

XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Medida de la hipertensión portal: información pronóstica e implicaciones terapéuticas

C. Ripoll y R. Bañares*

Servicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Introducción

La hipertensión portal tiene un papel central en la fisiopatología de las complicaciones de la hepatopatía avanzada y es, por tanto, una de las causas principales de morbilidad en pacientes con enfermedad hepática. Teniendo en cuenta su papel central, se han desarrollado diferentes métodos para medir y monitorizar la presión portal. Las medidas directas de la presión portal (canalización de vena umbilical, medida de presión intraesplénica, medida directa de presión portal) han sido consideradas tradicionalmente como el patrón de referencia, si bien la dificultad en la ejecución de estas técnicas y la posibilidad de obtener estimaciones fiables de la presión portal mediante procedimientos menos complejos ha llevado que los procedimientos más agresivos hayan caído en desuso. La medición de la presión suprahepática enclavada, que se realiza mediante un cateterismo venoso habitualmente a través de un acceso transyugular, se desarrolló en la década de 1950 y se correlacionó con la medida directa de la presión portal. Esta medida inicial fue mejorada con el desarrollo del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) (presión suprahepática enclavada menos presión suprahepática libre; valor normal entre 1 y 5 mmHg), que permitía corregir la presión enclavada por la presión existente en el sistema venoso central (fig. 1). En nu-

merosos estudios se ha demostrado el valor pronóstico del GPVH en diferentes contextos de la cirrosis, e incluso algunos estudios han propuesto su uso para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

A pesar de su carácter escasamente invasivo, la medida del GPVH entraña ciertos riesgos que, si bien son mínimos, son inherentes a todo cateterismo venoso. Por ello, en otros estudios se ha valorado la aplicación de otras técnicas para estimar la presión portal mediante diferentes pruebas de imagen. Las 2 técnicas no invasivas que han suscitado un mayor interés son la ecografía con Doppler y la elastografía.

En este trabajo se revisa la información pronóstica de la medida de la presión portal, principalmente mediante el GPVH. En algunos contextos, la información pronóstica obtenida con esta medida tiene implicaciones terapéuticas, por lo que será en ellos en los que el control de la presión portal tenga mayor aplicabilidad clínica. Por otra parte, se comentará el desarrollo de nuevas alternativas no invasivas para la estimación de la presión portal.

Información pronóstica de la medida del gradiente de presión venosa hepática

Los estudios que valoran la información pronóstica derivada de la medida del gradiente se pueden dividir en 2 tipos, según su diseño. Los estudios transversales valoran la relación entre el valor del GPVH y el evento en el mismo momento temporal. Estos estudios han

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbanares@telefonica.net (R. Bañares).

