



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



MALATTIE CRONICHE

Emodinamica epatica: dalla sfera della ricerca alla pratica clinica?

The study of hepatic hemodynamics: research activity or clinical tool?

Claudio Puoti^{a,*}, Lia Bellis^b

^a SC Medicina Interna Epatologica, Ospedale di Marino, Roma, ASL RM H

^b Servizio di Emodinamica Epatica, Ospedale di Marino, Roma, ASL RM H

Ricevuto il 15 agosto 2008; accettato il 7 ottobre 2009
disponibile online il 6 luglio 2010

KEYWORDS

Cirrhosis;
Hepatic hemodynamics;
Hepatic venous pressure
gradient;
Portal Hypertension;
Varices.

Summary Portal hypertension is a progressive complication of cirrhosis. Therefore, the management of a patient with cirrhosis and gastrointestinal bleeding depends largely on the stage of the portal hypertension. The patient may be in the pre-variceal stage or present with acute variceal bleeding, in which case the objectives are to control the current hemorrhage and prevent recurrence. In clinical practice, the severity of portal hypertension can be estimated, reliably and safely, by transjugular measurement of the hepatic venous pressure gradient (HVPG). After a brief review of the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis, the authors describe the technique used to measure transjugular HVPG, its prognostic value in patients with cirrhosis, the pros and cons of including this procedure in routine work-ups of these patients, and its potential roles in monitoring responses to treatment and in the preoperative assessment of cirrhotic patients undergoing hepatic resection.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

L'ipertensione portale (IP) è la principale complicazione della cirrosi epatica e la sua comparsa peggiora significativamente la prognosi della malattia [1]. Se, infatti, il rischio annuo di morte è dell'1% circa in pazienti senza varici e senza ascite, esso sale al 3,4% in pazienti con varici ma senza ascite, al 20% in pazienti con varici e ascite e addirittura al 50% in pazienti ascitici che abbiano sanguinato [1]. Una volta

comparsa l'IP, il rischio di sviluppare varici gastroesofagee, emorragia digestiva superiore, ascite, peritonite batterica spontanea, sindrome epatorenale ed encefalopatia epatica diventa elevato [2].

La diagnosi di IP viene posta, nella pratica, in base a criteri clinici (splenomegalia, ascite, spider naevi ecc.), biochimici (piastrinopenia, leucopenia, ipergammaglobulinemia, rapporto AST/ALT ecc.), endoscopici (varici esofagee, gastropatia ipertensiva portale) ed ecografici (ectasia del sistema

* Corrispondeza: SC Medicina Interna Epatologica, Ospedale di Marino, v.le XXIV Maggio - 00047 Marino, Roma.
E-mail: puoti@epatologia.org (C. Puoti).

portale, ridotta elasticità respiratoria, riduzione della velocità del flusso portale, inversione di flusso ecc.). Tuttavia, nessuna di queste valutazioni e metodiche è in grado di quantificare in maniera esatta e riproducibile l'entità dell'IP, che può essere misurata solo in maniera invasiva [3].

La misurazione dell'IP può essere effettuata in modo *diretto*, tramite puntura della vena porta, o *indiretto*, mediante determinazione per via transgiugulare o transfemorale del cosiddetto "gradiente porto-epatico" (*Hepatic Venous Pressure Gradient*, HVPG). La prima metodica è caduta in disuso, o comunque viene applicata sempre più di rado a causa dei rilevanti rischi e del fatto che la misurazione viene inficiata in caso di ascite, che determina un aumento dei valori rilevati; oggi, pertanto, la misurazione della pressione portale si identifica nella maggior parte dei Centri con la determinazione dell'HVPG (emodinamica epatica).

Fisiopatologia dell'ipertensione portale

Il gradiente porto-epatico (HVPG) rappresenta la differenza fra la pressione portale e la pressione delle vene sovraepatiche/cava inferiore, e riflette la pressione di perfusione epatica [4–7]. Contrariamente a quanto in genere ritenuto, nei pazienti cirrotici la pressione portale aumenta non soltanto a causa delle alterazioni della microarchitettura epatica, ma anche in conseguenza dell'aumento delle resistenze vascolari intraepatiche e del flusso portale.

