)	6 (6–8)	<.001
MELD score	7 (6–9)	9 (9–12)	.001
Hepatic venous pressure gradient (mmHg)	6 (5–8)	6 (6–8)	.328
Splenomegaly	48 (32)	7 (44)	.503
Spleen size (cm)	12 (10–14)	12 (11–14)	.697
Portosystemic collaterals	8 (5)	4 (25)	.018
Hepatocellular carcinoma	14 (9)	0	.619

NOTE. Values are number of patients (percentages) or median (interquartile range). Non-normally distributed continuous variables were compared by using Mann-Whitney *U* test. Categorical variables were reported compared with χ^2 test. INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

evaluation of PH in centers of expertise. HVPG reports were carefully evaluated, and we excluded patients with conditions known to influence hepatic pressures.

We recognize limitations of our study, which are mainly related to its observational retrospective design and its cross-sectional evaluation. Inclusion solely of patients with a complete evaluation of PH and mostly from tertiary centers may have contributed to selection bias. Our study may be lacking patients in both groups (aNAFLD and aHVC) without a clinical suspicion of PH and therefore complete evaluation. However, the enrichment of academic centers with specific protocols including routine liver catheterization in the diagnostic workup of patients with aCLD may have ameliorated this limitation. Alcohol use and its effects on PH could have been underestimated because its detection has solely been based on patient reporting. Finally, the cross-sectional nature of our study in the absence of any intervention or longitudinal follow-up only allows for a

descriptive analysis. Therefore, identification of predictive factors responsible for the differences observed is out of the scope of our study. Although aNAFLD patients have a higher prevalence of PH-related complications for any given HVPG value, the retrospective nature of this study and the absence of a clear inflection point in the association between HVPG and decompensation prevalence precluded identification of a reliable threshold able to guide clinical decision making.

In conclusion, our study suggests that patients with aNAFLD present higher rate of PH-related decompensation at any given HVPG value as compared with aHCV patients. Conventional HVPG cutoffs may not identify patients at risk of decompensation in aNAFLD as in aHCV, and the most plausible explanation may be an underestimation of the real portal pressure gradient at least in a subgroup of aNAFLD patients. Our results have important implications for future trial designs and open a window for new studies aiming to identify HVPG

thresholds to predict decompensation and long-term outcomes in aNAFLD populations.

Supplementary Material

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Clinical Gastroenterology and Hepatology* at www.cghjournal.org, and at <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.10.023>.

References

- 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.
- de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop—stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–488.
- Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:923–928.
- Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419–424.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11–20.
- Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, et al. Simtuzumab is ineffective for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018;155:1140–1153.
- Sanyal AJ, Harrison SA, Ratzliff V, et al. The natural history of advanced fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis: data from the simtuzumab trials. *Hepatology* 2019;70:1913–1927.
- Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol* (published online 2020).
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94.
- Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017;37(Suppl 1):85–89.
- Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717–1730.
- Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, et al. Effects of all-oral anti-viral therapy on HVP and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology* 2017;153:1273–1283.e1.
- Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology* 2020;71:1023–1036.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver—EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
- Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. The clinical use of HVP measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:573–582.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344–349.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254–2261.
- Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, et al. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol* 2019;71:823–833.
- Boyer TD, Triger DR, Horisawa M, et al. Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle: comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology* 1977;72(Pt 1):584–589.
- Rector WG, Hoefs JC, Hossack KF, et al. Hepatofugal portal flow in cirrhosis: observations on hepatic hemodynamics and the nature of the arteriportal communications. *Hepatology* 1988;8:16–20.
- Perelló A, Escorsell A, Bru C, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:1393–1397.
- Sourianarayanan A, Talluri J, Humar A, et al. Stage of fibrosis and portal pressure correlation in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:516–523.
- Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:555–561.
- Everhart JE, Lok AS, Kim HY, et al. Weight-related effects on disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Gastroenterology* 2009;137:549–557.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Virginia Hernández-Gea, MD, PhD, Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Catalonia, Spain. e-mail: vihernandez@clinic.cat; fax: +34932271713. Isabel Graupera, MD, PhD, Liver Unit, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Catalonia, Spain. e-mail: igraupe@clinic.cat.

Acknowledgments

Baveno Cooperation Study Group: Jaume Bosch, Cristina Ripoll, Joan Genescà, María Teresa Arias-Loste, Paula Iruzubieta, Fanny Turon, Anna Baiges, Marta Magaz, Valeria Perez-Campuzano, Fabián Betancourt, Jose Ferrusquía-Acosta, Enric Reverter, Susana G. Rodrigues, Andrea de Gottardi, Philip Ferstl, Frank Erhard Uschner, Wenyi Gu, Robert Schierwagen, Stefan Zeuzem, Rosa María Martín-Mateos, Marta López Gómez, J. L. Calleja, Geert Maleux, Iulia Minciuna, Petra Fischer, Vincenzo La Mura, Rosa Morillas, Alba Ardevol, Michael Praktiknjo, Christian Jansen, Christian Strassburg, Jesus Rivera, Emma Vanderschueren, Eveline Claus.

CRedit Authorship Contributions

Octavi Bassegoda (Conceptualization: Equal; Data curation: Equal; Formal analysis: Equal; Methodology: Equal; Writing – original draft: Equal; Writing – review & editing: Equal)

Pol Olivas (Conceptualization: Equal; Data curation: Equal; Formal analysis: Equal; Methodology: Equal; Writing – original draft: Equal; Writing – review & editing: Equal)

Laura Turco (Data curation: Equal)

Mattias Mandorfer (Data curation: Equal)
 Miquel Serra-Burriel (Formal analysis: Equal; Methodology: Equal; Writing – review & editing: Equal)
 Luis Tellez (Data curation: Equal)
 Wilhelmus Kwanten (Data curation: Equal)
 Alexia Laroyenne (Data curation: Equal)
 Oana Farcau (Data curation: Equal)
 Edilmar Alvarado (Data curation: Equal)
 Lucile Moga (Data curation: Equal)
 Elise Vuille-Lessard (Data curation: Equal)
 Jose Ignacio Fortea (Data curation: Equal)
 Luis Ibañez (Data curation: Equal)
 Giulia Tosetti (Data curation: Equal)
 Thomas Vanwollegem (Data curation: Equal)
 Hélène Larrue (Data curation: Equal)
 Diego Burgos-Santamaría (Data curation: Supporting)
 Horia Stefanescu (Data curation: Equal)
 Rafael Paternostro (Data curation: Equal)
 Annalisa Cippitelli (Data curation: Equal)
 Sabela Lens (Data curation: Equal)
 Salvador Agustin (Data curation: Equal)
 Elba LLop (Data curation: Equal)
 Wim Laleman (Data curation: Equal)
 Jonel Trebicka (Data curation: Equal)
 Johannes Chang (Data curation: Equal)
 Helena Masnou (Data curation: Equal)
 Alexander Zipprich (Data curation: Equal)
 Francesca Miceli (Data curation: Equal)
 George Semmler (Data curation: Equal)
 Xavier Forn (Writing – review & editing: Equal)
 Massimo Primignani (Data curation: Equal)
 Rafael Bañares (Data curation: Equal)