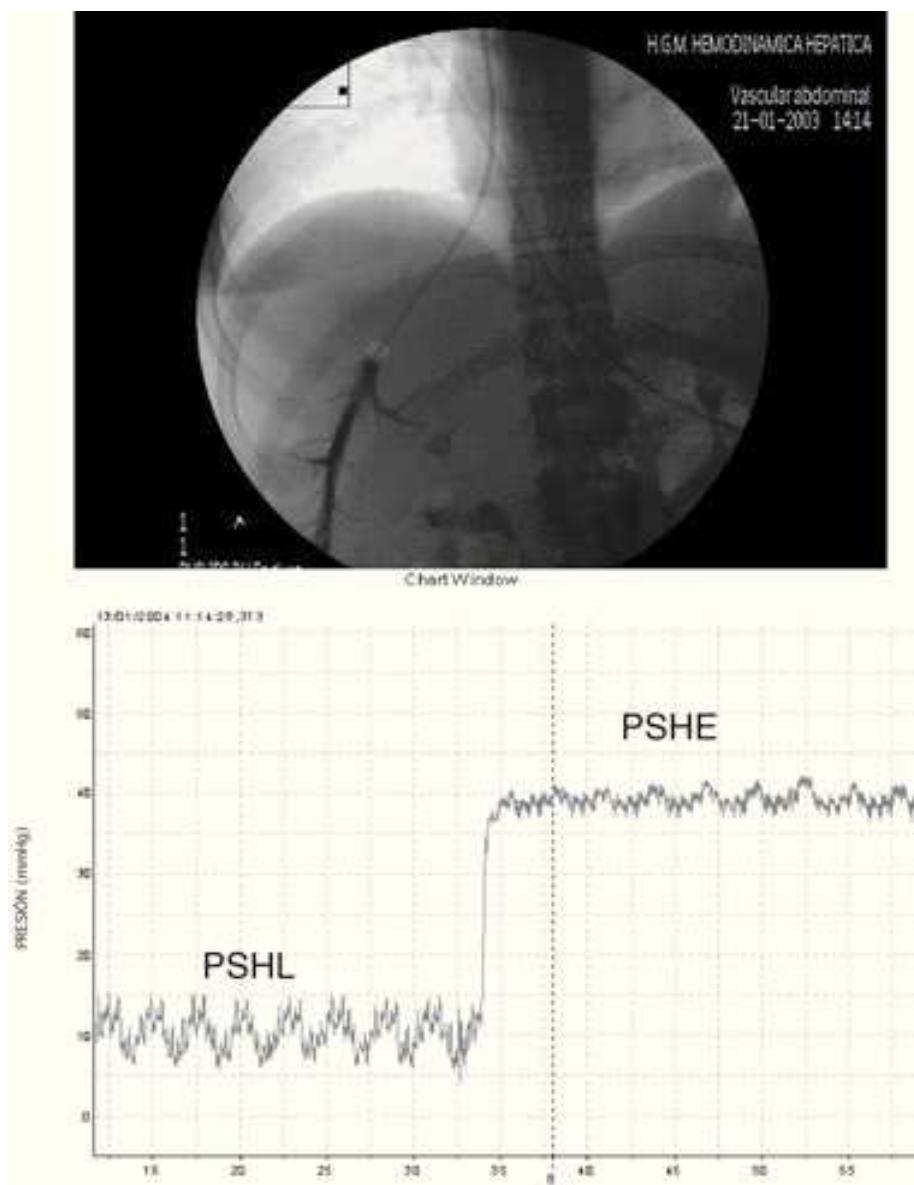


Figura 1 Imagen radiológica de la oclusión de la vena suprahepática con catéter balón con el correspondiente registro gráfico de la medida del gradiente de presión venosa hepática.

PSHE: presión suprahepática enclavada; PSHL: presión suprahepática libre.

mostrado que se requiere sobrepasar una cifra umbral de GPVH de 10-12 mmHg para el desarrollo de varices y hemorragia por varices¹. Así, se considera que los pacientes con un valor de GPVH por encima de este umbral tienen hipertensión portal clínicamente significativa². Asimismo, se ha constatado que los pacientes sin ascitis, con ascitis y con peritonitis bacteriana espontánea tienen valores progresivamente crecientes de GPVH.

En los estudios de seguimiento se valora la incidencia del evento de interés en función de las cifras basales de una única medida o los cambios observados tras medidas repetidas de GPVH. Este tipo de diseño permite valorar más adecuadamente la capacidad del

GPVH para predecir el desarrollo de complicaciones asociadas con la hipertensión portal. La información pronóstica obtenida de estos estudios se resume en la tabla I.

Desarrollo de varices

El papel del GPVH en la predicción del desarrollo de varices se ha valorado en un ensayo clínico diseñado para valorar la eficacia del timolol, un bloqueador beta no cardioselectivo, en la profilaxis del desarrollo de varices en pacientes con cirrosis, así como la utilidad de una medida basal y posteriores medidas secuenciales del GPVH en la predicción del desarrollo

TABLA I Resumen de los hallazgos de los estudios en los que se ha evaluado el valor pronóstico del gradiente de presión venosa hepática

Variable de resultado	
Medida única	Presencia de varices Presencia de hemorragia por varices Desarrollo de hemorragia por varices Pronóstico de hemorragia por varices Presencia de gastroduodenopatía hipertensiva Desarrollo de ascitis Presencia de peritonitis bacteriana espontánea Desarrollo de descompensación clínica Pronóstico de la cirugía del carcinoma hepatocelular Desarrollo de carcinoma hepatocelular Desarrollo recurrencia grave de VHC tras trasplante hepático Muerte durante el seguimiento de pacientes descompensados Muerte durante el seguimiento de hepatitis aguda alcohólica grave
Medidas repetidas	Desarrollo de varices Profilaxis de hemorragia por varices Desarrollo de ascitis Desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea Desarrollo de síndrome hepatorenal Desarrollo de encefalopatía hepática Muerte durante el seguimiento