Come ogni flusso, anche il flusso portale viene definito dalla legge di Ohm ($P = Q \times R$), dove P è il gradiente di pressione portale, Q il flusso portale e R le resistenze vascolari [2]. Le resistenze vascolari sono dovute a:

- sovvertimento dell'architettura epatica, con distorsione delle strutture vascolari a causa della fibrosi, della cicatrizzazione, dei noduli rigenerativi, della microtrombosi (cosiddetta *componente meccanica o fissa*, in quanto non modificabile con la terapia farmacologica);
- alterazioni funzionali della microcircolazione (contrazione attiva dei miofibroblasti, delle cellule stellate attivate, delle venule portalì; cosiddetta *componente dinamica*, modificabile farmacologicamente).

La componente fissa rappresenta circa il 70% delle resistenze che si oppongono al flusso portale, mentre la componente dinamica costituisce il rimanente 30%, ed è su quest'ultima quota che si tenta di agire con la terapia farmacologica dell'IP (per esempio, tramite la somministrazione di beta-bloccanti non cardioselettivi).

La microcircolazione intraepatica viene a essere profondamente modificata a seguito della contrazione delle cellule sinusoidali ed extrasinusoidali; tale contrazione è secondaria a un eccesso, a livello intraepatico, dei vasocostrittori (endotelina, angiotensina II, vasopressina, trombossano A2, leucotrieni ecc.) rispetto ai vasodilatatori (ossido nitrico – NO, prostaciline ecc.) [8–11].

A ciò si aggiunga che il flusso portale aumenta, a sua volta, a causa della accresciuta produzione di vasodilatatori, dell'aumentata attività della NO-sintetasi endoteliale (eNOS) e del conseguente aumentato rilascio di NO, della vasodilatazione sistemica e splancnica, della circolazione iperdinamica, dell'iposensibilità ai vasocostrittori. In altri termini, nella cirrosi epatica si viene a creare una situazione

paradossale, con ridotta disponibilità di NO a livello intraepatico (e conseguente vasocostrizione) ed eccessiva liberazione a livello splancnico, con conseguente vasodilatazione: questa situazione è stata ben definita come il "paradosso dell'ossido nitrico: troppo, ma non abbastanza" [8].

Come si misura l'HVPG?

La misurazione dell'HVPG può essere effettuata sia per via transgiugulare sia per via transfemorale. Presso il nostro Centro viene privilegiato il primo approccio.

In anestesia locale, si introduce un catetere a palloncino nella vena giugulare (in genere destra) e viene fatto progredire sino all'atrio destro; in questa fase si può quindi procedere alla misurazione delle pressioni nelle cavità cardiache destre e della pressione polmonare, determinazioni di particolare utilità per lo studio della miocardiopatia cirrotica e della sindrome epato e porto-polmonare.

Il catetere viene successivamente fatto avanzare sino alle vene sovraepatiche; in genere esso viene posizionato nella vena sovraepatica media, ove rimane per tutta la durata dello studio.

Gonfiando il palloncino con aria, il catetere forma in posizione occludente una colonna continua di fluido con il sangue nelle sovraepatiche, nei sinusoidi e nelle vene del distretto portale (*fig. 1*); si determina quindi, in questa posizione, la cosiddetta pressione occludente, o *Wedged Hepatic Venous Pressure* (WHVP), la quale coincide con la pressione portale (sinusoidale).

Il palloncino viene quindi sgonfiato e in posizione libera (con l'estremità flottante nella vena sovra epatica) si misura la pressione libera (*Free Hepatic Venous Pressure*, FHVP), che esprime la pressione della vena cava inferiore (*fig. 1*).

Sottraendo la FHVP dalla WHVP si ottiene infine il gradiente porto-epatico, o HVPG, che riflette accuratamente l'entità dell'IP nella maggior parte dei casi ($HVPG = WHVP - FHVP$).

