

ECOGRAFÍA: VALORACIÓN NO INVASIVA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA F4 POR HEPATITIS C TRAS TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

ULTRASOUND: NON INVASIVE ASSESMENT OF PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ADVANCED FIBROSIS F4 DUE TO HEPATITIS C AFTER TREATMENT WITH DIRECT ACTING ANTIVIRALS.

O. Moralejo Lozano, M. Maroto Castellanos

*Servicio Aparato Digestivo
Hospital Clínico San Carlos, Madrid*

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los pacientes con fibrosis hepática avanzada por hepatitis crónica por virus C reciben tratamiento con antivirales de acción directa; sin embargo, muchos de ellos siguen en riesgo de descompensación fundamentalmente a expensas de la hipertensión portal que sufren. Existen datos que reflejan un menor riesgo de descompensación en aquellos que logren respuesta viral sostenida (RVS), si bien son escasos y a corto plazo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con VHC y fibrosis F4 tratados en nuestro centro entre 2015 y 2017. Se comparan el diámetro de la vena porta (DVP), venas mesentérica superior y esplénica (DVMS, DVE), el diámetro bipolar del bazo (DBPB), y la presencia de ascitis antes y después del fin del tratamiento al primer, segundo y tercer año.

Resultados: Existe un descenso en la incidencia de esplenomegalia en un 21.2% en el primer año ($p = 0.023$), 28.2% al segundo ($p = 0.001$), y 30.8% al tercero ($p = 0.000$). Con respecto a la presencia de ascitis, de los 10 pacientes que la presentaban al iniciar el tratamiento, tan sólo 2 la presentaban al año (con otros 2 nuevos pacientes que no la presentaban previamente) si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p = 0.109$). Con respecto al DVP, DVMS, DVE no hay diferencias estadísticas.

Conclusiones: Se observa una mejoría en la esplenomegalia, lo que podría traducir una mejoría en el gradiente de presión venosa hepática (GPVH). Observamos por primera vez que este cambio se mantiene a largo plazo.

Palabras clave: ecografía, hipertensión portal, virus hepatitis C, antivirales acción directa.

TRABAJO ENVIADO: 28/02/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 24/04/2021

CORRESPONDENCIA:

Óscar Moralejo Lozano
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospitalario Universitario de Toledo.
Av. del Río Guadiana, s/n. - 45007 Toledo
oscardmoralejo@gmail.com

ABSTRACT

Introduction and aims: Patients with advanced hepatic fibrosis due to chronic hepatitis C virus receive treatment with direct-acting antivirals; however, many of them are still at risk of decompensation, mainly at the expense of portal hypertension. There are data that

reflect a lower risk of decompensation in those who achieve sustained viral response (SVR), although they are scarce and in the short term.

Material and method: Retrospective study of patients with HCV and F4 fibrosis treated in our center between 2015 and 2017. The diameter of the portal vein (PVD), the superior mesenteric and splenic veins (SMVD, SVD), the bipolar diameter of the spleen (BPSD), and the presence of ascites is compared before and after the end of treatment at the first, second and third year.

Results: There is a decrease in the incidence of splenomegaly after treatment so that those with enlarged BPSD at the start of treatment normalized it by 21.2% in the first year ($p = 0.023$), 28.2% in the second ($p = 0.001$), and 30.8% in the third ($p = 0.000$). For ascites, among the 10 patients who presented it at the beginning of treatment, only 2 presented it after one year (with 2 new patients who did not present it before). No statistical differences were appreciated on PVD, SMVD or SVD.

Conclusions: An improvement in splenomegaly is observed. This could translate an improvement in the hepatic venous pressure gradient (GPVH). We observed for the first time that this change is maintained in the long term.

Keywords: ultrasound, portal hypertension, hepatitis C virus, direct acting antivirals.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) es causa de hepatitis crónica, cirrosis, y carcinoma hepatocelular^{1,2,3,4}. Hasta la aparición de los antivirales de acción directa (AAD), el tratamiento estaba basado en el uso de interferón (IFN): una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) modesta (20-60%) y sus frecuentes efectos adversos limitaba su aplicabilidad en los pacientes con cirrosis^{5,6}. La aparición en los últimos años de los AAD ha revolucionado el manejo de estos pacientes: pocos efectos adversos, buena tolerancia, y una elevada eficacia con tasas de RVS superiores al 90%⁷.