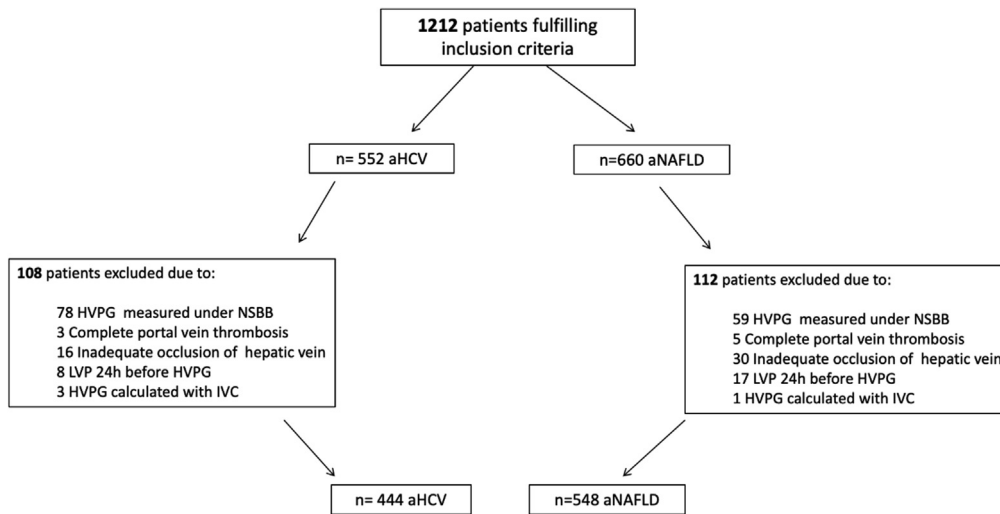
Angela Puente (Data curation: Equal)
 Annalisa Berzigotti (Data curation: Equal)
 Pierre Emmanuel Rautou (Data curation: Equal)
 Candid Villanueva (Data curation: Equal)
 Pere Ginès (Writing – review & editing: Equal)
 Juan Carlos Garcia-Pagan (Writing – review & editing: Equal)
 Bogdan Procopet (Data curation: Equal)
 Christophe Bureau (Data curation: Equal)
 Agustin Albillos (Data curation: Equal)
 Sven Francque (Data curation: Equal)
 Thomas Reiberger (Data curation: Equal)
 Filippo Schepis (Data curation: Equal)
 Isabel Graupera (Conceptualization: Lead; Formal analysis: Lead; Funding acquisition: Lead; Methodology: Lead; Writing – original draft: Lead; Writing – review & editing: Lead)
 Virginia Hernández-Gea, MD, PhD (Conceptualization: Lead; Formal analysis: Lead; Funding acquisition: Lead; Methodology: Lead; Supervision: Lead; Writing – original draft: Lead; Writing – review & editing: Lead)

Conflicts of interest

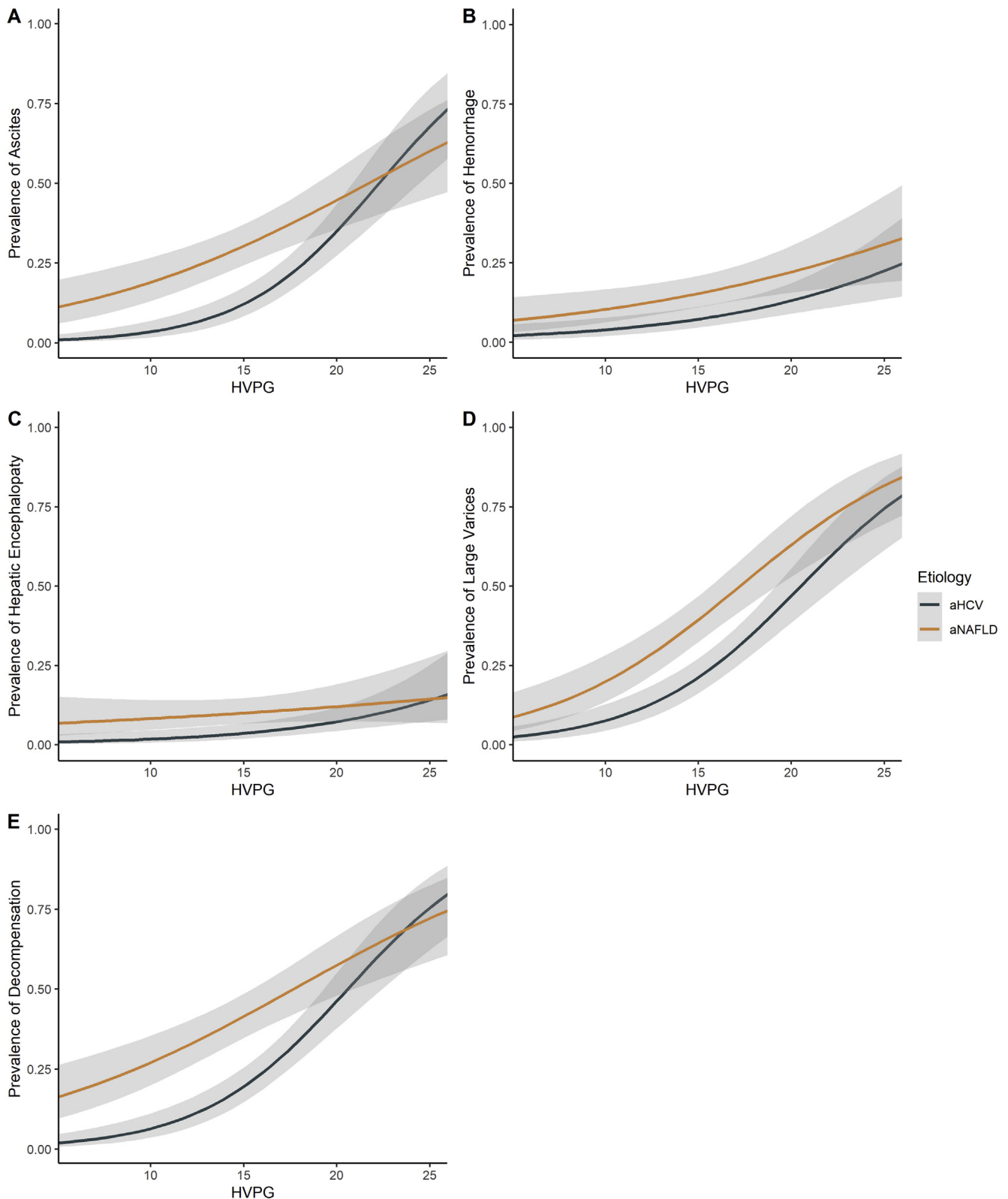
The authors disclose no conflicts.