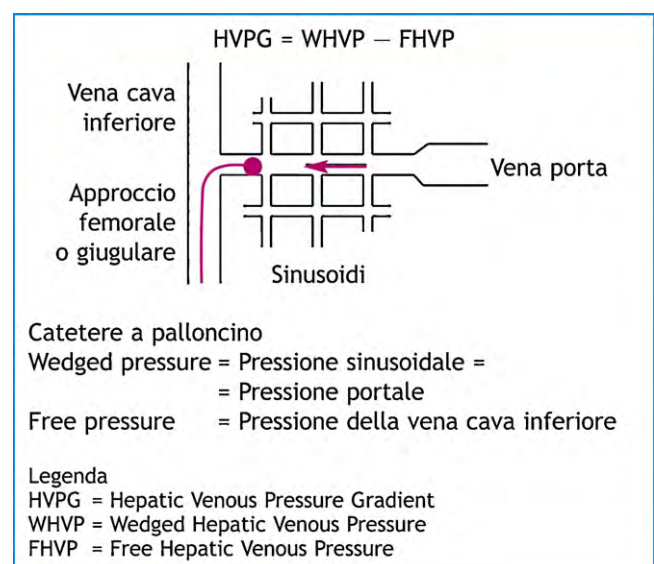


Figura 1 Rappresentazione schematica della misurazione dell'HVPG.

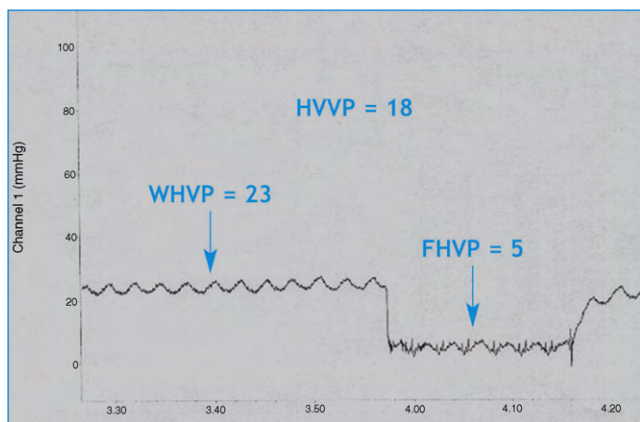


Figura 2 Registrazione dell'HVPG in un paziente cirrotico. Il tracciato evidenzia la pressione a catetere bloccato (WHVP), che in questo paziente è di 23 mmHg, e la pressione libera (FHVP), pari a 5 mmHg. L'HVPG è di 18 mmHg (23 mmHg – 5 mmHg). Pertanto questo paziente presenta un'ipertensione portale di grado elevato ed è a rischio di sanguinamento da varici esofagee.

Le pressioni vengono misurate tramite un trasduttore di pressione, trasmesse a un poligrafo e registrate su carta (fig. 2).

La determinazione dell'HVPG è una metodica sensibile, specifica e riproducibile [2–6]. È stata, inoltre, più volte dimostrata un'ottima correlazione fra la misurazione diretta e la determinazione dell'HVPG, sia nella cirrosi alcolica sia nella cirrosi virale [3,5,12,13].

La misurazione dell'HVPG andrebbe effettuata di routine nella pratica clinica?

L'IP è una sindrome clinica caratterizzata da un aumento patologico dell'HVPG con valori > 5 mmHg; si parla di IP clinicamente significativa (*Clinically Significant Portal Hypertension*, CSPH) quando l'HVPG supera valori di 10-12 mmHg, oltre i quali si possono verificare le complicanze dell'IP. Le varici sanguinano solo nei pazienti cirrotici con HVPG > 12 mmHg [2,3,7,11–14].

La determinazione dell'HVPG è una tecnica sicura e attendibile per misurare il grado di IP, con una bassa percentuale di complicanze. È possibile effettuare una sedazione cosciente con basse dosi di midazolam (0,02 mg/kg), senza modificare le pressioni epatiche, per aumentare la tolleranza del paziente soprattutto se sottoposto a ripetute misurazioni [14].