Los AAD han demostrado un descenso en la mortalidad global en los pacientes en estadio cirrótico⁷. No obstante, el alcance del beneficio clínico en estos pacientes aún se está conociendo, existe heterogeneidad en la literatura publicada con respecto al riesgo de descompensación^{2,7,8,9}.

La hipertensión portal (HP) es la base fisiopatológica de gran parte de las complicaciones clínicas que presentan estos pacientes. En el pasado, la terapia basada en IFN ha demostrado mejoría en el grado de fibrosis hepática: varios estudios con biopsias antes y después del tratamiento muestran regresión de la misma^{10,11,12,13}, así como de la hipertensión portal valorada tanto mediante gradiente de presión venosa hepática GPVH¹³ como mediante marcadores indirectos como el diámetro bipolar del bazo (DPBB)¹⁴. No obstante, dicha mejoría parecía ser escasa y limitada: por ejemplo, alcanzar RVS se relacionó con menor incidencia de varices esofágicas (VVEE)¹⁵, pero no con mejoría en aquellos que ya las presentaban¹⁶ ni al riesgo de descompensación hepática⁴.

El uso de AAD ha demostrado reducir el GPVH; sin embargo, en aquellos con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS, ≥ 10 mmHg) antes del tratamiento, la mejoría es discreta con persistencia de HPCS en torno al 78% de los pacientes¹⁷ a pesar de una reducción relativa clínicamente relevante ($>10\%$) respecto a cifras basales en el 62-63% de los pacientes^{17,18,19}. Es decir, la mayoría de los pacientes con HPCS antes del tratamiento aún podrían presentar complicaciones derivadas de la HP.

La medición del GPVH es el gold-standard en la valoración de la HTP; no obstante, es una técnica invasiva no libre de complicaciones. Por ello tiene interés el uso de técnicas no invasivas, simples, objetivas, reproducibles y precisas, entre las que se encuentran los marcadores serológicos, la ecografía, la elastografía, o la combinación de varios de ellos²⁰.

La ecografía abdominal es una técnica barata, inocua, y ampliamente disponible que permite hacer una valoración no invasiva de la hipertensión portal. Por un lado, nos permite valorar el tamaño hepático, su superficie, o la heterogeneidad del parénquima^{20,21}, datos que nos hablan de cirrosis. Con respecto de los signos de HP, la presencia de colaterales portosistémicas tales como la repermeabilización de la vena paraumbilical, la dilatación de la vena coronaria o las colaterales esplenorrenales son signos con una especificidad de prácticamente del 100% pero son poco sensibles^{20,22,23}. Por el contrario, el diámetro bipolar del bazo (DBPB) aumentado (≥ 120 mm) es un signo sensible, que además guarda buena correlación con la existencia de varices esofágicas (VVEE)^{24,25}. Otros parámetros ecográficos de hipertensión portal tanto en modo B como mediante el uso de Dópler descritos son: la dilatación de la vena porta (DVP) ≥ 13 mm que además es predictor de la presencia de VVEE^{24,25,26,27,28}, la reversión del flujo por-

tal (hepatófugo), una velocidad portal disminuida, un índice de congestión venosa portal elevado, la dilatación de las venas mesentérica superior (DVMS) y esplénica (DVE)^{26, 27}, el índice de resistencia aumentado de la arteria hepática y esplénica, o un índice de pulsatilidad de la arteria mesentérica superior reducido^{21, 25}.

El objetivo del presente estudio es valorar mediante ecografía abdominal, como técnica no invasiva y ampliamente disponible que es, si se producen cambios en los datos de hipertensión portal en pacientes cirróticos por hepatitis C tras tratamiento eficaz con AAD.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes con hepatitis crónica por virus C en estadio F4 determinado por FibroScan (FibroScan 502, Echosens, Paris, Francia) que alcanzaron RVS tras tratamiento con AAD, tratados en el Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos (Madrid) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y 31 de diciembre de 2017, realizando la recogida de datos entre enero y marzo de 2019. Criterios de exclusión fueron no disponer de ecografía en los 12 meses previos al tratamiento, no tener ecografía tras AAD, la trombosis portal, y la introducción de betabloqueantes a lo largo del seguimiento del estudio. Aquellos pacientes que no respondieron al uso de un primer esquema de AAD y fueron tratados con otro diferente alcanzando RVS fueron incluidos en el estudio siempre y cuando fuesen tratados en el periodo entre 2015 y 2017; en estos, se considera como ecografía previa al tratamiento aquella que se realiza en los 12 meses anteriores al inicio del esquema terapéutico eficaz. De los 288 pacientes con criterios de inclusión, 102 fueron excluidos, ver **Figura 1**.