Funding

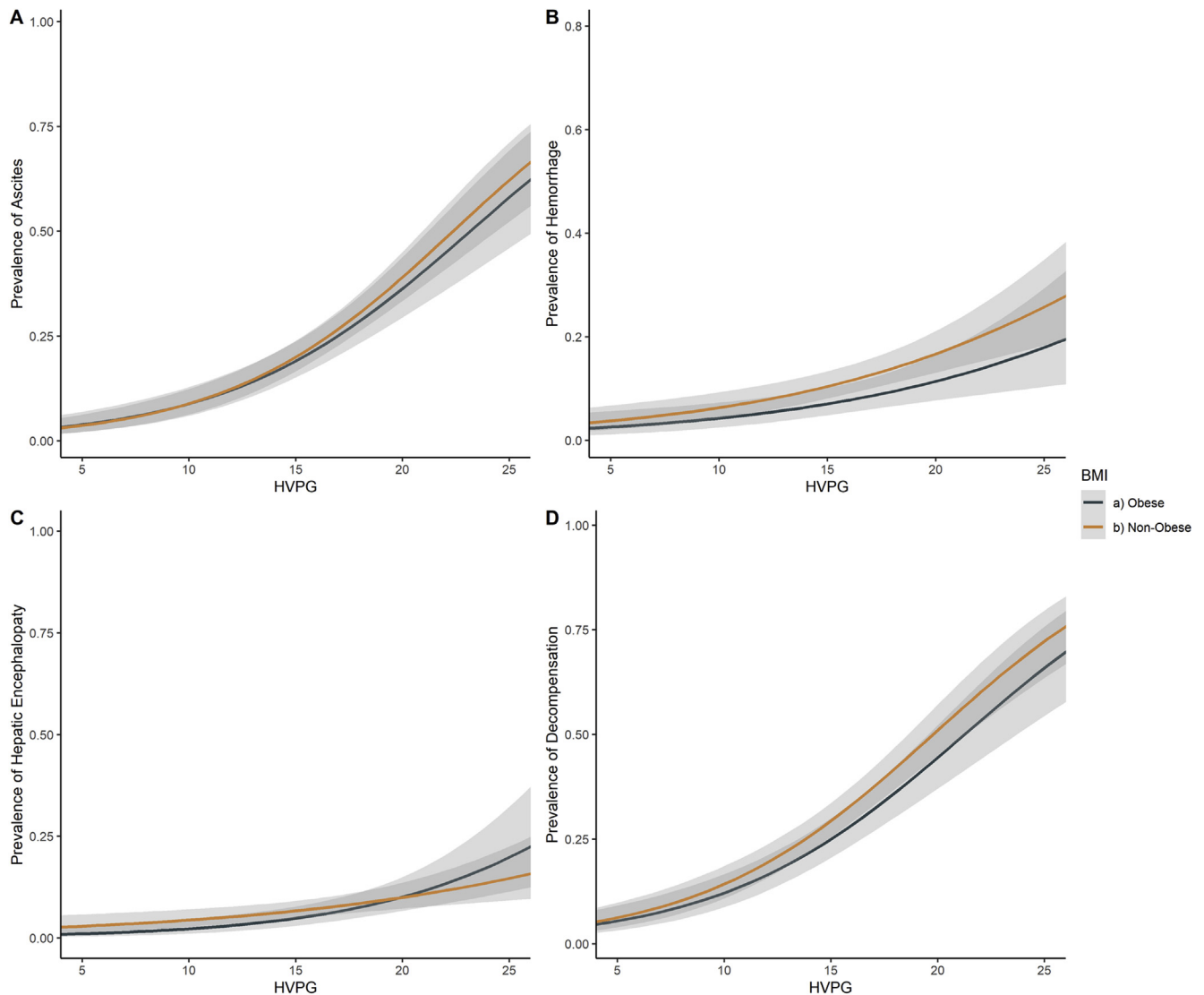
VHG is funded by Instituto de Salud Carlos III FIS PI20/0056, Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR-SGR2017-517), a grant from Generalitat de Catalunya, Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), funded by Instituto de Salud Carlos III. IG is funded by Instituto de Salud Carlos III PI18/00862. OB and PO have been funded by Contractes Clínic de Recerca “Emili Letang-Josep Font” 2020, granted by Hospital Clínic de Barcelona.



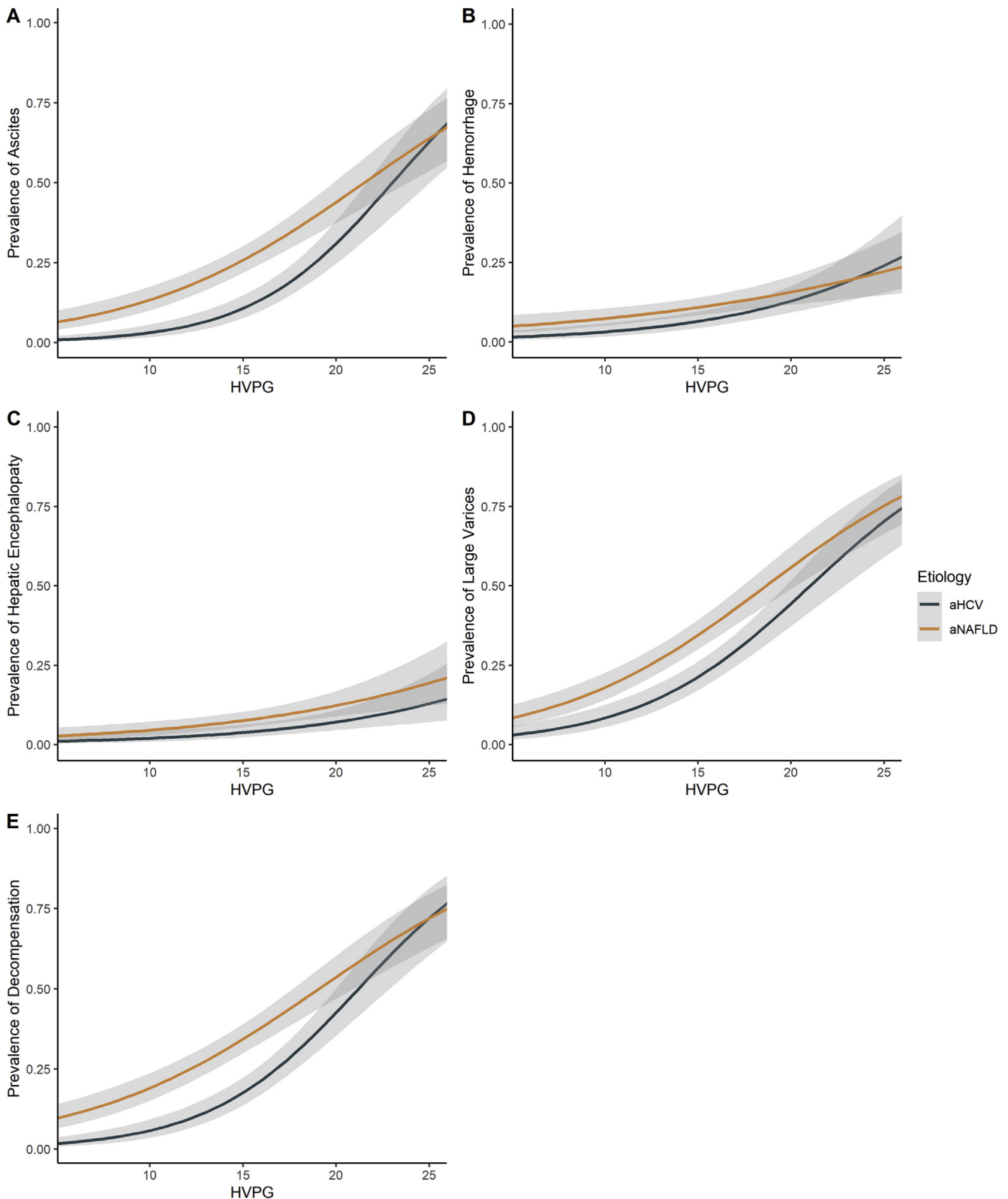
Supplementary Figure 1. Flow chart of patients included in the study. aHCV, advanced hepatitis C virus infection; aNAFLD, advanced nonalcoholic fatty liver disease; HVPG, hepatic venous pressure gradient; IVC, inferior vena cava; LVP, large volume paracentesis; NSBB, nonselective beta blockers.