VHC: virus de la hepatitis C.

de varices esofagogástricas². No hubo diferencias clínica ni estadísticamente significativas en el desarrollo de varices entre los pacientes que recibieron timolol con respecto a los que recibieron placebo. Sin embargo, se pudo observar una marcada asociación entre el GPVH y la incidencia de varices durante el seguimiento. Los pacientes con GPVH basal > 10 mmHg tenían una mayor incidencia de varices. Así, los enfermos con una disminución de al menos un 10% con respecto al GPVH basal tenían una menor frecuencia de desarrollo de varices esofágicas. Sin embargo, los pacientes con un aumento del GPVH de al menos el 10% con respecto al valor basal tenían un incremento en la incidencia de varices durante el seguimiento.

Hemorragia por varices

Episodio de hemorragia aguda

En diversos estudios se ha observado que un valor elevado del GPVH se asocia con un mayor riesgo de hemorragia por varices esofágicas que pacientes con cifras menores^{3,4}. Por otra parte, la medida del GPVH realizada durante las primeras horas del episodio hemorrágico aporta información pronóstica; así, un valor umbral de 20 mmHg se asocia con un mayor riesgo de recidiva hemorrágica y muerte relacionada con la hemorragia^{5,6}. Sobre la base de esta observación⁶ se diseñó un estudio en el que se incorporaba la medida

del GPVH en la estrategia terapéutica de la hemorragia por varices, de manera que si el paciente tenía un valor de GPVH por encima de 20 mmHg y, por tanto, con alto riesgo de recidiva y muerte, se aleatorizaba a recibir una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) temprana o tratamiento estándar; el resultado principal de este estudio fue que los pacientes de alto riesgo que recibieron DPPI temprana tenían menor riesgo de fracaso en el control de la hemorragia y mayor supervivencia al año⁷. La eficacia de la descompresión portal temprana se ha confirmado en un reciente estudio, en el cual la colocación temprana de DPPI con prótesis cubiertas mejoraba el control de la hemorragia y la supervivencia en pacientes con alto riesgo, definido por criterios clínicos⁸.

Profilaxis primaria y secundaria

Hay abundantes pruebas científicas que indican la utilidad clínica del control del GPVH en la profilaxis primaria y secundaria. Los pacientes que tras tratamiento farmacológico alcanzan una reducción del GPVH por debajo de un valor umbral de 12 mmHg o de al menos un 20% con respecto al valor basal tienen una menor incidencia de recidiva hemorrágica y de mortalidad. El valor clínico de la respuesta hemodinámica ha sido recientemente corroborado en 2 metaanálisis^{9,10}. Ambos estudios coincidieron en que uno de los factores que más influía en la capacidad pronóstica de los cambios del GPVH fue el tiempo entre las me-

didas, de manera que cuanto mayor era el período entre ambas medidas, el valor predictivo de los cambios del GPVH era menor.

Cabe destacar que la capacidad pronóstica de la respuesta hemodinámica en este contexto de la profilaxis no se limita exclusivamente a la hemorragia digestiva, sino que también se ha observado que los pacientes que obtienen respuesta hemodinámica tienen menor riesgo de desarrollo de ascitis o empeoramiento de ésta, menor riesgo de peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal y encefalopatía hepática¹¹⁻¹³ (tabla II).

Algunos autores han diseñado estudios encaminados a valorar la incorporación de la medida del GPVH en la estrategia de decisión en la profilaxis primaria y secundaria^{14,15}. En ambos estudios piloto se concluyó que el uso de una estrategia guiada por la medida del GPVH permite diferenciar a los pacientes que responderán al tratamiento profiláctico y que, por tanto, no requerirán mayor intervención profiláctica, de los que no responderán a las intervenciones profilácticas.

Sin embargo, una de las desventajas de las medidas repetidas de GPVH en el contexto de la profilaxis primaria, y sobre todo secundaria, es que requiere al menos 2 cateterismos. Recientemente se ha comunicado el valor predictivo de la respuesta aguda a propranolol para identificar a los pacientes que obtendrán respuesta hemodinámica en el contexto de la profilaxis de la hemorragia^{16,17}. En ambos estudios se indica que la disminución del valor del GPVH tras la administración aguda de propranolol podría identificar a pacientes con una menor incidencia de sangrado, sobre todo en la profilaxis primaria¹⁶. Por otra parte, ambos estudios indican que la reducción de GPVH necesaria para identificar a los pacientes con menor riesgo de recidiva hemorrágica tras la administración aguda de propranolol sea posiblemente menor que la considerada de forma clásica para las medidas del GPVH tras la administración crónica del fármaco.

