

Diagnóstico actual de la hipertensión portal

J.C. García Pagán

Laboratorio de Hemodinámica Hepática. Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. IDIBAPS. Ciberehd. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La presencia de hipertensión portal se puede sospechar por los hallazgos de la exploración física, de los análisis de laboratorio y del estudio ultrasonográfico. No obstante, su existencia podrá confirmarse en la fibrogastrocopia, y la prueba definitiva es la determinación de la presión portal. Recientemente, se han introducido técnicas basadas en ultrasonidos que permiten realizar estimaciones de la rigidez hepática, cuyos valores pueden ayudar a establecer el diagnóstico de hipertensión portal.

EXAMEN FÍSICO

Los signos clínicos de sospecha de hipertensión portal incluyen la presencia de esplenomegalia, circulación colateral abdominal y ascitis. En nuestro medio, donde la cirrosis hepática es la causa más frecuente de hipertensión portal, pueden hallarse otros signos indicativos de una enfermedad hepática grave, más que de una hipertensión portal, como la presencia de ictericia, arañas vasculares, ginecomastia, eritema palmar o hipertrofia parotídea. No obstante, estos datos tienen una escasa sensibilidad y, habitualmente, sólo permiten detectar a los pacientes con una enfermedad avanzada.

DATOS DE LABORATORIO

Los pacientes con hipertensión portal presentan leucotrombocitopenia. En los pacientes con cirrosis, la cifra de plaquetas se ha correlacionado de forma independiente con la presencia de varices esofágicas en varios estudios pero con diferentes puntos de corte¹. Más recientemente, se ha sugerido que una relación entre la cifra de plaquetas y el diámetro del bazo superior a 909 tendría un valor

predictivo negativo del 100% para la presencia de varices esofágicas². Este índice ha sido validado³, y podría ser útil al reducir el número de endoscopias para detectar las varices esofágicas. En los pacientes con cirrosis, el grado de insuficiencia hepatocelular, indicado por la clasificación de Child-Pugh, o por valores reducidos de albúmina, alargamiento del tiempo de protrombina y valores elevados de bilirrubina, se correlacionan con el grado de hipertensión portal^{4,6} y con la presencia de varices esofágicas. No obstante, ninguno de estos parámetros permitía precisar de forma adecuada el grado de hipertensión portal, ni por supuesto las posibles modificaciones de ésta frente a diferentes intervenciones que, como veremos, tienen valor pronóstico.

TÉCNICAS DE IMAGEN

La ultrasonografía (US), dada su seguridad y alta rentabilidad, es la técnica de imagen más utilizada en la evaluación inicial de un paciente con hipertensión portal¹. En ella se pueden detectar signos altamente sugestivos de la existencia de hipertensión portal, como una vena porta dilatada (> 12 mm), presencia de colaterales portosistémicas y/o esplenomegalia. La US es también muy eficaz para detectar una posible trombosis portal, en especial si se asocia con la utilización del dúplex-Doppler.

Diferentes estudios han sugerido varios parámetros de la US-Doppler como factores predictivos de hipertensión portal y de varices esofágicas: diámetro longitudinal del bazo, aumento en el índice de congestión portal, alteración en el patrón de flujo de las venas hepáticas, etc.⁷. No obstante, ni una US totalmente normal descarta completamente la presencia de hipertensión portal, ni estas alteraciones permiten graduar la gravedad de la enfermedad. También se ha evaluado la capacidad de la US-Doppler para predecir los cambios en la presión portal ocasionados por el tratamiento farmacológico con propranolol. Si bien en algunas ocasiones puede haber una correlación entre ambos cambios, la capacidad predictiva global es muy baja⁷.

Otras técnicas de imagen, como la angiografía, la tomografía computarizada (TC) helicoidal o las nuevas genera-

Correspondencia: Dr. J.C. GarcíaPagán.
Laboratorio de Hemodinámica Hepática. Servicio de Hepatología.
Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic.
IDIBAPS.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jcgarcia@clinic.ub.es

ciones de resonancia magnética (RM), también son muy útiles para el estudio de la permeabilidad del eje esplenoportal, pero no se usan de forma habitual, sino tan sólo en casos equívocos o en los que se desea tener un estudio detallado de la anatomía portal. No se dispone de estudios que hayan evaluado si estas técnicas podrían ser útiles tras efectuar un seguimiento de la respuesta a los fármacos.