Supplementary Figure 2. Prevalence of liver clinical decompensations according to HVPG values categorized by etiology and excluding obese patients from the analysis. (A) Prevalence of ascites; (B) prevalence of hemorrhage; (C) prevalence of hepatic encephalopathy; (D) prevalence of large varices; (E) combined outcome defined as the presence of ascites, hemorrhage, or encephalopathy. HVPG expressed in mmHg and prevalence from 0 to 1. Lines and gray shaded regions around them represent the point estimate and the 95% confidence interval, respectively. aHCV, advanced hepatitis C virus infection; aNAFLD, advanced nonalcoholic fatty liver disease; HVPG, hepatic venous pressure gradient.



Supplementary Figure 3. Prevalence of liver clinical decompensations according to HVPG values categorized by presence of obesity in our sample (regardless of the etiology). (A) Prevalence of ascites; (B) prevalence of hemorrhage; (C) prevalence of hepatic encephalopathy; (D) combined outcome defined as presence of ascites, hemorrhage, or encephalopathy. HVPG expressed in mmHg and prevalence from 0 to 1. Lines and gray shaded regions around them represent the point estimate and the 95% confidence interval, respectively. HVPG, hepatic venous pressure gradient.



Supplementary Figure 4. Prevalence of liver clinical decompensations according to HVPG values categorized by etiology and excluding patients with diagnosis of hepatocellular carcinoma from the analysis. (A) Prevalence of ascites; (B) prevalence of hemorrhage; (C) prevalence of hepatic encephalopathy; (D) prevalence of large varices; (E) combined outcome defined as presence of ascites, hemorrhage, or encephalopathy. HVPG expressed in mmHg and prevalence from 0 to 1. Lines and gray shaded regions around them represent the point estimate and the 95% confidence interval, respectively. aHCV, advanced hepatitis C virus infection; aNAFLD, advanced nonalcoholic fatty liver disease; HVPG, hepatic venous pressure gradient.

Supplementary Table 1. Characteristics of Patients With HVPG Below 10 mmHg Categorized by Etiology

	aNAFLD (n = 166)	aHCV (n = 57)	P value
Obesity	110 (67)	5 (15)	<.001
Metabolic syndrome	120 (74)	5 (20)	<.001
Type 2 diabetes mellitus	107 (65)	8 (22)	<.001
Arterial hypertension	120 (74)	13 (35)	<.001
Hypercholesterolemia	94 (60)	3 (8)	<.001
Alanine aminotransferase (IU/L)	43 (31–62)	90 (44–125)	<.001
Gamma-glutamyl transferase (IU/L)	90 (53–194)	65 (42–134)	.029
Alkaline phosphatase (IU/L)	85 (64–117)	105 (79–175)	.004
Creatinine (mg/dL)	0.81 (0.68–0.95)	0.79 (0.69–0.89)	.480
Platelets ($\text{cells} \times 10 \text{ mm}^3$)	164 (119–222)	128 (101–178)	.005
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.4–0.9)	0.9 (0.6–1.2)	.001
Albumin (g/dL)	4.2 (3.8–4.4)	4.2 (3.9–4.3)	.888
MELD score	7 (6–9)	8 (7–9)	.109
Child-Pugh score	5 (5–5)	5 (5–5)	.119
Hepatic venous pressure gradient (mmHg)	6 (5–8)	8 (6–9)	<.001
Splenomegaly	55 (33)	31 (54)	.007
Spleen size (cm)	12 (10–14)	14 (12–15)	.010
Portosystemic collaterals	12 (7)	3 (5)	.765

NOTE. Values are number of patients (percentages) or median (interquartile range). Non-normally distributed continuous variables were compared by using Mann-Whitney *U* test. Categorical variables were reported compared with χ^2 test.
 INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

Supplementary Table 2. Decompensation Characteristics in <10 mmHg NAFLD Patients

Patients	Ascites		Hepatic encephalopathy Y/N (grade)	Variceal bleeding (Y/N)	Large varices (Y/N)	Non-occlusive SVT (Y/N)	Portosystemic collaterals (Y/N)	Splénomegaly (Y/N)
	Clinical ascites (Y/N)	Refractory ascites (Y/N)						
1	Yes	No	No	No	No	No	No	No
2	Yes	No	No	No	No	No	No	NA
3	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes
4	Yes	Yes	Yes (2)	No	No	No	Yes	Yes
5	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No
6	Yes	No	Yes (2)	No	No	No	No	No
7	Yes	No	No	No	No	No	No	No
8	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes
9	No	No	Yes (3)	Yes	Yes	Yes	No	Yes
10	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes
11	Yes	No	No	No	No	No	No	No
12	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes
13	Yes	No	No	No	No	No	No	No
14	No	No	No	Yes	Yes	No	NA	No
15	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; SVT, splanchnic venous thrombosis.