Se realizó determinación de carga viral de VHC antes y después de tratamiento en las semanas 12 y 24 (Abbott RealTime HCV polymerase chain reaction assays, límite detección <50 IU/mL).

Todos los pacientes recibieron terapia libre de interferón con AAD, asociados o no ribavirina, de acuerdo a los fármacos disponibles en cada momento y las guías de práctica clínica^{29, 30}.

Los pacientes cirróticos se someten de forma rutinaria a ecografía semestral (cribado carcinoma hepatocelular [CHC]). Son estas ecografías las que se revisan de forma retrospectiva para el presente estudio, realizadas con sonda convex a 3.5 MHz de frecuencia

empleando el ecógrafo Aplio 300 (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japón), con el paciente en ayunas, en decúbito supino con los brazos en abducción. En el estudio ecográfico rutinario en modo B se describen de forma constante una serie de parámetros indirectos de HP como el diámetro de la vena porta (DVP), el diámetro de las venas mesentérica superior (DVMS) y esplénica (DVE), así como el diámetro bipolar del bazo (DBPB) o la presencia de ascitis. Otros datos de HP, mencionados previamente, no se suelen recoger de forma rutinaria en los informes, por lo que no se valoran en este estudio

Una vez recogidos los datos se procede a su análisis estadístico. Se procede a comparar los resultados de las variables determinadas al primer, segundo y tercer año respecto de la medición inicial (DVP, DVMS, DVE, DBPB, y ascitis). Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y porcentaje, y las cuantitativas como mediana. Se emplea test de McNemar (datos apareados) para variables cualitativas y t-Student (datos apareados) para las cuantitativas, tras comprobar normalidad con Chapiro Wilk. Se considera significativo $p < 0,05$. Los datos fueron analizados mediante SPSS 25. El estudio se realiza de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y el manuscrito se ha preparado de acuerdo con la lista de comprobación STROBE.



AAD: Antivirales de Acción Directa,
RVS12: Respuesta virusa Sostenida a las 12 semanas,
TC: Tomografía Computerizada,
VHC: Virus Hepatitis C

Figura 1. Muestra del estudio tras aplicar criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS

Las características de la muestra del estudio se recogen en la **Tabla 1**. Todos los pacientes contaban con una ecografía abdominal en los 12 meses previos al inicio del tratamiento; sin embargo, no todos tenían ecografía de seguimiento al primer, segundo o tercer año; 185 (99.46%) contaba con ecografía al año, 164 (88.17%) a los 2 años, y 111 (59.68%) al tercero.

Diámetro Vena Porta (DVP)

Con respecto al DVP, de aquellos con un diámetro patológico (≥ 13 mm) antes de AAD, un 38.8% lo han normalizado al primer año, un 44.4% al segundo, y un 37.5% al tercero; frente a aquellos que presentan un DVP normal (<13 mm) antes de AAD y pasan a presentar dilatación portal al primer año (13.8%), al segundo (12.4%) o al tercer año (14.3%). Atendiendo a estos porcentajes, parece ser mayor el número de pacientes que progresan a mejoría que aquellos que empeoran; sin embargo, en ninguno de los casos se alcanza significación estadística.

En aquellos con un diámetro considerado patológico, éste se registra como variable continua cuantificándose en milímetros. El DVP, en caso de ser patológico, pretratamiento es 14.31 ± 1.17 , en la ecografía al primer año 14.14 ± 0.91 , al segundo año 14.21 ± 1.21 , y al tercero 14.22 ± 1.10 ; no alcanzando diferencias estadísticamente significativas.

Diámetros Vena Mesentérica Superior o Esplénica (DVMS, DVE)

Al igual que con el DVP, parece apreciarse una mejoría del DVMS entre quienes presentaban una dilatación antes del tratamiento, de forma que el 47.8% pasan a presentar un calibre considerado normal al primer año ($p=1.000$), un 47.4% al segundo ($p=0.804$), y un 35.0% al tercero ($p=0.344$); frente al 7.7% de casos normales que progresan a diámetro patológico al primer año, 5.7% al segundo, y 3.7% al tercero. La misma falta de significación estadística se aprecia en este caso.