Non si può comunque negare che l'emodinamica epatica sia una tecnica invasiva e che richiede epatologi esperti, specifiche strumentazioni e dispositivi costosi [15]. Pertanto, a causa di queste difficoltà tecniche e metodologiche, la misurazione della pressione portale non è diffusa e viene effettuata solo in un limitato numero di Centri specialistici [1].

Nella pratica clinica l'emodinamica epatica ha diverse indicazioni:

- valutazione del rischio di emorragia da varici;
- valutazione della risposta emodinamica al trattamento farmacologico;

- significato prognostico (cirrosi e sanguinamento acuto da varici esofagee);
- valutazione preoperatoria dei pazienti cirrotici candidati a resezione epatica per epatocarcinoma.

HVPG ed emorragia da varici esofagee

Vi è unanime consenso sul fatto che i valori minimi di HVPG necessari affinché si sviluppino le varici esofagee in pazienti cirrotici siano intorno a cut-off di 10 o 12 mmHg [16–19]. Non va tuttavia dimenticato che esiste una consistente quota di pazienti con un gradiente > 12 mmHg che non presenta varici esofagee [1,2,4]. Non è ancora nota la correlazione tra sviluppo e crescita delle varici e i diversi valori di HVPG [1]. Un recente studio multicentrico ha rilevato che un valore di HVPG > 10 mmHg riveste un importante significato prognostico relativamente allo sviluppo di varici esofagee e di altre complicanze dell'IP [19].

Al momento della diagnosi di cirrosi le varici sono presenti nel 40% dei pazienti compensati e nel 60% dei pazienti con ascite [20–22]. Dopo la diagnosi iniziale di cirrosi l'incidenza annuale di sviluppo di varici è del 5% circa per anno [1]. Una volta sviluppatesi, le varici aumentano di dimensioni in una quota di pazienti compresa tra il 10 e il 15% per anno [1,2]. Il fattore che sembra maggiormente influenzare la crescita delle varici è la progressione della cirrosi [1,2,23]. Il rischio di sanguinamento è del 7% circa in 2 anni nei pazienti con varici piccole e aumenta sino al 30% nei pazienti con varici grandi [24].

L'HVPG è considerato un fattore predittivo indipendente di emorragia da varici. Come già sottolineato, diversi studi longitudinali hanno dimostrato che il valore soglia di HVPG necessario per il sanguinamento è di 12 mmHg [16]. Se l'HVPG scende a valori <12 mmHg, spontaneamente o a seguito di trattamento farmacologico, il rischio di emorragia da varici si annulla [25–28]. Attualmente questa riduzione dell'HVPG è accettata come obiettivo del trattamento dell'IP [1,2]. Inoltre, è stato dimostrato che il risanguinamento da varici è significativamente ridotto (6-10%) nei pazienti nei quali la terapia farmacologica si sia rivelata in grado di diminuire l'HVPG di almeno il 20% rispetto al valore basale, anche se questo rimane > 12 mmHg [18,28]. Nei pazienti nei quali, invece, non si ottiene la riduzione del gradiente di almeno il 20% rispetto alla misurazione basale, l'incidenza del sanguinamento è del 50-54% [29–31].

È stato dimostrato che i beta-bloccanti non selettivi (propranololo, nadololo) riducono significativamente (40-50%) l'incidenza del primo sanguinamento da varici esofagee (profilassi primaria), la mortalità in generale e quella correlata al sanguinamento [29,32,33]. I pazienti che abbiano presentato una riduzione dei livelli di HVPG < 12 mmHg o di almeno il 20% rispetto al basale ("good responders") hanno un rischio di sanguinamento nei 3 anni successivi molto più basso rispetto ai pazienti che non hanno ottenuto tale riduzione ("poor responders"; 7% vs 41%) [29,30]. Inoltre nei responder in profilassi secondaria è stato osservato un rischio minore delle altre complicazioni dell'IP (ascite, peritonite spontanea) e una migliore sopravvivenza, pertanto l'HVPG riveste un importante significato prognostico [31].