DISCUSSIÓ

La MFGNA és una entitat cada cop més prevalent pel que està previst que la malaltia hepàtica avançada o cirrosi per MFGNA sigui una de les principals causes d'hepatopatia terminal al nostre medi en els propers anys³⁰. El coneixement del que disposem actualment sobre la MFGNA és abundant respecte les fases primerenques de la malaltia però escàs i de pitjor qualitat un cop s'ha establert la cirrosi. Els malalts amb MFGNA presenten comorbiditats metabòliques incrementen el risc d'esdeveniments cardiovasculars i de càncer^{26,41}. Els factors metabòlics s'han associat alhora a un increment del risc de fibrosi. Per tant, creiem que donada l'alta càrrega metabòlica que presenten aquests malalts podrien patir una alta incidència d'esdeveniments de descompensació hepàtica, càncer hepàtic i extrahepàtic. Alhora, la utilitat del GPVH, un dels estimadors més precisos de descompensació i mortalitat dels pacients amb cirrosi, no s'ha avaluat suficient en la MFGNA. Hi ha dades que indiquen que, com a mínim en una part significativa dels pacients, el GPVH podria no ser un bon predictor de descompensació. Per tal de donar resposta a aquestes qüestions hem dissenyat dos estudis que conformen aquesta tesi doctoral.

Primer estudi: High frequency of acute decompensation and cancer in patients with compensated cirrhosis due to non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective cohort study

Descompensacions agudes i càncer

En el primer estudi s'analitza una cohort recent de 449 malalts amb cirrosi compensada per MFGNA diagnosticats en nou hospitals de diferents nivells de complexitat a Catalunya. Tots els malalts inicien el seguiment en cada centre en el moment d'entrada a l'estudi, és a dir, quan es diagnostica la cirrosi compensada i les variables que s'utilitzen en els models pronòstics es mesuren al moment de l'inici del seguiment. Tot i ser un estudi retrospectiu, el seguiment dels pacients en els 9 centres seleccionats es duu a terme segons les guies de pràctica clínica, pel que es tracta d'una cohort uniforme en el seu seguiment i que reflexa la pràctica clínica real. La troballa més rellevant de la nostra cohort és l'alta

incidència de descompensació aguda que és del 28% durant una mediana de seguiment de 39 mesos (IQR 22-66). Això contrasta amb el coneixement generat prèviament a la literatura on la incidència era menor. La incidència de descompensació en els malalts amb cirrosi compensada es de l'ordre d'un 5% anual^{40,46,47}. Els estudis retrospectius que han analitzat la història natural de la cirrosi per MFGNA estimaven una incidència de descompensació al voltant del 20%^{39,48}. De fet, l'estudi més recent i de major qualitat estadística estimava una incidència de descompensació dels pacients amb cirrosi per MFGNA d'un 10% amb un seguiment prospectiu de 4 anys²⁶. En tots aquests estudis tots els malalts disposaven d'una biòpsia hepàtica que confirmava el diagnòstic de cirrosi hepàtica, cosa que no es duu a terme en la pràctica clínica habitual. De fet, en la nostra cohort només un 39% dels pacients disposaven de biòpsia. En pràctica clínica habitual el diagnòstic de cirrosi es duu a terme mitjançant una combinació de dades clíniques, analítiques i per imatge. De fet, gran part dels assajos clínics que inclouen malalts amb cirrosi no solen requerir una biòpsia hepàtica com a criteri d'inclusió a l'estudi⁴⁹. Pensem que una de les limitacions dels estudis previs és que inclouen una població molt seleccionada: tots inclouen només malalts biopsiats i amb bona funció hepàtica. Això, pensem, condueix a la selecció d'una població en una fase molt precoç de la malaltia. De fet, en un estudi pronòstic que incloïa malalts amb cirrosi per MFGNA en que els investigadors eren més laxos a l'hora d'incloure malalts amb pitjor funció hepàtica, la incidència de descompensació era més propera a la que hem observat nosaltres: 27% amb un seguiment de 5.6 anys (rang 2.4-14.1)⁵⁰. Pensem, doncs, que una de les fortaleses del nostre anàlisi és que la nostra cohort inclou malalts més representatius de la població que es segueix a les consultes d'hepatologia amb cirrosi per MFGNA i que, donat que és una malaltia silenciosa quan es fa el diagnòstic el pacient ja es troba en fase avançada i s'associa a mitjà termini amb el desenvolupament de descompensacions agudes de la cirrosi.

Altres troballes interessants del nostre estudi són l'alta incidència d'hepatocarcinoma d'una banda i, d'altra, el desenvolupament de càncer extrahepàtic. El càncer extrahepàtic més freqüent a la nostra cohort era el càncer de colon. Conjuntament, l'hepatocarcinoma i el càncer extrahepàtic tenien una incidència del 18% durant el temps de seguiment de la cohort, posant de manifest que aquests malalts estan exposats a problemes de salut greus en un termini de

temps relativament curt. Se sap que l'obesitat és un factor de risc molt rellevant per desenvolupar càncer³⁸. També sabem que el càncer és una de les causes de mort més freqüents en pacients amb MFGNA, molt més freqüent que les complicacions hepàtiques⁴¹ en fases de pre-cirrosi. Un estudi recent indica que el risc de patir càncer en malalts amb MFGNA es duplica respecte una població control obesa sense MFGNA⁴¹. Hi ha escassa evidència pel que fa a la relació de l'estadi de fibrosi amb la incidència de càncer extrahepàtic i, concretament, la incidència de càncer extrahepàtic en els malalts amb cirrosi per MFGNA s'ha estudiat poc⁵¹. El nostre estudi posa de manifest que en els malalts amb cirrosi per MFGNA no només són rellevants els esdeveniments hepàtics sinó que també tenen un impacte significatiu els esdeveniments extrahepàtics i que, per tant, aquests pacients amb MFGNA en fases avançades es podrien beneficiar d'un seguiment estret i de vigilància majors del que estem fent fins ara. Cal però fer estudis prospectius per avaluar si una vigilància preventiva és útil i cost-eficaç en aquests pacients.

Factors de risc de progressió

Un dels objectius de la nostra tesi és identificar quins són els factors de risc de descompensació de la cirrosi d'aquests pacients compensats. L'elevada incidència de descompensacions agudes ens ha permès dur a terme un anàlisi de variables pronòstiques que no és viable estadísticament en altres estudis amb menor incidència. De totes les variables analitzades els paràmetres de funció hepàtica i fibrosi com l'albumina, el MELD *score* i el FIB-4 *score* són les que s'associen de forma independent amb un major risc de descompensació. De fet, un simple paràmetre, com l'albumina sèrica al diagnòstic té una bona capacitat predictora de descompensació. En la nostra cohort el punt de tall que discriminava millor als pacients que s'acabarien descompensant era 40 g/L, lluny del punt de tall de discriminació que estableix el Child Pugh Score de 35 g/L (veure *Figure 2* de l'article). De fet, cada caiguda de 1 g/L d'albumina sèrica conferia un increment de risc de descompensació del 10%. Creiem que la simplicitat d'aquest paràmetre podria ser especialment útil a la pràctica clínica habitual per tal de fer un seguiment més estret al grup de malalts amb un major risc de descompensació.