Esplenomegalia (DBPB)

La esplenomegalia presente antes de tratamiento pasa a normalizarse en el 21.2% de los pacientes en el primer año, 28.2% al segundo, y 30.8% al tercero. Por

Tabla 1. Características demográficas y epidemiológicas de la población incluida en el estudio.

EDAD	Mediana, Rango	65, 57.75-73.15
GÉNERO	Varón (%)	51,6%
BETABLOQUEANTE		23,7%
ETIOLOGÍA	VHC	92,5%
	VHC + Alcohol	5,4%
	VHC + EHGNA	1,6%
	VHC + VHB	0,5%
GENOTIPO	1a	21,0%
	1b	65,6%
	3	4,8%
	4	5,9%
	Otros (2, 1+2, 5, indeterminado)	2,6%
CARCINOMA HEPATOCELULAR		1,6%
CHILD-PUGH	A5	87,1%
	A6	8,6%
	B	3,8%
	C	0,5%
ANTIVIRAL ACCIÓN DIRECTA	Sofosbuvir+Ledipasvir 12sem	16,6%
	Sofosbuvir+Ledipasvir 24sem	32,8%
	Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12sem	11,8%
	Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 24sem	3,8%
	Simeprevir+Sofosbuvir 12sem	1,1%
	Simeprevir+Sofosbuvir 24sem	2,2%
	Sofosbuvir+Simeprevir+RBV 12sem	1,1%
	Sofosbuvir+Simeprevir+RBV 24sem	0,5%
	(Ombitasvir+Paritaprevir/R)+Dasabuvir+RBV 12sem	11,8%
	(Ombitasvir+Paritaprevir/R)+Dasabuvir+RBV 24sem	2,2%
	(Ombitasvir+Paritaprevir/R)+Dasabuvir 12sem	7,0%
	(Ombitasvir+Paritaprevir/R)+Dasabuvir 24sem	0,5%
	(Ombitasvir+Paritaprevir/R)+RBV 12sem	1,1%
	(Ombitasvir+Paritaprevir/R)+RBV 24sem	0,5%
	Daclatasvir+Sofosbuvir 24sem	0,5%
	Daclatasvir+Sofosbuvir+RBV 12sem	0,5%
	Daclatasvir+Sofosbuvir+RBV 24sem	2,2%
(Ombitasvir+Paritaprevir/R)+Sofosbuvir+RBV 24sem	0,5%	
Simeprevir+Daclatasvir 12sem	0,5%	
Simeprevir+Daclatasvir 24sem	0,5%	
Sofosbuvir+RBV 24sem	1,1%	
Sofosbuvir+PegInterferon+RBV 12sem	0,5%	
Elbasvir+Grazoprevir 12sem	1,6%	
ECOGRAFÍA (% pacientes con ecografía en cada estadio)	PRE-TRATAMIENTO	100%
	DESPUÉS DEL 1 ^{er} AÑO	99,46%
	DESPUÉS DEL 2 ^{do} AÑO	88,17%
	DESPUÉS DEL 3 ^{er} AÑO	59,68%

EHGNA: Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, R: Ritonavir, RBV: Ribavirina, sem: semanas, VHC: Virus Hepatitis C, VHB: Virus Hepatitis B.

el contrario, sólo un 6.2% de los bazo considerados normales antes del tratamiento progresan a patológicos al primer año, un 4.8% al segundo, y un 6.7% al tercero. Estas diferencias sí son estadísticamente significativas: $p=0.023$ (primer año), 0.001 (segundo año), y 0.000 (tercer año).

De nuevo, entre aquellos con DBPB patológico se observa un descenso estadísticamente significativo de 4.22 ($1.50-7.21$) mm al primer año ($p=0.006$), 5.57 ($2.80-8.55$) mm al segundo año ($p=0.000$), y 6.61 ($2.60-10.63$) mm al tercer año ($p=0.002$) (Figura 2). En todos los casos con una excelente correlación superior a 0.8 .

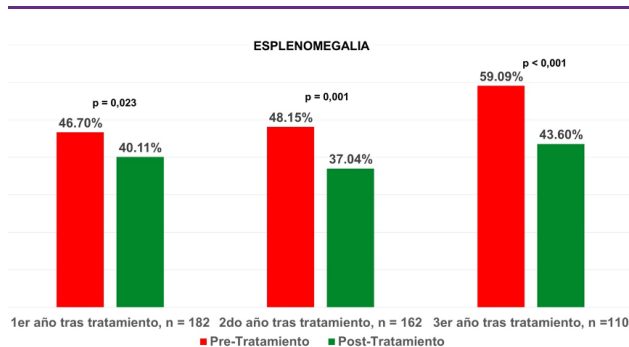


Figura 2. Evolución del DBPB.