MEDIDA DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA (ELASTOGRAFÍA DE TRÁNSITO HEPÁTICO)

La elastografía de tránsito (FibroScan®) es un método recientemente desarrollado que permitiría evaluar de forma no invasiva el grado de fibrosis hepática^{8,9}. Las medidas se realizan con una sonda de ultrasonido montada en el eje de una estructura vibrátil. Una vibración de amplitud suave y de baja frecuencia induce una onda que se propaga a través del tejido. La velocidad de propagación de esta onda es captada mediante el eco-pulsado. Esta velocidad es directamente proporcional a la rigidez del tejido hepático. Dado que la fibrosis es un factor fundamental en el desarrollo de la hipertensión portal, la medida de la rigidez hepática se postuló como un posible método para evaluar el grado de hipertensión portal.

En un reciente estudio realizado en pacientes con recidiva de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes trasplantados hepáticos, la medida de la rigidez hepática mostró una buena correlación con el gradiente de presión portal. En este estudio el hallazgo de un valor de rigidez $\geq 8,74$ kPa tuvo una sensibilidad y una especificidad del 90 y el 81%, respectivamente, para el diagnóstico de hipertensión portal (gradiente de presión portal ≥ 6 mmHg)¹⁰. No obstante, la capacidad para reconocer el grado de hipertensión portal es mucho menor, y su capacidad para detectar los cambios promovidos por el tratamiento farmacológico no se ha investigado todavía.

Otro estudio reciente ha sugerido que la elastografía podría predecir la presencia de varices esofágicas y seleccionar a los pacientes con cirrosis subsidiarios de cribado mediante endoscopia¹¹. No obstante, la capacidad discriminativa era escasa para las varices pequeñas, y la medida de la rigidez hepática no ofrecía grandes ventajas sobre la capacidad predictiva de sencillos parámetros bioquímicos o de US, solicitados habitualmente en estos pacientes.

ENDOSCOPIA/MEDICIÓN DE LA PRESIÓN VARICEAL

La endoscopia es el mejor método para determinar la presencia de varices esofagogástricas, que confirmaría la existencia de hipertensión portal; no obstante, ello no permite su graduación. Además, la ausencia de varices esofágicas no descarta en absoluto la existencia de hipertensión portal.

La presión de las varices puede determinarse durante una endoscopia a través de la punción directa de la variz, utilizando cápsulas endoscópicas de medición de presión, o

bien hinchando/deshinchando un balón acoplado a la punta del endoscopio. Estos 2 últimos métodos tienen la ventaja de que, al no puncionar la variz, carecen del riesgo de precipitar una hemorragia. Estas técnicas no invasivas se basan en el concepto de que, debido a las finas paredes de la variz y a la falta de tejido externo de soporte, la presión necesaria para comprimir la variz es igual a la que existe en su interior. Estudios *in vitro* (en un sistema de variz artificial) e *in vivo* han mostrado una buena correlación entre los valores obtenidos con técnicas no invasivas y la punción directa intravariceal. La medida de la presión puede ser difícil, especialmente en varices de pequeño tamaño. No obstante, la técnica es reproducible siempre y cuando se utilicen criterios estrictos para definir una medida como satisfactoria⁷.

La presión de las varices no es igual a la presión portal, sino significativamente inferior. Ello es debido a la resistencia al flujo sanguíneo portocolateral ejercida por las colaterales que van desde la vena porta a las varices esofágicas, que frecuentemente son largas y tortuosas. La notable variación en la anatomía colateral entre los pacientes determina una variación individual en el gradiente prevariceal. Por ello, la presión de las varices no se puede usar como equivalente de la presión portal. No obstante, esta técnica ha permitido comprobar que la presión variceal es significativamente superior en los pacientes que han sangrado por varices. Ello ha llevado a aceptar que la fisiopatología de la hemorragia por varices esofágicas se adapte a la propuesta por la llamada «teoría de la explosión», según la cual la variz se rompe cuando la tensión que se ejerce sobre sus paredes sobrepasa un punto crítico, o punto de rotura.