Una de les nostres hipòtesis era que els factors de risc metabòlics s'associarien de forma independent a un major risc de presentar descompensació de la cirrosi. No

s'ha trobat cap associació entre els factors de risc metabòlics i un augment de risc de descompensació hepàtica. Creiem que la manca d'associació entre aquests factors i les descompensacions en la nostra població es deu a l'alta prevalença d'aquestes característiques en la nostra cohort: un 76% dels malalts són diabètics, un 73% són hipertensos i un 94% obesos o amb sobrepès. Seria interessant analitzar si el grau de control sobre les comorbiditats metabòliques té un impacte sobre el risc de descompensació però el disseny de l'estudi i les dades de què disposem ens impedeixen respondre a aquesta qüestió.

Tot i així, una troballa molt rellevant és que la presència de cardiopatia isquèmica al diagnòstic de la cirrosi s'associava de forma independent a un major risc de descompensació hepàtica. De fet, la presència de cardiopatia isquèmica doblava el risc de descompensació durant el seguiment. La cardiopatia isquèmica tradueix la presència de malaltia arterioescleròtica avançada i, per tant, un pitjor perfil metabòlic global i més avançat dins del que s'emmarca la MFGNA. La possibilitat de que aquestes alteracions vasculars sistèmiques que promouen els esdeveniments cardiovasculars puguin traduir també que hi hagi alteracions vasculars esplànquiques i intrahepàtiques que afavoreixin la descompensació en aquests malalts és un hipòtesi que caldrà dilucidar en estudis prospectius però que és plausible. Sabem que el dany endotelial i les alteracions vasculars arterials i venoses en la cirrosi són un element clau en la progressió de la malaltia cap a la descompensació⁵². En tot cas, el nostre estudi demostra per primera vegada que un factor de risc de tipus metabòlic s'associa de forma independent amb un major risc de descompensació hepàtica en els pacients amb cirrosi per MFGNA.

Limitacions

Tot i que amb el present estudi hem aconseguit dilucidar una mica més la història natural dels pacients amb cirrosi per MFGNA, som conscients que l'estudi té una sèrie de limitacions que creiem que val la pena remarcar i tenir en compte, sobre tot a l'hora de dissenyar futurs estudis. En primer lloc l'estudi té un disseny retrospectiu que el dota d'una capacitat d'inferència causal inferior que un estudi de cohorts prospectives. D'una altra banda hem vist que els malalts es reclutaven des del 2009 fins el 2018. Tot i així, el temps en que s'han trobat en seguiment actiu des del diagnòstic ha estat relativament curt per una malaltia com és la cirrosi que té un temps de latència fins a la descompensació més aviat llarg. Tot i

així, el nombre d'esdeveniments ha estat significatiu, com ja hem subratllat. Això es pot atribuir en part a que dos terços de la nostra cohort presentava signes d'hipertensió portal al diagnòstic i sabem que la presència d'hipertensió portal és un dels factors claus en la progressió cap a la descompensació. Com hem dit, la cirrosi és una malaltia indolent que no disposa de cap programa de cribatge en la població general pel que el diagnòstic es sol fer sovint quan els malalts consulten per la primera descompensació. De fet vàrem haver d'excloure 84 pacients de l'estudi per estar ja descompensats al diagnòstic. Els que es diagnostiquen de forma compensada sol ser per una alteració analítica o una alteració en alguna prova d'imatge que sovint tenen a veure amb el desenvolupament d'hipertensió portal com plaquetopènia o esplenomegàlia. Per tant, no és infreqüent que els malalts ja presentin signes d'hipertensió portal al diagnòstic de la cirrosi i, per tant, creiem que la nostra cohort és representativa de la població general que se segueix a les consultes d'hepatologia.

Donat el caràcter retrospectiu de l'estudi existeixen variables que no s'han registrat i que podrien associar-se a l'esdeveniment principal com ara el tractament amb bloquejadors beta no selectius, anàlegs de GLP-1 o estatines. Aquestes variables podrien exercir de factors confusors. Un altra aspecte important que pot impactar en el risc de descompensació i que no hem pogut avaluar amb detall és la consum lleu d'alcohol. Sabem que el consum d'alcohol té rellevància per la seva associació a la descompensació i pel seu efecte sobre la hipertensió portal, però donada la naturalesa retrospectiva de l'estudi no s'ha registrat de manera objectiva sinó que la informació que tenim està basada en el que reportaven els malalts sense utilitzar-se un qüestionari estructurat. Per tant no podem esclarir si petites quantitats de consum d'alcohol (menors al que considerem consum de risc) poden impactar en la història natural de la MFGNA.

Perspectives

Aquest estudi aporta llum nova sobre un tema poc estudiat com és la MFGNA en fase de cirrosi en la pràctica clínica habitual. Creiem que encara existeixen grans mancances sobre el coneixement d'aquesta malaltia de prevalença creixent. Entre altres, ens preguntem quin és l'impacte de les teràpies que incideixen en el metabolisme com ara la cirurgia bariàtrica o els nous tractaments per l'obesitat i la diabetis com els anàlegs de GLP-1 sobre els esdeveniments hepàtics. Serà

interessant veure quin paper juguen els factors de risc metabòlics en la descompensació en estudis prospectius i si optimitzant el control metabòlic aconseguim frenar la descompensació o si per contra, en la fase de cirrosi avançada on l'esteatosi en molts casos és inexistent, altres factors són els principals causants de descompensació. Tenint en compte les mancances de l'actual treball, hem dissenyat un nou estudi de caràcter prospectiu que analitzarà amb major granularitat i amb registres periòdics la incidència de descompensació i altres esdeveniments en els pacients amb cirrosi compensada per MFGNA.