Infine, l'HVPG sembra avere un significato predittivo di mortalità e di rischio di risanguinamento precoce nei pazienti

con emorragia acuta da varici. Infatti, durante un sanguinamento acuto è stato osservato che il fallimento nel controllo dell'emorragia e il rischio di risanguinamento precoce erano minori nei pazienti che presentavano un HVPG < 20 mmHg rispetto ai soggetti con gradiente > 20 mmHg [33].

In conclusione si può affermare che tutti i pazienti con varici esofagee presentano valori di HVPG > 10 mmHg, ma al tempo stesso non tutti i pazienti cirrotici con valori di HVPG > 10 mmHg presentano varici. Analogamente non vi è emorragia da varici con valori di HVPG < 12 mmHg, ma non tutti i pazienti cirrotici con valori di HVPG > 12 mmHg presentano sanguinamento da varici.

Valutazione della risposta emodinamica alla terapia farmacologica

È ben noto che i beta-bloccanti non cardioselettivi rappresentano il trattamento di prima scelta nella prevenzione del primo sanguinamento e del risanguinamento da varici [1,2]. Il dosaggio deve essere strettamente individualizzato e i beta-bloccanti vanno aumentati gradualmente sino a raggiungere la dose massima tollerata e tale da ottenere una riduzione della frequenza cardiaca del 25% o fino a 55 bpm [1,24,34,35].

La riduzione della frequenza cardiaca è, comunque, considerata un obiettivo "surrogato", in quanto potrebbe non coincidere con la protezione dal sanguinamento da varici [34]. Infatti, è stato calcolato che solo in un terzo dei pazienti in trattamento con beta-bloccanti si raggiunge la risposta emodinamica protettiva (HVPG < 12 mmHg o riduzione del 20% dal basale) [2,3,28]. Pertanto, solo un terzo di questi pazienti può essere considerato *veramente trattato*. Tale condizione è definita "beta-blocco alla cieca" o *blind beta-blockade* [36]. In assenza della misurazione dell'HVPG non è quindi possibile discriminare un paziente responder da uno non responder al trattamento con beta-bloccante sulla sola base della riduzione della frequenza cardiaca. Infatti non è stata dimostrata una relazione tra riduzione della pressione portale e grado di beta-blocco valutato con la riduzione della frequenza cardiaca [37–39]. Ciò significa che pazienti tradizionalmente considerati "protetti" dal rischio di emorragia da varici in base alla soddisfacente riduzione della frequenza cardiaca sono invece in molti casi non responder al trattamento farmacologico, e pertanto esposti al rischio di emorragia o di risanguinamento.

Significato prognostico dell'HVPG nei pazienti con cirrosi

Il valore dell'HVPG può avere un significato prognostico. È stato dimostrato che diversi valori soglia di gradiente portotrapico sono predittori di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti cirrotici senza pregressi episodi di emorragia da varici [16,25]. Alcuni studi hanno riscontrato una sopravvivenza significativamente superiore nei pazienti che presentavano il gradiente al di sotto di un certo valore, seppur diverso da uno studio all'altro [16,22,25,29–39].

Di particolare interesse è un recente studio internazionale multicentrico [23] che ha tentato di definire il significato

dell'HVPG come criterio predittivo di scompenso epatico (definito come comparsa di ascite, di emorragia da varici esofagee e/o di encefalopatia epatica) in pazienti cirrotici compensati e con IP. I pazienti furono seguiti prospetticamente ogni 3 mesi per 52 mesi circa. Il 30% dei pazienti presentò scompenso: il 22% ascite, il 3% emorragia digestiva da rottura di varici e l'8% encefalopatia epatica. L'analisi multivariata identificò tre predittori di scompenso: l'HVPG, il *Model of End-stage Liver Disease* (MELD) e l'albuminemia. L'HVPG aveva, secondo gli autori, una capacità diagnostica superiore al MELD e alla classificazione di Child-Pugh. La principale conclusione di questo studio è che i pazienti cirrotici con HVPG < 10 mmHg avevano una probabilità del 90% di non presentare manifestazioni di scompenso a 4 anni.