Varios estudios han mostrado que la medición de la presión variceal tiene valor pronóstico en cuanto que puede predecir la evolución del episodio agudo hemorrágico¹², el riesgo de presentar un primer episodio hemorrágico¹³, y el riesgo de recidiva hemorrágica en pacientes que reciben tratamiento farmacológico¹⁴. Un descenso en la presión variceal de al menos un 20% respecto al valor basal se asoció con un bajo riesgo de recidiva hemorrágica durante el seguimiento (probabilidad actuarial de hemorragia de un 7% a los 3 años, frente a un 46% en pacientes en los que no se consiguió este descenso)¹⁴. El valor pronóstico del descenso de la presión portal fue tan bueno como el de la respuesta en el gradiente de presión portal. Estos 2 métodos identificaban la evolución de poblaciones diferentes de pacientes, por lo que deben considerarse complementarios y no excluyentes¹⁴.

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN PORTAL

La determinación de la presión portal es el parámetro hemodinámico más importante en la evaluación de un paciente con hipertensión portal. La presión portal se expresa en términos de gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior (el denominado gradiente de presión portal [GPP] o de perfusión hepático, que es normal hasta 5 mmHg). Sin embargo, no todo aumento del GPP tiene la

misma trascendencia clínica. Así, las complicaciones de la hipertensión portal sólo se presentan cuando el gradiente de presión supera unos valores umbral. Las varices esofágicas se forman cuando supera los 10 mmHg, y las complicaciones clínicas, como la hemorragia por varices esofágicas o la ascitis, aparecerán cuando supera los 12 mmHg⁴. Por ello, cuando el GPP es ≥ 12 mmHg, hablamos de hipertensión portal clínicamente significativa. Además, la medición tiene un claro valor predictivo. Así, cuando el GPP se reduce a menos de 12 mmHg, con el tratamiento farmacológico o en la evolución espontánea (p. ej., abstinencia de alcohol), desaparece completamente el riesgo de hemorragia⁴. Incluso sin alcanzar esta cifra, cuando tras el tratamiento farmacológico, el GPP se reduce más de un 20% de su valor basal, el riesgo de hemorragia en el seguimiento es mínimo⁵.

La medición directa de la presión portal requiere procedimientos invasivos. La técnica más utilizada es la punción transhepática percutánea de la vena porta. Esta técnica realizada con agujas-catéter de pequeño calibre y bajo control ecográfico tiene un escaso riesgo. La vena porta también puede ser abordada desde la vena yugular en el transcurso de una punción-biopsia hepática transyugular. Una vez la aguja está situada en la vena suprahepática, se localiza la vena porta puncionando el hígado en dirección hacia el hilio hepático. Esta técnica permite además la construcción de *shunts* portosistémicos intrahepáticos, no quirúrgicos, con técnicas de angioplastia y colocación de prótesis expandibles.

Sin embargo, en la actualidad, por su mayor simplicidad y menor riesgo, el cateterismo de las venas suprahepáticas es la técnica más utilizada en la evaluación hemodinámica de la hipertensión portal. Ésta es una técnica indirecta de medida de la presión portal que consiste en la cateterización bajo control fluoroscópico de una vena suprahepática. Al ocluir la vena suprahepática se registra la presión suprahepática enclavada (PSE), y al desocluiarla se registra la presión suprahepática libre. La diferencia entre ambas presiones constituye el gradiente de perfusión venosa hepática o gradiente de presión portal.

La PSE indica la presión existente en los sinusoides hepáticos. Esto es así porque al ocluir con el catéter la vena suprahepática se detiene el flujo sanguíneo en este segmento. La columna de sangre inmovilizada recoge la presión del territorio vascular inmediatamente anterior, los sinusoides hepáticos. Por este motivo, a la PSE también se le denomina presión sinusoidal⁶. Sin embargo, varios estudios han comprobado que la PSE es igual a la presión portal en la cirrosis de etiología alcohólica; más recientemente, también se ha demostrado que la PSE refleja de forma adecuada la presión portal en la cirrosis hepática causada por los virus de la hepatitis B y C¹⁵. Estas 3 entidades son, con diferencia, las etiologías más frecuentes de cirrosis hepática en nuestro medio. Sin embargo, si la alteración de la arquitectura hepática afecta predominantemente a zonas presinusoidales, como en la trombosis portal o en determinadas enfermedades hepáticas –que repercuten predominantemente sobre los espacios porta, como en la esquistosomiasis, en los estadios iniciales de

la cirrosis biliar primaria o en la hipertensión portal idiopática–, la PSE infravalora la presión portal. En estos casos, será preferible la determinación de la presión portal por punción directa.