Ascitis

Con respecto a la presencia de ascitis, de los 10 pacientes que la presentaban al iniciar el tratamiento, tan sólo 2 la presentaban al año (con otros 2 nuevos pacientes que no la presentaban previamente) si bien no se alcanzó la significación estadística ($p=0.109$). Al segundo año, sólo 1 paciente de los inicialmente descompensados seguía así, y ninguno al tercer año (con un total de 3 pacientes descompensados que no lo estaban al inicio del tratamiento tanto al segundo como al tercer año) ($p=0.227$, y 0.727 respectivamente).

DISCUSIÓN

El uso de AAD ha supuesto una revolución en el manejo de la infección por VHC permitiendo el tratamiento eficaz y sencillo en pacientes con cirrosis. Se ha demostrado que estos fármacos logran reducir el GPVH; no obstante, de aquellos con HPCS hasta el 78% permanecerán dentro de esta categoría a pesar de que se produzca una reducción en dicho GPVH ^{17, 18, 19}. Sin embargo, esta diferencia supone una mejoría en el pronóstico de un número no despreciable de pacientes: hasta un quinto de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático tratados durante la espera al

mismo mejoraron lo suficiente como para no requerir ser trasplantados ³². En esta búsqueda por tratar de determinar cuál es el beneficio clínico concreto para los pacientes con cirrosis establecida por VHC y qué papel juegan los AAD no sólo en la desaparición del virus, si no en el pronóstico clínico global paciente, es donde se enmarca nuestro estudio.

Todos los pacientes del estudio tenían ecografía antes del tratamiento, y todos tenían alguna ecografía posterior al mismo, pero no todos tenían ecografía al año, al segundo año y al tercer año como recogía nuestro estudio, de forma que a medida que nos alejábamos del momento de la RVS menos pacientes tenían seguimiento ecográfico lo cual puede influir en la pérdida progresiva de poder estadístico en las variables analizadas en el segundo y tercer año. A pesar de ello, el número de pacientes recogido en este estudio es bastante superior a estudios semejantes ³³.

Puede llamar la atención que apenas 3 pacientes presentasen CHC, esto se debe a que el seguimiento en este tipo de pacientes en nuestro centro se hace fundamentalmente mediante tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM), con uso esporádico de ecografía abdominal. Muchos de ellos presentan también trombosis asociadas, lo cual fue criterio de exclusión.

Con respecto a nuestros resultados, es la esplenomegalia (DBPB) el parámetro que más claramente mejora tras el tratamiento, de hecho, es el único que lo hace con significación estadística, en consonancia con los datos publicados por Gianinni et al ³³. Con respecto a la ascitis, cabe destacar la mejoría en las cifras pasando de presentarla un 5.37% de los pacientes (10 en total) al 2.19% (4 de 182), aproximadamente la mitad, si bien esto no alcanzó significación estadística.

Frente a dichos datos, los diámetros de las venas mesentérica superior (DVMS), esplénica (DVS), y especialmente el de la vena porta (DVP) apenas reducen su calibre en aquellos pacientes en los que persisten patológicamente dilatadas antes y después de tratamiento. No obstante, y de nuevo sin alcanzar significación estadística, hay un porcentaje de pacientes (superior al 30%) en que pasan de diámetros patológicos a normalización del calibre tras el tratamiento. En dichos casos no se hace comparación cuantitativa ya que en los informes ecográficos revisados rara vez se reporta el calibre portal en mm cuando es normal.