Ancor più recentemente [38] è stato dimostrato che l'HVPG è in grado di predire la comparsa di epatocarcinoma (HCC) in pazienti cirrotici in un follow-up di circa 60 mesi. Infatti, i pazienti con HVPG > 10 mmHg presentavano un rischio di HCC circa 6 volte superiore rispetto ai soggetti con HVPG inferiore a questo cutoff. Un altro lavoro [39] ha infine evidenziato che i pazienti con HVPG > 10 mmHg avevano una mortalità superiore a quella di pazienti con gradiente < 10 mmHg.

Il valore predittivo dell'HVPG è stato identificato tra 12 e 21 mmHg.

La misurazione precoce dell'HVPG durante un'emorragia ha un significato prognostico negativo se l'HVPG è > 20 mmHg [33].

Valutazione preoperatoria dei pazienti cirrotici

La resezione chirurgica nei pazienti cirrotici presenta un'alta percentuale di mortalità e di complicanze [40]. La classificazione di Child-Pugh non è un sensibile predittore di sopravvivenza e di mortalità nei pazienti cirrotici sottoposti a intervento chirurgico, che nel postoperatorio possono presentare ascite, ittero o encefalopatia. Tale scompenso non è limitato all'immediato periodo postoperatorio, ma interessa anche il periodo successivo, ed è associato a ridotta sopravvivenza. È noto, infatti, che molti pazienti che presentano insufficienza epatica nel periodo postoperatorio (più del 50% dei pazienti in classe A di Child-Pugh) hanno un HVPG preoperatorio > 10 mmHg. Pertanto, la misurazione dell'HVPG permette di identificare i pazienti ad alto rischio di insufficienza epatica dopo intervento chirurgico. Se il paziente presenta varici, non è necessario effettuare la misurazione del gradiente in quanto in questi casi, per definizione, è > 10 mmHg [41].

Llovet et al. [42] hanno dimostrato che la sopravvivenza a 6 anni dopo resezione per HCC in pazienti cirrotici è del 74% in caso di HVPG < 10 mmHg, del 50% in caso di HVPG 10 ma con bilirubinemia totale normale, e appena del 24% nei pazienti con HVPG > 10 mmHg e bilirubinemia totale > 1 mg/dL. Altri autori hanno concluso che la pressione portale riflette fedelmente l'entità del danno parenchimale epatico. La conoscenza dell'HVPG è pertanto di grande importanza per poter porre o no l'indicazione alla terapia resettiva chirurgica nei pazienti cirrotici con HCC [43].

Conclusioni

La determinazione dell'HVPG è l'unico strumento a disposizione nella pratica clinica per misurare la pressione portale e valutarne la severità nei pazienti con cirrosi epatica. Nella prevenzione della recidiva emorragica da varici esofagee (profilassi secondaria), la misurazione dell'HVPG rappresenta il solo modo per valutare l'efficacia del trattamento farmacologico e predire il rischio di sanguinamento. L'HVPG riveste inoltre un rilevante significato prognostico, in quanto differenti valori di HVPG hanno un significato predittivo di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti cirrotici che non hanno mai presentato episodi di sanguinamento da rottura delle varici. Al tempo stesso, l'HVPG è un importante predittore del rischio di risanguinamento e di morte in corso di emorragia acuta [19]. Infine, la misurazione dell'HVPG aiuta a identificare i pazienti cirrotici ad alto rischio di complicanze nel postchirurgico.