Por su simplicidad, su ausencia de riesgo y la riqueza de información que proporciona, el cateterismo de las venas suprahepáticas debe ser siempre la primera técnica utilizada en el estudio hemodinámico de un paciente con hipertensión portal.

Aplicaciones de la medición del gradiente de presión portal

Clasificación de la hipertensión portal

Permite diferenciar el origen de la hipertensión portal, ya que mientras que en los pacientes con hipertensión portal sinusoidal el gradiente de presión de la vena hepática (GPVH) es > 5 mmHg, en los casos de origen presinusoidal el GPVH suele ser normal. En la hipertensión portal postsinusoidal por bloqueo al flujo de salida a través de las venas suprahepáticas (Budd-Chiari) el GPVH es normal, pero puede haber un gradiente de presión anormal entre la presión suprahepática libre (PSHL) y la vena cava inferior. Una excepción es la enfermedad venooclusiva, en la que el GPVH es superior a 10 mmHg, aunque se considera de origen postsinusoidal.

Gradiente de presión portal como factor pronóstico en pacientes con cirrosis

Es necesario que el GPVH se incremente por encima de un valor umbral para que puedan aparecer complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Así, es necesario que el GPVH sea ≥ 10 mmHg para que aparezcan varices esofágicas y ascitis^{16,17}, y ≥ 12 mmHg para que aparezcan otras complicaciones, como hemorragia por varices^{16,18}.

Valor pronóstico del gradiente de presión portal en pacientes cirróticos sin varices esofágicas.

En pacientes sin varices esofágicas la presencia de un GPP basal ≥ 10 mmHg se asoció de forma independiente con el riesgo de desarrollar varices esofágicas en el seguimiento¹⁹. Además, un descenso en el GPP del 10% después de un año de seguimiento se asoció con un menor riesgo de desarrollar varices, mientras que un aumento del GPP $> 10\%$ se asoció con un riesgo mayor de desarrollar varices.

Valor pronóstico del gradiente de presión portal en pacientes cirróticos con varices esofágicas sin hemorragia previa.

Hemorragia. Un descenso en el GPP por debajo de 12 mmHg ofrece una protección prácticamente total en el riesgo de presentar un primer episodio de hemorragia por varices. Asimismo, un descenso del GPP de un 15-20% del valor basal, incluso sin llegar a valores inferiores a 12 mmHg, se asocia a un clara reducción del riesgo de presentar hemorragia²⁰⁻²². Adicionalmente²², un descenso en el GPP superior al 15% se asoció con un me-

nor riesgo de presentar un episodio de peritonitis bacteriana espontánea en el seguimiento.

Mortalidad. El GPP basal se ha asociado con el riesgo de muerte en numerosos estudios^{5,6,21,23,24}. La influencia del GPP era independiente del grado de insuficiencia hepática, ya que permitía clasificar a los pacientes de mayor riesgo en cada uno de los diferentes grados de Child. Se han realizado estudios discordantes en pacientes alcohólicos de los que no disponemos datos sobre su abstinencia^{25,26}, o con insuficiente información de las características de los pacientes^{26,27}. En pacientes alcohólicos abstinentes, el GPP solo tenía capacidad de predecir la supervivencia cuando se medía después de la abstinencia alcohólica²⁰. No obstante, en la profilaxis primaria, los pacientes respondedores (descenso del GPP de más de un 20% o por debajo de 12 mmHg) no tuvieron una mayor supervivencia²².

Valor pronóstico del gradiente de presión portal en pacientes cirróticos durante el episodio agudo de hemorragia por varices. El GPP influye en la supervivencia del episodio hemorrágico agudo²⁸. Algunos estudios posteriores mostraron que la medición del GPP dentro de las primeras 48 h desde el ingreso, puede predecir la evolución a corto plazo de estos pacientes²⁹⁻³². Moitinho et al³⁰ mostraron que el GPP era la única variable capaz de predecir la posibilidad del fracaso del tratamiento a los 5 días (definido como fracaso del control hemorrágico, recidiva precoz o muerte del paciente en los 5 días subsiguientes al ingreso). El valor de GPP de 20 mmHg tuvo el mayor poder discriminativo. Este valor fue posteriormente validado por otros investigadores^{31,32}. En estos estudios, los pacientes únicamente recibieron monoterapia (escleroterapia o tratamiento farmacológico). No obstante, en la actualidad el tratamiento estándar de estos pacientes se basa en la utilización de pautas farmacológicas y endoscópicas combinadas. En una reciente serie de pacientes con hemorragia variceal aguda que recibieron el tratamiento estándar actual (somatostatina o terlipresina junto con tratamiento endoscópico [esclerosis o, fundamentalmente, ligadura, que se asocia con un menor número de fracasos a los 5 días]) confirmó el valor pronóstico de fracaso, al presentar un GPP ≥ 20 mmHg³³. Sin embargo, el riesgo de fracaso terapéutico pudo predecirse con la misma precisión utilizando únicamente variables clínicas. Por ello, en la actualidad no sería necesario realizar específicamente medidas del GPP en el curso del episodio hemorrágico agudo para seleccionar a los pacientes de riesgo subsidiarios de terapias más agresivas.