CONCLUSIONES

Existe una mejoría en los estimadores ecográficos indirectos de hipertensión portal en los pacientes con fibrosis avanzada F4 por hepatitis C con RVS tras AAD, en concreto en el DBPB. Estos datos ponen en valor el valor de la ecografía permitiendo valorar qué pacientes pueden haberse beneficiado más del tratamiento con AAD en términos de HP, y por tanto, permitiendo estimar qué pacientes son los que podrían mantener un mayor riesgo de presentar descompensación de su patología hepática. El presente estudio muestra que la mejoría se mantiene a largo plazo (3 años de seguimiento), lo que pudiera estar en relación con remodelado hepático y regresión de la fibrosis, y no sólo de una mejoría del componente necroinflamatorio, si bien son necesarios más estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:122-132. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.176
2. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, et al. for the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int*. 2018; 38: 2170-2177. DOI: 10.1111/liv.13878
3. Parrish NF, Feurer ID, Matsuoka LK, et al. The Changing Face of Liver Transplantation in the United States: The Effect of HCV Antiviral Eras on Transplantation Trends and Outcomes. *Transplant Direct*. 2019;5(3):e427. Published 2019 Feb 20. DOI:10.1097/TXD.0000000000000866
4. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, et al. Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology*. 2016;151:130-139.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.036
5. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593. DOI: 10.1001/jama.2012.144878
6. Simmons B, Saleem J, Heath K, et al. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis* 2015;61: 730-740. DOI: 10.1093/cid/civ396
7. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10179):1453-1464. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32111-1
8. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications [published correction appears in *Gastroenterology*. 2019 Feb 25;:]. *Gastroenterology*. 2017;152(1):142-156.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.09.009
9. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2017;66(3):485-493. DOI:10.1016/j.jhep.2016.10.017
10. Libânio D, Marinho RT. Impact of hepatitis C oral therapy in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2017;23(26):4669-4674. doi:10.3748/wjg.v23.i26.4669 DOI: 10.3748/wjg.v23.i26.4669
11. Shiffman ML, Sterling RK, Contos M, et al. Long term changes in liver histology following treatment of chronic hepatitis C virus. *Ann Hepatol*. 2014;13:340-349 DOI: 10.1016/S1665-2681(19)30840-3
12. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*. 2004;39:333-342. DOI: 10.1002/hep.20073
13. Roberts S, Gordon A, McLean C, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:932-937. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.022
14. van der Meer AJ, Maan R, Veldt BJ, et al. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1168-1176. DOI: 10.1111/jgh.13252
15. Petta S, Di Marco V, Bruno S, et al. Impact of virus eradication in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis: competing risks and multistate model. *Liver Int*. 2016;36:1765-1773. DOI: 10.1111/liv.13156
16. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther*. 2011;16:677-684. DOI: 10.3851/IMP1807
17. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVP and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017 Nov;153(5):1273-1283. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.016. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.016
18. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol*. 2016;65:692-699. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.027
19. Afdhal N, Everson GT, Calleja JL, et al. Effect of viral suppression on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C with cirrhosis and portal hypertension. *J Viral Hepat*. 2017;24:823-831. DOI: 10.1111/jvh.12706
20. Ravaioli F, Montagnani M, Lisotti A, et al. Noninvasive Assessment of Portal Hypertension in Advanced Chronic Liver Disease: An Update. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:4202091. Published 2018 Jun 7. DOI: 10.1155/2018/4202091
21. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):79-89. DOI:10.1093/gastro/gox012
22. Sarin SK, Lahoti S, Saxena P, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992 Dec;16(6):1343-9. DOI: 10.1002/hep.1840160607



23. Moztetzuma-Velázquez C, Abraides JG. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI. *Turk J Gastroenterol.* 2017 May;28(3):159-165. DOI: 10.5152/tjg.2017.16744
24. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013 Jan;144(1):102-111.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.001
25. Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension--part 1. *Ultraschall Med.* 2011;32(6):548-571. DOI:10.1055/s-0031-1281856
26. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):333-8. DOI: 10.1053/jhep.2001.21410
27. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346
28. Shastri M, Kulkarni S, Patell R, et al. Portal vein Doppler: a tool for non-invasive prediction of esophageal varices in cirrhosis. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(7):MC12–MC15. DOI : 10.7860/JCDR/2014/8571.4589
29. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025
30. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153-194. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
31. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol.* 2016;65:524-531. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.010
32. Ferrarese A, Germani G, Gambato M, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis decreased as indication to liver transplantation since the introduction of direct-acting antivirals: A single-center study. *World J Gastroenterol.* 2018;24(38):4403–4411. DOI: 10.3748/wjg.v24.i38.4403
33. Giannini EG, Crespi M, Demarzo M, et al. Improvement in hepatitis C virus patients with advanced, compensated liver disease after sustained virological response to direct acting antivirals. *Eur J Clin Invest.* 2019 Mar;49(3):e13056. DOI: 10.1111/eci.13056