Descompensación clínica

En diversos estudios se ha valorado de forma aislada el papel del GPVH en la predicción de otras complicaciones asociadas con la hipertensión portal distintas de la hemorragia por varices. Por otra parte, la transición de la fase compensada a la fase descompensada de la enfermedad hepática marca un hito en la historia natural de la enfermedad que implica un gran cambio en el pronóstico vital del paciente¹⁸ (fig. 2). La identificación de los pacientes con mayor riesgo de descompensación tiene gran relevancia clínica, dado que representa a la población con mayor beneficio potencial de futuras medidas preventivas. Teniendo en cuenta el papel fisiopatológico central de la hiper-

TABLA II Disminución de la incidencia de complicaciones asociadas con la hipertensión portal en pacientes que han obtenido respuesta hemodinámica en el contexto de una profilaxis primaria o secundaria

Profilaxis primaria

Peritonitis bacteriana espontánea
Hemorragia por varices

Profilaxis secundaria

Ascitis
Peritonitis bacteriana espontánea
Encefalopatía hepática
Hemorragia por varices
Muerte

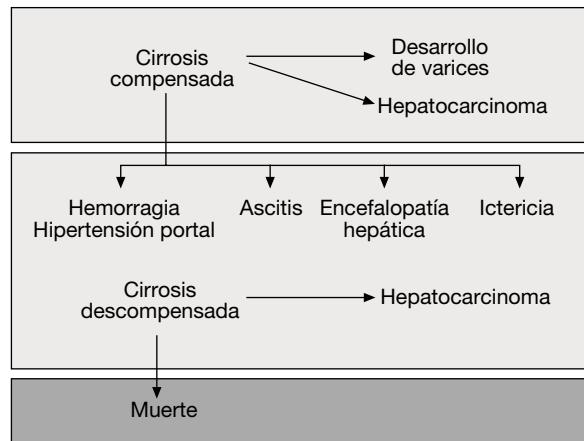


Figura 2 Resumen de las fases de la cirrosis y sus complicaciones.

tensión portal en el desarrollo de las complicaciones características de la enfermedad hepática avanzada, en un reciente estudio se ha evaluado la capacidad del GPVH en la predicción de la descompensación de la cirrosis previamente compensada. En dicho estudio se incluyó a pacientes con cirrosis compensada sin varices esofágicas en el momento basal¹⁹. Cabe destacar que los pacientes que desarrollaron descompensación clínica durante el seguimiento tenían mayor GPVH basal que los pacientes que no se descompensaron. Además, en el análisis multivariante, el GPVH era un predictor independiente de descompensación durante el seguimiento, junto con la puntuación MELD y la albúmina sérica. Por otra parte, se observó que los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (por encima del umbral de 10 mmHg) tenían un riesgo de descompensación 6 veces mayor que los enfermos que tenían un valor de GPVH por debajo de este umbral. Por último, el valor predictivo negativo de tener un GPVH basal inferior a 10 mmHg fue del

90%, lo que refuerza la aplicabilidad clínica de esta observación.

Este hallazgo fue confirmado en otra población de pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) compensada con y sin varices en el momento basal²⁰. Nuevamente, la medida del GPVH tenía un valor predictivo independiente para predecir el desarrollo de descompensación durante el seguimiento y, al igual que en el estudio previo, un valor umbral de GPVH de 10 mmHg distinguía con claridad 2 poblaciones de riesgo de descompensación durante el seguimiento.

Si bien en el momento actual la identificación de los pacientes con mayor riesgo de descompensación no entraña ninguna modificación de la actitud terapéutica, es posible que en el futuro la medida del GPVH en esta población permita distinguir a los pacientes que más se beneficiarían de posibles medidas terapéuticas.