Segon estudi: Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease

Amb el segon estudi vam voler avaluar quina era la relació entre els valors de GPVH i la presència de descompensació en la MFGNA i si el GPVH mantenia el mateix valor pronòstic que en les altres etiologies de la cirrosi. Com hem comentat, el coneixement sobre el paper pronòstic del GPVH i el risc de descompensació s'ha generat estudiant cohorts de pacients amb cirrosi de causa alcohòlica o per VHC. S'ha establert que el GPVH és el factor pronòstic de descompensació i mort més rellevant a la cirrosi doncs estima de forma molt precisa el grau d'hipertensió portal³⁴. Té aplicacions diagnòstiques, pronòstiques i valora també la resposta als tractaments dirigits a disminuir la hipertensió portal. Tot i així, no se sap si totes aquestes aplicacions es poden traslladar a la cirrosi per MFGNA. De fet, aquest segon estudi neix després de publicar-se un estudi previ del nostre centre on vàrem observar que la correlació entre el GPVH i la PP mesurada de forma directa no era tant bona en els pacients amb MFGNA com en pacients amb cirrosi per VHC i que per tant el GPVH podria no ser tan acurat a l'hora d'estimar la pressió portal en els pacients amb MFGNA⁴⁵. Aquesta observació suggeria que els punts de tall clàssics establerts per definir el risc de descompensació de la cirrosi podrien no ser aplicables als pacients amb cirrosi per MFGNA^{39,45}. La nostra hipòtesi és que en els malalts amb cirrosi per MFGNA la descompensació podria aparèixer a valors inferiors de GPVH. Per tant, i donat que la cirrosi per MFGNA és un fenomen en creixement interessa conèixer el patró hemodinàmic hepàtic que presenten aquests malalts.

Prevalença de descompensació i GPVH

El segon estudi d'aquesta tesi doctoral és un estudi multicèntric europeu incloent un total de 992 malalts amb cirrosi: 548 amb cirrosi per MFGNA i 444 amb cirrosi per VHC. Es una estudi transversal on s'investigava l'associació entre el GPVH i la presència de descompensació hepàtica. Ambdues poblacions presentaven una funció hepàtica conservada sense haver-hi diferències significatives entre les dues cohorts. Vam analitzar la prevalença de descompensació en funció de l'increment de GPVH i vam observar que la prevalença de descompensació en la MFGNA augmenta a mesura que s'incrementa el GPVH tal i com s'ha descrit prèviament a les altres etiologies. Tot i així, vam trobar diferències molt rellevants pel que fa al coneixement previ.

La primera troballa rellevant és que els malalts amb cirrosi per MFGNA presentaven una mediana de GPVH significativament menor que els pacients amb cirrosi per VHC: 13 mmHg en el grup de MFGNA i 15 mmHg en el de VHC. La segona troballa és que els malalts amb MFGNA, tot i tenir de mediana valors de GPVH inferiors, presentaven una prevalença de descompensació superior als malalts amb cirrosi per VHC: 32% i 25%, respectivament. Conjuntament, els malalts amb MFGNA estaven més descompensats tot i tenir valors medians de GPVH inferiors als pacients amb cirrosi per VHC. Una possible explicació seria que la població amb MFGNA descompensada presentés pitjor funció hepàtica que la de VHC i que fos una cohort més avançada i descompensada. Analitzant de forma separada només els malalts descompensats dels dos grups, vam confirmar però que els pacients amb MFGNA continuaven presentant uns valors inferiors de GPVH comparat amb els pacients amb VHC (17 mmHg vs 19 mmHg) tenint una funció hepàtica similar ambdós grups. De fet, la prevalença de descompensació era superior en els pacients amb MFGNA a qualsevol punt de l'espectre de valors de GPVH (veure figura 1) si s'analitzava d'una forma continua.

Punts de tall de GPVH

Un altre aspecte que crida l'atenció del nostre anàlisi i que queda representat a la Figura 1 del manuscrit és que els malalts amb MFGNA presenten un increment lineal del risc de descompensació en funció dels valors de GPVH mentre que els pacients de la cohort VHC comencen a incrementar el risc a partir del valor clàssic

de 10 mmHg. Per aprofundir en l'aplicabilitat dels punts de tall clàssics en la població MFGNA, vam analitzar les prevalences de descompensacions agrupant els malalts segons aquests punts de tall clàssics de GPVH (taula 4 del manuscrit). En tots els punts de tall la prevalença de descompensació i presència de varius esofàgiques era superior en el grup de MFGNA. Curiosament, vam identificar que fins a un 9% dels pacients amb cirrosi per MFGNA presentaven descompensació hepàtica a un valor de GPVH inferior a 10 mmHg, respecte a cap malalt en el grup de cirrosi per VHC com era esperable en relació al publicat en la literatura fins el moment⁴³. Ni la presència d'obesitat ni la presència d'hepatocarcinoma modificaven aquestes troballes.

Per aprofundir en l'anàlisi ens vam centrar amb la cohort de MFGNA. De la cohort MFGNA, si comparàvem compensats amb descompensats veiem que aquests darrers presenten pitjor funció hepàtica i més complicacions associades a la hipertensió portal (com ara ascites, colaterals portosistèmiques, trombopènia i esplenomegàlia) tot i tenir valors medians similars de GPVH que els compensats. Aquesta troballa va ser molt significativa. Això ens suggeria que el GPVH podria no capturar bé el grau d'hipertensió portal real d'alguns d'aquests malalts i que la descompensació podria aparèixer a valors més baixos de GPVH del que estava prèviament descrit. Això podria ser degut, en alguns malalts, a una infraestimació de la pressió portal real del GPVH. Aquest fet també es va suggerir en l'estudi, mencionat prèviament, realitzat sobre població avançada amb MFGNA on es detectava que el GPVH no era un bon estimador de la PP mesurada directament⁴⁵. En aquell estudi el que es va detectar era que el GPVH infraestimava la pressió portal. Aquestes troballes, en conjunt, suggereixen que a la MFGNA podria existir un component d'hipertensió portal de caràcter presinusoidal d'una forma semblant al que s'observa en les malalties colestàsiques. Seria possible que en la MFGNA, donades les seves comorbiditats metabòliques, es produeixi dany de l'endoteli vascular hepàtic de forma diferent al dany que s'observa en les altres causes de cirrosi, en aquest cas el VHC. Aquest dany crònic podria afectar, com a mínim a una proporció de malalts, a nivell presinusoidal incrementant les resistències intrahepàtiques. Aquesta lesió podria ser de caràcter estructural o bé dinàmic. Aquesta hipòtesi, però, no es pot demostrar amb les dades de què disposem amb el nostre estudi.

Limitacions

La principal limitació de l'estudi és el disseny descriptiu, transversal i retrospectiu. Tot i això l'estudi inclou una cohort gran de malalts amb MFGNA i VHC, tots ells amb un estudi de la hipertensió portal exhaustiu. Tots els anàlisi s'han dut a terme en centres acadèmics amb àmplia experiència en procediments hemodinàmics hepàtics el que assegura la fiabilitat de les mesures realitzades. Amb aquest disseny transversal i retrospectiu hem pogut descriure l'associació entre els diferents punts de tall i la presència de descompensació però per poder establir els millors punts de tall que prediguin la descompensació requerirem estudis longitudinals.