Valor pronóstico del gradiente de presión portal en pacientes cirróticos que se han recuperado de un episodio hemorrágico. *Riesgo de recidiva hemorrágica.* Un GPP < 12 mmHg tras el tratamiento farmacológico con bloqueadores beta³⁴⁻³⁸ o un descenso superior al 20% del valor basal (incluso sin llegar a valores < 12 mmHg)^{14,34-37,39} han mostrado ser potentes predictores del riesgo de presentar una recidiva hemorrágica. Un metaanálisis reciente de todos los estudios publicados que evaluaban la capacidad

predictiva del GPP en el riesgo de presentar un episodio de hemorragia⁴⁰ ha confirmado que el presentar una buena respuesta hemodinámica (descenso en el GPP $> 20\%$ del valor basal y/o < 12 mmHg) se asocia con un notable descenso del riesgo de presentar hemorragia.

Mortalidad. En pacientes que reciben tratamiento con bloqueadores beta, un descenso del GPP $> 20\%$ o < 12 mmHg, aunque no el GPP basal, predijo de forma independiente el riesgo de muerte^{36,37}. Este efecto beneficioso fue independiente de la mejoría de la función hepática^{36,37}. Adicionalmente, esta respuesta hemodinámica se asoció de forma independiente con un menor riesgo de desarrollar ascitis o una peritonitis bacteriana espontánea^{36,37}. Ello demuestra que el descenso en el GPP puede asociarse con cambios en la historia natural de la enfermedad.

Evaluación preoperatoria del riesgo de desarrollar insuficiencia hepática en el tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma uninodular. Los pacientes cirróticos con un GPVH > 10 mmHg presentan un elevado riesgo de desarrollar descompensaciones de su hepatopatía y deterioro de la función hepática en el período postoperatorio. El valor predictivo de la prueba es muy superior a la clasificación de Child-Pugh, por lo que el tratamiento quirúrgico se desaconseja en pacientes con GPVH > 10 mmHg⁴¹. Así, recientemente, en las recomendaciones de la AASLD⁴², se aconseja efectuar la determinación del GPP para evaluar a los pacientes con una sola lesión que podrían ser candidatos a resección.

Evaluación de la progresión de la enfermedad hepática crónica en pacientes con hepatitis crónica por el VHC o hepatitis alcohólica. En la hepatitis crónica la gravedad de la enfermedad se evalúa habitualmente mediante la determinación del grado de fibrosis en la biopsia hepática. No obstante, es bien conocida la posibilidad de error de muestra en la biopsia. Recientemente, se ha propuesto que la determinación del GPP podría ser un buen marcador del grado de fibrosis y de la gravedad de la hepatitis crónica⁴³. Así, un reciente estudio prospectivo ha mostrado que en pacientes con recidiva de la infección por el VHC en pacientes trasplantados, el GPP tiene una muy buena correlación con el grado de fibrosis evaluado en la biopsia⁴⁴ y, lo que es más importante, el GPP al año del trasplante predijo mejor el riesgo de presentar descompensaciones clínicas que los hallazgos en la biopsia. El riesgo de presentar descompensación a los 3 años del trasplante hepático fue inferior al 5% en los pacientes con un GPP < 6 mmHg, y superior al 65% en los pacientes con un GPP ≥ 6 mmHg.

Por tanto, la medición del GPP podría ser un excelente método para seguir la evolución de la enfermedad, así como para evaluar la respuesta a diferentes tratamientos. En un estudio reciente, Rincon et al⁴⁵ pudieron comprobar un importante descenso del GPP en pacientes con hepatitis C crónica que tenían un GPP ≥ 6 mmHg tratados con interferón. Este descenso fue más notorio en los pacientes que fueron respondedores bioquímicos y/o virológicos.