Supervivencia

En diferentes estudios se ha valorado el papel pronóstico del GPVH para predecir la supervivencia en pacientes con cirrosis, y se ha indicado claramente que el GPVH es capaz de predecir la supervivencia, tanto en pacientes con cirrosis compensada como descompensada¹⁸. Por otra parte, el desarrollo de la puntuación MELD, que incorpora variables asociadas con la insuficiencia hepatocelular y la disfunción circulatoria típica de la hepatopatía avanzada, ha supuesto un gran cambio en la valoración del pronóstico vital de pacientes con cirrosis descompensada. Sin embargo, esta puntuación no incorpora ninguna variable directamente asociada con la hipertensión portal. En un estudio encaminado a valorar la posible contribución pronóstica del GPVH teniendo en cuenta la puntuación MELD se pudo observar que, si bien la adición del GPVH no mejoraba la ordenación de los pacientes según su riesgo de muerte, sí era capaz de mejorar la precisión de la estimación de supervivencia de un determinado paciente²¹.

Igualmente, en varios estudios realizados en el contexto de la profilaxis primaria y secundaria se ha observado que la obtención de respuesta hemodinámica (definida por una reducción absoluta del GPVH por debajo de 12 mmHg o por descenso de más del 20% con respecto al valor basal) se asocia con una mayor supervivencia¹¹⁻¹³ (tabla II).

En definitiva, parece claro el valor pronóstico del GPVH tanto en pacientes con cirrosis compensada como descompensada, si bien en esta última situación, la presencia de variables asociadas con la insuficiencia hepatocelular y la disfunción circulatoria cobra mayor importancia.

Otros

Las aplicaciones clínicas de la medida del GPVH como estimación de la presión portal no se limitan al campo de la hemorragia, la descompensación de la cirrosis o la supervivencia, sino que aporta información pronóstica y tiene implicaciones terapéuticas en otros aspectos de las enfermedades hepáticas avanzadas. A continuación se describen someramente otras aplicaciones clínicas de la medida del GPVH.

Hepatocarcinoma

La medida del GPVH se ha incorporado a la estrategia terapéutica del carcinoma hepatocelular; así, el riesgo de tener descompensación no resuelta de la enfermedad hepática tras la resección de hepatocarcinomas de pequeño tamaño fue más elevado en los pacientes con un valor preoperatorio de GPVH superior a 10 mmHg²². Igualmente, se ha señalado que el GPVH tiene un valor predictivo independiente en la predicción del desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis con hipertensión portal sin varices en el momento basal. Así, la medida del GPVH podría delimitar un subgrupo de pacientes con hepatopatía avanzada con riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma²³.

Control del tratamiento del virus C y su recidiva tras el trasplante hepático

La medida del GPVH se ha propuesto como una medida complementaria a la biopsia hepática, dado que permite valorar un amplio territorio del parénquima hepático y es una medida más dinámica que la valoración histológica del parénquima. En este sentido, se ha observado que el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatopatía crónica por el VHC y fibrosis avanzada produce una disminución significativa del GPVH²⁴. Igualmente, en pacientes que han recibido trasplante hepático por cirrosis por VHC se ha observado que el GPVH tiene mayor precisión que la biopsia hepática para identificar a los que presentan un mayor riesgo de descompensación después de una recidiva grave de la hepatitis C postrasplante²⁵.

Hepatitis aguda alcohólica

En la hepatitis aguda alcohólica, el paradigma de la enfermedad aguda sobre la hepatopatía crónica, la medida temprana del GPVH obtenida durante la biopsia hepática transjugular, se asocia de manera independiente con la supervivencia²⁶. Así, pacientes con un valor de GPVH por encima de 22 mmHg tienen un mayor riesgo de muerte que los pacientes con un va-

lor por debajo de este punto de corte. Por otra parte, no hay estudios en los que se haya valorado la información proporcionada por el GPVH en otras circunstancias de insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica.

Medidas no invasivas para la medida de la presión portal

Dado que el procedimiento para la medición del GPVH es, aunque generalmente bien tolerado, una medida invasiva, se han desarrollado procedimientos alternativos para intentar estimar la presión portal de forma no invasiva. De los diferentes métodos que se han desarrollado, los que han demostrado mayor aplicabilidad clínica son la elastografía y la ecografía con Doppler.

Elastografía transitoria

La medición de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria ha suscitado un gran interés en los últimos años. Se ha demostrado que la medida de la rigidez hepática tiene una elevada precisión para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis, y por ello, se ha señalado que podría ser un método no invasivo, fácil y reproducible para estimar el grado de hipertensión portal.