Perspectives

El nostre estudi confirma que el risc de descompensació en ambdues poblacions (MFGNA i VHC) s'incrementa amb l'augment dels valors de GPVH que és un fet que ja se sabia en altres etiologies³⁴. El GPVH manté, doncs, el seu valor pronòstic. Tot i així, la prevalença de descompensació és persistentment superior en el grup de MFGNA per qualsevol valor de GPVH sent els valors de GPVH medians dels pacients amb MFGNA inferiors als pacients control. La fiabilitat dels punts de tall clàssics per predir la descompensació en la població MFGNA es posa en dubte amb aquests resultats: fins a un 9% de la població amb GPVH per sota de 10 mmHg presenta descompensació, fet que no ocorre en la població control. Actualment estem duent a terme un estudi longitudinal per tal de confirmar les nostres troballes i establir els punts de tall òptims de GPVH per predir la descompensació en els malalts amb MFGNA. D'una altra banda, creiem necessari la realització d'estudis mecanístics de base traslacional per avaluar la hipòtesi proposta del dany endotelial.

En resum, les troballes principals de les dues investigacions que conformen aquesta tesi doctoral són, d'una banda, una alta incidència de descompensació aguda i desenvolupament de càncer en els pacients amb cirrosi per MFGNA que és major a la reportada prèviament en aquesta etiologia i superior també a la reportada pel que fa a la resta d'etiologies de cirrosi. D'altra banda, hem observat

que el comportament hemodinàmic dels pacients amb cirrosi per MFGNA és diferent al un grup de pacients amb cirrosi per virus de l'hepatitis C.

La cirrosi per MFGNA constitueix una entitat amb una incidència creixent però que es troba clínicament i hemodinàmicament poc definida. Amb aquesta tesi hem aportat noves dades respecte a la història natural de la malaltia en pràctica clínica real i hem descrit les particularitats hemodinàmiques dels pacients amb MFGNA i posat en context el valor del GPVH obrint la porta a la necessitat de nous estudis prospectius i longitudinals que caracteritzin bé el risc de descompensació i descriguin els millors punts de tall pronòstics del GPVH. En resum, hem identificat diferències respecte al coneixement previ que creiem que poden impactar de forma significativa la pràctica clínica habitual i promoure la realització de nous estudis.

CONCLUSIONS

Les conclusions finals dels estudis que conformen aquesta Tesi Doctoral son:

- Els malalts amb cirrosi compensada per MFGNA presenten una alta incidència de descompensació i càncer.
- Els predictors de descompensació en la cirrosi per MFGNA guarden relació amb la funció hepàtica.
- La presència de cardiopatia isquèmica al diagnòstic incrementa el risc de descompensació.
- Els malalts amb cirrosi per MFGNA tenen un GPVH significativament menor que els pacients amb cirrosi per VHC tot i tenir una funció hepàtica similar.
- Els pacients amb cirrosi per MFGNA presenten risc de descompensació de la malaltia tot i tenir valors de GPVH per sota del que s'ha definit fins ara com a hipertensió portal clínicament significativa.
- Els pacients amb cirrosi per MFGNA presenten una major prevalença de descompensació hepàtica per a qualsevol punt de l'espectre de valors del GPVH
- Els punts de tall clàssics de GPVH que defineixen el pronòstic i per tant el risc de descompensació podrien no ser aplicables a la població amb MFGNA

BIBLIOGRAFIA

1. Non communicable diseases [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735–52.
4. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. [Metabolic aspects of essential obesity]. *Epatol Roma*. 1965 Jun;11(3):226–38.
5. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204–22.
6. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005 Apr 16;365(9468):1415–28.
7. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13–27.
8. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 May;10(5):351–65.
9. INEbase / Sociedad /Salud /Encuesta europea de salud en España / Últimos datos [Internet]. INE. [cited 2022 Aug 10]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
10. Resultats de l'enquesta de salut de Catalunya (ESCA) [Internet]. Departament de Salut. [cited 2022 Aug 10]. Available from: http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca/resultats_enquesta_salut_catalunya/
11. Rosso C, Kazankov K, Younes R, Esmaili S, Marietti M, Sacco M, et al. Crosstalk between adipose tissue insulin resistance and liver macrophages in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019 Nov 1;71(5):1012–21.
12. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1899–912.

13. Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *N Engl J Med*. 2022;386(8):768–79.
14. Arun J Sanyal NT. *Zakim and Boyer’s Hepatology*. Seventh Edition. United States of America: Elsevier; 2018.
15. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Apr;7(4):313–24.
16. Lefkowitz JH, Scheuer PJ. *Scheuer’s liver biopsy interpretation*. Edinburgh: Elsevier; 2016.
17. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1.
18. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019 Mar;70(3):531–44.
19. Caballería L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clínica*. 2019 Aug;153(4):169–77.
20. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;22(1):24–32.
21. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015 May;62(5):1148–55.
22. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep [Internet]*. 2021 Oct 1 [cited 2022 Sep 5];3(5). Available from: [https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(21\)00098-7/fulltext](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(21)00098-7/fulltext)
23. Ekstedt M, Hagstr H, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. 2015;61(5):8.
24. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313–21.
25. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):643-654.e9.

26. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559–69.
27. Simon TG, Roelstraete B, Hagström H, Sundström J, Ludvigsson JF. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. *Gut*. 2022 Sep;71(9):1867–75.
28. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017 Dec;67(6):1265–73.
29. Rodríguez-Tajes S, Pocerull A, Castillo J, Casanova G, Vega L, Lens S, et al. Hepatitis C-related cirrhosis will be a marginal cause of hospital admissions by 2025. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1360–7.
30. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2021 Mar;19(3):580-589.e5.
31. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):245–66.
32. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021 Sep;S014067362101374X.
33. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959–74.
34. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;6(10):573–82.
35. D’Amico G, Morabito A, D’Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018 Mar;68(3):563–76.
36. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
37. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217–31.
38. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625–38.

39. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology*. 2019 Dec;70(6):1913–27.
40. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987 Jan;7(1):122–8.
41. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. 2019 Dec;71(6):1229–36.
42. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60.
43. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985;5(3):419–24.
44. Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abraldes JG, Llop E, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol*. 2019 Nov 1;71(5):942–50.
45. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, Reverter E, Pellone M, Bianchini M, et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Apr;74(4):811–8.
46. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2254–61.
47. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Aug 1;133(2):481–8.
48. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug 1;149(2):389–397.e10.
49. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1250–9.
50. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Wong VWS, Romero-Gomez M, Aller-de la Fuente R, Wong GLH, et al. ABIDE: An Accurate Predictive Model of Liver

Decompensation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver-Related Cirrhosis. *Hepatology*. 2021;73(6):2238–50.

51. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018 Aug 1;155(2):443-457.e17.

52. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021 Jul;75:S49–66.