Por el contrario, en pacientes de semejantes características que no recibieron tratamiento se observó un aumento significativo del GPP.

Los cambios en el GPP podrían constituir un excelente método para evaluar la eficacia de diferentes tratamientos de las enfermedades hepáticas, como la terapia antiviral, la abstinencia de alcohol, la administración de fármacos antifibróticos o las flebotomías para hemocromatosis, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

- D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *Hepatology*. 2004;39:30-4.
- Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003;52:1200-5.
- Zimbwa TA, Blanshard C, Subramaniam A. Platelet count/spleen diameter ratio as a predictor of oesophageal varices in alcoholic cirrhosis. *Gut*. 2004;53:1055.
- Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrec D. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut*. 1986;27:1204-9.
- Glud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology*. 1988;8:222-7.
- Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM*. 1998;91:19-25.
- Bosch J, García-Pagán JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2006;26:348-62.
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le BB, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55:403-8.
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48-54.
- Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. En prensa 2006.
- Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol*. En prensa 2006.
- Ruiz del Árbol L, Martín de Argila C, Vázquez M, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure during hemorrhage from esophageal varices. *Hepatology*. 1992;16:147.
- Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1998;27:15-9.
- Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B, Llach J, García-Pagán JC, Rodes J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2000;31:1061-7.
- Perello A, Escorsell A, Bru C, Gilibert R, Moitinho E, García-Pagán JC, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1999;30:1393-97.
- García-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.
- Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1980;78:92-9.
- Viallet A, Marleau D, Huet M, Martin F, Farley A, Villeneuve JP, et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology*. 1975;69:1297-300.
- Groszmann RJ, García-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.
- Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology*. 1996;111:701-9.
- Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32:930-4.
- Turnes J, García-Pagán JC, Abraldes JG, Hernández-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.
- Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E, Widding A, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1988;6:350-8.
- Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology*. 1992;102:973-9.
- Zimmerer J, Haubitz I, Mainos D, Hadass H, Tittor W. Survival in alcoholic liver cirrhosis: prognostic value of portal pressure, size of esophageal varices and biochemical data. Comparison with Child classification. *Z Gastroenterol*. 1996;34:421-7.
- Urban D, Muls V, Makhoul E, Jeghers O, Thys O, Ham HR. Prognostic significance of hepatic venous pressure gradient in medically treated alcoholic cirrhosis: comparison to aminopyrine breath test. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:856-9.
- Dittrich S, De Mattos AA, Becker M, Goncaves DM, Cheinquer H. Role of hepatic hemodynamic study in the evaluation of patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2052-6.
- Vinel JP, Cassigneul J, Levade M, Voigt JJ, Pascal JP. Assessment of short-term prognosis after variceal bleeding in patients with alcoholic cirrhosis by early measurement of portohepatic gradient. *Hepatology*. 1986;6:116-7.
- Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector WG Jr. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology*. 1991;100:1403-10.
- Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, García-Pagán JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117:626-31.
- Villanueva C, Ortiz J, Minana J, Soriano G, Sabat M, Boadas J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2001;121:110-17.
- Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz del Árbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez 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.
- Abraldes JG, Aracil C, Catalina MV, Monescillo A, Banares R, Villanueva C, et al. Value of HVPG predicting 5-day treatment failure in acute variceal bleeding. Comparison with clinical variables. *J Hepatol*. 2006;44 Suppl 2:12A.
- Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346:1056-9.
- Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2001;345:647-55.
- Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, García-Pagán JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:902-8.

37. Villanueva C, López-Balaguer JM, Aracil C, Kollé L, González 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.
38. Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, Soriano G, Sáinz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med.* 1996;334:1624-9.
39. Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sánchez 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.
40. D'Amico G, García-Pagán JC, Luca A, Bosch J. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review. *Gastroenterology.* En prensa 2006.
41. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996;111:1018-22.
42. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.
43. Burroughs AK, Groszmann R, Bosch J, Grace N, García-Tsao G, Patch D, et al. Assessment of therapeutic benefit of antiviral therapy in chronic hepatitis C: is hepatic venous pressure gradient a better end point? *Gut.* 2002;50:425-7.
44. Blasco A, Forns X, Carrion JA, García-Pagán JC, Gilibert 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.
45. Rincón D, Ripoll C, Iacono OL, Salcedo M, Catalina MV, Álvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol.* En prensa 2006.