En varios estudios se ha valorado la correlación entre la medida de la rigidez hepática mediante elastografía y el GPVH²⁷⁻²⁹, observándose una elevada correlación entre ambas medidas, sobre todo en pacientes con hepatopatía alcohólica²⁸.

Por otra parte, todos los estudios presentan una elevada sensibilidad y especificidad de la medida de la rigidez hepática para identificar a los pacientes con o sin hipertensión portal con significación clínica (superior o inferior a 10 mmHg, respectivamente)²⁷⁻²⁹. Por desgracia, en pacientes con valores de GPVH superiores a 10 mmHg y, por tanto, con hipertensión portal clínicamente significativa y en riesgo de desarrollo de complicaciones, la correlación entre ambos procedimientos era menor, con mayor dispersión entre las medidas²⁹. Por este motivo, es improbable que se puedan usar cambios en la medida de la rigidez hepática para estimar las variaciones en la presión portal tras diferentes maniobras terapéuticas.

Recientemente se ha valorado la capacidad de la elastografía de transición en la detección de pacientes con hemorragia digestiva alta y con alto riesgo de recidiva hemorrágica y mortalidad. En este estudio se incluyó a pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta por varices a los que se realizó una medida temprana del GPVH y la rigidez hepática mediante elastografía. Como cabía esperar, se observó que la

elastografía no permitía identificar con suficiente precisión a los pacientes con un GPVH por encima de 20 mmHg (y por tanto, de mayor riesgo), en parte debido a las dificultades técnicas por la frecuente presencia de ascitis en estos pacientes³⁰.

Ecografía con Doppler

En diversos estudios se ha valorado el uso de la ecografía con Doppler para estimar el GPVH con resultados contradictorios, mediante la utilización de diversos parámetros como el índice de aceleración arterial, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de la arteria hepática, el índice de congestión portal y velocidad portal, la impedancia vascular renal y la morfología de las ondas Doppler en las venas suprahepáticas³¹⁻³³. A pesar de esta gran variedad de parámetros, la mayoría de estudios concluye que el estudio mediante ecografía con Doppler no permite sustituir la información obtenida mediante el GPVH. Asimismo, la capacidad de la ecografía Doppler en la detección de hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH > 10 mmHg) es escasa; así, en un estudio prospectivo en el que se valoraron los predictores de hipertensión portal clínicamente significativa, incluidos los parámetros de ecografía con Doppler, se concluyó que estos últimos no tenían un papel independiente en su predicción³⁴. Otros estudios en los que se ha valorado la aplicabilidad de la valoración de la hipertensión portal mediante ecografía con Doppler en la predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico en el contexto de la profilaxis primaria y secundaria tampoco son alentadores. Así, si bien hay cambios significativos en los parámetros medidos con ecografía Doppler, de forma que los pacientes no respondedores tienen una mayor vasodilatación esplánica, no hay un parámetro o conjunto de parámetros que permita establecer con seguridad la respuesta al tratamiento farmacológico^{35,36}. Los parámetros que han mostrado mayor utilidad son la velocidad media de la arteria hepática en el momento basal³⁵ y la velocidad en la vena porta³⁷. No hay estudios que valoren la aplicabilidad clínica de una estrategia terapéutica para la profilaxis de la hemorragia por varices basada en estos parámetros.

Estudios de laboratorio: recuento de plaquetas

En un estudio se ha valorado específicamente la correlación entre el GPVH y los valores de plaquetas³⁸. En este estudio se observó que, si bien hay una correlación débil entre la presencia de trombopenia y el GPVH, no hubo una correlación entre los cambios del GPVH y las variaciones en los valores de plaquetas. Por otra parte, tampoco se identificó un punto de cor-

te en los valores de plaquetas que permitiera identificar a los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa; así, se pudo observar un GPVH mayor de 10 mmHg en pacientes con y sin tromboopenia significativa (< 100.000/ μ l).

Conclusiones

El grado de evidencia disponible que indica la fuerte asociación entre los cambios en el GPVH con variables clínicas relevantes (recidiva hemorrágica, descompensación y muerte) permite considerar al GPVH como uno de los pocos marcadores subrogados presentes en hepatología³⁹. Este importante hecho permite sustentar el uso de los cambios obtenidos en este parámetro como un objetivo clínicamente relevante en los estudios clínicos.