In conclusione, nonostante la misurazione dell'HVPG sia una tecnica costosa e invasiva, essa costituisce l'unico metodo per valutare la severità dell'ipertensione portale. L'emodinamica epatica è una metodica sicura, precisa, riproducibile [19,44] a condizione che sia effettuata da epatologi con grande esperienza nella tecnica e in grado di interpretare correttamente i risultati delle misurazioni pressorie [37]. In caso contrario si corre il rischio che la determinazione del gradiente possa confondere, anziché migliorare, la gestione dei pazienti cirrotici [45,46].

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] 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(1):217–31.
- [2] Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S68–92.
- [3] Bellis L, Puoti C. Portal pressure measurement. *Coinfection* 2007;4:24–9.
- [4] Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28(3):868–80.
- [5] Bellis L, Castellacci R, Montagnese F, Festuccia F, Corvisieri P, Puoti C. Hepatic venous pressure gradient determination in patients with hepatitis C virus-related and alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(10):1085–9.
- [6] Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):141–56.
- [7] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(3):922–38.
- [8] Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35(2):478–91.
- [9] 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.
- [10] Groszmann RJ. Reassessing portal venous pressure measurements. *Gastroenterology* 1984;86(6):1611–4.
- [11] 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(5):1611–24.
- [12] Deplano A, Migaleddu V, Pischedda A, Garrucciu G, Gregu G, Multinu C, et al. Portohepatic gradient and portal hemodynamics in patients with cirrhosis due to hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 1999;44(1):155–62.
- [13] Perelló A, Escorsell A, Bru C, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30(6):1393–7.
- [14] Steinlauf AF, Garcia-Tsao G, Zakko MF, Dickey K, Gupta T, Groszmann RJ. Low-dose midazolam sedation: an option for patients undergoing serial hepatic venous pressure measurements. *Hepatology* 1999;29(4):1070–3.
- [15] Sanyal AJ. Hepatic venous pressure gradient: to measure or not to measure, that is the question. *Hepatology* 2000;32(5):1175–6.
- [16] Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99(5):1401–7.
- [17] Escorsell A, Bordas JM, Castañeda B, Llach J, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000;31(5):1061–7.
- [18] 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(3):701–9.
- [19] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al., Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2254–61.
- [20] Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33(2):333–8.
- [21] D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19(4):475–505.
- [22] Vinel JP, Cassigneul J, Louis A, Levade M, Pascal JP. Clinical and prognostic significance of portohepatic gradient in patients with cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet* 1982;155(3):347–52.
- [23] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al., Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(2):481–8.
- [24] de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43(1):167–76.
- [25] Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 1988;8(2):222–7.
- [26] García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114(10):869–73.
- [27] 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(25):1624–9.
- [28] Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés 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(8982):1056–9.
- [29] 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(3):506–12.
- [30] 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(5):930–4.
- [31] Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37(4):902–8.
- [32] González A, Augustin S, Pérez 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(4):806–12.
- [33] Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117(3):626–31.
- [34] García-Pagán JC, Escorsell A, Moitinho E, Bosch J. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;19(4):427–38.
- [35] Thalheimer U, Bosch J, Burroughs AK. How to prevent varices from bleeding: shades of grey. The case for nonselective beta blockers. *Gastroenterology* 2007;133(6):2029–36.
- [36] Zimmon DS, Manheimer F. Blind beta blockade. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):847–8.
- [37] Bosch J. A la carte or menu fixe: Improving pharmacologic therapy of portal hypertension. *Hepatology* 2002;36(6):1330–2.
- [38] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al., Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50(5):923–8.
- [39] Ripoll C, Bañares R, Rincón 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(4):793–801.
- [40] Izumi R, Shimizu K, Li T, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology* 1994;106(3):720–7.
- [41] 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(4):1018–22.
- [42] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329–38.
- [43] Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, Okudaira S, Kamohara Y, Eguchi S. Measurement of portal venous pressure is useful for selecting the optimal type of resection in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52(66):1828–31.
- [44] Burroughs AK, Groszmann R, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, 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(3):425–7.
- [45] Groszmann RJ. The hepatic venous pressure gradient: has the time arrived for its application in clinical practice? *Hepatology* 1996;24(3):739–41.
- [46] Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361(9361):952–4.