En el futuro se necesita valorar la aplicabilidad de la medida de la hipertensión portal en diferentes contextos como, por ejemplo, la cirrosis compensada, en el tratamiento del VHC o en la valoración de la recidiva del VHC tras el trasplante hepático, y su valor pronóstico en la insuficiencia hepática aguda en la hepatopatía crónica. Igualmente, se requerirán más estudios para valorar cuál es la técnica más adecuada para realizar la medida de la presión portal en cada escenario clínico.

Bibliografía

1. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985;5:419-24.
2. 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;353:2254-61.
3. Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology*. 1988;8:222-7.
4. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, Sacerdoti D, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology*. 1992;102:973-9.
5. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garcia APJC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008;48:229-36.
6. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117:626-31.
7. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40:793-801.
8. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. An Early Decision for PTFE-TIPS Improves Survival in High Risk Cirrhotic Patients Admitted with Acute Variceal Bleeding. A Multicenter RCT. *Hepatology*. 2008;48:373A.
9. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1116-26.
10. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131:1611-24.
11. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:902-8.
12. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:506-12.
13. Villanueva C, Lopez-Balaguer JM, Aracil C, Kolle L, Gonzalez B, Minana J, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:757-65.
14. Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al. «A La Carte» treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology*. 2002;36:1361-6.
15. Gonzalez A, Augustin S, Perez M, Dot J, Saperas E, Tomasello A, et al. Hemodynamic response-guided therapy for prevention of variceal rebleeding: an uncontrolled pilot study. *Hepatology*. 2006;44:806-12.
16. Aracil C, Colomo A, Ordas I, Guarner C, Torras X, Gallego A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers for the prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. Final results of a prospective study. *J Hepatol*. 2007;46:S36.
17. La Mura V, Abraldes JG, Retto O, Bellot P, Raffa S, Garcia-Pagan JC, et al. Acute HVPG response to i.v. propranolol and risk of portal hypertension related bleeding. *J Hepatol*. 2007;46:S96.
18. 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.
19. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481-8.
20. Rincon D, Lo Iacono O, Hernando A, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Hepatic venous pressure gradient (HVPG) predicts the first clinical decompensation in patients with chronic hepatitis C-related cirrhosis. *J Hepatology*. 2007;46:S99-100.
21. Ripoll C, Banares R, Rincon D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005;42:793-801.
22. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111:1018-22.

23. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs AK, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independent of duration and severity of cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44:245-6A.
24. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2269-74.
25. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43:492-9.
26. Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:841-8.
27. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1261-8.
28. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1102-10.
29. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:1290-7.
30. Rudler M, Cluzel P, Massard J, Varaut A, Lebray P, Auguste M, et al. Transient Elastography (FIBROSCAN) and Hepatic Venous Pressure Gradient Measurement in Patients with Cirrhosis and Gastrointestinal Haemorrhage related to Portal Hypertension. *Hepatology*. 2008;48:1.
31. Baik SK, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Kim YJ, Park JW, et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. *Radiology*. 2006;240:574-80.
32. Berzigotti A, Casadei A, Magalotti D, Castaldini N, Losinno F, Rossi C, et al. Renovascular impedance correlates with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Radiology*. 2006;240:581-6.
33. Tasu JP, Rocher L, Kuoch V, Kulh E, Miquel A, Buffet C, et al. Hepatic venous pressure gradients measured by duplex ultrasound. *Clin Radiol*. 2002;57:746-52.
34. Berzigotti A, Gilabert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1159-67.
35. Berzigotti A, Rinaldi MF, Magalotti D, Morelli MC, Zappoli P, Andreone P, et al. Primary prophylaxis with nadolol in cirrhotic patients: Doppler patterns of splanchnic hemodynamics in good and poor responders. *J Hepatol*. 2006;44:310-6.
36. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Bombonato G, Enzo E, Gatta A. Effects of chronic therapy with nadolol on portal hemodynamics and on splanchnic impedance indices using Doppler sonography: comparison between acute and chronic effects. *J Hepatol*. 1997;26:305-11.
37. Schepke M, Raab P, Hoppe A, Schiedermaier P, Bremsing KA, Sauerbruch T. Comparison of portal vein velocity and the hepatic venous pressure gradient in assessing the acute portal hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2905-9.
38. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;47:153-9.
39. Gluud C, Brok J, Gong Y, Koretz RL. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures. *J Hepatol*. 2007;46:734-42.